

ODYSSEY Outcomes: Alirocumab reduce eventos cardiovasculares, y muerte por todas las causas después de síndrome coronario agudo

Patrice Wendling

12 de marzo de 2018

ORLANDO, USA. Un segundo estudio aleatorizado a gran escala ha demostrado que un inhibidor de PCSK9 reduce el colesterol LDL (c-LDL) y los eventos cardiovasculares, pero también proporciona la primera evidencia de que los fármacos costosos tienen una ventaja para la supervivencia, por lo menos cuando se administran a pacientes que tienen alto el colesterol —pese al tratamiento máximo con estatina—, después de un síndrome coronario agudo (SCA).

Tras una mediana de seguimiento de 2,8 años de casi 19.000 participantes en el estudio [ODYSSEY Outcomes](#), los pacientes que recibieron inyecciones bisemanales de alirocumab, 75 o 150 mg cada tres semanas, tuvieron una reducción de 15% en el criterio principal de valoración consistente en tiempo transcurrido hasta la presentación inicial de muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular isquémico, u hospitalización por angina inestable, en comparación con los que recibieron placebo.

La tasa absoluta de eventos para la muerte por todas las causas fue de 3,5% en el grupo con alirocumab, y 4,1% en el grupo de control, diferencia que se tradujo en una reducción relativa de 15% (*hazard ratio* [HR]: 0,85; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,3 - 0,98; valor de *p* nominal = 0,026 con base en pruebas de jerarquía).

No hubo una tendencia en las tasas de muerte por causas cardiovasculares (CV) a favor del grupo que recibió alirocumab (2,5% frente a 2,9%; HR: 0,88; IC 95%: 0,74 - 1,05; *p* = 0,15 para el orden logarítmico), informó el codirector del estudio, Dr. Gabriel Steg, jefe de cardiología en el *Hôpital Bichat*, en París, Francia, durante una sesión sobre las últimas novedades en el congreso del [American College of Cardiology \(ACC\) de 2018](#).

Los análisis *post hoc* señalan que el principal beneficio ocurrió entre pacientes con síndrome coronario agudo, con un nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad inicial de un mínimo de 100 mg/dl, en el que las reducciones del riesgo relativo alcanzaron 24% para los eventos cardiovasculares (riesgo absoluto de 3,4%), y 29% para las muertes por todas las causas (riesgo absoluto de 1,7%).

Aunque estos son los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento, "el efecto de la mortalidad por todas las causas es el que influirá en la mayoría de pacientes, médicos, y cabe esperar, pagadores de seguros, y autoridades regulatorias, para proporcionar mayor acceso a estos fármacos, pues esta no es una mejora mínima en el tratamiento de estos pacientes", comentó el Dr. Steg a *Medscape*.

Señaló que una reducción de 15% en los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) se encuentra en el rango de lo que logra el ácido acetilsalicílico, por ejemplo, y que incluso las estatinas no han demostrado reducción de la mortalidad en el contexto subsiguiente al síndrome coronario agudo. El número necesario de pacientes a tratar para alirocumab durante el estudio fue de 64 para eventos cardiovasculares adversos mayores, y 163 para la mortalidad por todas las causas, y 29 y 60, respectivamente, entre el subgrupo con nivel de lipoproteínas de baja densidad, superior a 100 mg/100 mililitros.

En el congreso del *American College of Cardiology* de 2017 se informó una reducción de 15% del riesgo de eventos cardiovasculares en el [estudio FOURIER](#), utilizando una definición más suave de eventos cardiovasculares adversos mayores sin beneficio para la mortalidad a los 2,2 años, en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica estable, tratados con el inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), evolocumab. El número necesario de pacientes a tratar fue de 50 para 3 años.

"Considero muy tranquilizante que quienes cuestionaban si la inhibición de PCSK9 por algún motivo era diferente a lo logrado con las estatinas, y que no tendría un beneficio para los eventos mortales, ahora con un estudio que ha sido un poco más prolongado, comienzan a ver el surgimiento de esa señal", expresó a *Medscape* el investigador principal de FOURIER, Dr. Marc S. Sabatine, *Brigham and Women's Hospital*, Boston, Estados Unidos.

"En última instancia, necesitaremos estudios más prolongados, como el que estamos planeando realizar en ORION-4, con una duración de 4 a 5 años, y en ese contexto, creo que tendremos evidencia definitiva en torno a la mortalidad de origen cardiovascular. Pero considero que es una excelente pieza del rompecabezas, y debería alentar a las personas a pensar que esta clase debería funcionar justamente como las estatinas, por lo que respecta a beneficios clínicos".

El Dr. Sabatine señaló que si estos fármacos fueran más económicos, se utilizarían ampliamente, pero que se está dando infratratamiento a los pacientes en el entorno actual con más conciencia de los costos, y exhortó a los pagadores de seguros a proporcionar una vía de acceso fácil para pacientes con alto riesgo.

"Podemos argumentar acerca de determinados grupos, pero para las personas que tienen alto riesgo, aquellas cuyo colesterol LDL está muy arriba de 100, con enfermedad multivascular y múltiples infartos de miocardio, seguramente todos estamos de acuerdo en que necesitan tratarse ahora", puntualizó.

Ante el cuestionamiento de *Medscape* acerca de cómo se utilizarían estos dos fármacos en la práctica clínica cotidiana, indicó que, con base en la evidencia disponible hasta ahora, se debería utilizar evolocumab en pacientes ateroscleróticos estables con enfermedad cardiovascular, y alirocumab en el contexto del síndrome coronario agudo, hasta que se pueda confirmar un efecto de clase.

La presidenta del *American College of Cardiology*, Dra. Mary Norine Walsh, del *St. Vincent Medical Group*, Indianapolis, Estados Unidos, comentó que para pacientes con síndrome coronario agudo que no tienen una reducción de lípidos efectiva con las estatinas de gran intensidad, "este es un cambio de paradigma", pero también estuvo de acuerdo en que el problema para pacientes y médicos por igual, consiste en el difícil acceso a estos fármacos costosos.

"Uno de los mensajes más importantes radica en que más datos como este ayudarán cuando cardiólogos y expertos en lípidos consideren que este es el fármaco que se necesita; deberíamos tener más capacidad de convencimiento para lograr que las compañías de seguro paguen por ellos", señaló.

Variación en la reducción de lipoproteínas de baja densidad

Los investigadores de ODYSSEY Outcomes aleatorizaron a 18.924 individuos en 57 países, 4 semanas a 1 año después de haber presentado síndrome coronario agudo mientras recibían estatinas de máxima intensidad y tratamiento médico óptimo, para que recibieran alirocumab, 75 mg cada dos semanas, o placebo. La dosis de alirocumab se incrementó con enmascaramiento a 150 mg cada 2 semanas, en pacientes que no alcanzaron el objetivo de colesterol LDL de 25 a 50 mg/dl. 7,7% de los pacientes se cambió a placebo porque alcanzó un colesterol LDL por debajo de 15 mg/dl en dos determinaciones.

Su mediana de edad era de 58 años, la mediana de colesterol LDL era de 87 mg/dl en los dos grupos, y el colesterol no LDL era de 115. En total, 1955 pacientes experimentaron un criterio principal de valoración, y 726 fallecieron.

En el análisis durante el tratamiento, los valores de colesterol LDL a 4, 12, y 48 meses, fueron 93,3, 96,4, y 101,4 mg/dl en el grupo con placebo, y 37,6, 42,3, y 53,3 mg/dl en el grupo con alirocumab, una diferencia que se tradujo en reducciones de 62,7%, 61,0%, y 54,7%, respectivamente.

La Dra. Pamela Bowe Morris, de la *Medical University of South Carolina*, Charleston, Estados Unidos, panelista del congreso, observó que hubo una reducción muy sostenida en el colesterol LDL en el curso de FOURIER, y cuestionó si las diferencias en los protocolos, la tasa de suspensión del tratamiento con alirocumab de 8%, o la incidencia de 5% de anticuerpos neutralizantes con alirocumab, podrían explicar por qué "estamos observando en ODYSSEY una variación en el curso del tiempo, y una variación descendente muy sustancial en la reducción de colesterol LDL".

El Dr. Steg manifestó que el ajuste descendente y la suspensión prematura de alirocumab tuvieron una influencia, aunque la incidencia de anticuerpos neutralizantes fue extremadamente baja en el estudio. El número absoluto fue de 42 en un grupo, y de 9 en el otro, y según se demostró en estudios previos, la presentación de anticuerpos neutralizantes no tuvo ningún efecto en la eficacia sobre las lipoproteínas de baja densidad.

Entre los componentes del criterio principal de valoración de eficacia, alirocumab se asoció a tasas significativamente más bajas de infarto de miocardio no mortal (6,6% frente a 7,6%; HR: 0,86%; IC 95%: 0,77 - 0,96), accidente cerebrovascular isquémico (1,2% frente a 1,6%; HR: 0,73; IC 95%: 0,57 - 0,93), y angina inestable (0,4% frente a 0,6%; HR: 0,61; IC 95%: 0,41 - 0,92).

La tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores en general fue de 9,5% con alirocumab frente a 11,1% con placebo (HR: 0,85; IC 95%: 0,78 - 0,93; $p = 0,0003$ para el orden logarítmico).

En un comentario a *Medscape*, el Dr. Dmitriy Feldman, del *New York Presbyterian Hospital Weill Cornell Medical Center*, en la ciudad de Nueva York, Estados Unidos, señaló: "La magnitud de la reducción en los criterios principal y secundario de valoración dan la seguridad de que esta clase de fármacos es eficaz en pacientes con síndrome coronario agudo".

Asimismo, destacó que el porcentaje de pacientes que no logran reducción satisfactoria en los lípidos al cabo de unos meses después de síndrome coronario agudo es importante, y que para estos pacientes "sería muy conveniente considerar alirocumab".

Durante el periodo del estudio, el único indicio de efectos adversos fue el mayor número de reacciones en el sitio de inyección local en el grupo con alirocumab frente al grupo con placebo (3,8% frente a 2,1%). El Dr. Steg indicó que, en todo caso, las tasas de eventos tuvieron una tendencia a disminuir en el grupo con alirocumab para el accidente cerebrovascular hemorrágico (9 frente a 16 eventos), la diabetes de inicio reciente (648 frente a 676 eventos), y los trastornos neurocognitivos (143 frente a 167 eventos). Los problemas neurocognitivos fueron un [problema planteado](#) por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos en marzo de 2014, cuando el organismo pidió a *Regeneron* y *Sanofi* la monitorización de este posible problema en sus estudios clínicos.

El co-presidente de la sesión, Dr. Valentin Fuster, de *Mount Sinai School of Medicine*, ciudad de Nueva York, comentó que "este estudio va a modificar la práctica. Era una hipótesis que se ha cumplido".

Asimismo, indicó que las reducciones en los eventos cardiovasculares, y la mortalidad por todas las causas, no eran triviales, y que debido a los niveles de colesterol LDL alcanzados en el estudio, "el punto importante tal vez consiste en que consideremos que un nivel de colesterol LDL normal es demasiado alto hoy en día, y que debemos reducirlo cada vez más".

El estudio fue patrocinado por Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals. El Dr. Steg ha declarado recibir apoyos económicos para investigación de Bayer, Merck, Sanofi, y Servier, y honorarios por conferencias o tutoría de Amgen, AstraZeneca, Bayer/Janssen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Merck, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Regeneron, Sanofi, y Servier. La Dra. Walsh ha declarado ser ensayista para DECIDE-LVAD PCORI. La Dra. Morris ha declarado recibir honorarios por consultoría de parte de Amgen, AstraZeneca, y Sanofi Regeneron, y apoyos económicos para investigación de Amgen. Los Dres. Feldman y Fuster han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias

1. Stegg P, Szarek M, Bhatt D, Bittner V, y cols. Cardiovascular Outcomes with Alirocumab After Acute Coronary Syndrome: Results of the ODYSSEY Outcomes Trial. Presentado el 10 de marzo de 2018; Orlando, Estados Unidos. [Resumen](#)

© 2018 WebMD, LLC

Cualesquiera puntos de vista expresados antes son del propio autor y no necesariamente reflejan los puntos de vista de WebMd o Medscape.

Citar este artículo: ODYSSEY Outcomes: Alirocumab reduce eventos cardiovasculares, y muerte por todas las causas después de síndrome coronario agudo - *Medscape* - 12 de marzo de 2018.

This website uses cookies to deliver its services as described in our [Cookie Policy](#). By using this website, you agree to the use of cookies. [close](#)