

## Carta al Director

# Tratamiento con alirocumab en paciente en diálisis peritoneal con intolerancia a estatinas

## Treatment with alirocumab in a patient on peritoneal dialysis with statin intolerance

Sr. Director:

La intolerancia a las estatinas afecta a un 10-20% de los pacientes que inician tratamiento con estos fármacos<sup>1</sup>. La interrupción del fármaco se debe fundamentalmente a los efectos secundarios musculares asociados al mismo<sup>2</sup>.

En los últimos años, se han realizado estudios con anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9)<sup>3</sup>, demostrando ser eficaces a la hora de disminuir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y una alternativa segura para aquellos pacientes en los que el uso de estatinas está contraindicado.

Además, tanto en el ensayo ODYSSEY<sup>4</sup> (alirocumab) como en el FOURIER<sup>5</sup> (evolucumab) se puso de manifiesto una reducción del infarto no fatal, el ictus isquémico y la hospitalización por angina estable y una disminución del 15% de eventos cardiovasculares sin reducción de la mortalidad. Con todo ello, en septiembre de 2015, la comunidad europea autorizó el uso de alirocumab<sup>6</sup> como tratamiento hipolipemiante.

En estos dos ensayos, solamente se incluyeron pacientes con un filtrado glomerular (FG)  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y  $\geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. Además, en el estudio con alirocumab<sup>7</sup>, se realizó un análisis por subgrupos según su estadio de enfermedad renal crónica (ERC)<sup>8</sup>, observándose una reducción de cifras cLDL similar en ambos grupos, sin modificaciones en la progresión de la enfermedad renal y con buena tolerancia y seguridad del fármaco. En ninguno de los ensayos fueron incluidos pacientes en terapia renal sustitutiva<sup>8</sup>.

Presentamos el caso de un paciente de 58 años con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con 3 fármacos, entre ellos un antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético; diabetes mellitus tipo 2 insulinodependiente con afectación micro- y macrovascular; índice de masa corporal de 31,1 kg/m<sup>2</sup>; cardiopatía isquémico-valvular con afectación de la descendente anterior revascularizada y recambio valvular aórtico quirúrgico en 2012, fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada e isquemia crónica de miembros inferiores por estenosis femoro-poplítea.

El paciente presenta una ERC estadio 5D secundaria a nefropatía diabética, nunca biopsiada. Desde octubre de 2012 en diálisis peritoneal, actualmente en modalidad automática con día húmedo. Volumen total: 15L. En la analítica presenta un K<sub>tv</sub> 1,78 y un aclaramiento total semanal de 67,52. El paciente mantiene una diuresis residual de 700-1.000 mL/día.

Con respecto al tratamiento, en 2004 comenzó tratamiento con estatinas (pravastatina) a dosis de 20 mg/día; por mialgias y elevación de creatina cinasa (CK) se cambió a atorvastatina 20 mg/día presentando igualmente cifras de CK > 900 mg/dL, condicionando la suspensión del tratamiento. Posteriormente, se administraron otros fármacos como ezetimiba, fenofibratos, omacor, sin lograr objetivos de cLDL.

En noviembre de 2017 presentaba un colesterol total (CT) de 249 mg/dL, triglicéridos (TGC) 473 mg/dL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) 30 mg/dL y cifras de cLDL de 143 mg/dL, por lo que se planteó el tratamiento con iPCSK9 para lograr alcanzar niveles objetivo según su perfil cardiovascular (cLDL 70 mg/dL).

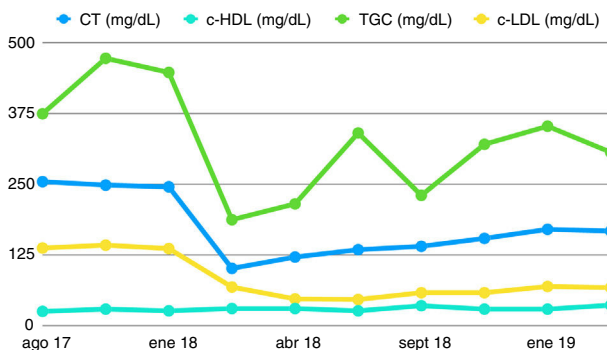
No existen estudios que analicen el uso de iPCSK9 en pacientes con ERC estadio 4-5 o en terapia renal sustitutiva, pero en la ficha técnica de alirocumab no está contraindicado el uso de este fármaco, por lo que tras pasar la aprobación del comité responsable, se decidió iniciar tratamiento a dosis de 75 mg cada 2 semanas, manteniendo el tratamiento con ezetimiba.

Desde el inicio del fármaco presentó mejoría en las cifras de CT, alcanzando desde el tercer mes de tratamiento niveles de cLDL objetivo que se mantienen hasta la actualidad, como observamos en la [tabla 1](#) y en la [figura 1](#) del perfil lipídico. Durante este tiempo, como efecto adverso solo se detectó un cuadro pseudogripal, con mialgias y calambres en las primeras administraciones del fármaco, sin clínica posterior ni reacciones adversas añadidas, manteniéndose el tratamiento.

En conclusión, en este paciente en diálisis peritoneal, el tratamiento con alirocumab ha demostrado ser útil y seguro en el descenso de cifras de cLDL, alcanzando los niveles objetivo para su perfil de riesgo cardiovascular y manteniéndose en estas cifras durante el tiempo de seguimiento, sin complicaciones asociadas.

**Tabla 1 – Perfil lipídico en paciente en DP bajo tratamiento con alirocumab**

	Inicio de tratamiento con alirocumab									
	Ago 17	Nov 17	Ene 18	Feb 18	Abr 18	Jun 18	Sept 18	Dic 18	Ene 19	Mar 19
CT (mg/dL)	255	249	246	102	122	135	141	155	171	168
c-HDL (mg/dL)	26	30	27	31	31	27	36	30	30	37
TGC (mg/dL)	375	473	448	188	216	341	231	321	353	307
c-LDL (mg/dL)	138	143	137	69	48	47	59	59	70	68

**Figura 1 – Evolución del perfil lipídico en paciente en DP bajo tratamiento con alirocumab.**

Este caso puede resultar especialmente interesante dado que no existen estudios registrados en la literatura donde se analice la utilización de ese fármaco en pacientes en terapia renal sustitutiva, principalmente porque estos pacientes no son incluidos en los ensayos clínicos<sup>9</sup>. Además, es destacable el hecho de que se mantenga la efectividad del tratamiento para alcanzar los objetivos cLDL sin aparición de efectos secundarios. Sería necesaria la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con enfermedad renal terminal, FG < 15 mL/min, para poder acumular una casuística mayor con un tiempo de seguimiento más prolongado y valorar si se reproducen los efectos beneficiosos en cuanto a morbimortalidad cardiovascular sin mayores efectos adversos<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Maningat P, Breslow JL. Needed: Pragmatic clinical trials for statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2011;365:2250–1, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1112023>.
- Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation*. 2019;139:e1144–210, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000626>.
- Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 - A journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2018;379:2161–2, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1813758>.
- Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168:682–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.028>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Ficha Técnica de Praluent® (alirocumab). [Internet] [consultado 10 Sep 2019]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf)
- Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:1397–408, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011>.
- Mafham M, Haynes R. PCSK9 inhibition: ready for prime time in CKD? *Kidney Int*. 2018;93:1267–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.030>.
- Del Vecchio L, Baragetti I, Locatelli F. New agents to reduce cholesterol levels: implications for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:213–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz013>.
- Shrestha P, van de Sluis B, Dullaart RPF, van den Born J. Novel aspects of PCSK9 and lipoprotein receptors in renal disease-related dyslipidemia. *Cell Signal*. 2019;55:53–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.12.001>.

Alba Rivas Oural\*, Elena Astudillo Cortés,  
Jose Joaquín Bande Fernández,  
María del Carmen Rodríguez Suárez  
y María del Carmen Díaz Corte

Departamento de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albarivasoural@gmail.com](mailto:albarivasoural@gmail.com) (A. Rivas Oural).

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.015>