

MIRADA CRÍTICA: ESTUDIO DE VIDA REAL CON INCLISIRÁN

Autor: Marcos García Aguado (Médico especialista en cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid)

Fecha de publicación: 26/02/2024

Patología: CI y factores de riesgo CV / Categoría: Mirada crítica

Tiempo de lectura: 4 minutos



*Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

La revista de lipidología clínica, [Journal of Clinical Lipidology](#), ha publicado un estudio sobre la experiencia clínica con **inclisirán**, presentado previamente en el congreso anual de la **Sociedad Europea de Cardiología 2023**.

Aunque el estudio presenta muchas limitaciones, hemos decidido realizar un post de opinión ante la controversia generada.

INCLISIRÁN

Es un ARN de interferencia pequeño que actúa bloqueando la síntesis de PCSK9, lo que conlleva a un aumento del reciclaje del receptor de c-LDL y, por tanto, a la eliminación del c-LDL circulante.

Este fármaco, del que ya hemos hablado en [CARPRIMARIA](#), es de uso hospitalario (*ya disponible en la farmacia hospitalaria de algunos centros hospitalarios*). Ha demostrado su potencia y seguridad, con reducciones > 50% de c-LDL en sangre.

Según un [subanálisis](#) reciente, el inclisirán reduciría la morbimortalidad cardiovascular, apoyando así la vigente teoría lipídica. Los resultados del estudio [ORION 4 y el VICTORION-2 Prevent](#), que valorarán la morbimortalidad cardiovascular como objetivo principal, se esperan para 2026 aproximadamente.

ESTUDIO DE VIDA REAL

El estudio al que hago referencia en este post se ha desarrollado en un solo centro de los Países Bajos. Se trata de un registro en práctica clínica real. Se incluyeron 65 pacientes, bien balanceado entre ambos sexos (*36 mujeres*), con una edad promedio de 63 años. Los pacientes se dividieron en dos grupos: el primero estaba formado por pacientes que recibieron **inclisirán** desde el inicio del registro (*45 pacientes*), y el segundo incluía pacientes con un switch de inhibidores PCSK-9 (***alirocumab y evolocumab***) a **inclisirán** (*20 pacientes*).

A los 3 meses, el primer grupo alcanzó una reducción del 38% (*mediana*) de c-LDL con **inclisirán**, llegando el 45% en aquellos que tenían estatinas como terapia coadyuvante. En el segundo grupo se observó un aumento de los niveles de c-LDL del 38% en comparación con el valor basal que tenían antes del cambio, es decir, cuando estaban con inhibidores de PCSK-9. En los dos grupos el **inclisirán** se comportó de forma segura, sin alteraciones hepáticas. Se reportó algún efecto adverso leve en las zonas de inyección.

Los responsables del estudio concluyeron que “el **inclisirán** en el entorno clínico mostró una menor reducción de los niveles de c-LDL en comparación con los ensayos clínicos pivotaes, pero similar seguridad”. También consideran que el **inclisirán** es menos potente que los inhibidores de PCSK-9, aunque algo más seguro.

¿BASÁNDONOS EN ESTE ESTUDIO, PODEMOS LLEGAR A LAS CONCLUSIONES DE SUS AUTORES?

Estamos ante un estudio de vida real, más relevantes para confirmar la seguridad de un fármaco que su eficacia. Cuando aparecen nuevas terapias, deseamos conocer su comportamiento en el mundo real, lo que muchas veces inicia un “competición” entre centros, generalmente estudios pequeños.

El estudio que evalúo en este post presenta varias limitaciones, parte de ellas descritas por sus autores. Lo primero, estamos ante un estudio generador de hipótesis, por tanto, se requieren estudios aleatorizados para su confirmación o descarte.

Describimos las limitaciones:

- Se trata de un registro prospectivo abierto, en un solo centro hospitalario. Los pacientes eran informados de las ventajas y desventajas de las dos terapias de inhibición de función de PCSK-9. Los pacientes tomaban la decisión del fármaco que les iba a ser administrado en base a la información suministrada por los profesionales sanitarios.
- El tamaño de la muestra es pequeño, con solo 65 participantes. Solo 20 pacientes se sometieron al switch.

- Los pacientes fueron evaluados a los 3 y 9 meses. Los resultados se comparaban con los datos basales. Ahora bien, el número de participantes a los 9 meses era menor: 17 pacientes menos en el primer grupo (38%), y 3 pacientes menos en el segundo grupo (18%). Por tanto, solo disponemos de datos completos en 45 pacientes.
- En el grupo de los pacientes que estaban sin tratamiento inhibidor del efecto del PCSK9 se incluyeron participantes previamente tratados con inhibidores de PCSK9 (**alirocumab/evolocumab**), a los que se les había suprimido el inhibidor \geq 3 meses antes de la inclusión. No se informa de los motivos de la supresión. Tampoco disponemos de los datos sobre los valores de c-LDL alcanzados con los inhibidores. ¿Falta de adherencia? ¿Intolerancia? ¿Falta de eficacia? Tampoco conocemos la reducción de c-LDL alcanzada con inclisirán en los pacientes que, antes de incluirse en el estudio, estaban con inhibidores PCSK9 (*población no estudiada en ensayos clínicos aleatorizados*).
- El 37% de los pacientes tomaban **estatinas**, el resto se catalogaron como intolerantes a **estatinas** (*aunque no sabemos exactamente qué tipo de intolerancia*). El 23% de los participantes tomaban **estatinas** de alta intensidad y el 100% **ezetimiba**. Debido a las fechas de desarrollo del estudio (2022-2023) no se incluyeron pacientes con **ácido bempedoico**. El bajo porcentaje de pacientes con estatinas es relevante e importante, puesto que impide comparar los datos de este estudio con los procedentes de los estudios “pivotaes” de **inclisirán** (*serie estudios ORION, que son los que sustentan la evidencia actual del inclisirán*), en los que más del 93% de los participantes recibían el inclisirán como coadyuvante de la estatina.
- Sorprenden los valores basales de c-LDL de los pacientes: 142 mg/dl, y 69 mg/dl en los pacientes con recibieron previamente inhibidores de PCSK-9. Estos valores estarían fuera de los objetivos recomendados para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, al menos según los criterios actuales de la **Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón**. Es cierto que el estudio utiliza unos objetivos menos exigentes.
- Estamos ante una sucesión de medicamentos, no una comparación directa. Por tanto, no se puede concluir que uno de los fármacos es mejor que otro. Además, no hay evidencia científica previa sobre el switch de un inhibidor de función de PCSK-9 a otro diferente.

CONCLUSIÓN

Progresivamente vamos conociendo nuevos datos de vida real con el fármaco **inclisirán**, que abren **hipótesis** sobre su eficacia mantenida en el tiempo y la variabilidad de respuesta. Estas hipótesis deberían estudiarse en ensayos específicamente diseñados para confirmarlas o descartarlas. Actualmente no tenemos datos de calidad suficiente para cuestionar los resultados de los estudios de la serie **ORION**. Tampoco disponemos de ningún estudio comparativo directo entre inhibidores de PCSK-9 y el **inclisirán**.

Necesitamos más evidencia de calidad e interpretaciones de los resultados de los estudios siguiendo las reglas de la estadística.

El estudio analizado en este post no es el único publicado sobre el **inclisirán** en vida real. Hay otros registros publicados, pero todos con pequeños tamaños muestrales. El [estudio de Padam et al, de Reino Unido](#), con 80 pacientes incluidos, unicentro, analizó los valores de c-LDL a los 2 meses, mostrando una potencia del **inclisirán** similar a la observada en los estudios **ORION**: 56% en el subgrupo asociado a estatinas, y 49% en el grupo sin estatinas. [Otro estudio alemán](#), multicéntrico, que incluyó 153 pacientes, mostró resultados más parecidos al estudio que hemos analizado, con variabilidad interindividual y mayor seguimiento en el tiempo.

En definitiva, necesitamos más estudios que puedan arrojar luz sobre las respuestas individuales a las terapias más recientes y sus efectos a largo plazo, como el estudio **ORION-3** y el **ORION-8**. El **ORION-3** es una extensión a largo plazo del estudio **ORION-1**, multicéntrico y abierto (*382 pacientes*), para valorar el efecto de **inclisirán** a lo largo del tiempo, constatando un efecto mantenido a los 18 meses de seguimiento, sin problemas de seguridad. El [ORION-8](#), multicéntrico y abierto, con 3274 pacientes incluidos con enfermedad cardiovascular establecida (*o equivalente de riesgo o hipercolesterolemia familiares heterocigota*), es una extensión a largo plazo con hasta 3 años de seguimiento de los estudios **ORION-3**, **ORION-9**, **ORION-10** y **ORION-11**, mostrando una reducción de c-LDL del 44,2%, sin problemas de seguridad. Por tanto, disponemos de **evidencia sobre la eficacia sostenida y buena tolerancia con inclisirán en seguimientos de hasta 6,8 años**.

Sería estupendo conocer datos comparativos entre diferentes moléculas, pero basados en ensayos clínicos aleatorizados, la única forma de llegar a certezas. Y es que no podemos olvidar nuestra experiencia previa en práctica clínica en el ámbito de los anticoagulantes orales directos, con un bombardeo de información considerando a unos más potentes que otros en la prevención de los eventos cardioembólicos, pero basándose en estudios que no permitían llegar a esas conclusiones, de hecho, hoy en día, seguimos sin estudios aleatorizados que comparen unos anticoagulantes orales directos con otros, y, por tanto, sin poder afirmar si hay diferencias.

[¿QUÉ OPINAS? DEJANOS TUS COMENTARIOS](#)

MIRADA CRÍTICA



ESTUDIO EN "MUNDO REAL" SOBRE INCLISIRÁN

 ESTUDIO ABIERTO, UNICÉNTRICO, CON N: 65 MUY PEQUEÑA

 FALTAN DATOS SOBRE PACIENTES QUE TOMARON INHIBIDORES PCSK-9 PREVIAMENTE A LA INCLUSIÓN ESTUDIO

 SOLO EL 37% DE LOS PACIENTES TOMABAN ESTATINAS. LOS ESTUDIOS PIVOTALES INCLUÍAN EL INCLISIRÁN COMO COADYUVANTE A ESTATINAS

 HAY UNA SUCESIÓN DE TERAPIAS, NO UNA COMPARACIÓN DIRECTA.



Ilustración 1. Conclusiones estudio sobre experiencia clínica con inclisirán. CARPRIMARIA

REFERENCIAS

[J Clin Lipidol 2023. Nov-Dec](#)

[Open Heart. 2022. Dec.](#)

[Clin Res Cardiol. 2023. Nov](#)

[Lancet Diabetes Endocrinol. 2023](#)

OTROS ARTÍCULOS DE CARPRIMARIA QUE PODRÍAN SER DE TU INTERÉS

[¿Qué sabemos sobre los efectos del inclisiran en la reducción de la morbimortalidad CV?](#)