

Actualidad de los Inhibidores de la PCSK9

Fernando Lago Deibe, Daniel Escribano Pardo e Ignacio Párraga Martínez^a

^aGrupo de Trabajo de Dislipemias de semFYC.

Correspondencia:
Fernando Lago Deibe.
Correo electrónico:
flagod@mun-do-r.com

Recibido el 15 de mayo de 2019.
Aceptado para su publicación el
22 de mayo de 2019

Hasta hace poco los fármacos hipolipemiantes que habían demostrado, de manera consistente y reproducible, capacidad para prevenir la aparición de las enfermedades cardiovasculares, sobre todo de la cardiopatía isquémica, tanto en prevención primaria como secundaria, eran las estatinas¹. En España, hay comercializadas siete y todas tienen estudios de reducción de eventos clínicos frente a placebo y, en algunos casos de prevención secundaria, de tratamiento intensivo frente al convencional², menos la pitavastatina que solo cuenta con un estudio que compara dosis altas con dosis bajas de la misma estatina^{3,4}. Tras los fracasos en la prevención cardiovascular del ácido nicotínico^{5,6}, actualmente no comercializado en España, la limitada utilidad de los fibratos^{7,8} y de los ácidos grasos omega 3⁹, solo nos quedan como tratamiento para asociar a las estatinas las resinas de intercambio iónico, habitualmente mal toleradas¹⁰, y ezetimiba, fármaco que solo tiene estudios de reducción de eventos en asociación con estatinas en pacientes con insuficiencia renal¹¹ y con síndrome coronario agudo¹².

PALABRAS CLAVE: Fármacos Hipocolesteromiantes. Hipercolesterolemia. Proproteína Convertasas.

KEY WORDS: Anticholesteremic Agents. Hypercholesterolemia. Proprotein Convertases.

NUEVOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE

Desde hace años, se vienen investigando nuevas vías para reducir las complicaciones cardiovasculares de las dislipemias, pero muchos fármacos no han pasado de la investigación en las primeras fases, o bien no han llegado a comercializarse tras ensayos clínicos fallidos. Hay dos grupos que deben citarse, por un lado los inhibidores de la CEPT (proteína transportadora de ésteres de colesterol) que fundamentalmente actúan elevando el colesterol de las HDL, pero cuyos resultados en la prevención cardiovascular no son positivos (torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib)¹³, de tal manera que el único fármaco de este grupo que demostró algún beneficio clínico, anacetrapib, no ha seguido su desarrollo dado que aquel fue escaso, tal como se demostró en su ensayo clínico de referencia¹⁴.

Por otro lado, existen los inhibidores de la PCSK9. La PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es una enzima que interviene en la degradación de los receptores de LDL en el hepatocito (tiene menor expresión en riñón e intestino), facilitándola, de tal manera que su bloqueo reduce dicha degradación con lo que se consigue que los receptores estén en continua actividad, permitiendo incrementar la captación y retirada de las partículas de LDL del plasma^{15,16}, con la consiguiente reducción en sus concentraciones plasmáticas. Se ha comprobado que los pacientes con deficiencia funcional espontánea de la PCSK9 tienen una concentración de colesterol de LDL (cLDL) reducida y un menor riesgo cardiovascular a largo plazo¹⁷. La inversa también es cierta, habiéndose descrito, en 2003, que el incremento funcional espontáneo de la PCSK9 es una de las causas de la hipercolesterolemia familiar¹⁸. Se ha comprobado que el tratamiento con estatinas produce un incremento de la función de la PCSK9, lo que origina un fenómeno de escape que atenúa el efecto hipolipemiante de las mismas¹⁹.

Se han diseñado varios fármacos para bloquear el efecto de la PCSK9. Los más importantes, ya en uso clínico, son anticuerpos monoclonales elaborados para bloquear la unión de la PCSK9 al receptor de LDL: evolocumab, alirocumab y bococizumab (el desarrollo del LY3015014 se ha detenido por menor eficacia)²⁰. En los estudios in vivo, estos fármacos, además de reducir las concentraciones de cLDL, tienen efectos antiinflamatorios y de reducción de la placa de ateroma²¹. Los inhibidores de la PCSK9 producen un bloqueo tan completo que hacen a esta casi indetectable, con el consecuente descenso del cLDL que se prolonga varias semanas, por eso su uso, vía subcutánea, puede realizarse cada 2-4 semanas²².

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



Hay otras vías en investigación para bloquear el efecto de la PCSK9, una es mediante un ARN pequeño de interferencia, sintetizado químicamente, que produce silenciamiento específicamente en el hepatocito para la síntesis de la PCSK9, favoreciendo su degradación (se está estudiando el fármaco inclisiran en el estudio ORION-1); otra forma consiste en el uso de vacunas que inducen la generación de anticuerpos específicos y con alta afinidad por la PCSK9, bloqueando su efecto (de momento solo hay estudios en animales y preclínicos)²⁰; por último, resaltamos que el uso de péptidos miméticos que compiten con la PCSK9 en su unión con el receptor (adnectinas) ha sido abandonado^{20,22}.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 constituyen una novedad terapéutica para el tratamiento de las hipercolesterolemias, ya que utilizan una nueva diana terapéutica y un mecanismo de acción totalmente distinto al de otros fármacos empleados hasta el momento. Vamos a centrarnos en diferentes aspectos que consideramos relevantes respecto a ellos.

Estudios de eficacia hipolipemiante

En los primeros estudios realizados, de corta duración, se analizó fundamentalmente la potencia hipocolesterolemizante.

Con evolocumab los primeros estudios, de 12 semanas de duración, se realizaron en pacientes sanos con RCV bajo (MENDEL-2 pacientes sin otros fármacos), pacientes con hipercolesterolemia y espectro de RCV de moderado a muy alto (LAPLACE-2 pacientes no tratados o tratados con estatinas), pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (RUTHERFOD-2, en pacientes tratados con estatinas), y pacientes intolerantes a estatinas tratados con ezetimiba (GAUSS-2), siendo el comparador siempre placebo menos en el LAPLACE que también fue ezetimiba. En estos estudios Evolocumab (140 mg subcutáneo cada 2 semanas o 420 mg cada mes, dosis que se consideran equivalentes) lograba una reducción de cLDL del 57-74 % mayor que placebo y 38-46 % mayor que ezetimiba²³⁻²⁶. Posteriormente se comprobó la persistencia del efecto a más largo plazo. Así en el OSLER 1 y 2, se comprueba que la reducción del cLDL se mantiene a lo largo de dos años²⁵.

Con alirocumab hay estudios similares dentro del llamado programa ODYSSEY, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, hipercolesterolemia poligénica, dislipemias mixtas tratados con estatinas con inadecuado control (COMBO I y II de 52 y 104 semanas de duración, OPTIONS I y II de 24 semanas de duración, todos frente a placebo), pacientes intolerantes a estatinas (ALTERNATIVE de 24 semanas de duración, frente a ezetimiba), pacientes con RCV moderado (MONO de 24 semanas, frente a ezetimiba), pacientes con cardiopatía isquémica (o RCV equivalente) tratados con dosis plenas de estatinas sin adecuado control

seguidos durante 78 semanas, comparando con placebo (LONG TERM)^{20,27,28}. En estos estudios alirocumab (75-150 mg subcutáneo cada 2 semanas; la dosis de 150 mg puede incrementar el descenso de cLDL 3-14 % según el tratamiento basal del paciente) redujo el cLDL un 39-62 % más que placebo y un 30 % más que ezetimiba^{20,28}.

Evolocumab, pero no alirocumab, se ha empleado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (TESLA) que estaban con estatinas, con o sin ezetimiba, pero sin realizar aféresis de LDL. Se redujo el cLDL un 32 % (es un estudio, lógicamente, con pocos pacientes, 49 en concreto)²⁵. Posteriormente se ha empleado también en pacientes con aféresis (TAUSSIG), administrando el fármaco el mismo día de la aféresis pero después de la misma, con resultados algo más modestos (reducción de cLDL 21 %)²⁵. Los pacientes con receptor negativo no responden al fármaco²⁰.

El efecto hipocolesterolemizante de ambos fármacos se observa a los 15 días pero alcanza su máximo a las 4 semanas^{25,28}. Ambos fármacos reducen también colesterol total, triglicéridos, Apo B y elevan cHDL y Apo A1^{25,28}.

No se han descrito en estos estudios iniciales efectos secundarios graves, aunque sí algunos leves con pequeñas diferencias respecto al placebo, como son catarros y cuadros pseudogripales, dolor de espalda, artralgias, náuseas, cefaleas y, quizás lo más llamativo, síntomas cognitivos (confusión, amnesia y demencia). Estos fármacos no se han usado en menores de 18 años (evolocumab en hipercolesterolemia familiar por encima de 12 años), siendo la experiencia en mayores de 75 años limitada. Tampoco se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, considerando que en pacientes con insuficiencia hepática moderada podría haber una menor respuesta al evolocumab. Al administrarse subcutáneamente cada 15-30 días puede estar limitada su aceptación por algunos pacientes (se han descrito alrededor de un 6 % de reacciones locales como eritema, picor, hinchazón y dolor)^{25,28}.

Con evolocumab hay un estudio de regresión (GLAGOV), que duró 76 semanas y demostró una reducción en el tamaño de las placas de aterosclerosis en coronarias frente a placebo en pacientes coronarios con tratamiento asociado a estatinas²⁹. En el estudio DESCARTES se probó que la reducción de evolocumab es consistente cuando se emplea asociado a dieta, atorvastatina 10 mg, atorvastatina 80 mg y atorvastatina 80 mg con ezetimiba 10 mg³⁰.

Un metaanálisis de estudios fase 2 y 3 realizados con ambos fármacos, que incluyó a 13083 pacientes, demostró reducción media del cLDL de un 57 % comparado con placebo y del 36 % comparado con ezetimiba, todo ello asociado a reducción en la mortalidad total (OR 0,43; 0,22-0,82), pero no en los eventos cardiovasculares mortales y no mortales, y con un incremento de los efectos adversos neurocognitivos (OR 2,34; 1,11-4,93)³¹. Resultados

algo diferentes se mostraron en otro metaanálisis previo con 10159 pacientes, en que si encontró reducción de muertes totales (OR 0,45; 0,23-0,86) y los infartos de miocardio (OR 0,49; 0,26-0,93), pero no de las muertes cardiovasculares. En este estudio la reducción media del cLDL fue del 50 % y del 31 % en el colesterol total con un aumento en el cHDL del 6,3 %³². Ambos estudios tienen como limitación la escasa cantidad de eventos, al partir de estudios de corta duración y con pocos pacientes.

Estudios de eficacia clínica

Todos estos resultados de reducción de eventos

se han aclarado al haberse finalizado, y publicado, tres grandes ensayos clínicos diseñados, estos si, para medir reducción de eventos clínicos: FOURIER con evolocumab³³, ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab³⁴ y SPIRE con bococizumab³⁴. Las características de los pacientes así como los principales resultados se muestran en la Tabla 1. Los resultados negativos de bococizumab³⁵ se han puesto en relación con la aparición de anticuerpos neutralizantes frente al fármaco en el 29 % de los sujetos, aunque este hecho también se ha detectado con evolocumab³³ y con alirocumab³⁴, ha sido en mucha menor proporción, 0,3 % y 0,5 %, respectivamente, por lo que no han tenido ninguna

	N (Edad media)	Criterios de inclusión	Fármaco activo (Comparador placebo) Seguimiento medio	Objetivo principal	Resultado en Objetivo principal y en reducción media de cLDL NNT para evitar un evento del objetivo principal
FOURIER³³	27564 (24,5 % mujeres) (Edad media 62,5 ± 9 años)	40-85 años Antecedentes de infarto de miocardio, ictus no hemorrágico, arteriopatía periférica sintomática cLDL > 70 mg/dl o con de HDL > 100 mg/dl Tratamiento previo con dosis equivalentes a atorvastatina de 20 mg con o sin ezetimiba	Evolocumab 140 mg/2 semanas o 420 mg/mes (a elección del paciente) 26 meses	Conjunto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria	Reducción significativa del objetivo principal de 11,3 % (placebo) a 9,8 % (evolocumab): 0,85 (0,79-0,92) Reducción media de cLDL 59 % al final del estudio partiendo de un LDL basal de 92 (80-109) mg/dl El 42 % alcanzaron cLDL < 25 mg/dl NNT 67
ODYSSEY OUTCOMES³⁴	18924 (25,2 % mujeres) (Edad media 58,5 ± 9,3 años)	Más de 40 años Síndrome coronario agudo (IAM o angina inestable 1-12 meses antes de inclusión) cLDL > 70 mg/dl, con de HDL > 100 mg/dl o Apo B > 80 mg/dl Tratamiento previo con estatinas de alta potencia	Alirocumab 75 mg/2 semanas subcutáneo 2,8 años	Conjunto de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal, ictus mortal o no mortal, angina inestable que requiere hospitalización	Reducción significativa del objetivo principal de 11,1 % (placebo) a 9,5 % (alirocumab): 0,85 (0,78-0,93) Reducción media de cLDL 54,7 % al final del estudio (53 mg/dl) partiendo de un LDL basal de 92 ± 31 mg/dl NNT 49 (4 años)
SPIRE (SPIRE-1 y SPIRE-2)³⁵	27438 (29,6 % mujeres) (Edad media 62,9 años)	Más de 50 años en hombres y 60 años en mujeres (en caso de hipercolesterolemia familiar 35 y 45 respectivamente) Enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar o, alternativamente, diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad arterial periférica y otro FRCV (tabaquismo, cHDL < 40 mg/dl, PCR ultrasensible > 2 mg/dl, Lipoproteína "a" > 50 mg/dl, microalbuminuria, o estenosis coronaria asintomática) Tratamiento previo con dosis equivalentes a atorvastatina de 40 mg, rosuvastatina 20 mg o simvastatina 40 mg	Bococizumab 150 mg/ 2 semanas subcutáneo 10 meses (el estudio fue detenido y se suspendió el desarrollo del fármaco por la aparición de anticuerpos neutralizantes anti bococizumab)	Conjunto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, hospitalización por angina inestable que requirió revascularización urgente	Reducción no significativa del objetivo principal de 3,59 % (placebo) a 3,11 % 0,88 (0,76-1,02) Reducción media de cLDL 64,2 % al final del estudio partiendo de un LDL basal de 109,2 mg/dl

Tabla 1. Grandes ensayos clínicos de reducción de eventos con inhibidores de la PCSK9

repercusión clínica. Tanto FOURIER como ODYSSEY OUTCOMES son estudios realizados en pacientes en prevención secundaria, por lo tanto de muy alto riesgo cardiovascular, en fase estable con evolocumab y en fase más aguda con alirocumab, en ambos casos pacientes tratados con estatinas de potencia alta y que seguían con cLDL > 70 mg/dl. El seguimiento ha sido más corto que en los ensayos clínicos convencionales de prevención cardiovascular, que suelen ser de unos 5 años, lo que puede constituir una limitación en su validez externa, aunque los resultados en la reducción del objetivo principal, definido de manera parecida en ambos estudios, es similar, así como el NNT calculado para evitar un evento, al igual que la reducción de cLDL. En el FOURIER el beneficio fue a expensas de infartos de miocardio no mortales, ictus isquémicos y revascularización coronaria, mientras que no se redujeron las muertes de origen cardiovascular ni las muertes totales³³. En el ODYSSEY OUTCOMES tampoco se redujeron las muertes cardiovasculares, pero sí los eventos cardiovasculares no mortales y las muertes totales (HR 0,85; 0,73-0,98)^{34,36}.

En el ODYSSEY OUTCOMES se demostró que el beneficio clínico es mayor cuando se parte de cLDL más elevados, de hecho en pacientes por encima de 100 mg/dl el NNT fue de 16 para evitar un evento del objetivo principal³⁴.

Un efecto que se ha confirmado con ambos fármacos, ya detectado en los estudios iniciales, es la capacidad que tienen para reducir la Lipoproteína a (un 30 % aproximadamente), factor de riesgo cardiovascular independiente que, una vez dejó de usarse el ácido nicotínico, no respondía a ningún fármaco^{37,38}. No se conoce el mecanismo exacto de esta reducción, pero este hallazgo puede explicar, en parte, los beneficios clínicos de esos fármacos³⁸.

Respecto a la seguridad, en ambos estudios hubo más reacciones locales con el fármaco activo que con placebo (2,1 % evolocumab y 3,8 % alirocumab), pero ni la aparición de nuevos casos de diabetes ni los ictus hemorrágicos ni los casos de deterioro cognitivo, principales motivos de seguridad a vigilar en función de los resultados de los estudios iniciales, no fue diferente respecto al placebo en ambos fármacos^{33,34}. En la extensión del estudio FOURIER, específicamente diseñado para verificar si realmente hay afectación cognitiva con evolocumab (EBBINGHAUS) en 1204 pacientes con cardiopatía isquémica en base estable, con edad media de 63 años (se excluyeron a los pacientes con demencia), que fueron seguidos durante una media de 19 meses, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento y tampoco se observaron diferencias cuando se analizó al grupo de pacientes en función de las concentraciones de cLDL²⁹.

Se acaba de publicar una revisión sistemática con metaanálisis⁴⁰ que incluye ya los tres grandes ECAS (una revisión Cochrane publicada previamente solo incluía datos previos a la publicación del FOURIER)⁴¹, junto con otros estudios pequeños (uno de inclisiran), en total 97910 pacientes de 54 estudios. Se obtuvo una reducción significativa (RR 0,84; 0,79-0,89) de los eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto o ictus no mortales, angina inestable, insuficiencia cardíaca) ictus (RR 0,75; 0,65-0,85) e infartos no mortales (RR 0,83; 0,74-0,93) sin diferencias entre los fármacos (la mayoría, 41 estudios, eran con evolocumab o alirocumab),

Se ha publicado un cálculo de los NNT, según el RCV del paciente y el cLDL de partida tras tratamiento optimizado con estatinas (Tabla 2), que puede ser de utilidad, para valorar y discutir con el

cLDL Inicial	Reducción del 50 %	Reducción del 65 %
Pacientes de RCV alto		
190	19	15
160	23	18
130	28	22
100	37	28
70	53	40
Pacientes con RCV muy alto		
190	13	10
160	15	12
130	19	15
100	25	19
70	35	27

Tabla 2. NNT en 5 años para prevenir eventos en pacientes de RCV alto o muy alto, tratados con estatinas de alta potencia, cuando se añaden inhibidores de la PCSK9⁴²

paciente, el esfuerzo terapéutico antes de indicar el fármaco⁴².

En el momento actual, el principal limitante del uso de estos fármacos, además de la corta experiencia de uso, es su precio, muy elevado, que los hace no ser coste-efectivos⁴³. Se ha calculado, a precios de EE.UU., que deberían reducirse su costo un 70-85 % para que pueda ser considerado un tratamiento coste-efectivo⁴⁴.

Indicaciones autorizadas en España

La Sociedad Española de Arteriosclerosis ha publicado un documento, recientemente actualizado⁴⁵, que aclara las indicaciones aprobadas en la ficha técnica para España (Tabla 3), pero su uso y dispensación está efectivamente regulado según las directrices publicadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Son fármacos de uso y dispensación hospitalaria y, además, solo están financiados en determinadas indicaciones^{25,28}:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados (cLDL > 100 mg/dl),

con la dosis máxima tolerada de estatinas.

- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (cLDL > 100 mg/dl), con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo cLDL sea superior a 100 mg/dl.
- Evolocumab, pero no alirocumab, está indicado en pacientes, adultos y adolescentes a partir de 12 años, con hipercolesterolemia familiar homocigótica no controlados (cLDL > 100 mg/dl), con la dosis máxima tolerada de estatinas.

Para esta autorización, la intolerancia a estatinas, requiere las siguientes condiciones^{25,28}:

1. Haber probado al menos dos diferentes, una a la dosis más baja recomendada al inicio y la

Situaciones clínicas	Condiciones adicionales	cLDL
Hipercolesterolemia Familiar Homocigota	Solo para evolocumab	>100 mg/dl
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Menos de 4 factores de riesgo asociados (varones > 30 años, Mujeres > 45 años o menopausia precoz)	> 160 mg/dl
	4 o más factores de riesgo asociados	> 130 mg/dl
	Con diabetes mellitus	> 100 mg/dl
	Con enfermedad cardiovascular	> 70 mg/dl
Prevención secundaria	Estable	>130 mg/dl
	Síndrome coronario agudo (< 1 año)	>100 mg/dl
	Lp (a) > 50 mg/dl	>100 mg/dl
	Diabetes Mellitus+ factor de riesgo adicional	>100 mg/dl
	Más de 2 factores de riesgo adicionales no controlados	>100 mg/dl
	Enfermedad coronaria recurrente o multivazo no revascularizable	>70 mg/dl
	Enfermedad Arterial Periférica sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios)	>70 mg/dl
	Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes	>70 mg/dl
	Insuficiencia renal crónica estadio ≥ 3 + 1 factor de riesgo	>70 mg/dl
Prevención primaria con riesgo muy alto	IRC ≥ 3b (no en diálisis) + diabetes mellitus	>130 mg/dl

Se han incluidos los supuestos clínicos en los que se calcula un NNT a 5 años menor de 25. El cLDL corresponde al obtenido tras tratamiento optimizado con estatinas, con o sin ezetimiba.

Tabla 3. Indicaciones de los inhibidores de la PCSK9⁴⁵

otra a cualquier dosis.

2. Presentar efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas, que mejoran o se resuelven tras reducir la dosis o suspender la estatina.
3. Los síntomas y las anomalías de laboratorio no pueden ser atribuidas a otras causas como interacciones farmacológicas u otras situaciones de riesgo que aumentan la intolerancia a estatinas.

CONCLUSIÓN

El papel que el médico de familia debe tener con estos fármacos es, por un lado, detectar a los pacientes (prevención secundaria o formas de hipercolesterolemia familiar) que no alcancen objetivos terapéuticos con tratamiento optimizado con estatinas, con o sin ezetimiba, o que sean intolerantes a estatinas, para derivarlos al segundo nivel (habitualmente cardiología, endocrinología o unidades de lípidos, donde las haya); por otro lado en los pacientes ya tratados con estos fármacos, el principal papel es el seguimiento clínico para verificar la respuesta al tratamiento y, especialmente, para la detección de efectos secundarios que, en la corta duración de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES, pueden no haber aparecido todavía con el uso clínico habitual.

Conviene recordar que debemos ser muy cuidadosos a la hora de etiquetar a un paciente como intolerante a estatinas y privarlo de su uso, pues la intolerancia real se ha calculado en un 5-6 %, aunque en un estudio, tras descartar condicionantes clínicos, psicológicos y el efecto nocebo, se redujo al 2-3 %⁴⁶. Puede ser de especial utilidad, para ajustar el diagnóstico, emplear el índice de síntomas musculares asociado a estatinas⁴⁷. Hay que recordar que los fármacos que han demostrado efecto en la prevención cardiovascular consistente son las estatinas, cuyo efecto se mantiene a largo plazo, incluso una vez suspendidas, en lo que se ha llamado efecto legado (ASCOT, WOSCOPS), esto todavía no se ha podido comprobar, obviamente, con los inhibidores de la PCSK9⁴⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Gotto AM, Moon JE. Twenty-five year of statins. Where do we go from here?. *Clin Lipidol*. 2015; 10:33-45.
2. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statins therapy, *Lancet*. 2016; 388; 2532-61.
3. Kawai Y, Sato_Ishida R, Motoyama A, Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role on diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2011; 5: 283-97.
4. Taguchi I, Limuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD). *Circulation*. 2018; 137: 1997-2009.
5. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365:2255-67.
6. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2014; 371:203-12.
7. Brea A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, Hernández-Mijares A, et al. Los fibratos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Comentarios a los resultados de una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane. *Clin Invest Arterioscler*. 2018; 30(4):188-92
8. Millán J, Pintó X, Brea A, Blasco M, Hernández-Mijares A, Ascaso J, et al. Los fibratos en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (infarto e ictus). Resultados de una revisión sistemática y metaanálisis de la Colaboración Cochrane. *Clin Invest Arterioscler*. 2018;30(1):30-35
9. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):23-32.
10. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341:498-510.
11. SHARP - Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:2181-92
12. IMPROVE IT - Cannon CP, Blazing MA, Giugliano AH, Mc-Cagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 375:2387-97
13. Hegele R. CEPT Inhibitors – A new inning?. *N Eng J Med*. 2017; 377:1284-5.
14. Merck Abandons Plans to Pursue Anacetrapib - *Medscape* - Oct 12, 2017.
15. Seidah N, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9 a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014; 114:1022-36.
16. Rosenson RS, Ferranti SD, Durrington P. Treatment of drug-resistant hypercholesterolemia. In: UpToDate, Freman M, Saperia G (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
17. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions, *Lancet*. 2014; 384:607-16.
18. Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 inhibitors: a new era in lipid-lowering treatment?. *Ann Intern Med*. 2015;163:64-5
19. Vogel RA. PCSK9 Inhibition. The next statins?. *J Am Col Cardiol*. 2012; 59:2354-5.
20. Pirillo A, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors. *Cardiol Clin*. 2018; 36:241-56.
21. Patchareeya A, McSweeney C, Palee S, Phrommintikul A, Chattipakorn S, Chattipakorn N. The effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors on lipid metabolism and cardiovascular function. *Biomed Pharmacother*. 2019; 109:1171-80
22. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 17:10-15.

23. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal F, Blom DJ, Robinso J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372:1500-9.
24. Amput P, McSweeney C, Palee S, Phrommintikul, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The effects of proprotein convertase subtilin/kexin type 9 inhibitors on lipid metabolism and cardiovascular function. *Biomed Pharmacoter* 2019; 109:1171-80.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico PTevolucumab/V1/03032016. De 03-03-2016. [acceso 10-05-2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
26. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad DR, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia, The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311:1870-82
27. Anónimo. Alirocumab (Praluent) to Lower LDL-Cholesterol. *JAMA.* 2015; 314:1284-5.
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico PT-alirocumab/V1/22042016. De 22-04-2016. [acceso 10-05-2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
29. Nicholls S, Puri R, Anderson T, Ballantyne C, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316:2373-84
30. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol M, Toth P, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *New Eng J Med.* 2014; 370:1809-19.
31. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur J Heart J.* 2016; 37: 536-45.
32. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel P, 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; 163:50-51.
33. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2017; 376:1713-22.
34. Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Eng J Med.* 2018; 379:2097-107.
35. Ridker PM, Revkind J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N End J Med.* 2017; 376:1527-39.
36. Szarek M White H, Schwartz G, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events. The ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 75:387-96.
37. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum J, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and Net Reclassification of Cardiovascular Risk With Lipoprotein(a). Prospective 15-Year Outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:851-60.
38. Pirillo A, Catapano AL. PCSK9 inhibition and Lp(a) reduction: another piece of the puzzle?. *Eur Heart J.* 2018;39: 2586-8.
39. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *New Eng J Med.* 2017; 377:633-43.
40. Du H, Li X, Su N, Hao X, Gao H, Sum-Wing Kwong J, et al. Paraprotein conertase subtilin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019 Mar 6. pii: heartjnl-2019-314763. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314763. [Epub ahead of print]
41. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art.No.: CD009753. DOI: 10.1002/14651858.CD009753.pub2.
42. Ballve Behr PE, Hideyuki Moriguchi E, Castro I, Bodanese LC, Pereira Dutra O, Leães PE, et al. Indications of PCSK9 inhibitors for patients at high and very high cardiovascular risk. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111:104-8.
43. Kolber M, Nickonchuk T. Do PCSK9 inhibitors reduce cardiovascular events ?. *Can Fam Physician.* 2018; 64:669.
44. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, ET AL. *Circulation.* 2018 Nov 10;CIR000000000000625. doi: 10.1161/CIR.000000000000625. [Epub ahead of print]
45. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guizarro C. et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Invest Arterioscl.* 2019; 31(3):128-39.
46. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikollic D, Castellano G, Rizzo M, et al. Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18:157-73
47. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1290-301
48. Waters D, Hsue P, Bangalore S. PCSK9 inhibitores for statin intolerance? *JAMA.* 2016; 315:1571-2