



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA: INHIBIDORES DE LA PROPROTEÍNA CONVERTASA SUBTILISINA- KEXINA TIPO 9 (PCSK9)

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: María del Carmen Jódar Serna

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Tipos de hipercolesterolemia	6
2.2. Tratamiento	7
3. OBJETIVOS	12
3.1. Objetivo general	12
3.2. Objetivos específicos.....	12
4. MATERIALES Y MÉTODOS	13
4.1. Diseño	13
4.2. Estrategia de búsqueda	13
4.3. Criterios de búsqueda	13
4.4. Extracción de los datos	14
5. RESULTADOS	15
5.1. Función de PCSK9	15
5.2. Anticuerpos monoclonales	16
5.3. Otros enfoques terapéuticos.....	29
5.3.1. Inclisiran	29
5.3.2. Vacunas	30
5.3.3. Mipomersen y lomitapida.....	31
5.3.4. Productos naturales que mimetizan EGF-A	32
6. DISCUSIÓN	34
7. CONCLUSIONES	37
8. BIBLIOGRAFÍA	38

1. RESUMEN

Introducción: La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares con mayor impacto sobre la mortalidad a nivel mundial. Su tratamiento comienza con medidas dietéticas o fármacos hipolipemiantes como estatinas; en el caso de que éstos sean insuficientes una buena elección son los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9).

Objetivos: El objetivo del estudio ha sido conocer las novedades terapéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia mediante la inhibición de la función de PCSK9 en los pacientes con mayor riesgo cardiovascular o con hipercolesterolemia familiar.

Materiales y métodos: Se buscó en las bases de datos MEDLINE y COCHRANE utilizando las ecuaciones pertinentes con los descriptores MeSH relacionados con el tema a tratar, especificando los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron un total de 25 artículos.

Resultados: Los dos principales estudios han incluido pacientes de 58 a 63 años con alto riesgo cardiovascular por tener niveles de colesterol LDL incontrolados. Han analizado los hallazgos observados en estos pacientes al utilizar anticuerpos monoclonales contra PCSK9 a distintas dosis combinados con estatinas. También existe futura evidencia clínica sobre inclisiran, vacunas o péptidos que imiten el dominio de receptor LDL.

Conclusiones: Los inhibidores contra PCSK9 han supuesto un nuevo avance en la prevención de enfermedades cardiovasculares al disminuir en gran medida los valores de colesterol LDL. Los anticuerpos monoclonales han demostrado ser seguros y eficaces pero su elevado coste ha limitado su uso a los pacientes más vulnerables. Además, la investigación sobre otros enfoques terapéuticos ha revelado resultados positivos.

TABLA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ECV	Enfermedad cardiovascular
HDL	Lipoproteína de alta densidad
LDL	Lipoproteína de baja densidad
SRBEP	Proteína reguladora de la síntesis de esteroides
HF	Hipercolesterolemia familiar
LDLRAP1	Proteína adaptadora en el receptor LDL
HFHe	Hipercolesterolemia familiar heterocigota
HFHo	Hipercolesterolemia familiar homocigota
MTP	Proteína de transferencia de triglicéridos microsomales
PCSK9	Proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9
LDL-R	Receptor de LDL
LDL-c	Colesterol LDL
EGF-A	Dominio de homología precursora del factor de crecimiento epidérmico A
ASCVD	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
mAbs	Anticuerpos monoclonales
PCSK9-i	Inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9
No HDL-c	Colesterol no HDL
TG	Triglicéridos
Lp(a)	Lipoproteína (a)
ApoB	Apolipoproteína B
TEAE	Tasas de eventos adversos emergentes del tratamiento
SCA	Síndrome coronario agudo
CHD	Enfermedad cardíaca coronaria
IM	Infarto de miocardio
UA	Angina inestable
CHF	Insuficiencia cardíaca congestiva
Q2W	Cada dos semanas
MACE	Eventos cardiovasculares mayores
Q4W	Cada cuatro semanas
siRNA	ARN interferente sintético
RISC	Complejo silenciador inducido por ARN
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
GST	Glutatión S-transferasa
ASO	Oligonucleótido antisentido
SC	Subcutáneo
PAD	Enfermedad arterial periférica sintomática

2. INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad a nivel mundial. Se estima que 17,7 millones de personas murieron por enfermedades cardiovasculares en 2015, lo cual representa el 31% de las defunciones registradas en el mundo. Existe una amplia clasificación de éstas, como la hipertensión arterial, el infarto de miocardio o la enfermedad cerebrovascular. En cambio, la hipercolesterolemia, a pesar de no ser una enfermedad cardiovascular en sí se relaciona directamente con esta. ¹

La hipercolesterolemia se caracteriza por el aumento de los niveles de colesterol total en sangre por encima de los valores deseables para la población general (200 mg/dL). Éste proviene del hígado (vía endógena) o de la dieta (vía exógena). ²

El colesterol, al igual que los triglicéridos, es insoluble en agua, por lo que no puede circular libre por el torrente sanguíneo; es por ello que lo hace unido a apoproteínas formando así las denominadas lipoproteínas. Dichas apoproteínas se encuentran en su parte externa y sirven como ligandos para los receptores específicos. Según sus propiedades físicas destacan las lipoproteínas de alta densidad (HDL, de sus siglas en inglés *high density lipoprotein*) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL, de sus siglas en inglés *low density lipoprotein*). Mientras que las HDL transportan el colesterol desde los tejidos periféricos al hígado eliminando su exceso del organismo, las LDL lo hacen al contrario, desde el hígado hacia los tejidos, siendo las principales portadoras de colesterol. Estas últimas en exceso se acumulan en las paredes de las arterias coronarias, promoviendo así la formación de la placa de ateroma y por tanto el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, especialmente de aterosclerosis.

³ La hipercolesterolemia es por tanto el resultado de niveles bajos de HDL y niveles elevados de LDL. ²

En sus niveles normales, el colesterol participa en procesos vitales para el organismo, como la síntesis de membranas celulares. En cambio, como se ha dicho anteriormente, un aumento excesivo en circulación puede ser perjudicial.

Un valor de 250 mg/dL o mayor se considera patológico y además un importante factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. ²

2.1. Tipos de hipercolesterolemia

Las hipercolesterolemias se pueden clasificar según su **etiología** o según los **criterios de Fredrickson**. ⁴

En función de su **etiología**, existen dos tipos:

- **Primarias**: no se asocian a ninguna enfermedad, sino que se deben a factores genéticos, es decir, alteraciones en los sistemas encargados del transporte de colesterol. También participan factores ambientales como un estilo de vida poco saludable (dietas ricas en lípidos saturados, falta de actividad física, consumo de tabaco y alcohol). ⁴
- **Secundarias**: asociadas a diferentes enfermedades hepáticas (hepatitis y cirrosis), endocrinas (diabetes mellitus e hipotiroidismo) o renales (síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica) o incluso a tratamientos farmacológicos como el uso de beta-bloqueantes, tiazidas, estrógenos o anticonceptivos. ⁴

En función de los **criterios de Fredrickson** marcados por la OMS, se clasifican en cinco grupos según el lípido y la lipoproteína aumentados: **(Ver figura 1)** ⁵

Figura 1. Clasificación según los criterios de Fredrickson.

Fenotipo	Triglicéridos	Colesterol Total	Lipoproteínas aumentadas	Aterogénesis
I	↑↑↑↑	Normal o ↑	Quilomicrones	Ninguna observada
Ila	Normal	↑↑↑	LDL	+++
Ilb	↑	↑↑↑	VLDL y LDL	+++
III	↑↑	↑↑	β-VLDL o IDL	+++
IV	↑↑↑	Normal o ↑	VLDL	++
V	↑↑↑↑	↑	Quilomicrones y VLDL	+

Sin embargo, su utilización en la práctica es limitada por no distinguir su origen y mecanismo y por no mostrar datos sobre las HDL. ⁵

2.2. Tratamiento

Debido al gran impacto que tiene la hipercolesterolemia en el origen de enfermedades cardiovasculares, una intervención temprana y apropiada es crucial para disminuir el riesgo y por tanto las defunciones asociadas. ³

El control de la hipercolesterolemia se basa principalmente en la aplicación de medidas dietéticas con cambios en los hábitos de vida, como modificar la alimentación o evitar el sobrepeso; cuando éstas resultan insuficientes se requiere la adición de fármacos. ⁶

En este último caso, el tratamiento de primera línea son las estatinas, inhibidores de la síntesis endógena de colesterol en el hepatocito. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-coA reductasa), destacando atorvastatina y rosuvastatina con acción prolongada. Este efecto se relaciona con la activación de la proteína reguladora de la síntesis de esteroides (SRBEP, de sus siglas en inglés *Sterol regulatory element binding protein*) que provoca un aumento de la expresión de los receptores de colesterol LDL en la membrana del hepatocito. Éstos disminuyen las concentraciones plasmáticas de LDL al captarlo de la sangre y mediante endocitosis mediada por receptor lo internalizan y destruyen, quedando disponibles para nuevas moléculas de LDL. Producen además una reducción de triglicéridos en menor medida y un aumento de colesterol HDL. A su vez inducen la expresión de las proteínas reguladoras de dichos receptores LDL, las proteínas CSK9. ²

En general las estatinas son bien toleradas; sus efectos adversos son, sobre todo, musculares (rabdomiólisis o miopatías), pero no reducen los beneficios de dicha terapia. ⁷ Además, pueden producir un aumento de las transaminasas en plasma, por lo que están contraindicadas en pacientes con enfermedad hepática y también durante el embarazo y lactancia. ⁸

Si no se controla la hipercolesterolemia con el uso de estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg como dosis máximas toleradas) se combinan con ezetimiba, fármaco hipolipemiante que reduce los niveles de colesterol en sangre al inhibir su absorción intestinal.

Además, en casos de intolerancia a ambas estatinas se utiliza ezetimiba como monoterapia.⁹

Los enfoques farmacológicos mencionados anteriormente no siempre permiten alcanzar los niveles de colesterol LDL óptimos, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y en aquellos afectados genéticamente (hipercolesterolemia familiar).³

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno lipídico de origen hereditario caracterizado por una elevación marcada de niveles de colesterol LDL desde el nacimiento y por tanto la enfermedad aterosclerótica prematura en la primera etapa de la vida especialmente en aquellos que no son o están mal tratados.¹⁰

A pesar de la amplia variedad terapéutica para reducir el colesterol, una brecha principal en el manejo de esta enfermedad es la falta de diagnóstico temprana y la intervención farmacológica adecuada, por lo que ambas serán esenciales para reducir la carga de la exposición al colesterol (objetivos de <100mg/dL para adultos, <135mg/dL para niños y <70 mg/dL para adultos con ASCVD o diabetes) y prevenir o retrasar la aparición de eventos cardiovasculares.¹⁰ En cambio, los niños y adolescentes son asintomáticos por lo que su diagnóstico sólo se daría en aquellas situaciones donde existan antecedentes familiares o donde algún signo clínico como el xantoma del tendón o el arco corneal indique la gravedad de la afección.¹¹

Las causas más comunes de hipercolesterolemia familiar son mutaciones autosómicas dominantes en genes de la vía receptora LDL (>90% de los casos), reduciendo en número o función los receptores para LDL, en el gen ApoB (3-4% de los casos), impidiendo la unión de LDL al receptor, o mutaciones de ganancia de función en el gen PCSK9 (1% de los casos), provocando una reducción significativa de los receptores para LDL.¹²

Además, existe un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen LDLRAP1 (<1% de los casos), alterando el adaptador del receptor dificultando así su unión con LDL.¹²

Debido al alto número de posibles mutaciones que causan la HF y debido a la posible implicación de genes adicionales, el fenotipo de la HF es muy variable, y los sujetos portadores de la misma mutación pueden presentar perfiles clínicos y lipídicos muy diferentes, así como diferentes respuestas al mismo tratamiento farmacológico. ¹⁰

En cuanto a las formas de la HF se pueden distinguir:

- HF heterocigota (HFHe): su prevalencia es de 1:200 a 1:500 y se caracteriza por unos niveles de colesterol mayores a 300 mg/dL y por la aparición de enfermedad coronaria antes de los 55 años en hombres y antes de los 60 años en mujeres. Es la forma menos grave y puede permanecer oculta hasta que tenga lugar el primer evento cardiovascular. ¹⁰
- HF homocigota (HFHo): se da raramente, con una prevalencia de 1:160.000 a 1:300.000, y se caracteriza por un fenotipo de nivel de LDL-c más severo por presentar dos mutaciones receptor-negativas. Esta mayor carga de colesterol resulta en la aparición de enfermedad cardiovascular prematura, con pacientes que sufren un infarto de miocardio mucho antes de los 10 años. ¹⁰

En esta última forma, al ser la actividad de los receptores LDL nula, los pacientes suelen ser resistentes a la mayoría de fármacos hipolipemiantes. Debido a ello se pueden utilizar como tratamiento complementario terapias como mipomersen y lomitapida, cuyos mecanismos de acción son independientes de la expresión de receptores para LDL. Mipomersen es un oligonucleótido antisentido que se une a la región de codificación del ARNm de ApoB y desencadena su degradación, reduciendo así las LDL. Lomitapida actúa a nivel de enterocitos y hepatocitos inhibiendo la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP), crucial para la secreción de moléculas que tienen lipoproteínas; en el intestino reduce la secreción de quilomicrones y en el hígado de VLDL, precursoras de LDL. ¹⁰

En muchos casos de HFHo y casos graves de HFHe, los cambios de estilo de vida y los fármacos disponibles no son suficientes para conseguir un control adecuado del colesterol LDL y la aféresis de lipoproteínas es un tratamiento

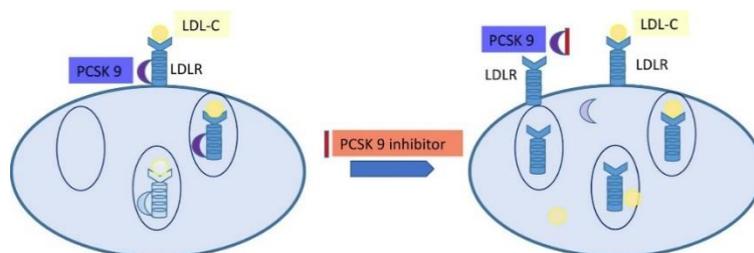
terapéutico adicional a considerar. ¹³ Su fin consiste en eliminar físicamente las lipoproteínas de la sangre, en este caso LDL, reduciendo sus concentraciones de forma significativa en un 50-70% pero volviendo a los niveles basales hasta el siguiente procedimiento de aféresis. Aunque su combinación con fármacos hipolipemiantes mejora más el perfil lipídico y por tanto el riesgo cardiovascular, es importante iniciarla en la infancia para obtener mejores resultados y evitar así la enfermedad cardiovascular prematura. ¹⁴

En cambio, aunque la aféresis de lipoproteínas siga siendo una opción con alto efecto terapéutico, con el desarrollo de los **inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9** (PCSK9, de sus siglas en inglés *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*) su indicación ha disminuido. ¹⁴

Las proteínas PCSK9 son generadas principalmente por el hígado y regulan los receptores de superficie para LDL. Son capaces de unirse a ellos de forma competitiva, al igual que lo hacen las moléculas de LDL, internalizándolos en el citoplasma del hepatocito para su degradación lisosomal completa. Para que sea posible dicha unión, se necesita de una proteína adaptadora en el receptor (LDLRAP1, de sus siglas en inglés *low density lipoprotein receptor adaptor protein 1*) y de la apoproteína B100 en la molécula de LDL. En el caso de las estatinas, una vez se destruyen las moléculas de LDL en el interior celular, los receptores vuelven a la superficie del hepatocito para ser reutilizados; en cambio, en este caso al ser degradados se altera su reciclaje en la superficie celular y su disponibilidad se ve disminuida para la eliminación de nuevas moléculas de LDL de la circulación sanguínea. ¹⁵

Los inhibidores de la PCSK9 son anticuerpos monoclonales terapéuticos que actúan específicamente contra la PCSK9 adhiriéndose a ella e impidiendo su función. Dificultan su acoplamiento al receptor LDL y su posterior destrucción. De este modo, evitan la degradación de los receptores LDL en el citoplasma del hepatocito y mantienen su cantidad fisiológica en el organismo. Por tanto, al quedar los receptores libres sí podrán capturar y destruir las moléculas de LDL y por tanto disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol. **(Ver figura 2)** ¹⁶

Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores PCSK9.



Desde 2016 hasta la fecha han sido estudiados y aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para uso clínico dos anticuerpos monoclonales humanos: evolocumab y alirocumab. Ambos pueden llegar a reducir el colesterol LDL más del 60% con perfiles de efectos secundarios favorables, por lo que presentan una elevada potencia en comparación con las estatinas, que producen una reducción que varía entre el 20-35% al 60%. Por tanto, además de poseer un alto grado de seguridad, destacan por su gran efecto preventivo frente a eventos cardiovasculares. En cambio, predomina alirocumab por la disminución en la mortalidad por todas las causas. ¹⁷

Estos fármacos se administran por vía subcutánea mediante una inyección en pluma precargada de forma quincenal o mensual. La pauta posológica es de 140 mg cada dos semanas o de 420 mg una vez al mes para evolocumab ¹⁸ y de 75 mg cada dos semanas o de 300 mg una vez al mes para alirocumab. Sin embargo, si es necesario una reducción adicional del colesterol LDL se ajustará la dosis para cada paciente. ¹⁹

El elevado coste de dichos inhibidores de PCSK9 restringe sus indicaciones a pacientes con alto riesgo cardiovascular y a pacientes con una de las hipercolesterolemias más graves, la hipercolesterolemia familiar. ¹⁷

En el apartado “RESULTADOS” se expondrán todos los estudios realizados acerca de los inhibidores de PCSK9, así como de otras estrategias terapéuticas relacionadas, en el tratamiento de la hipercolesterolemia y los hallazgos encontrados hasta el día de hoy.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

El presente trabajo tiene como objetivo principal realizar una revisión bibliográfica analizando la literatura disponible sobre la utilidad terapéutica de los inhibidores contra PCSK9 cuyo fin es el de prevenir la hipercolesterolemia y por tanto las enfermedades cardiovasculares.

3.2. Objetivos específicos

- Revisar la relación entre el funcionamiento de la PCSK9 y las enfermedades cardiovasculares.
- Observar los principales hallazgos de estudios que valoran el efecto de los anticuerpos monoclonales sobre los niveles de colesterol LDL y por tanto la aparición de eventos cardiovasculares mayores.
- Evaluar su eficacia clínica y seguridad, además de su efecto sobre otros parámetros lipídicos.
- Valorar otros enfoques terapéuticos sin anticuerpos, como la inhibición de la síntesis hepática de PCSK9 o el uso de vacunas.
- Conocer mecanismos de reducción de colesterol LDL a través de vías independientes al receptor LDL.
- Revisar modelos *in vivo* que muestran el bloqueo de la interacción PCSK9/LDL-R mediante productos naturales.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño

Para la realización de este trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando las bases de datos MEDLINE y THE COCHRANE LIBRARY.

4.2. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de la información se realizó mediante varias búsquedas en la principal base de datos biomédica MEDLINE a través de PubMed, empleando la combinación de distintos MeSH conectados por el operador booleano AND para generar las cajas de búsqueda correspondientes cuya información proporcionada estuviese centrada en el tema de interés. Las ecuaciones de búsqueda fueron las siguientes:

1. (((("Hypercholesterolemia"[Mesh]) AND "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Cholesterol, LDL"[Mesh]) AND "PCSK9 protein, human" [Supplementary Concept]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh])
2. (("Hypercholesterolemia"[Mesh]) AND "Proprotein Convertase 9"[Mesh]) AND "Receptors, LDL"[Mesh])
3. (((("Atherosclerosis"[Mesh]) AND "Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh]) AND "Lipoproteins"[Mesh]) AND "Anticholesteremic Agents"[Mesh]) AND "Cholesterol, LDL"[Mesh])

4.3. Criterios de búsqueda

Respecto a las búsquedas mencionadas, se estableció como criterios de inclusión que fueran revisiones para tener una visión global sobre el tema o ensayos clínicos de los principales estudios. Se filtraron por humanos o animales y con la condición de que estuvieran publicados en los últimos 5 años en inglés o español.

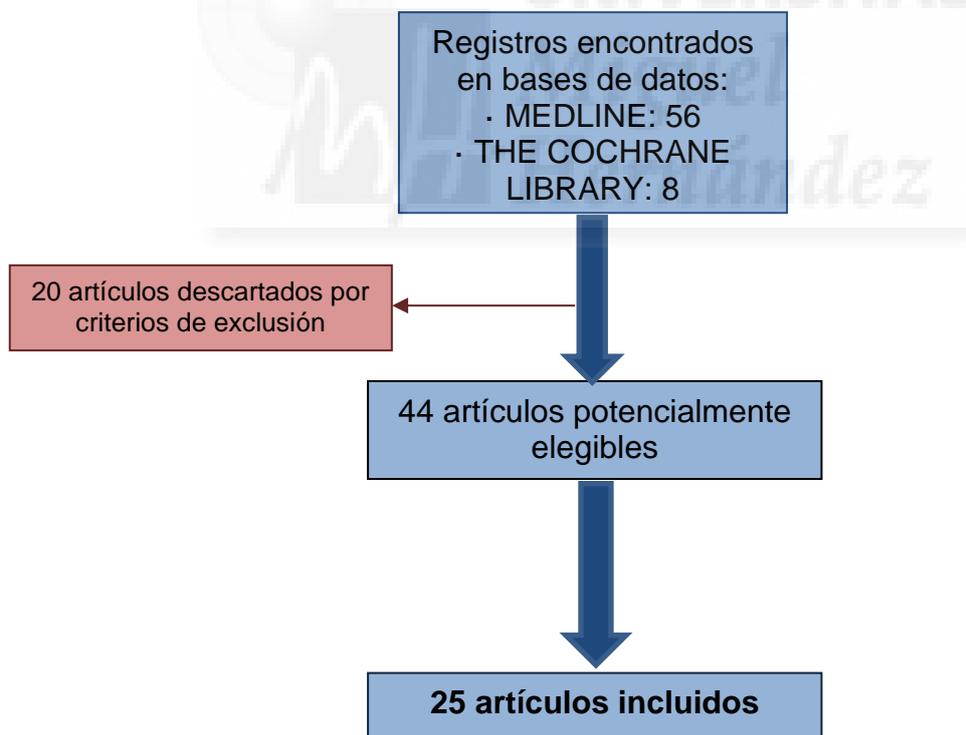
En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron todos aquellos que no abordaban el tema o tenían objetivos diferentes, los que no se consiguió el texto completo, los publicados en idiomas diferentes al inglés o español y aquellos que hacían referencia a estudios donde la n era pequeña.

Además, se descartaron aquellos que se duplicaron durante la búsqueda.

4.4. Extracción de los datos

Tras la búsqueda se identificaron 64 registros, 56 en MEDLINE y 8 en The Cochrane Library, de los cuales se descartaron 20 en base a los criterios de exclusión mencionados anteriormente. Se seleccionaron un total de 44 artículos y tras leer su texto completo se incluyeron 25 con los que se ha realizado este trabajo. **(Ver figura 3)**

Figura 3. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los artículos científicos empleados en este trabajo de revisión bibliográfica.



5. RESULTADOS

5.1. Función de PCSK9

La proproteína PCSK9 es una proteasa codificada por el gen PCSK9 que está en el cromosoma 1. Es secretada principalmente por el hígado, aunque también se expresa en cantidades menores en el epitelio intestinal, el mesénquima renal y el tejido nervioso. ²⁰

PCSK9 es procesada en el retículo endoplasmático donde se produce la proteína madura, pasa al aparato de Golgi y finalmente al espacio extracelular. Será entonces cuando esté disponible para actuar sobre el receptor LDL (LDL-R) situado en la membrana del hepatocito. La proteína PCSK9 presenta un elevado grado de polimorfismo, identificándose mutaciones de ganancia o pérdida de función que interfieren en los niveles de colesterol LDL (LDL-c) aumentándolos o disminuyéndolos, respectivamente.

Al igual que la lipoproteína de baja densidad (LDL), PCSK9 sirve como ligando para el receptor. En la endocitosis mediada por receptor la molécula de LDL se une a él y se internaliza para ser degradada y posteriormente devolver el receptor a la superficie del hepatocito. Sin embargo, PCSK9 se une al dominio de homología precursora del factor de crecimiento epidérmico A (EGF-A, de sus siglas en inglés *Epidermal Growth Factor precursor homology domain A*) del LDL-R, se internaliza y se produce la degradación lisosómica completa, impidiendo su reciclaje en la membrana celular. Este hecho supone la disminución de la capacidad del receptor para captar el LDL plasmático. ²¹

Debido a que las concentraciones plasmáticas de LDL elevadas aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y otros eventos cardiovasculares, los inhibidores de PCSK9 han sido propuestos como una nueva alternativa terapéutica para reducir los niveles de LDL, especialmente en pacientes con hipolipoproteinemias familiares. ^{21, 22}

Los enfoques terapéuticos para inhibir la función de PCSK9 incluyen oligonucleótidos antisentido y mini-ARN de interferencia para inhibir el gen PCSK9, vacunas, péptidos que mimetizan el dominio EGF-A del receptor LDL y

anticuerpos monoclonales. En cambio, solo los anticuerpos monoclonales contra PCSK9 están actualmente disponibles para la práctica clínica.²⁰

5.2. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) se unen a la molécula circulante de PCSK9 con alta afinidad, bloqueando su actividad e impidiendo la unión a los LDL-R, evitando así su degradación y consecuentemente, aumentando la eliminación de LDL. De esta forma se puede controlar la hipercolesterolemia y prevenir la ASCVD asociada, cuando la modificación de la dieta y la terapia con estatinas a dosis máximas toleradas no son suficientes y se requiere una reducción adicional de LDL. La adición de un inhibidor de PCSK9 (PCSK9-i) a la terapia con estatinas, con o sin ezetimiba, conduce a una mayor reducción de LDL-c, además de disminuir los niveles de colesterol no HDL (no HDL-c), triglicéridos (TG), lipoproteína(a) (Lpa) y apolipoproteína B (ApoB). Asimismo, dicha asociación farmacológica puede conducir a la reducción de la frecuencia o incluso a la interrupción del uso de la aféresis de lipoproteínas.²³

Los anticuerpos monoclonales contra PCSK9 aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) son evolocumab y alirocumab. Pertenecen al grupo de IgG2 e IgG1, respectivamente, y ambos están totalmente humanizados; de ahí que apenas se producen reacciones autoinmunes. Su eficacia ha sido confirmada, excepto en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) donde existen mutaciones negativas en el receptor. En cambio, el programa de desarrollo de bococizumab, humanizado solo al 97%, fue paralizado por su falta de eficacia debida a la producción de anticuerpos anti-fármaco.^{22, 23}

Hasta la fecha, tres ensayos clínicos de fase III controlados con placebo han mostrado resultados sobre la eficacia clínica y seguridad de los anticuerpos alirocumab (ensayo ODYSSEY OUTCOMES), evolocumab (ensayo FOURIER) y bococizumab (ensayos SPIRE I y SPIRE II).²¹ La eficacia de dichos mAbs se determinó mediante la reducción del LDL-c y por tanto la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares. La seguridad se monitorizó mediante las tasas de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE).

El artículo de *Schwartz et al* versa sobre los resultados obtenidos en el ensayo multicéntrico **ODYSSEY OUTCOMES**, patrocinado por Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals, donde el tratamiento con alirocumab fue controlado con placebo.²⁴

Los pacientes se incluyeron si tenían 40 años o más y habían sido hospitalizados con un síndrome coronario agudo (SCA) durante el año previo a la aleatorización. A pesar de la terapia con estatinas de alta intensidad durante al menos dos semanas (atorvastatina a una dosis de 40 a 80 mg diaria o rosuvastatina a una dosis de 20 a 40 mg diaria) o la dosis máxima tolerada de una de estas, presentaban un nivel de LDL-c de al menos 70 mg/dL, un nivel de no HDL-c de al menos 100 mg/dL, o un nivel de ApoB de al menos 80 mg/dL.

Entre los pacientes asignados al grupo de alirocumab, los algoritmos de ajuste de dosis especificados se usaron para alcanzar un nivel de LDL-c de entre 25 y 50 mg/dL o un rango aceptable de entre 15 y 25 mg/dL, evitando niveles sostenidos por debajo de 15 mg/dL. Dichos ajustes de dosis, incluida la sustitución de alirocumab por placebo para el último caso, se realizaron en condiciones de doble ciego, sin que el participante ni el investigador estuvieran al tanto.

El punto final primario fue muerte por enfermedad cardíaca coronaria (CHD), infarto agudo de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable (UA) que requirió hospitalización.

Los puntos finales secundarios principales fueron cualquier evento de enfermedad coronaria, evento mayor de enfermedad coronaria, cualquier evento cardiovascular, la combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular isquémico, muerte por enfermedad coronaria, muerte por causas cardiovasculares y muerte por cualquier causa. Un procedimiento de revascularización coronaria conducida por isquemia y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) fueron puntos finales secundarios adicionales.

En total participaron 18.924 pacientes procedentes de 57 países, los cuales se aleatorizaron de forma ciega en una proporción 1:1, asignando 9462 al grupo de alirocumab y 9462 al grupo de placebo. El anticuerpo alirocumab se administró en dosis de 75 mg o un placebo equivalente cada dos semanas (Q2W) mediante inyección subcutánea. Los pacientes habían sido ingresados por infarto de miocardio y angina inestable en 83,0% y 16,8%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (92,1%) presentaban un nivel de LDL-c de 70 mg/dL o mayor, mientras que los restantes (7,2%) cumplieron solo el criterio de no HDL-c de 100 mg/dL o mayor.

Tras el primer mes, se aumentó la dosis de 75 a 150 mg en el caso de obtener valores de LDL superiores a 50 mg/dL, se mantuvo la dosis de 75 mg en el caso de obtener un rango de LDL-c de entre 15 y 25 mg/dL y se sustituyó por placebo si dos valores consecutivos de los niveles de LDL eran menores a 15 mg/dL.

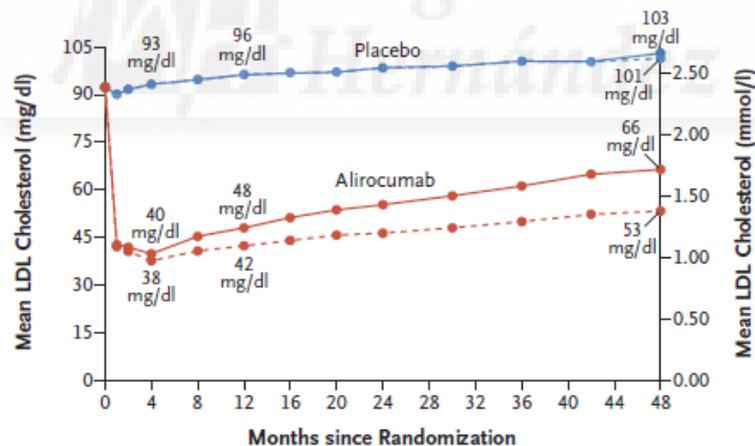
La mediana de duración del periodo de seguimiento fue de 2,8 años, aunque más de 8000 participantes se siguieron entre 3 y 5 años. Un total de 726 pacientes murieron y 1955 pacientes experimentaron un evento de punto final primario, 903 pacientes (9,5%) en el grupo de alirocumab y 1052 pacientes (11,1%) en el grupo de placebo. En cuanto a los eventos cardiovasculares mayores (MACE), el objetivo principal era una reducción significativa del 1,6% en valores absolutos en el grupo de alirocumab. Se cumplió para todos los componentes de manera independiente observando una disminución del riesgo relativo del 15% en el punto final primario, a excepción de la muerte por enfermedad cardíaca coronaria, donde la reducción no fue significativa ($p=0.38$). En cuanto a la eficacia de los puntos finales secundarios y adicionales, lo más relevante fue la reducción de la mortalidad por todas las causas (3,5% frente a 4,1%)^{24, 25} y de la revascularización de la zona isquémica en el caso de alirocumab. La disminución de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en cambio no fue significativa ($p=0.84$).

Como datos generales, en torno a un 15% de los pacientes abandonaron el estudio con una tendencia menor en el brazo experimental; casi un 8% de los pacientes que recibieron tratamiento con alirocumab tuvieron en dos determinaciones consecutivas valores de LDL-c <15 mg/dL; y solamente 23 pacientes no continuaron en el seguimiento debido a su estado vital (0,1%).

Al inicio del estudio, el nivel de LDL-c medio fue de 92 mg/dL. En el análisis por intención de tratar, en el grupo de alirocumab el nivel medio de colesterol LDL a los 4, 12 y 48 meses después de la asignación al azar fue de 40, 48 y 66 mg/dL, respectivamente; en el grupo de placebo, el nivel medio de LDL-c a los 4, 12 y 48 meses fue de 93, 96 y 103 mg/dL, respectivamente.

En cambio, en el análisis durante el tratamiento en el grupo de alirocumab el nivel medio de LDL-c a los 4, 12 y 48 meses fue de 38, 42 y 53 mg/dL, respectivamente, siendo estos niveles un promedio de 62,7%, 61,0% y 54,7% más bajos en el grupo de alirocumab en comparación con placebo. **(Ver figura 4)**²⁴

Figura 4. Niveles de colesterol LDL durante el ensayo ODYSSEY OUTCOMES.



En líneas continuas se muestran los resultados del análisis por intención de tratar y en líneas discontinuas los resultados del análisis durante el tratamiento.

El incremento aparente de LDL en pacientes tratados con alirocumab podría explicarse por la interrupción prematura del tratamiento, la reducción de dosis cuando LDL-c <50 mg/dL y la reasignación de pacientes al brazo de placebo en el caso de obtener niveles de LDL <15 mg/dL.²³

El beneficio absoluto de alirocumab con respecto al punto final primario fue más pronunciado más allá del primer año en aquellos pacientes que en el momento de la inclusión tenían cifras de LDL-c de 100 mg/dL o más. En éstos se observó una reducción significativa del 24% para el objetivo primario (reducción del riesgo absoluto del 3,4%), del 29% para la mortalidad de cualquier causa y del 31% de la mortalidad cardiovascular. ^{25, 26}

Además de los niveles de no HDL-c, TG y ApoB, alirocumab tiene efecto de disminución sobre los niveles de Lp(a), factor de riesgo independiente para la aterosclerosis para el cual no se ha identificado ningún agente reductor terapéutico conocido. ²⁷

En cuanto a seguridad, la incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, con la excepción de las reacciones locales en el lugar de la inyección (3,8% en el grupo de alirocumab vs 2,1% en el grupo de placebo). Dichas reacciones (picazón, enrojecimiento o hinchazón) fueron generalmente leves y autolimitadas y llevaron a la interrupción del régimen en 26 pacientes en el grupo de alirocumab y en 3 pacientes en el grupo placebo. Se informaron eventos neurocognitivos (demencia, amnesia, confusión) en el 1,5% de los pacientes en el grupo de alirocumab y en el 1,8% de los pacientes en el grupo de placebo, diabetes de nuevo debut en un 9,6% y 10,1% y accidente cerebrovascular hemorrágico en menos del 0,1% y 0,2%. Se detectaron anticuerpos anti-fármaco en el 0,5% de los pacientes en el grupo de alirocumab y en menos del 0,1% en el grupo de placebo. ²⁴

Se han llevado a cabo otros estudios con alirocumab donde se ha observado una reducción de LDL-c, como ODYSSEY FH I y FH II y ODYSSEY LONG TERM. Éstos se centraron en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) o no familiar que recibían un tratamiento estándar con estatinas a la dosis máxima tolerada u otra terapia hipolipemiente. Se incluyeron pacientes con elevado riesgo cardiovascular (LDL>70 mg/dL si tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular) o riesgo alto o moderado (LDL>100 mg/dL si solo tienen factores de riesgo sin antecedentes de ECV). ¹¹

ODYSSEY FH I y FH II fue un ensayo aleatorizado doble ciego. Los pacientes se asignaron en proporción 2:1 para recibir alirocumab a una dosis de 75 mg Q2W con su posible aumento a 150mg Q2W o placebo. Se realizó seguimiento del tratamiento durante 78 semanas. La dosis se incrementó al doble en la semana 12 si los niveles de LDL-c eran mayores de 70 mg/dL en la semana 8. En la semana 24 se alcanzó el punto final de eficacia primario, observándose una reducción del 57,9% y del 51,4% para FH I y FH II, respectivamente.

ODYSSEY LONG TERM fue un ensayo que evaluó la terapia con alirocumab a largo plazo. En él se incluyeron 2341 pacientes, que se asignaron en proporción 2:1 al grupo alirocumab con una dosis de 150 mg Q2W o al grupo placebo. El periodo de seguimiento fue de 78 semanas, observándose en la semana 24 una disminución de los niveles de LDL del 61%, que fue el objetivo primario. Para la última semana del seguimiento la reducción seguía siendo alta, del 52%.^{28, 29}

En el ensayo clínico ODYSSEY ALTERNATIVE también se observó una reducción de LDL-c en pacientes con intolerancia a estatinas, definida como la ausencia de tolerancia a dos estatinas sucesivas, aunque una de ellas esté a la dosis más baja. Los pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en: alirocumab 75 o 150 mg Q2W, ezetimibe 10 mg diario o atorvastatina 20 mg diario. Todos ellos se compararon con placebo. El seguimiento fue de 24 semanas y en la mitad el 50% recibió 150 mg de alirocumab Q2W, observándose una disminución de LDL-c del 50% y con ezetimibe del 20%. La atorvastatina presentó más problemas de eventos adversos musculoesqueléticos en comparación con alirocumab (probabilidad del evento acumulada a las 24 semanas de 0,45 frente a 0,30).³⁰

El estudio ODYSSEY CHOICE I evaluó alirocumab a una dosis de 300 mg cada cuatro semanas (Q4W) como monoterapia o junto con estatinas a dosis estables diarias durante al menos cuatro semanas (rosuvastatina 20-40 mg, atorvastatina 40-80 mg o simvastatina 80 mg) o a la dosis máxima tolerada de una de ellas. Demostró reducciones significativas de LDL-c mayores cuando se administró junto con estatinas (66%) que sin ellas (57%) en la semana 24. ³¹

El artículo de *Sabatine* et al presenta el estudio intervencionalista **FOURIER**, patrocinado por Amgen. Fue un ensayo clínico multinacional, doble ciego, controlado con placebo donde pacientes de 49 países se sometieron a aleatorización.³²

Los pacientes fueron elegidos para su participación si tenían entre 40 y 85 años de edad (la edad media de los pacientes fue de 63 años y el 24,6% de los pacientes eran mujeres) y una enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (historia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular no hemorrágico o enfermedad arterial periférica sintomática) así como características adicionales como diabetes o tabaquismo que indicaban un mayor riesgo cardiovascular.

Sus valores basales correspondían con un nivel de LDL-c en ayunas igual o mayor a 70 mg/dL o un nivel de no HDL-c igual o superior a 100 mg/dL, aun tomando una estatina de alta intensidad (al menos atorvastatina a una dosis de 20 mg al día, con o sin ezetimiba) o intensidad moderada.

El punto final primario de eficacia fue la muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. El punto final secundario también incluyó muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Participaron un total de 27.564 pacientes, que fueron aleatorizados de forma ciega en una proporción 1:1, siendo asignados 13.784 al grupo evolocumab y 13.780 al grupo placebo, para recibir inyecciones subcutáneas a una dosis de 140 mg o 420 mg Q2W o Q4W, respectivamente, o el placebo equivalente. A diferencia del estudio ODYSSEY OUTCOME, donde todos los sujetos tenían síndrome coronario agudo, en este caso el 81,1% de los pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio, el 19,4% antecedentes de accidente cerebrovascular no hemorrágico previo, y el 13,2% de enfermedad arterial periférica sintomática (PAD).

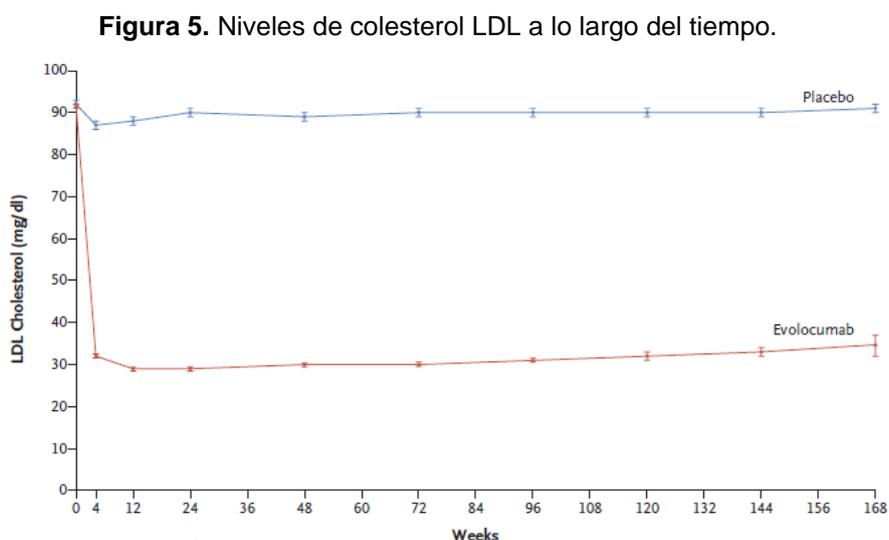
Al inicio del estudio, el 69,3% de los pacientes recibían terapia con estatinas de alta intensidad y el 30,4% con estatinas de intensidad moderada. El 5,2% de los pacientes también recibían tratamiento con ezetimiba.

La mediana de duración del seguimiento fue de 2,2 años. Evolocumab redujo significativamente el riesgo del punto final primario, que ocurrió en 1344 pacientes (9,8%) en el grupo de evolocumab y en 1563 pacientes (11,3%) en el grupo de placebo. La magnitud de reducción del riesgo tendió a aumentar con el tiempo, del 12% durante el primer año al 19% después del año.

Del mismo modo, el punto final secundario tuvo lugar en 816 pacientes (5,9%) en el grupo de evolocumab y en 1013 pacientes (7,4%) en el grupo de placebo. En este caso, la reducción del riesgo se incrementó del 16% en el primer año al 25% transcurrido el primer año.

La interrupción temprana del régimen de estudio ocurrió en el 12,5% de los participantes, la retirada del consentimiento en el 0,7% y la pérdida de seguimiento en menos del 0,1%, con tasas similares en los dos grupos de estudio.

La mediana del nivel de LDL-c al inicio del estudio fue de 92 mg/dL. A las 48 semanas en el grupo de evolocumab el nivel de colesterol LDL se redujo a un valor de 70 mg/dL o menos en el 87% de los pacientes, a 40 mg/dL o menos en el 67% de los pacientes y a 25 mg/dL o menos en el 42% de los pacientes, en comparación con el 18%, 0,5% y menos del 0,1%, respectivamente, de los pacientes en el grupo placebo. La reducción media de LDL-c con evolocumab en comparación con placebo a las 48 semanas fue del 59%, desde un valor medio de 92 mg/dL a 30 mg/dL. **(Ver figura 5)** ^{22, 32}



Se muestran los valores medios en los dos grupos de estudio.

De la misma forma, evolocumab en comparación con placebo, redujo los niveles de no HDL-c en un 52%, de ApoB en un 46% y de Lp(a) en un 27% a las 48 semanas; aumentó además los valores de HDL-c en un 8,4% y de ApoA1 en un 6,5%.³²

En términos de resultados individuales, evolocumab no tuvo ningún efecto sobre las tasas de mortalidad cardiovascular, hospitalización por angina inestable o muerte por cualquier causa. En cambio, sí hubo reducciones del 21 al 27% en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Con respecto a la seguridad, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en las TEAE. Las tasas de eventos musculares, cataratas, problemas neurocognitivos, niveles de aminotransferasas, glucemia, diabetes de nuevo debut y reacciones alérgicas no difirieron significativamente entre los dos grupos. En cambio, las reacciones en el punto de inyección, aunque poco frecuentes, se observaron en mayor medida con evolocumab (2,1% vs 1,6%). Se clasificaron como leves y solo el 0,1% de los pacientes en cada grupo dejó de recibir el fármaco debido a ello.

En el grupo de evolocumab se desarrollaron anticuerpos anti-fármaco en 43 pacientes (0,3%).

Adicionalmente, los estudios OSLER-1 y OSLER-2, también evaluaron al anticuerpo evolocumab. Un total de 4000 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1. En OSLER-1 se incluyeron 1324 pacientes para recibir evolocumab a una dosis de 420 mg Q4W o la terapia estándar de estatinas (atorvastatina ≥ 40 mg/dL, simvastatina 20-40 mg/dL, pravastatina < 20 mg/dL)³³; en OSLER-2 se incluyeron 3141 pacientes para recibir evolocumab a una dosis de 140 mg Q2W o tratamiento estándar con estatinas. El seguimiento de dicho estudio fue de 11 meses y en la semana 12 se observó una disminución de LDL del 61% (de 120 mg/dL a 48 mg/dL) en el grupo de evolocumab junto con terapia estándar en comparación con la terapia estándar sola, así como la reducción de la tasa de eventos cardiovasculares (0,95% vs 2,18%). Sus limitaciones fueron que los participantes provenían de 12 ensayos de fase II o III por lo que si no toleraban evolocumab no pasarían a dicho estudio y supondría un sesgo a la

hora de comparar los eventos adversos; además, fue un estudio abierto donde el grupo control no fue placebo, sino la terapia estándar de estatinas.^{22, 34}

Los estudios TESLA y TAUSSIG estudiaron la eficacia de evolocumab en pacientes con HoFH. Demostró una reducción de LDL-c del 30% y del 20,6%, respectivamente. En cambio, no se observó efecto reductor de LDL en aquellos pacientes con HoFH donde las mutaciones negativas del LDL-R causaban la ausencia prácticamente total de la función normal del receptor.^{22, 35}

A diferencia de evolocumab y alirocumab, bococizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado solo al 97%, donde el 3% restante corresponde con una secuencia murina residual en el dominio de unión al antígeno.²⁵

El programa de desarrollo de bococizumab, patrocinado por Pfizer e incluido en el artículo de *Ridker et al*, se denomina **SPIRE** y consta de dos partes: seis ensayos de reducción de lípidos y dos ensayos controlados que muestran resultados cardiovasculares (SPIRE I y SPIRE II).³⁶ Los pacientes eran seleccionados si habían tenido un evento cardiovascular previo (prevención secundaria) o antecedentes de diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad vascular periférica con uno o más factores de riesgo CV adicionales (antecedentes de tabaquismo, HDL<40mg/dL, proteína C reactiva>2mg/dL, Lp(a)>50mg/dL) o antecedentes de hipercolesterolemia familiar (prevención primaria). Debían tener también una edad de al menos 50 años para hombres y más de 60 años para mujeres, exceptuando el caso de HF, donde se limitó a 35 años para hombres y 45 años para mujeres.

Se requirió que todos los pacientes hubieran recibido tratamiento con estatinas durante al menos las cuatro semanas anteriores (atorvastatina≥40 mg diarios, rosuvastatina≥20 mg diarios o simvastatina≥40 mg diarios). Sin embargo, en el caso de los pacientes del SPIRE II que tenían intolerancia completa a ellas o un historial de rabdomiólisis inducido por ellas, no recibieron ninguna terapia de estatinas previa.

En el SPIRE I se incluyeron pacientes con niveles de colesterol LDL de al menos 70 mg/dL al inicio del estudio, realizando un seguimiento durante 7 meses. En el SPIRE II los niveles basales eran de al menos 100 mg/dL y su seguimiento fue

de 12 meses. Los sujetos también eran elegidos según su nivel de no HDL-c (al menos 100 mg/dL para SPIRE I y al menos 130 mg/dL para SPIRE II).

Tras un periodo de preinclusión de seis semanas para garantizar la adherencia al tratamiento, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria doble ciego para recibir 150 mg de bococizumab por vía subcutánea Q2W o placebo. También se redujo la dosis de 150 mg a 75 mg Q2W (o incluso Q4W) en casos de niveles de LDL menores a 10 mg/dL.

El punto final primario de los dos ensayos fue infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable que requirió revascularización urgente o muerte cardiovascular.

En los ensayos combinados, la edad media fue de 63 años, el 30% de los pacientes eran mujeres, el 48% tenía diabetes, el 25% eran fumadores actuales y el 85% había recibido un diagnóstico de enfermedad cardiovascular.

En SPIRE I el tamaño de la muestra fue de 16.817 y el punto final primario ocurrió en 173 pacientes, tanto en el grupo de bococizumab como en el grupo de placebo. Por el contrario, en SPIRE II, con tamaño de muestra de 10.621 pacientes, el punto final primario se produjo en 179 pacientes en el grupo de bococizumab y en 224 pacientes en el grupo de placebo. Por tanto, en el ensayo SPIRE I no se observó ningún beneficio estadísticamente significativo de bococizumab en cuanto al punto final primario. Sin embargo, en el ensayo SPIRE II se observó una reducción del 21% en el punto final primario con bococizumab, lo que refleja una mayor duración del seguimiento y un mayor LDL-c basal que se traduce en una mayor reducción absoluta en el brazo de bococizumab.²³

Al inicio del estudio, el nivel medio de colesterol LDL fue de 94 mg/dL en SPIRE I y de 134 mg/dL en SPIRE II. La tasa de HF fue mayor en SPIRE II que en SPIRE I (7,3% frente a 1,8%), al igual que el uso de ezetimibe (13,4% frente a 7,9%); en cambio, la tasa de uso de estatinas fue menor (83% frente a 99%). A las 14 semanas hubo una reducción significativa en LDL-c del 56% en aquellos pacientes que recibieron 150 mg de bococizumab, dando como resultado niveles de colesterol LDL de 25 mg/dL o menos en el 28% de los pacientes. El bococizumab, en comparación con el placebo también tuvo efectos iniciales importantes sobre los niveles de colesterol total (-37,0%), ApoB (-55,3%), no

HDL-c (-53,6%), Lp(a) (-30,9%) y TG (-19,4%). No hubo cambios significativos en la proteína C reactiva de alta sensibilidad.^{23, 36}

Sin embargo, los datos obtenidos en el programa de reducción de lípidos de SPIRE indicaron que el bococizumab se asocia con el desarrollo de anticuerpos antidrogas en casi la mitad de los pacientes (48%) y anticuerpos neutralizantes en un 29%, lo que atenuó sustancialmente la disminución del colesterol LDL con el tiempo. Fue por todo ello que el patrocinador decidió suspender el programa de desarrollo y por tanto los estudios SPIRE I y SPIRE II.³⁶ En ese momento ninguno de los dos ensayos había continuado lo suficiente como para que ocurriera el número predeterminado de eventos de punto final primario. Sin embargo, sus diseños similares permitieron que se combinaran los datos para analizarlos conjuntamente, observando que el punto final primario ocurrió en 352 pacientes en el grupo de bococizumab y en 397 en el grupo de placebo. No se observó ningún beneficio significativo con respecto al punto final primario ni entre los grupos en las tasas de muerte por causas cardiovasculares o por cualquier causa.

Las TEAE de diabetes o cataratas fueron similares en los dos grupos, pero las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes de manera significativa en el grupo de bococizumab que en el grupo de placebo en comparación con alirocumab y evolocumab (10,4% frente a 1,3%). En el grupo de bococizumab hubo un pequeño aumento en los niveles de glucosa en sangre, pero no hubo cambios en los niveles de hemoglobina glucosilada a las 52 semanas.³⁶

Tabla 1. Descripción de los ensayos clínicos				
Artículos	Schwartz et al. 2018	Sabatine et al. 2017	Ridker et al. 2017	
Nombre del estudio	ODYSSEY OUTCOMES	FOURIER	SPIRE I	SPIRE II
Fármaco del estudio	Alirocumab	Evolocumab	Bococizumab	
Fecha inicio estudio Fecha finalización estudio	Noviembre 2012 Enero 2018	Enero 2013 Noviembre 2016	Octubre 2013 Agosto 2017	
Nº total pacientes	18.924	27.564	16.817	10.621
Población de estudio	Síndrome coronario agudo en el último año	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica estable	Riesgo muy alto de ECV	Riesgo alto de ECV
Edad media (años)	58	63	63	
Duración del seguimiento (años)	2,8 (44% entre 3 y 5 años)	2,2	7 meses	1
Punto final primario	Muerte por CHD, IM no fatal, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que requiere hospitalización	Muerte CV, IM, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria	Muerte CV, IM, accidente cerebrovascular, revascularización urgente por angina inestable	
Pacientes en tratamiento con estatinas de alta intensidad	88,8%	69,3%	99%	83%
Calificación basal (mg/dL)	LDL>70, No HDL>100, ApoB>80	LDL>70 No HDL>100	LDL>70 No HDL>100	LDL>100 No HDL>130
Reducción porcentual media LDL-c	61%	59%	56%	

Características de los estudios ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER y SPIRE sobre los anticuerpos monoclonales alirocumab, evolocumab y bococizumab, respectivamente.

Tabla 2. Resultados de los ensayos clínicos						
Estudios	ODYSSEY OUTCOMES (n=18.924)		FOURIER (n=27.564)		SPIRE	
Aleatorización	Alirocumab N=9462	Placebo N=9462	Evolocumab N=13.784	Placebo N=13.780	SPIRE I N=16.817	SPIRE II B=10.621
Régimen de dosificación	75 mg Q2W ó 150 mg si tras el primer mes LDL-c>50 mg/dL ¡Sustitución por placebo si LDL-c<15 mg/dL!		140 mg Q2W o 420 mg Q4W		150 mg Q2W ó 75 mg Q2W o Q4W si LDL<10 mg/dL	
Vía de administración	SC		SC		SC	
Selección de pacientes	100% SCA · IM: 83% · UA: 16,8%		· IM: 81,1% · Accidente cerebrovascular:19,4% · PAD: 13,2%		· Evento CV previo · Antecedentes diabetes, enfermedad renal o vascular · Antecedentes HF	
Punto final primario de eficacia	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	1344 (9,8%)	1563 (11,3%)	173	173 224
Mediana nivel LDL-c al inicio (mg/dL)	92		92		94	134
Seguridad (reacción en el lugar de inyección)	3,8% vs 2,1%		2,1% vs 1,6%		10,4% vs 1,3%	
Desarrollo de anticuerpos anti-fármaco	0,5%		0,3%		48%	

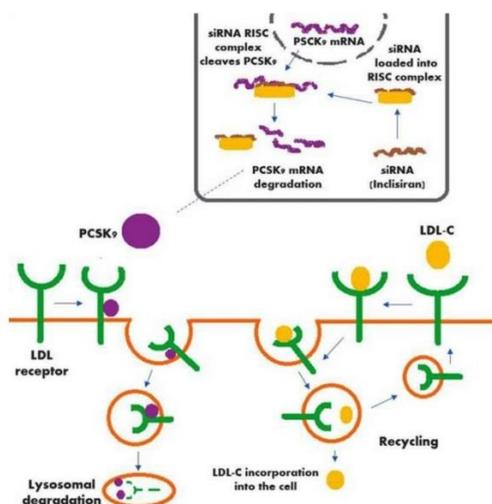
5.3. Otros enfoques terapéuticos

En cuanto a los enfoques alternativos sin anticuerpos para la inhibición de PCSK9 se encuentran inmunoterapias capaces de modular la vía PCSK9 a través de agentes como ARN pequeño de interferencia (siRNA) y vacunas.³⁷

5.3.1. Inclisiran

Inclisiran es un pequeño ácido ribonucleico interferente sintético (siRNA) de acción prolongada que causa la degradación hepática del ARNm de PCSK9. La molécula actúa dentro de los hepatocitos uniéndose al complejo silenciador inducido por ARN (RISC, de sus siglas en inglés *RNA-induced silencing complex*), lo que permite escindir moléculas de ARNm que codifican específicamente PCSK9 y por tanto bloquear el proceso de traducción. Este hecho reduce la síntesis hepática de PCSK9 y por tanto el LDL-c de una manera incluso más duradera que los anticuerpos monoclonales. **(Ver figura 6)**¹⁵

Figura 6. Mecanismo de acción de inclisiran.



En cuanto a los ensayos con inclisiran, ORION-11 fue un ensayo clínico de fase III que incluyó 1617 pacientes que habían experimentado un ASCVD o con alto riesgo CV con niveles séricos de LDL-c elevados. Se evaluó la eficacia y tolerabilidad de una inyección subcutánea de 300 mg de inclisiran sódico (equivalente a 284 mg de inclisiran) realizada el día 1, día 90 y después de 6 meses. En el día 180 se obtuvo una reducción significativa de LDL-c del 51% y de PCSK9 en plasma en torno a 75%.^{38, 39}

5.3.2. Vacunas

Otro enfoque completamente diferente es modificar al sistema inmunológico para eliminar el PCSK9 circulante endógeno mediante el uso de vacunas basadas en péptidos PCSK9. Hasta ahora, estudios preclínicos en ratones han demostrado que la inmunización induce una respuesta inmune potente y duradera, lo que resulta en niveles plasmáticos reducidos de PCSK9, colesterol total y no HDL-c (VLDL-c y LDL-c), así como un descenso de la inflamación sistémica o aórtica y del área de lesión aterosclerótica.⁴⁰ La investigación sobre vacunas contra PCSK9 es aún muy preliminar y se limita a alguna evidencia preclínica.

Actualmente, solo un estudio aleatorizado, ciego, controlado con placebo de fase I en 72 sujetos ha evaluado la seguridad y la eficacia de dos vacunas dirigidas contra péptidos PCSK9 humanos (AT04 y AT06).³⁸

Los datos preliminares mostraron que en sujetos sanos la inmunización era segura y bien tolerada; más del 90% de los sujetos inmunizados desarrollaron una respuesta de anticuerpo específica PCSK9 que se reactivó después de una segunda inyección en la semana 60; la reducción media del LDL-c fue del 13,3% en la semana 70 y persistió durante al menos 30 semanas. ⁴¹

5.3.3. Mipomersen y lomitapida

Los pacientes con HFHo suelen ser resistentes a la mayoría de los fármacos hipolipemiantes, incluso los antiPCSK9 que requieren la actividad de los LDL-R. Es por ello que los fármacos mipomersen y lomitapida han sido aprobados, al reducir los niveles de LDL-C a través de una vía independiente del LDL-R. Ambos afectan a la producción y secreción de lipoproteínas que contienen ApoB, en lugar de aumentar su eliminación de la circulación. ^{14, 42}

La función de mipomersen se basa en la inhibición de la traducción de ARNm que codifica ApoB100 en el hígado. Es un oligonucleótido antisentido (ASO) que al prevenir la síntesis de ApoB disminuye los niveles de lipoproteínas que la contienen como componente estructural, es decir, reduce los valores de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y de sus resultantes LDL, IDL y Lp(a). Su administración es vía subcutánea una vez por semana; de ahí las reacciones en el lugar de inyección, además de otros efectos adversos como síntomas similares a la gripe y hepatotoxicidad debida al aumento de transaminasas de 3 a 8 veces por encima de lo normal. ³⁵

La primera fase de estudio en humanos se realizó en voluntarios con dislipidemia leve, y la dosis de 200 mg produjo una reducción aproximada del 50% en la ApoB circulante después de cuatro semanas de tratamiento.

En el estudio fundamental de fase III, los pacientes de 12 años de edad o mayores con un diagnóstico clínico o confirmación genética de HoFH, que ya recibían la dosis máxima tolerada de un fármaco hipolipemiante, fueron asignados aleatoriamente a mipomersen 200 mg por vía subcutánea o placebo cada semana. Un total de 28 sujetos asignados al azar al grupo mipomersen completaron los 6 meses, con una reducción media porcentual en LDL de 24,7%.

Sin embargo, las respuestas a mipomersen con reducción de LDL fueron variables, desde ningún cambio hasta un 82% de disminución del LDL-c, e independientes del valor basal de LDL-c, edad, raza o sexo.

La lomitapida inhibe la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP), que se requiere para la producción a nivel de los hepatocitos y enterocitos de partículas VLDL y de quilomicrones, respectivamente. En el hígado provoca el ensamblaje de VLDL con ApoB100 y en el intestino de quilomicron con ApoB48. ⁴³ Al ser inhibida por la lomitapida, produce beneficio en pacientes con hipercolesterolemia ya que su papel crítico en la producción de lipoproteínas es eficaz en la reducción de los niveles de LDL-c y ApoB.

Un ensayo clínico de fase III encontró una reducción del 50% en LDL-c, del 45% en TG, del 49% en ApoB y del 15% en Lp(a) en la semana 26.

Además, estudios han demostrado que la lomitapida tiene un efecto adverso grave de interacción farmacológica. Debido a su administración vía oral sufre metabolismo a través del sistema CYP450 y proporciona inhibición de CYP3A4, interfiriendo así con las estatinas; es por ello por lo que no se debe utilizar de forma concomitante con estatinas. En este caso, las enzimas hepáticas también aumentaron de 5 a 9 veces por encima de los valores basales asociándose la lomitapida a esteatosis hepática.

5.3.4. Productos naturales que mimetizan EGF-A

Por último, se han desarrollado péptidos pequeños que mimetizan el dominio EGF-A en el receptor LDL donde PCSK9 se une para inhibir dicha interacción. La principal ventaja de este enfoque es tanto su administración vía oral como su menor coste. ⁴¹

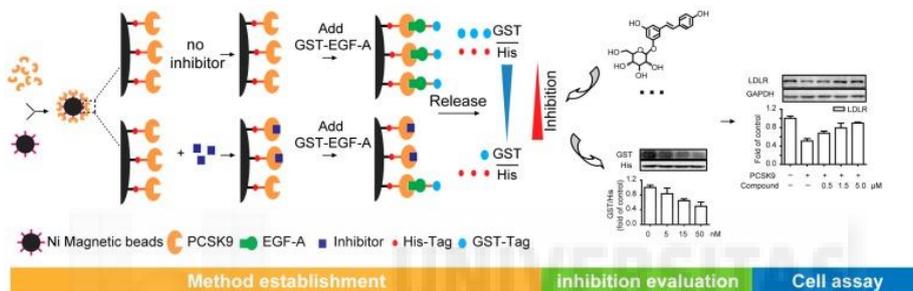
Dos de estos inhibidores naturales potentes identificados para la interacción PCSK9/LDL-R son polidatina y tetrahidroxidifeniltieno-2-O-glucósido. Se demostró que previenen la degradación de LDL-R mediada por PCSK9 en células HepG2. ⁴⁴

Dicha estrategia se llevó a cabo en un estudio *in vitro* donde se inmovilizó PCSK9 en su extremo N-terminal marcado con hexahistidina (His-Tag) en perlas magnéticas de níquel.

El dominio de EGF-A, dominio de LDL-R que contribuye a la unión de PCSK9, se eligió para simular la función de LDL-R con la adición de una etiqueta de glutatión S-transferasa (GST). Por tanto, el EGF-A con etiqueta GST se unía a PCSK9 a través de su extremo C-terminal.

En presencia de inhibidores se interrumpió la interacción y se observaron cambios en la relación de unión de EGF-A a PCSK9, es decir, las proporciones de GST/His disminuyeron. Posteriormente, la inhibición se evaluó y se verificó mediante ensayos celulares. **(Ver figura 7)**

Figura 7. Estrategia in vivo para evaluar la inhibición de productos naturales en la interacción PCSK9/LDL-R.

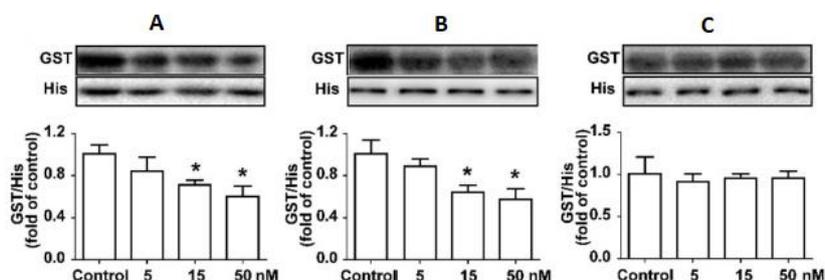


PCSK9 se inmovilizó en perlas magnéticas de Ni con una etiqueta de hexahistidina (His-Tag). El dominio de EGF-A que simularía el LDL-R se marcó con glutatión S-transferasa (GST). La relación GST/His representaría las actividades inhibitorias.

Al agregar los inhibidores naturales mencionados en concentraciones de 5, 15 y 50 nM la unión de EGF-A a PCSK9 disminuyó de manera concentración-dependiente y este hecho se observó en las relaciones de GST/His.

En cambio, con el compuesto crocina tuvo lugar la degradación de los LDL-R ya que no se registró la reducción de la proporción GST/His. **(Ver figura 8)**

Figura 8. Efecto inhibitorio de los compuestos naturales polidatina y tetrahidroxidifeniltieno-2-O-glucósido en la interacción PCSK9/LDL-R.



En el caso de polidatina (A) y tetrahidroxidifeniltieno-2-O-glucósido (B) disminuye la relación GST/His al aumentar la concentración, lo que supone la reducción de la unión de EGF-A a PCSK9. Sin embargo, crocina (C) mostraba una actividad inhibitoria débil al no reducir la relación GST/His.

6. DISCUSIÓN

Con respecto a los efectos encontrados tras realizar la revisión bibliográfica, se puede afirmar que en la hipercolesterolemia el objetivo principal de los estudios ha sido la implicación de PCSK9 en la regulación de los niveles de colesterol LDL y por tanto en las enfermedades cardiovasculares.

En los últimos años ha resultado interesante el desarrollo de inhibidores contra esta proteína para prevenir la hipercolesterolemia (en especial la hipercolesterolemia familiar), realizándose estudios que han demostrado su eficacia y seguridad. En ellos se incluyeron pacientes no controlados con las dosis máximas toleradas de estatinas, o intolerantes a ellas, con niveles de LDL-c mayores de 100 mg/dL.

Se ha analizado los resultados de la intervención con los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab en sus ensayos aleatorios ODYSSEY OUTCOMES y FOURIER, respectivamente. En cuanto a la inclusión, ambos partían de los mismos niveles basales de LDL-c (>70 mg/dL) y no HDL-c (>100 mg/dL); en cambio, mientras que ODYSSEY OUTCOMES incluyó a pacientes en su totalidad con síndrome coronario agudo previo, FOURIER incluyó una mezcla de pacientes con síndrome coronario agudo, ictus y enfermedad arterial periférica. Además, los sujetos de ODYSSEY OUTCOMES eran tratados en mayor porcentaje con estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg diarios) que los sujetos de FOURIER (atorvastatina 20 mg).

Con respecto a los puntos finales de ambos estudios, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue menor en el grupo experimental que en el grupo control, mostrando así su eficacia. Es importante destacar que ODYSSEY OUTCOMES incluyó la mortalidad por cualquier causa y demostró su mejoría significativa en el grupo de alirocumab en comparación con placebo (3,5% vs 4,1%), aspecto que no ocurrió en el caso de evolocumab, el cual no redujo siquiera la muerte por causas cardiovasculares.

Otra ventaja adicional de alirocumab es que su dosis se puede ajustar según los niveles de LDL-c observados, doblando o manteniendo la dosis o incluso sustituyéndolo por placebo. De esta forma se han obtenido los niveles deseados de LDL-c en su rango óptimo (25-50 mg/dL).

En cambio, el anticuerpo evolocumab se caracterizaba por la administración subcutánea de dosis fijas y se amplió su indicación a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, aunque con menor porcentaje de reducción de LDL-c, hecho que también es importante en la comparación de ambos fármacos.

Además, alirocumab demostró su eficacia en otros estudios como ODYSSEY FH I y II, LONG TERM o ALTERNATIVE que incluían a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, a los que se administraba subcutáneamente cada dos semanas. Incluso en ODYSSEY CHOICE I donde la dosis se administraba cada cuatro semanas tuvo efectos positivos.

Quizás la alta efectividad de alirocumab también se deba a su mayor periodo de seguimiento (de dos a cinco años) y a la terapia de estatinas empleada con mayor dosis en comparación con evolocumab.

Tanto en ODYSSEY OUTCOMES como en FOURIER el nivel medio de LDL al inicio del estudio fue idéntico con beneficios finales prácticamente similares. Con alirocumab se manifestó una reducción de colesterol LDL del 61% a los 12 meses y con evolocumab del 59% a las 48 semanas, por lo que es evidente su elevado potencial terapéutico.

Dichos anticuerpos monoclonales presentan un perfil de seguridad apropiado y son bien tolerados debido a que son anticuerpos monoclonales completamente humanos por lo que disminuye la posibilidad de que el propio organismo produzca anticuerpos contra ellos (<1%). Un aspecto muy interesante es que al ser moléculas de gran tamaño no penetran en el sistema nervioso central y son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica. De hecho, las alteraciones neurocognitivas en los estudios comparadas con placebo no han mostrado diferencias significativas; si a largo plazo se presentara algún efecto neurocognitivo sería imposible atribuirlo al funcionamiento de los anticuerpos.

El único efecto adverso de dichos fármacos fue la reacción en el lugar de inyección, además de disminuir los eventos musculoesqueléticos, suceso que les otorgaría un punto a favor en cuanto a la mejora de la calidad de vida.

En cambio, una dificultad para la comercialización de bococizumab, un tercer anticuerpo monoclonal, fue el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (48%) al contener una secuencia murina. Este hecho conllevaría la pérdida de su eficacia y por tanto no sería una buena opción para bloquear la actividad de la PCSK9. También influyó la gran diferencia en cuanto a eventos adversos que provocaba en comparación con placebo.

La eficacia de los mAbs ha sido confirmada excepto en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigota con mutaciones negativas del receptor LDL ya que la inhibición de PCSK9 requiere un receptor funcional. Para estos casos mipomersen y lomitapida demostraron reducciones en las cifras de colesterol LDL a través de un mecanismo independiente de su receptor. Sin embargo, una de sus debilidades es la hepatotoxicidad que producen por el aumento de las transaminasas.

Una inmunización activa antiPCSK9 podría mejorar la rentabilidad para obtener resultados a largo plazo y reducir el número de administraciones en comparación con los anticuerpos monoclonales, mejorando así la adherencia. Inclisiran proporciona reducciones sostenidas en los niveles de LDL-c y la investigación sobre vacunas es aún muy preliminar. Por otro lado, se espera que una estrategia donde se mimetice el dominio del receptor donde se une PCSK9 evalúe el descubrimiento de fármacos basados en productos naturales.

En general, los hallazgos que se muestran en este trabajo proporcionan una visión de la evidencia clínica sobre los inhibidores de la PCSK9 como perspectiva prometedora en cuanto a sus efectos beneficiosos cardioprotectores a través de los estudios realizados hasta la fecha. Aun así, cabe mencionar que son necesarios más estudios que avalen la seguridad de los anticuerpos monoclonales a largo plazo y las condiciones para inhibir la función del gen PCSK9 provocando la respuesta inmune mediante vacunas, oligonucleótidos antisentido o ARN interferente sintetizado químicamente como inclisiran.

7. CONCLUSIONES

1. La hipercolesterolemia es un importante problema de salud a nivel mundial debido a las enfermedades cardiovasculares que ocasiona, especialmente la aterosclerosis.
2. Existe una relación directa entre la mayor reducción porcentual de LDL-c y un menor número de eventos CV.
3. La hipercolesterolemia no siempre es controlada con los tratamientos convencionales como dieta, ejercicio físico y fármacos hipolipemiantes.
4. Los estudios revisados en este trabajo sugieren que los inhibidores de PCSK9, en combinación con estatinas, se caracterizan por su elevada eficacia y seguridad.
5. Su elevado coste limita su indicación a pacientes con mayor riesgo cardiovascular o intolerantes a estatinas cuyos niveles de LDL-c no son controlados con las dosis máximas toleradas de estatinas.
6. El futuro es prometedor ya que, además de los anticuerpos monoclonales aprobados, otros enfoques terapéuticos contra la PCSK9 han mostrado efectos positivos, incluso en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
2. Cachofeiro DV. Alteraciones del colesterol y enfermedad cardiovascular. :10.
3. Arca M. [PCSK9 inhibitors (PCSK9i), a new opportunity for cardiovascular prevention: clinical and regulatory aspects and access to therapy.]. *Recent Prog Med.* septiembre de 2019;110(9):401-11.
4. García-Montalvo IA. UNA VISIÓN GENÉTICA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. *NUTRICION HOSPITALARIA.* 1 de diciembre de 2015;(6):2421-6.
5. Brites FD, Rosso LAG, Meroño T, Boero LE, Rivera S. Clasificación y diagnóstico bioquímico de las dislipemias. :18.
6. Hipercolesterolemia. Diagnóstico y tratamiento [Internet]. [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13127390>
7. Simons LA. An updated review of lipid-modifying therapy. *Medical Journal of Australia.* 2019;211(2):87-92.
8. Tratamiento farmacológico – Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet]. [citado 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/tratamiento/tratamiento-de-las-hipercolesterolemias-familiares/tratamiento-farmacologico/>
9. Češka R, Táborský M, Vrablík M. Consensus statement of professional associations on prescribing of PCSK9-inhibitors. *Vnitr Lek.* Winter de 2019;64(12):1131-6.
10. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018;277:483-92.
11. Ginsberg HN, Tuomilehto J, Hovingh GK, Cariou B, Santos RD, Brown AS, et al. Impact of Age on the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1 de febrero de 2019;33(1):69-76.
12. Ruiz ÁJ. PCSK-9: papel en las hipercolesterolemias y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios. *Revista Colombiana de Cardiología.* 1 de noviembre de 2017;24:4-12.
13. Hipercolesterolemia familiar [Internet]. PCSK9. [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.pcsk9.es/hipercolesterolemia-familiar>
14. Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, Ogura M, Matsuki K, Hosoda K, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. *J Atheroscler Thromb.* 1 de agosto de 2019;26(8):679-87.
15. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, Silverio D, Hilario E, Montan PD, et al. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases.* septiembre de 2018;6(3):63.
16. Klein-Szanto AJP, Bassi DE. Keep recycling going: New approaches to reduce LDL-C. *Biochem Pharmacol.* 2019;164:336-41.

17. Pintó X, Sarasa I. [New perspectives in the treatment of hypercholesterolaemia since the availability of PCSK9 inhibitors]. *Hipertens Riesgo Vasc.* diciembre de 2019;36(4):213-20.
18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. :6.
19. praluent-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_es.pdf
20. Iqbal Z, Dhage S, Mohamad JB, Abdel-Razik A, Donn R, Malik R, et al. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Saf.* diciembre de 2019;18(12):1191-201.
21. Mahmood T, Shapiro MD. Future role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in preventive cardiology. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(5):519-25.
22. Fitzgerald G, Kiernan T. PCSK9 inhibitors and LDL reduction: pharmacology, clinical implications, and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* agosto de 2018;16(8):567-78.
23. Pasta A, Cremonini AL, Pisciotta L, Buscaglia A, Porto I, Barra F, et al. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* febrero de 2020;21(3):353-63.
24. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 29 de 2018;379(22):2097-107.
25. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 17 de 2018;72(3):314-29.
26. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault M-F, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 09 de 2019;140(2):103-12.
27. Seidah NG, Abifadel M, Prost S, Boileau C, Prat A. The Proprotein Convertases in Hypercholesterolemia and Cardiovascular Diseases: Emphasis on Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9. *Pharmacol Rev.* enero de 2017;69(1):33-52.
28. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 16 de abril de 2015;372(16):1489-99.
29. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 7 de febrero de 2017;69(5):471-82.
30. Gouni-Berthold I. The efficacy of anti-PCSK9 antibodies: Results from recent trials. *Atheroscler Suppl.* noviembre de 2017;30:9-18.
31. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis.* 2016;254:254-62.

32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 04 de 2017;376(18):1713-22.
33. Giugliano R, Wiviott S, Raal F, Ballantyne C, Somaratne R, Legg J, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Cardiovascular Outcomes. :17.
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2015;372(16):1500-9.
35. Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. febrero de 2019;20(2):127-31.
36. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 20 de 2017;376(16):1527-39.
37. Reiss AB, Shah N, Muhieddine D, Zhen J, Yudkevich J, Kasselmann LJ, et al. PCSK9 in cholesterol metabolism: from bench to bedside. *Clin Sci*. 15 de 2018;132(11):1135-53.
38. Bove M, Cicero AFG, Borghi C. Emerging drugs for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019;24(1):63-9.
39. White CM. The Pharmacologic Role and Clinical Utility of PCSK9 Inhibitors for the Treatment of Hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(4):301-8.
40. Seidah NG, Prat A, Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Novel strategies to target proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond monoclonal antibodies. *Cardiovasc Res*. 01 de 2019;115(3):510-8.
41. Dixon DL, Trankle C, Buckley L, Parod E, Carbone S, Van Tassell BW, et al. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. *J Clin Lipidol*. octubre de 2016;10(5):1073-80.
42. Miname MH, Santos RD. Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management. *Prog Cardiovasc Dis*. octubre de 2019;62(5):414-22.
43. Banerjee Y, Santos RD, Al-Rasadi K, Rizzo M. Targeting PCSK9 for therapeutic gains: Have we addressed all the concerns? *Atherosclerosis*. mayo de 2016;248:62-75.
44. Li L, Shen C, Huang Y-X, Li Y-N, Liu X-F, Liu X-M, et al. A New Strategy for Rapidly Screening Natural Inhibitors Targeting the PCSK9/LDLR Interaction In Vitro. *Molecules*. 19 de septiembre de 2018;23(9).