



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DEL EFECTO SOBRE LOS PARÁMETROS
LIPÍDICOS Y EL OBJETIVO DEL LDL COLESTEROL EN
PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDORES DE PCSK9 EN
UNA UNIDAD DE LÍPIDOS.**

**ANALYSIS OF THE EFFECTS ON THE LIPID PARAMETERS AND
LDL COLESTEROL GOAL IN PATIENTS TREATED WITH PCSK9
INHIBITORS IN A LIPID UNIT**

Autor: D. Jorge Olalla Otero

Director/es: Dr. José L. Hernández Hernández

Santander, junio 2019

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
Dislipemia (DLP) y tipos	5
Importancia de la dislipemia como factor de RCV	14
Manejo de la dislipemia	16
Objetivos de LDL colesterol según el cálculo del RCV	17
IPCSK9	17
OBJETIVOS	22
METODOLOGÍA	22
Pacientes	22
Diseño del estudio	22
Recogida de datos	23
Análisis estadístico	24
RESULTADOS	25
Análisis de las características epidemiológicas basales de los pacientes	25
Evaluación de la respuesta de parámetros lipídicos convencionales	28
Evaluación de la respuesta de los factores de riesgo emergentes y partículas lipídicas	30
Análisis de seguridad y grado de consecución de los objetivos lipídicos	32
DISCUSIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN

CONTEXTO

Los anticuerpos monoclonales que inhiben la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9), evolocumab y alirocumab, son dos fármacos de nueva generación para el manejo de la dislipemia. Los resultados de los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES demostraron una excelente eficacia clínica y seguridad en el descenso de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y en la reducción del riesgo cardiovascular. A la luz de estos resultados, en este trabajo de fin de grado hemos pretendido evaluar el efecto de IPCSK9 sobre el descenso de los parámetros lipídicos y del objetivo de LDL-colesterol en la práctica clínica diaria.

MÉTODO

Hemos llevado a cabo un estudio observacional prospectivo no controlado en 50 pacientes que recibían tratamiento con IPCSK9 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, España. De estos 50 pacientes, disponemos de datos de todos ellos a los 3 meses de iniciar el tratamiento, de 41 a los 6 meses y de 29 a los 12 meses. Los datos de los recogidos han sido los relacionados con las características epidemiológicas basales y de los parámetros lipídicos basales, a los 3, 6 y 12 meses.

RESULTADOS

A los 3 meses de tratamiento con IPCSK9, el descenso de los niveles de LDL-colesterol fue de un 43% respecto a los basales, desde una media de 174,5 mg/dl hasta 97,8 mg/dl. A los 6 meses esta reducción fue de un 52% respecto a la basal, con una media de 83,1 mg/dl. A los 12 meses la disminución fue del 55% respecto a la inicial, con una media de 83,1 mg/dl. Estos resultados fueron consistentes a lo largo de todo el tiempo de análisis. Adicionalmente, se encontraron reducciones significativas de otros parámetros como el VLDL-colesterol, la apolipoproteína B100, la apolipoproteína E, la lipoproteína(a) y el número de partículas de LDL, entre otros. No se constató ningún efecto adverso a lo largo del estudio ni ningún paciente abandonó el tratamiento.

CONCLUSIONES

Estos resultados en nuestra práctica clínica demuestran que el manejo de la dislipemia con fármacos inhibidores de PCSK9 es superponible al observado en los ensayos clínicos de referencia. Estos hallazgos confirman que los inhibidores de PCSK9 son fármacos efectivos y seguros en el control de la dislipemia en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Palabras clave: inhibidores PCSK9, LDL-colesterol, hipercolesterolemia, riesgo cardiovascular, prevención primaria y secundaria

ABSTRACT

BACKGROUND

Monoclonal antibodies that inhibit proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9), such as evolocumab and alirocumab, represent two brand new drugs for the control of dyslipidemia. The results from both pivotal clinical trials, FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES, demonstrated an excellent clinical efficacy and safety for these PCSK9 inhibitors, lowering low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and reducing the risk of cardiovascular events. On this basis, we have analyzed the effect of PCSK9 inhibitors on lipid parameters and on the LDL-cholesterol goal, in daily clinical practice.

METHODS

We conducted a prospective, non-controlled, observational study on 50 patients that received PCSK9 inhibitors at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla in Santander, Spain. Data of all the patients were available after 3 months of treatment, 41 at 6 months, and 29 at 12 months. The data collected during the study were basal epidemiological characteristics and baseline, 3-month, 6-month and 12-month lipid parameters.

RESULTS

At 3 months, the mean percentage reduction in LDL cholesterol levels, as compared with baseline levels, was 43%, from an average initial value of 174,5 mg/dl to 97,8 mg/dl. At 6 months, this reduction was 52%, to an average level of 83,1 mg/dl. At 12 months, the decrease of the values was 55%, to an average of 83,1 mg/dl. The results were consistent along the studied periods. Moreover, we found significant reductions of VLDL cholesterol, apolipoprotein B100, apolipoprotein E, lipoprotein (a) and number of LDL particles, among others.

CONCLUSIONS

In our clinical practice, PCSK9 inhibition reproduced the effects on lipid metabolism management published on the pivotal clinical trials. These findings confirm that PCSK9 inhibitors are effective and safe drugs for the control of dyslipidemia in patients with high cardiovascular risk.

Keywords: PCSK9 inhibitors, LDL cholesterol, hypercholesterolemia, cardiovascular risk, primary and secondary prevention.

INTRODUCCIÓN

1. DISLIPEMIA (DLP) Y TIPOS: DISLIPEMIAS GENÉTICAS Y SECUNDARIAS

Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas son conocidos con el término general de “dislipemias” y están caracterizados clínicamente por la presencia de niveles anormales de LDL, HDL, triglicéridos o lipoproteína a [Lp(a)]. (1) Una posible definición operativa de dislipemia podría estar basada en unos niveles de colesterol total, LDL, triglicéridos o lipoproteína(a) por encima del percentil 90 o unos niveles de HDL o de apoA-1 por debajo del percentil 10 de la población general. (1) En la actualidad se aceptan como “dislipemia” aquellas cifras de colesterol total > 200 mg/dL, triglicéridos > 150 mg/dL, HDL < 50 mg/dL en mujeres y < 40 mg/dL en varones.

Las dislipemias pueden clasificarse en primarias (genéticas) o secundarias. Sin embargo, cabe destacar que la mayor parte de los sujetos con dislipemia muestran alguna combinación de predisposición genética (frecuentemente poligénica) y efecto del entorno (estilo de vida, comorbilidades o uso de fármacos). (2)

1.1. DISLIPEMIAS GENÉTICAS O PRIMARIAS

A continuación, se muestra una tabla que resume los principales aspectos que caracterizan a las dislipemias genéticas más relevantes (Tabla 1). Posteriormente, se hace una revisión más profunda de cada una de ellas.

Tabla 1 Clasificación de las dislipemias primarias/genéticas				
Entidad	Defecto	Herencia	Prevalencia	Lípidos
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Receptor de LDL, disminución del aclaramiento de LDL	Autosómica dominante	Heterocigoto 1-2/1.000 Homocigoto 1/10 ⁶	CT, LDL
Hipercolesterolemia poligénica	Desconocido	Poligénica	2-5/100	CT, LDL
Déficit de apoB100	ApoB100	Autosómica dominante	1/700-1.000	CT, LDL
Hiperlipidemia familiar combinada	Desconocido	Autosómica dominante	Heterocigoto 1/1.000 Homocigoto 3-5/1.000	TG, LDL, elevación de apoB
Hipertrigliceridemia familiar	Déficit de lipoprotein-lipasa, déficit de apoCIII, otros mecanismos	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 2/1.000	TG, VLDL, LDL, HDL
Disbetalipoproteinemia familiar	ApoE	Autosómica recesiva	1/2.000	CT, TG
Hipoalfalipoproteinemia familiar	ApoA-I	Dominante Recesiva		HDL disminuido

1.1.1. Hipercolesterolemia familiar (HF):

La HF es una enfermedad común heredada de forma autosómica codominante, con penetrancia generalmente completa que se caracteriza principalmente por unos niveles altos de LDL, debido a una reducción de su metabolismo. Si no es tratada, la exposición a los altos niveles de LDL durante la vida, incrementa la aterogénesis y el riesgo prematuro de enfermedad cardiovascular. (3)

La prevalencia en su forma heterocigota (HFHe) ha sido tradicionalmente considerada en aproximadamente 1:500 habitantes. Sin embargo, la frecuencia puede variar entre 1:200 y 1:300 dependiendo de los criterios utilizados para definirla (mutación únicamente, umbral de LDL únicamente, score clínico o una combinación de factores) y, obviamente, de las poblaciones estudiadas. Respecto a la forma homocigota de la enfermedad (HFHo), la prevalencia tradicionalmente ha sido estimada en 1:1.000.000. Sin embargo, estudios recientes señalan que su prevalencia puede ser cercana a 1:300.000. (4)

- Genética de la HF:

El metabolismo del colesterol y su distribución son un sistema complejo en el que intervienen muchas proteínas y rutas metabólicas. El catabolismo de LDL es uno de los puntos clave en este proceso y cualquier defecto en la función de una de las proteínas de la ruta metabólica puede generar una HF. Los mayores determinantes en este sistema son las mutaciones en el *LDLR* (80-85% de los casos de HF), la *apoB100* (5-10% de los casos), la *PCSK9* (2% de los casos) y el *LDL receptor adaptor proteín 1 (LDLRAP1)* (<1% de los casos). Las mutaciones en los genes de *APOE*, *signal transducing adaptor family member 1 (STAP1)*, *lysosomal acid lipase (LIPA)*, *ABCG5* o *ABCG8* también pueden generar un fenotipo HF-like, pero su frecuencia es muy baja. (4) Sin embargo, de los pacientes con un diagnóstico clínico de HF, solo el 40-80% tienen una mutación de los genes clásicos causantes de HF. Esto último sugiere que una porción relativamente grande de los casos con “mutación negativa” tienen una causa poligénica subyacente de su hipercolesterolemia. (5)

- *LDLR*: con más de 3000 variantes ya documentadas es uno de los genes clave en el desarrollo de HF. *LDLR* extrae LDL de la circulación plasmática y un mal funcionamiento del receptor se asocia con niveles plasmáticos elevados de LDL. Se han descrito diferentes variantes patogénicas del *LDLR* (variación del número de copias, inserción, delección, mutaciones sin sentido, mutaciones de cambio de sentido y splicing). La variación del número de copias, las mutaciones sin sentido, y las mutaciones del splicing están comúnmente asociadas a mayores niveles de LDL que las mutaciones de cambio de sentido. Las mutaciones de *LDLR* pueden afectar a diferentes pasos del sistema de captación de LDL y se pueden clasificar según su comportamiento fenotípico como: clase 1 caracterizadas por una síntesis proteica nula; clase 2 o proteínas mutantes que son parcial o completamente retenidas en el retículo endoplasmático; clase 3 o mutaciones proteicas que tienen un defecto en el proceso de enlace y no pueden interactuar correctamente con la apolipoproteína apoB; clase 4 o proteínas que tienen una endocitosis dificultada y finalmente, clase 5 o mutaciones que afectan al

mecanismo de reciclado con lo que el LDLR no puede ser reciclado a la membrana plasmática. (4)

- *APOB*: las mutaciones en *APOB* son otra causa de HF con un fenotipo conocido como “HF por deficiencia de *APOB*”. Las mutaciones del gen de la *APOB* fueron detectadas por primera vez en el sitio de unión al receptor (exones 26-29), causando una unión deficiente con el LDLR. Recientemente, algunos estudios han descrito nuevas mutaciones fuera del sitio de unión de *APOB*. Estas variantes han sido funcionalmente caracterizadas y clasificadas como patogénicas indicando que la unión LDLR-LDL podría ser más dinámica de lo esperado. Las variantes patológicas de *APOB* están asociadas con niveles de LDL más bajos que aquellos observados en las formas patogénicas clásicas de mutaciones del *LDLR*. (4)
- *PCSK9*: las variantes de la *PCSK9* se empezaron a describir en los años 2000 cuando fue secuenciado el locus de la *PCSK9*. Estas variantes pueden causar diferentes alteraciones, como puede ser la pérdida de función (*LOF*) o ganancia de función (*GOF*), produciendo proteínas más activas. Las variantes *GOF* están asociadas a un incremento en los niveles de LDL debido a que se ve exacerbada la degradación extracelular del LDLR, debido a un aumento de la afinidad, o del transporte dentro de la célula del receptor a la superficie de la membrana plasmática (reciclado). Ambos mecanismos conducen a una expresión disminuida del LDLR, dando lugar a un acúmulo de LDL en plasma. Hasta la fecha, se han descrito más de 30 variantes *GOF* de *PCSK9*, la mayoría de ellas son mutaciones con cambio de sentido distribuidas por los 3 dominios de *PCSK9*. Se han descrito diferentes mecanismos que subyacen en el exceso de actividad, incluyendo una transcripción exagerada, una alteración de la autocatálisis o un aumento de la afinidad en la unión con el receptor. Las mutaciones *LOF* son menos comunes que las *GOF* y se asocian con niveles más bajos de LDL y menor riesgo cardiovascular.(4)
- *LDLRAP1*: las mutaciones en *LDLRAP1* constituyen la cuarta causa más común de defectos en el ciclo de las proteínas LDLR y causan hipercolesterolemia autosómica recesiva. Las mutaciones patogénicas en ambos alelos del gen dificultan la internalización del complejo LDLR-LDL. Una *LDLRAP1* disfuncional no permite que se forme correctamente el endosoma recubierto de clatrina e inhibe la captación de LDL y consecuentemente, se acumula éste último en plasma.(4)

1.1.2. Hiperlipemia familiar combinada (HLFC):

La hiperlipemia familiar combinada es una dislipemia relativamente común. Se describe en aproximadamente el 1-2% de la población general y representa una causa importante de enfermedad cardiovascular precoz. El fenotipo varía incluso en familiares. La HLFC se caracteriza por niveles elevados de LDL, de triglicéridos, o de ambos. (1)(3)

Esta variación interpersonal en los valores lipídicos (triglicéridos, LDL, HDL y apoB) en una misma familia hace que el diagnóstico pueda ser difícil en la práctica clínica. La combinación de unos niveles de apoB >120 mg/dL y cifras de triglicéridos >133 mg/dL

con una historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz pueden hacernos identificar sujetos que muy probablemente padezcan HLFC. (3)

Las manifestaciones clínicas incluyen enfermedad coronaria precoz (principalmente en pacientes con hipertrigliceridemia acompañante), xantelasmas y obesidad. La coexistencia de diabetes o la intolerancia a la glucosa es más común en pacientes que también presentan hipertrigliceridemia.

Un estudio de 63 familias con HLFC encontró que el RR de mortalidad por enfermedad cardiovascular entre hermanos y descendientes de pacientes con HLFC en comparación con el control (en este caso eran las parejas) era de 1,7.

- Genética de la HLFC: se cree que esta enfermedad es genéticamente compleja y que el fenotipo está frecuentemente determinado por la interacción de susceptibilidad genética y del ambiente. Generalmente se requiere la presencia de dos o más variantes de genes que afecten potencialmente al metabolismo de las lipoproteínas para que se exprese la HLFC.

En muchos casos la HLFC está causada por una sobreproducción hepática de apoB-100 asociado con VLDL. En estos casos suele haber un patrón de herencia autosómico dominante. Los niveles de apoB están fuertemente correlacionados con el fenotipo LDL B en las familias con HLFC. Los niveles de LDL de fenotipo B son heredados como un rasgo mendeliano distinto del genotipo apoB. El fenotipo B de LDL está asociado con niveles séricos aumentados de apoB y de triglicéridos, niveles séricos reducidos de HDL, y un incremento x3 del riesgo cardiovascular comparado con la población general. El fenotipo A de LDL está asociado con grandes partículas LDL flotantes, en comparación con el fenotipo B, caracterizado por LDL más pequeñas y densas.

La heterogeneidad fenotípica deriva de las variaciones en los patrones de subclases de LDL y en un tercio de los casos se asocia un mal funcionamiento de la lipoprotein lipasa (LPL). Aquellos pacientes con una lipoprotein lipasa anormal, tienen niveles de triglicéridos altos (debido a la disminución de su aclaramiento) y niveles de HDL bajos (debido a una producción reducida de remanentes de VLDL pobres en triglicéridos), en comparación con pacientes con actividad normal de LPL. En algunos pacientes, es responsable una mutación en el gen de la LPL.(1)

1.1.3. Hipercolesterolemia poligénica:

Sin un test genético, puede ser difícil diferenciar la hipercolesterolemia poligénica de la hipercolesterolemia familiar (HF). Algunos estudios han identificado alelos menores que elevan la concentración de LDL que son la base de esta dislipemia familiar. De forma similar a lo que ocurre con los pacientes con HF monogénica, estos pacientes tienen agregación familiar de hipercolesterolemia moderada y enfermedad coronaria precoz. El perfil lipídico muestra niveles elevados de LDL, y frecuentemente niveles normales de triglicéridos. No suelen observarse xantomas tendinosos.

- Genética de la hipercolesterolemia poligénica: Se han descrito múltiples anomalías en el metabolismo de LDL que incluyen: defectos leves del receptor

de LDL, apoB-100 defectuosa, síntesis incrementada de apoB-100 y presencia del fenotipo apoE4. ApoE se requiere para el aclaramiento de quilomicrones y remanentes de VLDL de la circulación, mediado por el receptor. ApoE4 tiene una afinidad mayor por LDL que otras isoformas de apoE. Esta unión aumentada desencadena, mediante un feedback negativo, una disminución de la síntesis del receptor de LDL y consecuentemente una elevación secundaria en los niveles de LDL.

Un estudio que incluía a 600 pacientes con HF clínica y 320 controles intentó distinguir a pacientes con HF monogénica y poligénica mediante el genotipado de 3 de las mutaciones genéticas conocidas de HF y 12 polimorfismos comunes de un solo nucleótido capaces de elevar los niveles de LDL. En este estudio se encontró que solo el 50% de los pacientes con HF clínica tenía una HF monogénica y que entre estos, muchos tenían múltiples alelos menores elevadores de los niveles de colesterol, contribuyendo sustancialmente a la variabilidad de la penetrancia de esta enfermedad. En muchos sujetos sin una de las 3 mutaciones clásicas se encontraron múltiples mutaciones.(1)(6)

Varios estudios clínicos y revisiones han evaluado la relación entre los genotipos apoE (particularmente el alelo apoE4) y LDL y la incidencia de enfermedad coronaria. Sin embargo estos estudios han mostrado poca potencia para detectar una verdadera asociación y no están exentos de un sesgo de publicación.(1)

El mayor metaanálisis que estudió el impacto de la presencia de los diferentes alelos de apoE sobre los niveles de LDL y el riesgo coronario, concluyó que hay una relación lineal aproximada entre los genotipos de apoE y los niveles LDL y el riesgo coronario. Comparándose con individuos con genotipo E3/E3, los portadores de E2 tienen un riesgo un 20% menor de enfermedad coronaria y los portadores de E4 tienen un riesgo ligeramente mayor.(7)(1)

1.1.4. Disbetalipoproteinemia familiar:

La disbetalipoproteinemia familiar es una enfermedad rara y generalmente heredada de forma autosómica recesiva con una penetrancia variable. La prevalencia aproximada es de 1/5000. La mayoría de los casos son el resultado de una homocigosis para el alelo de la ApoE2. La ApoE es importante para el aclaramiento de los remanentes de quilomicrones y de las IDL. La ApoE2 se une con menor intensidad que los isotipos E3 o E4 a los receptores hepáticos. Sin embargo, en ausencia de otra causa de dislipemia, apoE2 generalmente no causa el síndrome de disbetalipoproteinemia familiar. El síndrome suele presentar dislipemia asociada con hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, obesidad o hipotiroidismo.

La disbetalipoproteinemia familiar produce un síndrome caracterizado clínicamente por elevación del colesterol total y de los triglicéridos. Los pacientes desarrollan xantomas tuberoeruptivos, particularmente en codos, rodillas y en las palmas de las manos (xantoma estriado palmar). El riesgo de enfermedad coronaria es muy alto y la aterosclerosis de las arterias femorales y tibiales es también muy prevalente. Un test de screening simple para detectar disbetalipoproteinemia familiar es la medición del ratio

apoB/triglicéridos. Si este es $<0,15$ la disbetalipoproteinemia familiar es altamente probable.

Generalmente, la detección de formas homocigotas de apoE2 en un paciente dislipémico es una confirmación fiable del diagnóstico. En pacientes mayores, con xantomas que recuerden a aquellos de la disbetalipoproteinemia familiar, que resulten no homocigotos para apoE2, tendrá que buscarse una paraproteína.(3)

1.1.5. Déficit familiar de lipoprotein-lipasa:

El déficit profundo en el catabolismo de quilomicrones y VLDL resulta en quilomicronemia y niveles de triglicéridos > 1330 mg/dL. Ocurre en pacientes que son homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones de la enzima lipoprotein lipasa (LPL). Un efecto similar en el catabolismo de los triglicéridos se puede producir con la herencia del déficit de apoCII. El déficit familiar de LPL es una causa rara de hipertrigliceridemia severa que puede causar graves alteraciones pancreáticas.(3)

1.1.6. Fenotipo B de LDL:

Las partículas LDL son heterogéneas en su tamaño, densidad y composición. Cada individuo puede ser clasificado en tres fenotipos de tamaño de LDL acorde a su tipo predominante en la electroforesis.(1)

- Patrón de fenotipo A – partículas de tamaño grande, $\geq 26,3$ nm de diámetro.
- Patrón de fenotipo B – partículas de tamaño pequeño, $< 25,8$ nm de diámetro.
- Patrón de fenotipo I – partículas de tamaño intermedio (distribución mixta), 25,8-26,3 nm de diámetro.

Las partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo B) son partículas LDL deplecionadas de colesterol que se asocian con concentraciones séricas de colesterol altas, niveles séricos reducidos de HDL y un incremento en el riesgo coronario, que puede derivar del exceso total de partículas LDL. El riesgo cardiovascular asociado con partículas LDL pequeñas y densas solo está incrementado cuando la concentración total de partículas LDL está elevada.

Las partículas LDL de fenotipo B están parcialmente determinadas genéticamente. Un gen que parece contribuir es el gen para la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), que juega un papel central en el transporte reverso del colesterol. CETP “remueve” el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado mediante la transferencia de éster de colesterol desde el HDL a las lipoproteínas de transporte de triglicéridos que contienen apoB. El incremento de la actividad de CETP parece ser proaterogénica y está asociada con LDL de fenotipo B.

Los niveles de LDL de fenotipo B también están influenciados por condiciones adquiridas. Por ejemplo, se asocian con la obesidad, la diabetes tipo 2, las manifestaciones del síndrome de resistencia a insulina adquirido (hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, incremento del ratio muñeca-cadera, niveles bajos de partículas HDL grandes e hipertensión sistólica).(1)

Una actividad incrementada de la lipasa hepática que hidroliza los triglicéridos del LDL y HDL ricas en triglicéridos, puede resultar en la presencia de partículas pequeñas y densas de LDL y HDL. Este defecto en la lipasa hepática comúnmente se debe a una sustitución de nucleótido (C-T) en el gen promotor de ésta.

Las partículas LDL pequeñas y densas se han asociado fuertemente a enfermedad cardiovascular en estudios de casos y controles. También otros estudios demuestran que el tamaño de las partículas LDL son un factor predictor favorable para la respuesta a la reducción de los factores de riesgo.(1)

1.1.7. Grupo de las hipertrigliceridemias:

- Quilomicronemia: la quilomicronemia en ayuno se caracteriza por niveles de triglicéridos por encima del percentil 99 (880 mg/dL) en asociación con un sobrenadante cremoso en el plasma y una zona inferior turbia debido al incremento de los quilomicros y de las VLDL. Las manifestaciones clínicas incluyen hepatoesplenomegalia y ocasionalmente xantomas eruptivos. Sin embargo, pacientes con hipertrigliceridemia marcada (≥ 886 mg/dL) pueden desarrollar el síndrome de hiperquilomicronemia, cuyas manifestaciones incluyen pérdida de memoria reciente, dolor abdominal y/o pancreatitis, disnea, xantomas eruptivos, flushing con el alcohol y lipemia retinalis.

La mayoría de los pacientes tienen una forma secundaria en la cual otra dislipemia (p. ej., hipertrigliceridemia familiar debida a deficiencia parcial de lipoprotein lipasa) es exacerbada por la administración de fármacos que elevan los triglicéridos, como los estrógenos, el tamoxifeno, los glucocorticoides o los inhibidores de la protesa; o en casos de diabetes mal controlada. (8)

- Hipertrigliceridemia familiar: la hipertrigliceridemia familiar es una enfermedad autosómica dominante asociada con elevación moderada en la concentración sérica de triglicéridos (200-500 mg/dL). Se suele acompañar de resistencia insulínica, obesidad, hiperglucemia, hipertensión e hiperuricemia.

Los pacientes con hipertrigliceridemia familiar son heterocigotos para una mutación inactivadora del gen de la LPL y típicamente tienen niveles séricos bajos de HDL (hipoalfalipoproteinemia). Las mutaciones comunes de LPL elevan los triglicéridos séricos entre 20-80%. Las elevaciones más marcadas requieren de otro factor como pueden ser tratamientos farmacológicos (estrógenos, etc.) o enfermedades adquiridas.(8)

1.1.8. Hipobetalipoproteinemias familiares

El concepto de “dislipemia” también incluye aquellas enfermedades genéticas en las que existe hipolipemia. Ya que este trabajo va a desarrollarse en torno al uso de IPCSK9 como terapia hipolipemiente, este grupo de enfermedades únicamente merecen una breve mención. Algunas formas son:

- Abetalipoproteinemia
- Hipobetalipoproteinemia

- Hipolipemia familiar combinada

1.1.9. Lipoproteína(a) [Lp(a)]:

La lipoproteína(a) elevada en sangre es un factor de riesgo cardiovascular. Hay una relación causal entre el exceso de Lp(a) y el riesgo de infarto de miocardio. La Lp(a) es un tipo de lipoproteína de baja densidad en la cual una glicoproteína grande y dos apolipoproteínas(a) están unidas covalentemente y a su vez a una apolipoproteína B por un puente disulfuro. Presenta similitud estructural con el plasminógeno, lo que impide la activación del este último, la generación de plasmina y la fibrinólisis. Lp(a) también se une a los macrófagos mediante un receptor de alta afinidad que promueve la formación de células espumosas y el depósito de colesterol en placas de ateroma.

Los niveles de Lp(a) están determinados genéticamente. En familias de ascendencia europea sin hipercolesterolemia familiar, más del 90% de la variabilidad de los niveles de Lp(a) se pueden explicar por polimorfismos en el locus de la apolipoproteína(a), también llamado el gen de la LPA.

La lipoproteína(a) es un factor de riesgo independiente para los eventos cardiovasculares de origen aterosclerótico y los datos experimentales sugieren que contribuye a la patogénesis de la enfermedad.(9)

1.2. DISLIPEMIAS SECUNDARIAS O ADQUIRIDAS:

En gran parte de los pacientes, las dislipemias están causadas por un sustrato etiológico “no lipídico” ajeno a una alteración primaria del metabolismo lipídico. Las dislipemias secundarias más comunes son las siguientes:

1.2.1. Diabetes mellitus:

La hiperlipemia asociada a la resistencia a insulina es común en los pacientes con diabetes tipo 2. La resistencia a insulina y la hiperinsulinemia prolongada se asocian con hipertrigliceridemia, incremento de los niveles de LDL y descenso de los niveles de HDL.

Las anormalidades lipoproteicas están relacionadas con la severidad de la resistencia insulínica. Un estudio encontró que cuanto mayor resistencia insulínica existe, más grandes son las partículas VLDL y más pequeñas son las LDL y las HDL. Adicionalmente, el número de partículas VLDL, IDL y LDL se incrementan con la resistencia a la insulina, mientras que las partículas HDL disminuyen su concentración.

La hipertrigliceridemia es resultado de un incremento de la disponibilidad de sustrato (glucosa y ácidos grasos libres) y de una reducción en la lipólisis de los triglicéridos de VLDL. (10)

1.2.2. Enfermedad colestásica hepática:

La hipercolesterolemia es una característica clínica común de enfermedades como la colangitis biliar primaria y otras formas de afectación hepática colestásica. El mecanismo de la hiperlipemia en los trastornos colestásicos es diferente del de otras enfermedades

debido a que algunas partículas lipoproteicas inusuales, como la lipoproteína-X, se acumulan y aparecen niveles de HDL típicamente elevados.(10)

La lipoproteína-X, una lipoproteína anormal similar a la LDL, que es rica en colesterol libre y fosfolípidos, está incrementada en pacientes con enfermedad hepática colestásica, incluyendo estos que padecen colangitis biliar primaria.

Los receptores LDL funcionales se ven disminuidos en los hepatocitos dañados, lo cual supone una elevación de los niveles de colesterol sérico en aquellos pacientes con enfermedad hepática colestásica, a pesar de una menor síntesis de colesterol. La colestasis produce una disminución en la secreción de ácidos biliares, lo que resulta en una disminución de la síntesis tanto de ácidos biliares y colesterol hepático, pero esto no se traduce en una reducción de los niveles séricos de colesterol debido a la disminución de los receptores de LDL.(11)

1.2.3. Síndrome nefrótico:

Una marcada hiperlipidemia puede ocurrir en el síndrome nefrótico debido principalmente a una elevada concentración de colesterol total y de LDL. El incremento de la producción hepática de lipoproteínas (inducida para contrarrestar la caída en la presión oncótica plasmática) es el principal mecanismo causante de esta situación. Sin embargo, una disminución del catabolismo lipídico puede jugar un papel adicional. (10)(12)

1.2.4. Enfermedad renal crónica:

La dislipemia es poco prominente en la enfermedad crónica renal, pero está asociada con elevación de los niveles de LDL y de triglicéridos, y con una disminución de los niveles de HDL. (10)(13)

1.2.5. Hipotiroidismo:

El hipotiroidismo se asocia frecuentemente y es causa común de hiperlipemia. El mecanismo primario de la hipercolesterolemia en el hipotiroidismo es el acúmulo del LDL debido a una reducción en el número de receptores de LDL en la superficie celular, resultando en un catabolismo disminuido de partículas LDL. También ha sido descrita una disminución en la actividad del RLDL. Otros mecanismos secundarios parecen afectar a las concentraciones séricas de colesterol en el hipotiroidismo. (10)(14)

1.2.6. Obesidad:

La obesidad está asociada con diferentes cambios perjudiciales para el metabolismo lipídico, incluyendo concentraciones séricas elevadas de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos; y una reducción en los niveles de HDL de cerca del 5%. La pérdida de grasa corporal puede revertir la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. (10)

1.2.7. Tabaquismo:

El consumo de tabaco reduce modestamente los niveles de HDL y puede causar resistencia insulínica. Estos efectos son reversibles con el cese del hábito tabáquico. Adicionalmente, el consumo de tabaco dificulta la acción de las partículas HDL, reduciendo su capacidad antioxidante y antiinflamatoria e impidiendo la extracción tisular de colesterol. (10)

1.2.8. Consumo excesivo de alcohol:

Mientras que el consumo moderado de alcohol generalmente tiene un efecto favorable sobre el metabolismo lipídico, el consumo excesivo puede elevar los niveles de triglicéridos. (10)

1.2.9. Fármacos:

Algunas terapias farmacológicas como los diuréticos tiazídicos, los β -bloqueantes y los estrógenos orales pueden causar cambios modestos en las concentraciones séricas de lípidos. Algunos de los antipsicóticos atípicos, particularmente clozapina u olanzapina, se han asociado con una ganancia ponderal, obesidad, hipertrigliceridemia y con el desarrollo de diabetes mellitus. El mecanismo o mecanismos por los cuales aparece el síndrome metabólico no han sido definidos. Los regímenes utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH, en particular aquellos inhibidores de la proteasa, se han asociado con anomalías lipídicas y en el metabolismo de la glucosa, frecuentemente como parte del síndrome de lipodistrofia.(10)

2. IMPORTANCIA DE LA DISLIPEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV)

Durante la primera mitad del siglo XX las mayores epidemias fueron las enfermedades infecciosas. Con el descubrimiento de los antibióticos y la puesta en práctica de medidas sanitarias públicas para el control de la transmisión de estas enfermedades, la mortalidad debida a las infecciones descendió y la esperanza de vida se incrementó. Como consecuencia de estos cambios, un grupo de enfermedades no infecciosas pasó a ser la principal causa individual de mortalidad: las enfermedades cardiovasculares.(15) (16)

Actualmente, la enfermedad cardiovascular debida a la aterosclerosis de los vasos arteriales es la principal causa de mortalidad prematura y de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o *DALYs* en inglés) en Europa, y es cada vez más común en países en desarrollo. En la Unión Europea las enfermedades cardiovasculares suponen en torno a 192 billones de € anuales en gastos directos e indirectos.(3)(17)

Las principales entidades son las enfermedades coronarias, el ictus isquémico y la vasculopatía periférica.

La epidemiología cardiovascular empezó en la década de 1930 como consecuencia de los cambios observados en las causas de mortalidad.(15) En la década de los 50, se pusieron en marcha grandes estudios epidemiológicos para esclarecer las causas de la

enfermedad cardiovascular. En 1948, se puso en marcha el celeberrimo *Framingham Heart Study* por el *USA Public Health Service*, para estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.(15)

A día de hoy, se conoce que el origen de estas enfermedades cardiovasculares es multifactorial. Algunos de estos factores están relacionados con el estilo de vida, como pueden ser el tabaquismo, el sedentarismo y los hábitos dietéticos, factores que pueden ser modificados. Otros factores de riesgo que también son modificables son la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2 y las dislipemias. Los no modificables son la edad, el sexo masculino (3) y la carga genética.

La dislipemia es un factor de riesgo mayor de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y puede que sea incluso un prerrequisito, teniendo lugar antes de que otros factores de riesgo mayores entren en juego.(18)

Hoy sabemos que el LDL colesterol es la causa de la aterosclerosis. Por tanto, el manejo de la dislipemia forma una parte integral en la prevención, tanto primaria como secundaria, de la enfermedad cardiovascular.

El metabolismo lipídico puede alterarse de diferentes maneras, dando lugar a cambios en la función o en los niveles de ciertas lipoproteínas. Esto por sí solo o interactuando con otros factores de riesgo vascular, acelera el proceso de desarrollo de la aterosclerosis. De esta manera, las dislipemias cubren un gran espectro de anormalidades lipídicas, y su control tiene un papel muy importante en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

La elevación del colesterol total y del LDL colesterol ha recibido la máxima atención, particularmente debido a que estos parámetros pueden modificarse con cambios en el estilo de vida y también mediante intervención farmacológica. La evidencia de que la reducción de los niveles de colesterol LDL puede prevenir la enfermedad cardiovascular es fuerte, basada en los resultados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados. Los niveles de colesterol LDL son, por tanto, el objetivo primario de la terapia hipolipemiente.(3)

Además de la elevación del colesterol total y de LDL, otros tipos de dislipemias son capaces de predisponer al individuo afectado a un riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares precoces. Un patrón en particular, conocido como la “tríada lipídica aterogénica”, es más común que otros, y se define por la coexistencia de niveles elevados de remanentes de VLDL (manifestado como aumento de los triglicéridos, aumento de las partículas LDL y reducción de los niveles de HDL). La evidencia sobre efectividad y seguridad de la intervención sobre este patrón en los ensayos clínicos es limitada, y por tanto este patrón o sus componentes deben ser contemplados como objetivos opcionales en la prevención de la enfermedad cardiovascular.(3)

Las dislipemias, además, pueden tener un significado diferente en determinados subgrupos de pacientes en los que pueda existir una predisposición genética y/o comorbilidades. Por tanto, se requiere una atención complementaria para el manejo del riesgo cardiovascular global.

3. MANEJO DE LA DISLIPEMIA

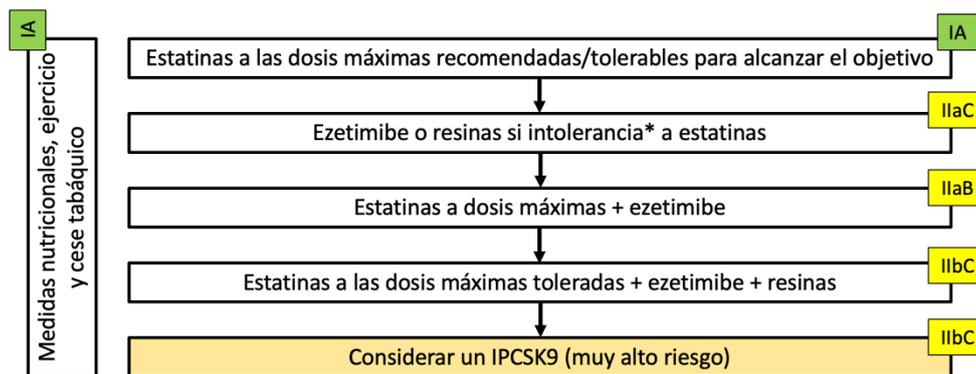


Figura 1. Manejo de la dislipemia. Adaptación de la guía de dislipemia de la ESC 2016. (19)

*Intolerancia a estatinas: síndrome clínico caracterizado por: (20,21)

1. Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis;
2. Asociada con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas;
3. Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina;
4. Síntomas o anomalías de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.

4. OBJETIVOS DE LDL COLESTEROL SEGÚN EL CÁLCULO DEL RIESGO CV

Los objetivos del tratamiento de la dislipemia deben ser personalizados de acuerdo con los niveles de riesgo. Para este trabajo, los objetivos que se han elegido son los propuestos por la ESC/EAS en las guías para el manejo de la dislipemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular del 2016 (Tabla 2)(19). Se basa en el cálculo del riesgo mediante la Tabla SCORE para países de bajo riesgo.

- **Bajo riesgo:** individuos con SCORE <1%. El objetivo recomendado en LDL es <115 mg/dL.
- **Riesgo moderado:** SCORE ≥1% y <5% a 10 años. Objetivo de LDL < 115 mg/dL.
- **Riesgo alto:** individuos con 1 factor de riesgo marcadamente elevado, la mayoría de los pacientes con DM, IRC con FG entre 30-59 ml/min/1.73 m²) o SCORE ≥5% y <10%. El objetivo recomendado en LDL es <100 mg/dL.
- **Riesgo muy alto:** individuos con enfermedad cardiovascular clínica (IAM, SCA, revascularización percutánea o quirúrgica, ACV, AIT, aneurisma de aorta abdominal y EA periférica) o inequívoca por imagen (placa coronaria o carotídea); diabetes con LOD o con un factor de riesgo CV mayor (tabaco, hipertensión o dislipemia); IRC con FG <30 ml/min/1.73 m²; SCORE ≥ 10%. El objetivo recomendado de LDL es <70 mg/dL. Grado de recomendación A y mayor nivel de evidencia 1.

Tabla 2 Categorías de riesgo cardiovascular aterosclerótico y objetivos de LDL para el tratamiento		
Categoría de riesgo	Factores de riesgo/riesgo a 10 años	Objetivos de tratamiento
		LDL (mg/dL)
Muy alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular clínica • DM con LOD o 1 factor de riesgo CV mayor • IRC grave (FG <30 ml/min/1,73m²) • SCORE \geq10% 	<70
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Individuo con un factor de riesgo muy elevado • Mayoría de los pacientes con DM • IRC moderada (FG 30-59 ml/min/1,73m²) • SCORE \geq5% y <10% 	<100
Riesgo moderado	SCORE \geq 1% y <5%	<100
Bajo riesgo	SCORE <1%	<115

Tabla adaptada de la ESC/EAS 2016. (19)

5. IPCSK9

5.1. MECANISMO DE ACCIÓN:

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una proteína sintetizada y secretada por los hepatocitos principalmente. Se une al dominio factor de crecimiento epidérmico A (EGF-A) del receptor de LDL, dando lugar a la degradación lisosomal de este último y reduciendo el aclaramiento de las partículas LDL circulantes. Bajo circunstancias normales, PCSK9 promueve la hipercolesterolemia, reduciendo en última instancia el número de receptores de LDL presentes en la superficie del hepatocito. Este mecanismo se representa en la figura 1. (22) (23)(24)(25)

PCSK9 fue reconocida como una potencial diana para las terapias reductoras de LDL en 2003. La ganancia de función, como se ha explicado en el apartado previo de hipercolesterolemias primarias, es una causa rara pero grave de hipercolesterolemia familiar autosómica dominante. Al contrario, una mutación de pérdida de función del gen de PCSK9 se asocia con unos niveles de LDL significativamente reducidos y con un riesgo menor de enfermedad coronaria. Estas observaciones fueron las que llevaron a reconocer a PCSK9 como potencial diana en la modulación del metabolismo del colesterol.(17)

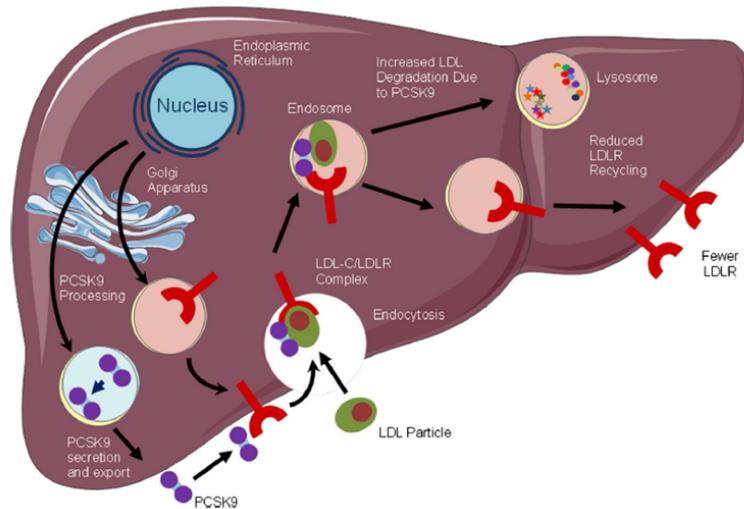


Figura 1. Mecanismo de acción de PCSK9. (23)

Expresión hepática de PCSK9: en los hepatocitos, la expresión de PCSK9 se ve retroalimentada positivamente por la depleción de colesterol o por la inhibición de la síntesis intracelular de colesterol, como por ejemplo, en presencia de estatinas. Otras situaciones patológicas que incrementan la expresión y/o la concentración de PCSK9 circulante son la enfermedad renal crónica, la lipodistrofia, el hipotiroidismo, el hiperinsulinismo, la inflamación y la esteatosis hepática no alcohólica. (26)(24)(27)

Estrategias de inhibición: se han propuesto varias estrategias para bloquear PCSK9. Desde aproximaciones con ARN mensajero “knockdown” en modelos animales, oligonucleótidos antisentido, etc... Sin embargo, el uso de anticuerpos monoclonales humanos que interfieren en la interacción del dominio catalítico de PCSK9 y LDLR, ha sido la estrategia que finalmente ha tenido éxito. Este mecanismo es representado en la figura 2. (23)(24)(26)

En estudios clínicos, dos anticuerpos monoclonales han demostrado ser efectivos: evolocumab y alirocumab:

- Evolocumab: es un anticuerpo monoclonal completamente humano inhibidor de PCSK9.
- Alirocumab: también es un anticuerpo monoclonal completamente humano inhibidor de PCSK9.

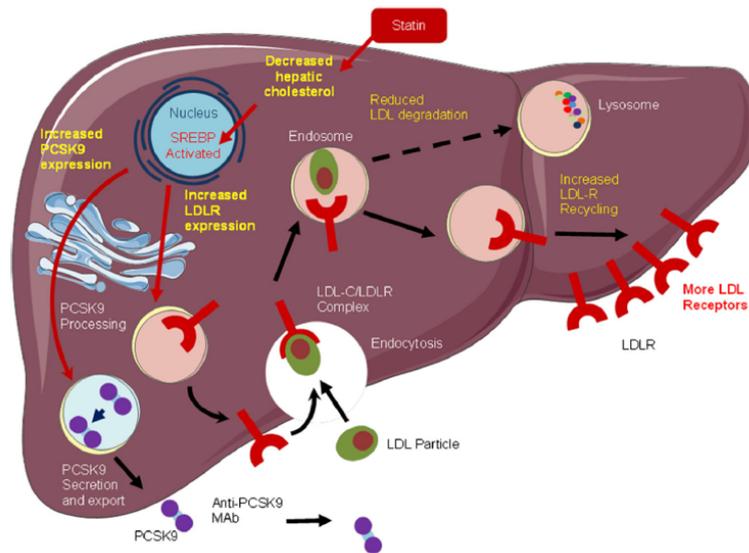


Figura 2. Mecanismo de acción de un anticuerpo monoclonal antiPCSK9 en presencia de estatina.(23)

5.2. Estudios clínicos

Los dos ensayos clínicos que demostraron eficacia clínica en el uso de Evolocumab y Alirocumab fueron respectivamente los estudios FOURIER y ODISEY OUTCOMES.

FOURIER fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó aproximadamente 27.000 sujetos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de LDL colesterol mayores de 70 mg/dL (mediana de 93 mg/dL basal) que estaban recibiendo estatinas. Se les asignó aleatoriamente evolocumab o placebo en inyecciones subcutáneas. La inhibición con evolocumab en un contexto de terapia con estatinas supuso un descenso de los niveles de LDL a una mediana de 30 mg/dL y reduciendo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 15%. (28) Los resultados se sintetizan en las figuras 3 y 4.

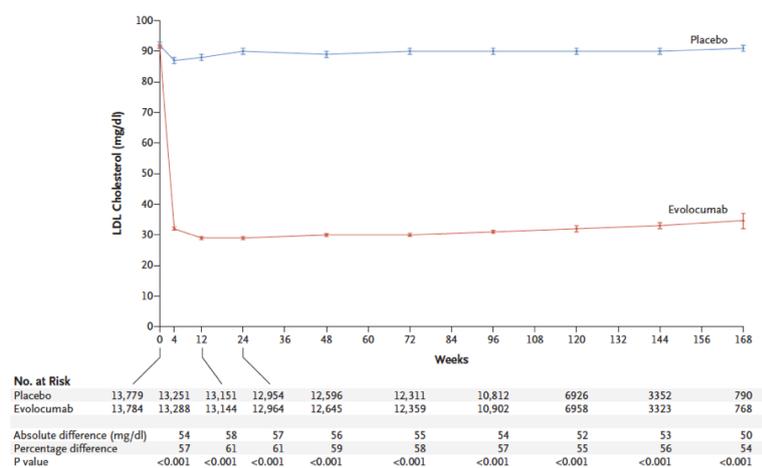


Figura 3. Niveles de LDL a lo largo del tiempo en el estudio FOURIER. (28)

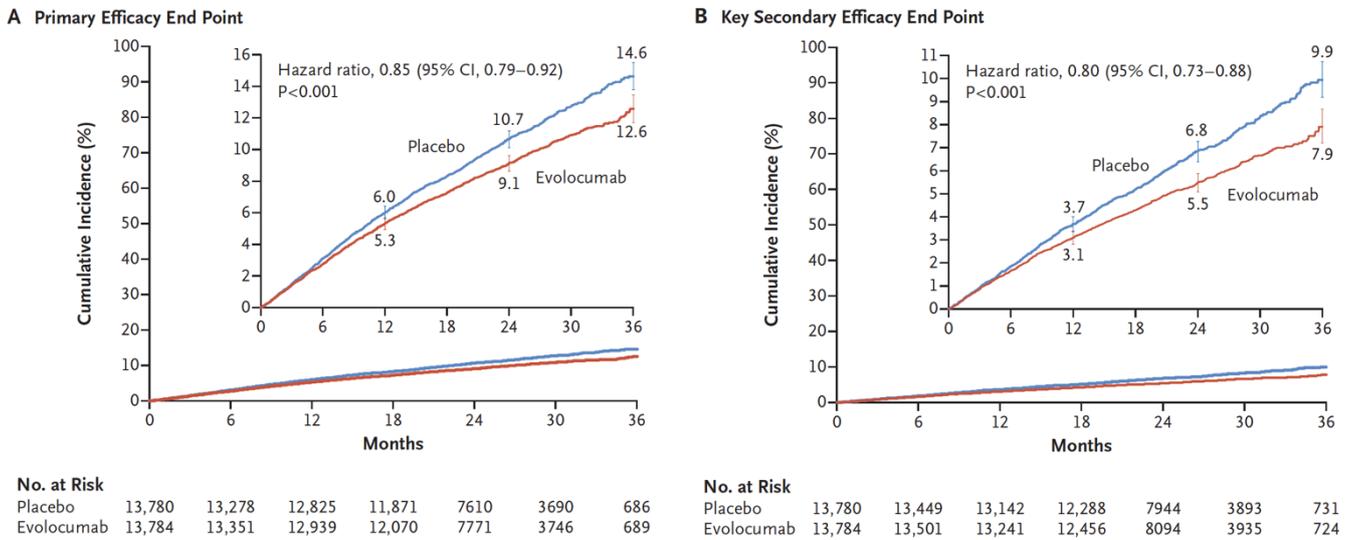


Figura 4. Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares subdividido en panel A (composición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) y panel B (composición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus). (28)

ODYSSEY OUTCOMES, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó aproximadamente 18900 pacientes que habían padecido un síndrome coronario agudo en los últimos 12 meses, y presentaban cifras de LDL superiores a 70 mg/dL, lipoproteínas de no alta densidad de al menos 100 mg/dL o una apolipoproteína B de al menos 80 mg/dL y estaban recibiendo terapia con una estatina a la dosis máxima tolerada. Se les asignó aleatoriamente alirocumab o placebo. Se concluyó que entre los pacientes que habían tenido un síndrome coronario agudo previo y que estaban recibiendo terapia con estatina, el riesgo de recurrencia de evento cardiovascular isquémico era más bajo en aquellos que recibían alirocumab que en los que recibían placebo. Los resultados se resumen en las figuras 5 y 6. (29)

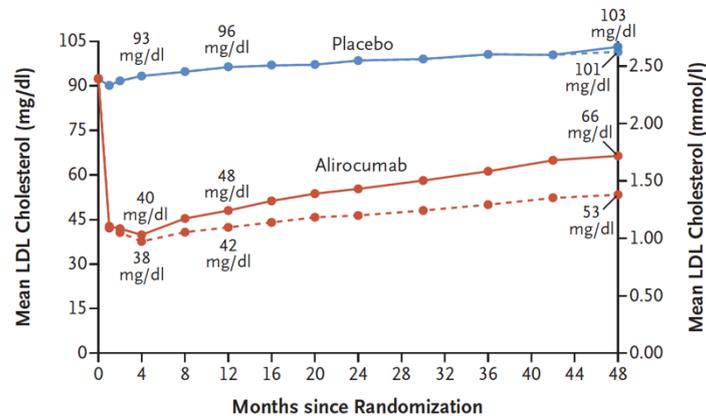
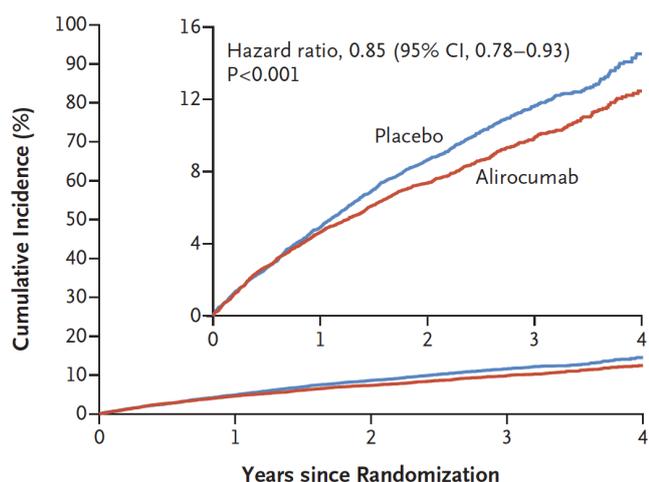


Figura 5. Niveles de LDL durante el ensayo. (29)



No. at Risk					
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

Figura 6. Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares durante el ensayo. (29)

5.3. Indicaciones en España

Indicación	Financiadas por el SNS	Consenso SEA
	(No control con dosis máxima tolerada de estatinas)	(No controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas + ezetimibe)
HF heterocigota	LDL > 100 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> Con ECV ateromatosa: LDL > 100 mg/dL Sin ECV: LDL > 130 mg/dL Sin ECV + Riesgo bajo (< 40 años, sin ECV isquémica familiar, Lp(a) < 50 mg/dL...): LDL > 160 mg/dL
HF homocigota	LDL > 100 mg/dL en pacientes >12 años	<ul style="list-style-type: none"> Al menos un alelo defectuoso. Evolocumab
ECV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedad arterial periférica oclusiva)	LDL > 100 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> ECV Inestable, progresiva y/o recurrente: LDL > 100 mg/dL ECV Estable: LDL > 130 mg/dL ECV Estable + Diabetes ó Lp(a) > 100 mg/dl : LDL > 100 mg/dl
Intolerancia a estatinas (en grupos anteriores)	LDL >100 mg/dL	Todas las condiciones anteriores
Prevención primaria	No financiado	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes + 2FR ó Albuminuria ó FGe < 45 ml/min/1.73m²: LDL > 130 mg/dL Intolerancia a estatinas si LDL > 190 mg/dL

Tabla adaptada de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab y Alirocumab en hipercolesterolemia. (20,21)

OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro TFG han sido los siguientes:

1. Analizar las características epidemiológicas de los pacientes a los que se prescribe un fármaco IPCSK9.
2. Evaluar la respuesta de los parámetros lipídicos convencionales en los pacientes con IPCSK9.
3. Evaluar la respuesta de los factores de riesgo emergentes y partículas lipídicas en estos pacientes.
4. Analizar la seguridad y grado de consecución de los objetivos lipídicos tras el inicio del IPCSK9.

METODOLOGÍA

1. Pacientes

Hemos incluido en el estudio a los 50 primeros pacientes consecutivos que recibieron tratamiento con IPCSK9 en la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) durante el periodo comprendido entre los meses de noviembre de 2016 y noviembre de 2018. La Unidad de Lípidos del HUMV la componen un jefe de sección, el Dr. José Luis Hernández Hernández y un facultativo especialista de área, la Dra. Carmen García Ibarbia. El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla es un hospital de tercer nivel, situado en Santander, en la Comunidad de Cantabria, que atiende a una población aproximada de 350.000 habitantes.

Los pacientes candidatos a recibir tratamiento con IPCSK9 fueron seleccionados en función del cumplimiento de las indicaciones de las fichas técnicas y de los criterios de financiación del Sistema Nacional de Salud, establecidos en los respectivos informes de posicionamiento terapéutico “PT-ALIROCUMAB/V1/22042016” y “PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016” publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Los pacientes recibieron tratamiento con uno de los dos tipos de IPCSK9: Evolocumab (Repatha®) a la dosis de 140 mg/14 días y Alirocumab (Praluent®) a las dosis de 75 mg/14 días o 150 mg/14 días según el criterio clínico.

2. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo no controlado. Se revisaron las historias clínicas de los 50 pacientes incluidos en el estudio y se obtuvieron datos y parámetros predefinidos previos al inicio del IPCSK9 (datos basales). Tras el comienzo del tratamiento con el IPCSK9, se procedió a la recogida de las variables de interés predefinidas a los 3, 6 y 12 meses, comparando la evolución de los valores de los parámetros de interés, en los diferentes periodos de tiempo, respecto a los valores basales. De los 50 pacientes que incluía el estudio a su inicio, 50 fueron evaluados a los 3 meses, 41 a los 6 meses y 29 a los 12 meses. Las determinaciones de laboratorio fueron llevadas a cabo en el laboratorio de Análisis Clínicos (sección de dislipemias) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los pacientes firmaron un consentimiento informado a la entrada del estudio.

3. Recogida de datos

Se recogieron en todos los pacientes las siguientes variables basales:

- Variables cualitativas:
 - Datos epidemiológicos: sexo, tipo IPCSK9, indicación IPCSK9, test genético, tipo de dislipemia, situación laboral, diabetes, HTA, insuficiencia cardiaca, ACV, estenosis carotídea, placa carotídea, enfermedad arterial periférica, angina, IAM, IRC, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, tabaco, alcohol, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, antecedentes familiares de dislipemia, médico que derivó a unidad de lípidos, toma de estatina previa a IPCSK9, tipo estatina, toma de ezetimibe, toma de resina, toma de fibrato, toma de esteroides vegetales, adherencia al tratamiento, intolerancia a estatina, clínica de intolerancia a estatina, tipo de estatina causante de intolerancia.

- Variables cuantitativas:
 - Datos epidemiológicos: edad, fecha de inicio IPCSK9, edad de inicio IPCSK, fecha de diagnóstico dislipemia, NAFLD inicio, FIB4 inicio, años tabaquismo, número de cigarrillos al día, paquete-año, dosis de estatina, tiempo de uso de estatina, peso inicial, talla, IMC, perímetro abdominal inicial.
 - Parámetros de laboratorio:
 - Tasa de filtrado glomerular inicial.
 - Niveles séricos de:
 - Bioquímica convencional: creatin-kinasa en contexto de intolerancia a estatina, cifra máxima de creatin-kinasa, glucosa, urea, creatinina, urato, GPT, GOT, GGT, FA, bilirrubina total, LDH, proteínas totales, albúmina, calcio, sodio, potasio, CK, TSH, vitamina D, HbA1c, colesterol total, triglicéridos, fosfolípidos, HDLcolesterol, LDLcolesterol, Apolipoproteína AI, Apolipoproteína B100, Apolipoproteína E, SAA, homocisteína, cPCR, Lipoproteína a, Cistatina C.
 - Ultracentrifugado de partículas lipídicas: VLDLcolesterol, VLDLtriglicéridos, VLDLfosfolípidos, LDLcolesterol, LDLtriglicéridos, LDLfosfolípidos, HDLcolesterol, HDLtriglicéridos, HDLfosfolípidos, cociente VLDL/triglicéridos, número de partículas LDL, tamaño partículas LDL, número de partículas VLDL, tamaño partículas VLDL.

Se recogieron a los 3, 6 y 12 meses las siguientes variables:

- Variables cualitativas:
 - Datos epidemiológicos: uso de estatina, uso de ezetimibe, uso de resinas, uso de fibratos, uso de esteroides vegetales.
- Variables cuantitativas:
 - Datos epidemiológicos: dosis estatina.
 - Parámetros de laboratorio:
 - Bioquímica convencional: colesterol total, triglicéridos, fosfolípidos, HDLcolesterol, LDLcolesterol, Apolipoproteína AI, Apolipoproteína B100, Apolipoproteína E, SAA, homocisteína, cPCR, Lipoproteína a, Cistatina C.
 - Ultracentrifugado de partículas lipídicas: VLDLcolesterol, VLDLtriglicéridos, VLDLfosfolípidos, LDLcolesterol, LDLtriglicéridos, LDLfosfolípidos, HDLcolesterol, HDLtriglicéridos, HDLfosfolípidos,

cociente VLDL/triglicéridos, número de partículas LDL, tamaño partículas LDL, número de partículas VLDL, tamaño partículas VLDL.

Las determinaciones rutinarias de laboratorio se realizaron con muestras extraídas de la vena antecubital, en ayunas de 12 horas, mediante métodos estandarizados en un autoanalizador ADVIA 2400 (siemens). Los niveles de Lp(a) se determinaron por nefelometría con un Kit N-látex (BN-II-System, Siemens). Las determinaciones lipídicas especiales se llevaron a cabo mediante ultracentrifugación. Consiste en una combinación de un método de Ultracentrifugación, que no requiere ajustes de densidad para el aislamiento de la VLDL, y posteriormente la precipitación de la LDL del infranadante anterior. Este es el procedimiento de elección para cuantificar los componentes de las principales lipoproteínas, y entre ellos el colesterol de VLDL y LDL. El principio básico de este grupo de procedimientos es el de aislar una o más de las principales familias de lipoproteínas atendiendo a su característica de tener una densidad inferior a la del resto de proteínas plasmáticas: así, sometiendo una muestra de suero a una fuerza gravitatoria muy elevada (conseguida a través de técnicas de ultracentrifugación), las proteínas con menor densidad flotan por encima de las de mayor densidad (figura 7).

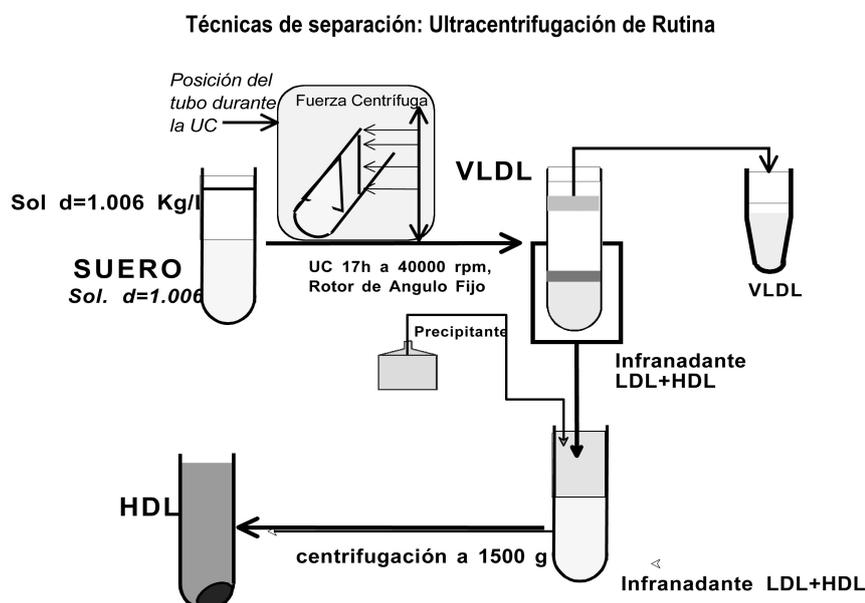


Figura 7. Mecanismo de funcionamiento de la técnica de separación.

4. Análisis estadístico

Los datos fueron recopilados en una base de datos informatizada y analizados con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje y se compararon mediante la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se expresaron como media (desviación estándar) o mediana y rango intercuartílico según cumplieran o no el criterio de normalidad y las comparaciones entre ellas se llevaron a cabo mediante la prueba T de Student o la U de Mann-Whitney según fuese apropiado. Las diferencias temporales entre las variables cuantitativas se analizaron mediante el test de Wilcoxon de medidas repetidas. Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A continuación, vamos a sintetizar los principales resultados de nuestro trabajo en relación con los objetivos planteados.

1) Respecto a nuestro primer objetivo:

En la tabla 1.1. se resumen las características epidemiológicas basales de los pacientes.

TABLA 1.1. Características epidemiológicas basales de los pacientes.

Variable	N	%
Sexo (varón)	24	48
Tabaco	30	60
Alcohol	9	18
HTA	23	46
Insuficiencia cardíaca	3	6
ACV	10	20
Estenosis carotídea* (n=22)	8	36
Placa carotídea* (n=22)	12	55
Enfermedad arterial periférica	10	20
Angina	19	38
IAM	15	30
IRC (FG<60ml/min)	3	6

*Se realizó eco-doppler de TSA en 22 pacientes.

Tabla 1.2. en la que se representan las proporciones de las diferentes dislipemias en nuestra muestra.

TABLA 1.2. Tipos de dislipemia.

Tipo dislipemia	N	%
HC familiar heterocigota	29	58
Hipercolesterolemia poligénica	7	14
Dislipemia mixta	1	2
Hiperlipemia familiar combinada	9	18
Disbetalipoproteinemia	3	6
Otras	1	2

*Se realizó test genético en 15 de los 50 pacientes.

En la tabla 1.3. se expone la distribución de los pacientes según el tipo y dosis de IPCSK9 que se les ha administrado.

TABLA 1.3. Tipo de IPCSK9 y dosis empleada.

IPCSK9	N	%
Evolocumab	33	66
Alirocumab 75 mg/14 días	13	26
Alirocumab 150/14 días	4	8

En la tabla 1.4. se sintetizan las diferentes indicaciones de tratamiento con IPCSK9 de los pacientes de la muestra.

TABLA 1.4. Indicación de tratamiento con IPCSK9.

Indicación	N	%
HF heterocigota con LDL>100 mg/dL con dosis máximas de estatinas	10	20
ECV establecida con LDL>100 mg/dL con dosis máxima de estatinas	13	26
HFh + intolerancia a estatinas y LDL>100 mg/dL	4	8
ECV establecida + intolerancia a estatinas y LDL>100 mg/dL	17	34

ECV: enfermedad cardiovascular. HFh: hipercolesterolemia familiar heterocigota

En la tabla 1.5. quedan reflejados los antecedentes familiares de dislipemia en los pacientes de la muestra.

TABLA 1.5. Antecedentes familiares de primer grado de dislipemia.

Antecedente dislipemia	N	%
Si	30	60
No	20	40

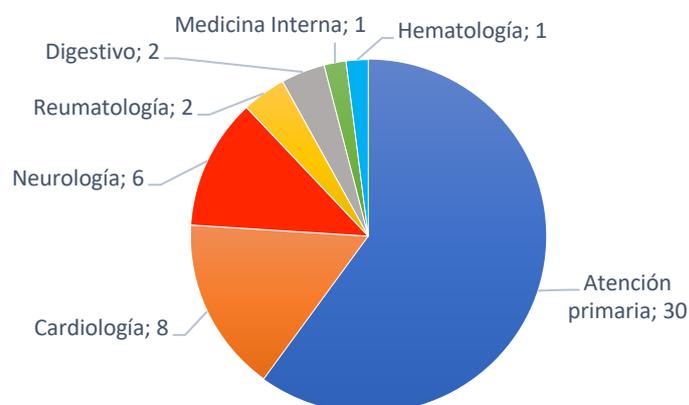
En la tabla 1.6. se muestran los antecedentes familiares de ECV precoz de los pacientes pertenecientes a la muestra.

TABLA 1.6. Antecedentes familiares ECV precoz.

Antecedente ECV precoz	N	%
Si	20	40
No	30	60

En la figura 1.7. se representa el servicio que derivó al paciente a la Unidad de Lípidos del HUMV.

FIGURA 1.7. Servicio de procedencia del paciente.



En la tabla 1.8. se exponen las medidas de frecuencia de fármacos hipolipemiantes diferentes a IPCSK9 en los pacientes de la muestra.

TABLA 1.8. Fármacos hipolipemiantes diferentes a IPCSK9.

Fármaco		N	%
Estatina		22	44
	Rosuvastatina	12	54,5
	Atorvastatina	6	27,3
	Pitavastatina	4	18,2
Ezetimibe		26	52
Resina		5	10
Fibrato		2	4
Esteroles vegetales		4	8

En la tabla 1.9. se representa la frecuencia de intolerancia a estatinas en nuestra muestra.

TABLA 1.9. Intolerancia a estatinas.

Intolerancia	N	%
Si	32	64
No	18	36

En la tabla 1.10. se expone la frecuencia de intolerancia por cada tipo de estatina

TABLA 1.10. Frecuencia de intolerancia por tipo de estatina.

Tipo estatina	N	%
Atorvastatina	22	31
Rosuvastatina	19	27
Simvastatina	12	17
Pitavastatina	10	14
Pravastatina	4	5
Fluvastatina	2	3

*Nota: % del total de intolerancias (responsabilidad de cada estatina).

En la tabla 1.11. se muestran las frecuencias de cada tipo de intolerancia a estatina.

TABLA 1.11. Frecuencia de cada tipo de intolerancia a estatina.

Tipo intolerancia	N	%
Mialgias intolerables	20	40
Miopatía con aumento CK	11	22
Hepatopatía con alteraciones PFH	1	1
No ha tenido intolerancia	18	36

2) Respecto a nuestro **segundo objetivo**, se evaluó la respuesta de los diversos parámetros de laboratorio analizados en nuestros pacientes:

En la tabla 2.1. se puede observar la evolución de los parámetros lipídicos convencionales tras el inicio de la administración de IPCSK9.

TABLA 2.1. Evolución parámetros lipídicos convencionales.

Parámetro en mg/dL	BASAL N=50 media ± DE	3 MESES N=50 media ± DE	6 MESES N=41 media ± DE	12 MESES N=29 media ± DE
Colesterol total	258,4 ± 63,2	177,3 ± 65,2*	161,2 ± 58*	157,3 ± 46*
LDLcolesterol	174,5 ± 48,5	97,8 ± 61,8*	83,1 ± 53,2*	78,3 ± 41,7*
HDLcolesterol	54,3 ± 17,2	54,3 ± 15,5	53,6 ± 14,4	53,6 ± 13,6
VLDLcolesterol	39,2 ± 24,7	28,9 ± 27,8***	22 ± 14***	23,2 ± 11,5***
Colesterol no HDL	204 ± 59,9	123,2 ± 65*	107,6 ± 52,6*	103,7 ± 42*
Triglicéridos	175,8 ± 235	146,1 ± 115,1	136,1 ± 96,6	123,6 ± 68***

Nota: *p<0,0001 vs basal; **p<0,001 vs basal; ***p<0,01 vs basal

Análisis segmentado: se realizaron tres análisis de los parámetros mostrados en la tabla 2.1. segmentando la muestra por sexo, tipo de IPCSK9 (evolocumab o alirocumab) y toma conjunta de IPCSK9 y estatinas o IPCSK9 solo.

- a) Segmentación por sexo: únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas segmentando por la variable sexo en los parámetros triglicéridos y VLDL colesterol.
- i. Triglicéridos: obtuvimos un resultado que revela que la reducción de los niveles de triglicéridos es estadísticamente significativa a los 6 y 12 meses respecto a los basales únicamente en los varones y no en las mujeres. ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 196 \pm 327,6$, $\text{media}_{6\text{m}} \pm \text{DE} = 142,5 \pm 121$, $p < 0,05$) y ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 196 \pm 327,6$, $\text{media}_{12\text{m}} \pm \text{DE} = 121,8 \pm 81,4$, $p < 0,05$).
 - ii. VLDLcolesterol: los resultados mostraron que la reducción de los niveles de VLDLcolesterol en mujeres fue estadísticamente significativa respecto a los basales a los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, en varones existió una reducción estadísticamente significativa a los 3 meses de tratamiento. ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 34,8 \pm 17,1$, $\text{media}_{3\text{m}} \pm \text{DE} = 25,3 \pm 29,4$, $p < 0,05$).
- b) Estratificación por tipo de IPCSK9 (Evolocumab/Alirocumab): se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros triglicéridos y VLDLcolesterol.
- i. Triglicéridos: únicamente Evolocumab consiguió descender de manera estadísticamente significativa los niveles de triglicéridos a los 6 y 12 meses. ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 203,3 \pm 285,3$, $\text{media}_{6\text{m}} \pm \text{DE} = 143,5 \pm 113,2$, $p < 0,05$) y ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 203,3 \pm 285,3$, $\text{media}_{12\text{m}} \pm \text{DE} = 132,6 \pm 80,8$, $p < 0,05$).
 - ii. VLDLcolesterol: la reducción estadísticamente significativa de los niveles de VLDLcolesterol con Evolocumab se consiguió a los 3 meses de tratamiento. En cambio, con Alirocumab, esta reducción solo se produjo a partir de los 6 meses de tratamiento. Evolocumab ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 38,7 \pm 27,9$, $\text{media}_{3\text{m}} \pm \text{DE} = 26,7 \pm 25,1$, $p < 0,005$) y Alirocumab ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 40,4 \pm 12,3$, $\text{media}_{6\text{m}} \pm \text{DE} = 21,9 \pm 10,1$, $p < 0,05$).
- c) Estratificación por toma simultánea o no de estatinas e IPCSK9: solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros triglicéridos y VLDLcolesterol.
- i. Triglicéridos: solo los pacientes tratados con IPCSK9 y estatina vieron reducidos sus niveles de triglicéridos a los 12 meses de tratamiento. ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 147,2 \pm 70,4$, $\text{media}_{12\text{m}} \pm \text{DE} = 113 \pm 54,1$, $p < 0,005$).
 - ii. VLDLcolesterol: en los pacientes que tomaron estatina se consiguió un descenso estadísticamente significativo del VLDLcolesterol a los 12 meses de tratamiento con IPCSK9. Sin embargo, en pacientes que no recibieron estatina, el descenso de VLDLcolesterol fue estadísticamente significativo a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con IPCSK9. Estatina: ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 35,5 \pm 25,8$, $\text{media}_{12\text{m}} \pm \text{DE} = 19,5 \pm 11,1$, $p < 0,05$) y no estatina: ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 42,6 \pm 23,7$, $\text{media}_{3\text{m}} \pm \text{DE} = 26,5 \pm 19,2$,

$p < 0,005$), ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 42,6 \pm 23,7$, $\text{media}_{6\text{m}} \pm \text{DE} = 23,4 \pm 13,9$, $p < 0,005$) y ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 42,6 \pm 23,7$, $\text{media}_{12\text{m}} \pm \text{DE} = 26 \pm 11,4$, $p < 0,05$).

3) En relación con el **tercer objetivo**, en la tabla 3.1. y 3.2 se recoge el efecto del IPCSK9 sobre los factores de riesgo emergentes y las partículas lipídicas.

TABLA 3.1. Evolución factores de riesgo emergentes (1).

Parámetro	BASAL media \pm DE	3 MESES media \pm DE	6 MESES media \pm DE	12 MESES media \pm DE
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	155,2 \pm 30,6	161 \pm 30,4	160,2 \pm 27,5	156 \pm 21,3
Apolipoproteína B100 (mg/dL)	134,1 \pm 32,3	82 \pm 39*	70,7 \pm 30,6*	70,7 \pm 25,6*
Apolipoproteína E (mg/L)	49,7 \pm 13,1	39,5 \pm 18,2*	34,2 \pm 11,2*	32,7 \pm 7,2*
Lp(a) (mg/dL)	52 \pm 59	45,4 \pm 54,1*	50,6 \pm 59,5*	58,3 \pm 62,8**
SAA (mg/L)	19,4 \pm 67,9	12,6 \pm 22,1	10,5 \pm 21	4,5 \pm 3,4
PCRc (mg/L)	4,1 \pm 15,4	1,8 \pm 2,6	0,9 \pm 1,6***	1,8 \pm 6,6***
Cistatina C (mg/L)	0,77 \pm 0,15	0,78 \pm 0,13	0,75 \pm 0,12	0,68 \pm 0,01

Nota 1: * $p < 0,0001$ vs basal; ** $p < 0,001$ vs basal; *** $p < 0,01$ vs basal. Nota 2: SAA: proteína sérica amiloide A.

Análisis segmentado: se realizó un análisis de las variables recogidas en la tabla 3.1. segmentando los datos por las variables sexo, tipo de IPCSK9 y toma de estatina. Las variables para las que la segmentación encontró diferencias estadísticamente significativas fueron las siguientes:

- a) Segmentación por sexo: se encontraron diferencias significativas para los parámetros de Apolipoproteína E y Lp(a).
 - i. Apolipoproteína E: en mujeres se encontró que la reducción estadísticamente significativa de los niveles de Apolipoproteína E se produjo a los 3 meses del tratamiento con IPCSK9 ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 54,1 \pm 14,3$, $\text{media}_{3\text{m}} \pm \text{DE} = 40,7 \pm 13,7$, $p < 0,005$) y no en varones.
 - ii. Lp(a): en varones no existió un descenso estadísticamente significativo en los niveles de Lp(a) a la hora de la comparación basal vs a los 12 meses de tratamiento con IPCSK9. En cambio, en las mujeres el efecto reductor sí que se mantuvo.
- b) Segmentación por tipo de IPCSK9: se encontraron diferencias estadísticamente significativas para Apolipoproteína E,
 - i. Apolipoproteína E: en individuos tratados con Evolocumab se encontró que la reducción estadísticamente significativa de los niveles de Apolipoproteína E se produjo a los 3 meses del tratamiento ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 50 \pm 13,7$, $\text{media}_{3\text{m}} \pm \text{DE} = 38,6 \pm 13,4$, $p < 0,005$) y en Alirocumab a los 6 meses ($\text{media}_{\text{basal}} \pm \text{DE} = 49,1 \pm 12,4$, $\text{media}_{6\text{m}} \pm \text{DE} = 34,7 \pm 9,2$, $p < 0,005$).

- c) Segmentación por toma conjunta de estatina e IPCSK9 o IPCSK9 solo: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 3.1.1. se observa el porcentaje de reducción de las medias de LDLcolesterol segmentado por valor de Lp(a) (<70 mg/dL/>70 mg/dL) a los 3 meses de tratamiento con IPCSK9.

TABLA 3.1.1. Reducción LDLcolesterol (%) segmentado por Lp(a).

Lp(a)	BASAL media \pm DE	3 MESES media \pm DE \downarrow media (%)
<70 mg/dL	175,8 \pm 47,5	87,8 \pm 30,4* 53,4
>70 mg/dL	178,5 \pm 52,2	105,3 \pm 63,9*** 40

Nota: *p<0,0001 vs basal; **p<0,001 vs basal; ***p<0,01 vs basal.

TABLA 3.2. Evolución factores de riesgo emergentes (2).

Parámetro	BASAL media \pm DE	3 MESES media \pm DE	6 MESES media \pm DE	12 MESES media \pm DE
Fosfolípidos (mg/dL)	248,8 \pm 41,8	200,6 \pm 51*	189,8 \pm 41,1*	184,4 \pm 40,7*
VLDLtriglicéridos (mg/dL)	97,1 \pm 73	107,7 \pm 100,5	89,7 \pm 65,8	91,8 \pm 53
VLDLfosfolípidos (mg/dL)	42,3 \pm 27,9	33 \pm 23,5***	31,6 \pm 17,1	31 \pm 14,3***
LDLfosfolípidos (mg/dL)	103,5 \pm 27,2	53,1 \pm 27,3*	50,3 \pm 26,8***	44,9 \pm 17,6***
HDLfosfolípidos (mg/dL)	95,7 \pm 26,7	105,7 \pm 26,7***	105,6 \pm 29,3	104,7 \pm 24,3
Cociente VLDL/TG	0,25 \pm 0,09	0,18 \pm 0,06*	0,17 \pm 0,05***	0,18 \pm 0,06**

Nota: *p<0,0001 vs basal; **p<0,001 vs basal; ***p<0,01 vs basal.

Datos no mostrados: no se encontraron diferencias significativas tras el análisis de los datos segmentados por sexo, tipo de IPCSK9 y estatinas.

En la tabla 3.3. queda reflejado el impacto del uso de IPCSK9 en la cantidad y masa de las partículas lipídicas.

TABLA 3.3. Evolución partículas lipídicas.

Parámetro	BASAL N=35 media \pm DE	3 MESES N=44 media \pm DE	6 MESES N=33 media \pm DE	12 MESES N=23 media \pm DE
Partículas LDL (n/pL)	1.276.952,1 \pm 377.231	721.910,7 \pm 406.099,5*	626.744,2 \pm 306.948,7*	603.030,1 \pm 306.948,8*
Tamaño LDL (ATG/par)	2,66 \pm 0,57	2,66 \pm 0,49	2,86 \pm 0,6	2,69 \pm 0,47
Partículas VLDL (n/pL)	198.354,9 \pm 122.096,8	175.528,3 \pm 114.165,5	171.996,1 \pm 87.997,4	188.252,3 \pm 79.584,2
Tamaño VLDL (ATG/par)	12,3 \pm 12,7	9,8 \pm 2,7	8,9 \pm 2,7	8,5 \pm 2,2

Nota 1: *p<0,0001 vs basal; **p<0,001 vs basal; ***p<0,01 vs basal. Nota 2: n/pL: número/picolitro. Nota 3: ATG/par: atogramos por partícula.

Datos no mostrados: no se encontraron diferencias significativas tras el análisis de los datos segmentados por sexo, tipo de IPCSK9 y toma de estatinas.

4) Respecto a nuestro **cuarto objetivo**:

i. Seguridad IPCSK9:

Durante el seguimiento de los pacientes no se detectó ningún efecto adverso en relación con la administración de los IPCSK9 ni hubo que retirarlos en ningún caso.

ii. Consecución de los objetivos lipídicos tras el inicio del IPCSK9:

En la tabla gráfico 4.1. y tabla 4.1. se representa el grado de consecución de los objetivos lipídicos tras el inicio de IPCSK9 en los pacientes que se encontraban en prevención primaria. El valor objetivo en la prevención primaria fue LDLcolesterol < 100 mg/dL de acuerdo con la guía ESC/EAS 2016.

GRÁFICO 4.1. Consecución de los objetivos LDL colesterol en prevención primaria.

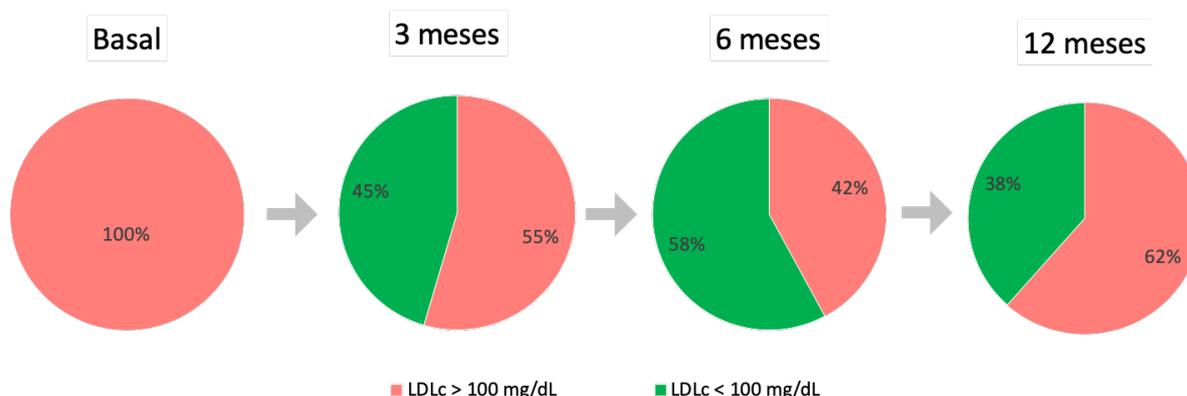


TABLA 4.1. Consecución de los objetivos LDL colesterol en prevención primaria.

Prevención	BASAL N=22		3 MESES N=22		6 MESES N=19		12 MESES N=13	
	LDLc > 100 mg/dL	%	LDLc < 100 mg/dL	%	LDLc < 100 mg/dL	%	LDLc < 100 mg/dL	%
Primaria	22	100	10	45	11	73	5	38

En el gráfico 4.2. y tabla 4.2. se muestra el grado de consecución de los objetivos lipídicos tras el inicio de IPCSK9 en los pacientes que se encontraban en prevención secundaria. El valor objetivo en la prevención secundaria fue LDL colesterol < 70 mg/dL de acuerdo con la guía ESC/EAS 2016.

GRÁFICO 4.2. Consecución de los objetivos LDLcolesterol en prevención secundaria.

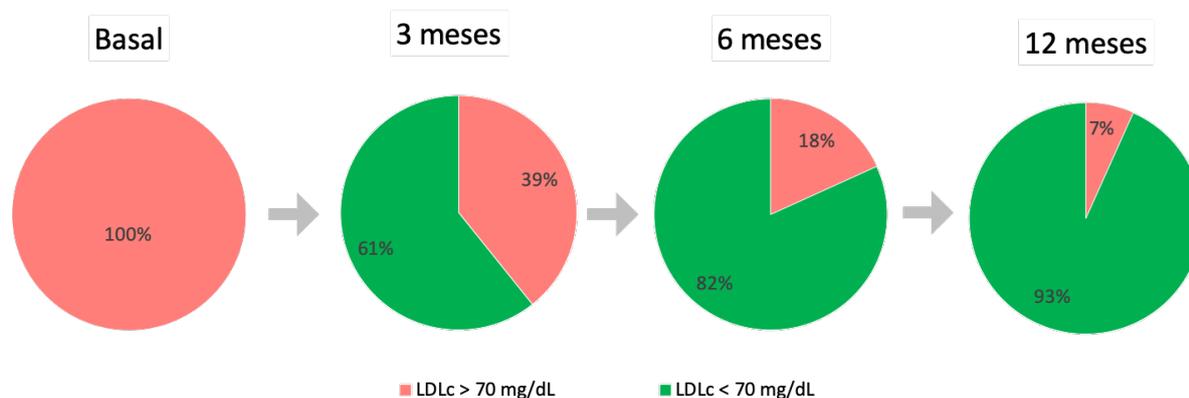


TABLA 4.2. Consecución de los objetivos LDL colesterol en prevención secundaria

Prevención	BASAL N=28		3 MESES N=28		6 MESES N=22		12 MESES N=15	
	LDLc > 100 mg/dL	%	LDLc < 70 mg/dL	%	LDLc < 70 mg/dL	%	LDLc < 70 mg/dL	%
Secundaria	28	100	17	61	18	82	14	93

DISCUSIÓN

En nuestra muestra, el tratamiento con IPCSK9, evolocumab y alirocumab, indujo un descenso de los niveles de LDL colesterol desde una media de 174,5 mg/dl, al inicio del estudio, hasta una media a los 3, 6 y 12 meses de 97,8 mg/dl (descenso del 43% vs. basal; $p < 0,0001$), 83,1 mg/dl (descenso del 52% vs. basal; $p < 0,0001$) y 78,3 mg/dl (descenso del 55% vs. basal; $p < 0,0001$), respectivamente. Este descenso de los niveles de LDL colesterol observado por nosotros se produce, como era de esperar, al igual que en los dos ensayos clínicos pivotaes donde se demostró eficacia en el uso de evolocumab y alirocumab, tratándose estos de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES.

La magnitud del descenso que se observó en los niveles de LDL colesterol en nuestro estudio es ligeramente inferior al que se produjo en ambos estudios pivotaes. El estudio

FOURIER constató un descenso de LDL colesterol de aproximadamente 60% comparado con la media de partida; mientras que ODYSSEY OUTCOMES publicó un descenso de aproximadamente 58%. A semejanza de estos estudios, en el nuestro tampoco se observó atenuación del efecto del IPCSK9 a lo largo del tiempo de observación.(28)(29)

Probablemente esta diferencia entre el descenso porcentual de los niveles de LDL colesterol, comparando nuestro estudio con los estudios pivotaes, se pueda explicar debido a que los pacientes reclutados en FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES estuviesen mejor adiestrados en su tratamiento (en especial las medidas higiénico-dietéticas) que los pertenecientes a nuestra muestra.

El LDL colesterol es considerado la principal diana de naturaleza lipídica a la hora del descenso del riesgo cardiovascular. Sin embargo, y como se muestra en el apartado de resultados, nuestro estudio también ha recogido el efecto de los IPCSK9 sobre el resto de los parámetros lipídicos convencionales y otros factores de riesgo emergentes.

Podemos afirmar que IPCSK9 produce variaciones en diferentes parámetros acordes con su mecanismo de acción y al funcionamiento fisiológico del metabolismo lipídico.

El colesterol total, al igual que el LDL colesterol, desciende con el tratamiento con IPCSK9 al estar incrementada la presentación de LDLR en la superficie celular, facilitándose que partículas LDL ricas en colesterol sean aclaradas del plasma y reduciéndose la concentración total de este último en sangre. En nuestra muestra, los niveles de colesterol total descendieron desde una media basal de 258,4 mg/dl hasta medias a los 3, 6 y 12 meses de 177,3 mg/dl, 161,2 mg/dl y 157,3 mg/dl, respectivamente, con una $p < 0,0001$ vs. basal en las tres comparaciones. Esto supone un descenso de aproximadamente de un 38%, reducción similar a la que se percibe en estudios como RUTHERFORD (28-37%, dependiendo de la dosis de IPCSK9 administrada).(30)

Al igual que se indicó en los estudios pivotaes, y como se puede presuponer debido a la independencia de la vía metabólica de HDL y de la proteína PCSK9, los niveles de HDL colesterol no presentaron variación alguna tras el tratamiento biológico.(31)

Como fisiológica y farmacológicamente se esperaría, y al igual que diferentes estudios publicaron, pudimos observar como el colesterol-no-HDL descendió de manera significativa. En nuestra muestra, pasamos de una media basal de colesterol-no-HDL de 204 mg/dL hasta una media a los 3, 6 y 12 meses de 123,2, 107,6, y 103,7 mg/dL a los 3, 6 y 12 meses ($p < 0,0001$ en todas las comparaciones), respectivamente. Esto supone un descenso de aproximadamente el 50%, hecho que sucede en la misma magnitud en estudios como RUTHERFORD (51% de descenso de colesterol-no-HDL).(30)

Respecto a los niveles de VLDL colesterol, observamos un descenso estadísticamente significativo en todos los periodos de observación. Se mostró un descenso desde una media de VLDL colesterol basal de 39,2 mg/dl hasta una media a los 3, 6 y 12 meses de 28,9, 22 y 23,2 mg/dl ($p < 0,01$ vs. basal para todas las comparaciones). El VLDL colesterol, al igual que el LDL, es una partícula con capacidad aterogénica, de ahí que su descenso resulte beneficioso a la hora de la disminución del riesgo cardiovascular. Este descenso que constatamos también está documentado en diferentes estudios. En nuestro estudio

se produjo un descenso de aproximadamente un 42%. En el estudio RUTHERFORD el descenso fue entre 7,8-18,6% dependiendo de la dosis de IPCSK9.(30)

Los triglicéridos, vieron descendidos sus niveles de forma estadísticamente significativa a los 12 meses (175,8 mg/dl vs. 123,6 mg/dl; $p < 0,01$). Es posible que ese efecto se deba a la disminución de partículas ricas en triglicéridos como las VLDL. Estudios que describieron este ligero descenso de los triglicéridos fueron, por ejemplo, LAPLACE-TIMI 57, RUTHERFORD y MENDEL-2, entre otros muchos. (30)(32)

En este trabajo también hemos analizado el efecto de IPCSK9 sobre otros parámetros lipídicos diferentes a los convencionales. Así, hemos analizado el comportamiento de los niveles de apolipoproteínas como apolipoproteína A1, la cual no mostró variaciones estadísticamente significativas en ninguno de los periodos analizados. La apolipoproteína A1 es el componente estructural proteico de las partículas lipídicas de alta densidad (HDL), y como farmacológica y fisiológicamente se presuponía, sus niveles no se ven modificados sustancialmente en presencia de IPCSK9. Esto quedó también reflejado en diferentes estudios.(30)(33)

Sin embargo, los niveles de la isoforma hepática de la apolipoproteína B (apolipoproteína B100) sí que se redujeron de forma estadísticamente significativa. A lo largo del tratamiento con IPCSK9, los niveles de apolipoproteína B100 cayeron desde una media basal de 134,1 mg por decilitro hasta una media a los 3, 6 y 12 meses de 82 mg por decilitro, 70,7 mg por decilitro y 70,2 mg por decilitro ($p < 0,0001$ vs, basal en todos los supuestos). Es un hallazgo comprensible, ya que esta es la apolipoproteína principal de partículas como LDL y VLDL, y lógicamente sus niveles en presencia de IPCSK9 disminuyen al ser el LDL internalizado en la célula. En otros estudios este porcentaje de bajada fue del 35% en el estudio RUTHERFORD o del 45% en el estudio MENDEL-2, por lo que cuadra con lo observado en nuestra muestra.(30)(32)

Los niveles de apolipoproteína E también descendieron de forma estadísticamente significativa. La media inicial fue de 49,7 mg/l, pasando esta a ser de 39,5 mg/l a los 3 meses ($p < 0,0001$ vs. basal), 34,2 mg/l ($p < 0,0001$ vs. basal) a los 6 meses y 32,7 mg/l ($p < 0,0001$) a los 12 meses. La apolipoproteína E es un cofactor en el proceso de unión entre el LDL y el LDLR. Debido a esto último, un incremento en el aclaramiento de partículas LDL, como se produce en el contexto de un tratamiento con IPCSK9, daría una explicación fisiológicamente plausible a este descenso de apolipoproteína E que constatamos.

Otro factor clave en el metabolismo lipídico es la lipoproteína (a) (Lp[a]), que es una partícula importante por su relación directa con el riesgo cardiovascular. Hasta la fecha, los IPCSK9 son los únicos fármacos que han reducido los niveles de Lp(a) y nosotros hemos observado que en los pacientes de nuestra muestra se produjo un descenso de los niveles de Lp(a) desde una media basal de 52 mg/dl hasta una media a los 3 y 6 meses de 45,4 mg/dl ($p < 0,0001$ vs. basal) y 50,6 mg/dl ($p < 0,0001$ vs. basal), respectivamente. Descenso porcentual de aproximadamente 5-10%. Sin embargo, hemos observado que a los 12 meses de tratamiento con IPCSK9 en nuestros pacientes el efecto del fármaco se vio atenuado y los niveles de Lp(a) remontaron, pasando a una media de 58,3 mg por decilitro ($p < 0,001$ vs. basal). Esto posiblemente pueda explicarse por el pequeño tamaño

muestral en este periodo temporal por lo que probablemente no tenga trascendencia, dado que en los estudios pivotaes las reducciones fueron consistentes en el tiempo. No obstante, merece la pena reflejarlo en esta discusión. Cada estudio ha publicado diferentes descensos en los niveles de Lp(a). Algunos, como por ejemplo, el estudio MENDEL-2, objetivó un descenso de aproximadamente un 20%. Otros, como RUTHERFORD, de hasta un 30%. Nosotros no pudimos constatar tal magnitud de descenso en los niveles de Lp(a). Sin embargo, el estudio TESLA sí que observó un descenso de Lp(a) de 9,4%, que se ajusta más a lo observado por nosotros. (31)(30)(34)(35)(32)

Analizamos a los pacientes con niveles altos de Lp(a) (>70mg/dL) en comparación con los pacientes cuyos niveles de Lp(a) estaban por debajo de dicho límite. Observamos que la reducción de LDL colesterol en los pacientes con Lp(a) > 70 mg/dl fue del 40% (175,8 mg/dl vs. 87,8 mg por decilitro a los 3 meses; $p < 0,01$ vs. basal), y en aquellos con Lp(a) < 70 mg/dl, el descenso fue de un 53,4% (175,8 mg/dl vs. 87,8 mg/dl; $p < 0,0001$ vs. basal). Este descenso podría deberse por una mayor reducción combinadas de LDL y Lp(a) especialmente en pacientes con niveles de Lp(a) más bajos.

La PCR ultrasensible (PCR-hs) mostró también un descenso significativo desde una media inicial de 4,1 mg/l, hasta medias de 0,9 mg/l a los 6 meses ($p < 0,01$ vs. basal) y 1,8 mg por litro a los 12 meses ($p < 0,01$ vs. basal). La PCR-hs es un reactante de fase aguda que aumenta en procesos inflamatorios como los que tienen lugar en la aterosclerosis de los vasos sanguíneos. Esto podría sugerir que el tratamiento combinado con estatinas e IPCSK9 podría ser relevante en mejorar el componente inflamatorio de la aterosclerosis. Sin embargo, con nuestro estudio no podemos sacar más conclusiones al respecto.

Gracias a la disponibilidad de la ultracentrifugación hemos podido observar la evolución decreciente de partículas lipídicas como son, entre otras, los fosfolípidos totales. Estos descendieron desde una media de partida de 248,8 mg por decilitro, hasta medias a los 3, 6 y 12 meses de 200,6 mg por decilitro ($p < 0,0001$ vs. basal), 189,8 ($p < 0,0001$ vs. basal) y 184,4 ($p < 0,0001$ vs. basal), respectivamente. Posiblemente todo ello en el contexto del efecto beneficioso sobre el metabolismo del colesterol de estos fármacos.

Un cociente VLDL/Triglicéridos elevado está relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular. En nuestro estudio se encontró que el tratamiento con IPCSK9 tuvo un efecto reductor de este. Desde una media de 0,25 se produjo un descenso a medias de 0,18 ($p < 0,0001$ vs. basal) a los 3 meses, 0,17 ($p < 0,01$ vs. basal) a los 6 meses y 0,18 ($p < 0,001$ vs. basal) a los 12 meses. Este efecto es congruente con el descenso de VLDL observado en nuestra muestra.

La ultracentrifugación nos ha permitido también observar como los IPCSK9 actúan reduciendo el número de partículas de LDL en plasma. Inicialmente la media de partículas LDL fue de 1.276.952,1 partículas/pcl, reduciéndose a medias de 721.910,7 partículas/pcl ($p < 0,0001$ vs. basal; 43% menos) a los 3 meses, 626.744,2 partículas/pcl ($p < 0,0001$ vs. basal; 50% menos) a los 6 meses y 603.030,1 partículas/pcl ($p < 0,001$ vs. basal; 52% menos) a los 12 meses. Este resultado es muy congruente con el efecto de la inhibición de PCSK9 sobre las partículas LDL (reducción del número y de los niveles

plasmáticos). Tras la revisión bibliográfica pertinente, no tenemos constancia de que se hayan publicado datos sobre la disminución del número de partículas LDL en el tratamiento con IPCSK9.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tamaño de las partículas LDL. Se conoce que el tamaño de la partícula LDL resulta en parte determinado genéticamente y también por condiciones adquiridas como son la hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, obesidad, etc... Quizá la influencia genética es lo suficientemente fuerte o las modificaciones que han tenido lugar al tratar a los pacientes con IPCSK9 no son suficientes para producir un cambio en el tamaño de las partículas LDL que les haga ser más grandes, y por lo tanto, menos aterogénicas. En todo caso, el reducido tamaño muestral hace difícil extraer conclusiones en este sentido y serán precisos estudios con un mayor número de pacientes y de más larga evolución para valorar este punto.

Sin embargo, tanto el número de partículas VLDL, como su tamaño, no se vieron modificadas a lo largo del tratamiento con IPCSK9. Parece ser que IPCSK9 únicamente disminuye el contenido de colesterol en partículas VLDL, pero no su número o tamaño. La explicación podría ser que IPCSK9 únicamente participa en la ruta metabólica de la partícula LDL. No obstante, hemos observado un descenso de los niveles de VLDL por lo que no hay una explicación clara más allá del efecto del tamaño muestral.

De acuerdo con la guía ESC/EAS 2016, se fijó el objetivo de LDL colesterol < 100 mg/dl en la prevención primaria y de LDL colesterol < 70 mg/dl en la secundaria. El análisis de los datos nos muestra que a los 3 meses el 45% de los pacientes en prevención primaria alcanzaron objetivo lipídico, 57% a los 6 meses y 43% lo habían hecho a los 12 meses. Los resultados en prevención secundaria fueron mejores, alcanzando el 61% el objetivo a los 3 meses, el 82% a los 6 meses y el 93% a los 12. Estas diferencias entre los resultados de la prevención primaria y la secundaria probablemente se deban a que variables como el uso de estatina y los niveles de LDLcolesterol iniciales no eran homogéneos en los dos grupos al inicio del estudio. Entre los pacientes que recibían tratamiento en prevención primaria, únicamente 7 de 22 de ellos recibía tratamiento con estatinas, mientras que 15 de los 28 pacientes en prevención secundaria sí lo recibían. La media de LDLcolesterol en el grupo de prevención primaria era de 190,1 mg/dL, mientras que en el grupo que recibía prevención secundaria era de 162,2 mg/dL. Por tanto, a pesar de que en la prevención primaria se fijaron unos objetivos menos ambiciosos, pensamos que la explicación a este hallazgo inesperado es que este grupo partió de unos niveles LDLcolesterol mayores al haber menor prevalencia de uso de estatinas. Además, a los 6 meses, 3 pacientes en prevención primaria estuvieron muy cerca de cumplir objetivo, consiguiendo un LDLcolesterol de 103, 104 y 106 mg/dL, respectivamente. Algo parecido ocurrió a los 12 meses de seguimiento también en el grupo de la prevención primaria, ya que 2 pacientes presentaron LDLcolesterol de 105 y 106 mg/dL, respectivamente. Consideramos que, a pesar de no haber conseguido objetivo, las reducciones de LDLcolesterol que experimentaron estos pacientes siguen siendo satisfactorias.

Otro hallazgo que no esperábamos encontrar fue la reducción que se observó en la proporción de pacientes de prevención primaria que se encontraban en objetivo a los

12 meses. Se produjo un descenso desde 58% de los pacientes en objetivo a los 6 meses, hasta un 38% a los 12 meses. Esto se puede explicar en parte a aquellos 2 pacientes que por poco consiguieron llegar a objetivo y a que, desafortunadamente, a los 12 meses perdimos un número considerable de pacientes, entre los cuales la mayoría eran pacientes de los que podríamos considerar “buenos respondedores”.

La mayor limitación de este estudio ha sido la imposibilidad para poder seguir a los 50 pacientes iniciales a lo largo de los 12 meses. A los 3 meses sí que se pudo analizar a los 50 pacientes, a los 6 meses se analizó a 41 y a los 12 meses a 29. El motivo ha sido la heterogeneidad de la fecha de inicio de la administración del fármaco.

Como conclusión, la inhibición de PCSK9 con inhibidores produjo una disminución de la media de los niveles de LDL colesterol a más de la mitad y corrobora los resultados obtenidos en los estudios FOURIER y ODDYSEY OUTCOMES. Los resultados obtenidos en nuestros pacientes muestran que IPCSK9 es un fármaco beneficioso para la disminución del riesgo cardiovascular. Sin embargo, dado su elevado coste, debe reservarse para aquellos pacientes de muy alto riesgo que no alcanzan objetivos de LDL a pesar de terapias con estatinas a dosis máximas toleradas y/o ezetimibe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenson RS, Durrington P. Inherited disorders of LDL-cholesterol metabolism other than familial hypercholesterolemia. Uptodate. 2017;(figure 1):1–6.
2. Kasper. D.Hauser, L. Jameson. J, Fauci. A, Longo. D, Loscalzo J. Principios de Medicina Interna. Harrinson Principios de Medicina Interna. 2015. 2438 p.
3. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011;32(14):1769–818.
4. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial hypercholesterolemia: The most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. Int J Mol Sci. 2018;19(11).
5. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. Atherosclerosis [Internet]. 2018;277:483–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859>
6. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: A case-control study. Lancet [Internet]. 2013;381(9874):1293–301. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62127-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62127-8)
7. Bennet AM, Angelantonio E Di, Ahlbom A, Keavney B, Collins R, Wiman B, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. JAMA J Am Med Assoc. 2014;298(11):1300–11.
8. Rosenson RS, Kastelein JJ. Hypertriglyceridemia. Uptodate. 2017;1–6.
9. Rosenson RS, Stein JH, Durrington P. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. 2018;9–11.
10. Rosenson RS. Secondary causes of dyslipidemia. Uptodate. 2017;1–6.
11. Such J, Runyon BA. Hypercholesterolemia in primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Uptodate. 2018;1–17.
12. Radhakrishnan J. Lipid abnormalities in nephrotic syndrome. Uptodate. 2018;1–7.
13. Levey AS, Inker LA. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Uptodate. 2018;(figure 1):1–30.
14. Ross DS. Lipid abnormalities in thyroid disease. Uptodate. 2017;4(Vldl):13.
15. Donnell CJO, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors . Insights From Framingham Heart. Rev Española Cardiol. 2008;61(I):299–310.
16. Descamps OS, Fraass U, Dent R, März W, Gouni-Berthold I. Anti-PCSK9 antibodies for hypercholesterolaemia: Overview of clinical data and implications for primary care. Int J Clin Pract. 2017;71(8):1–16.
17. Shahreyar M, Salem SA, Nayyar M, George LK, Garg N, Koshy SKG. Hyperlipidemia: Management with Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors. J Am Board Fam Med [Internet]. 2018;31(4):628–34. Available from:

- <http://www.jabfm.org/lookup/doi/10.3122/jabfm.2018.04.170447>
18. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE - *EXECUTIVE SUMMARY*. *Endocr Pract* [Internet]. 2017;23(4):479–97. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP171764.GL>
 19. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. Comentarios a la guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias | *Revista Española de Cardiología* [Internet]. Vol. 70, Sociedad Española de Cardiología. 2017. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cardiologia-25-articulo-comentarios-guia-esc-eas-2016-sobre-S0300893217300015?referer=buscador>
 20. Ministerio de Sanidad SS e I. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. *AEMPs*. 2016;(15):1–7.
 21. Ministerio de Sanidad SS e I. Informe de Posicionamiento terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. *AEMPs* [Internet]. 2016;1–6. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
 22. Auer J, Berent R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(7):191–202.
 23. Latimer J, Batty JA, Neely RDG, Kunadian V. PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(3):405–19.
 24. Wiciński M, Żak J, Malinowski B, Popek G, Grzešek G. PCSK9 signaling pathways and their potential importance in clinical practice. *EPMA J*. 2017;8(4):391–402.
 25. Denegri A, Petrova-Slater I, Pasotti E, Rossi MG, Pedrazzini GB, Moccetti T, et al. PCSK9 inhibitors: An overview on a new promising lipid-lowering therapy. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(4):237–44.
 26. Schulz R, Schlüter KD. PCSK9 targets important for lipid metabolism. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12(February):2–11.
 27. Ito MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(1):7–32.
 28. Sabatine MS. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;54(4):511.
 29. 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* [Internet]. 2018;1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403574>
 30. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The reduction of LDL-C with PCSK9

- inhibiti. *Circulation*. 2012;126(20):2408–17.
31. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9965):341–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61374-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X)
 32. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: The MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531–40.
 33. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380(9858):1995–2006.
 34. Kotani K, Banach M. Lipoprotein(a) and inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Thorac Dis*. 2017;9(1):E78–82.
 35. Sahebkar A, Watts GF. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: What can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(6):559–67.