

# INHIBIDORES DE LAS PCSK9: NUEVOS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES

## INHIBITORS OF PCSK9: NEW LIPID-LOWERING TREATMENTS

AUGUSTO M. LAVALLE COBO<sup>1</sup>, SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA<sup>2</sup>, LUCIANO N. FALLABRINO<sup>3</sup>, RICARDO M. IGLESIAS<sup>4</sup>, JUAN J. BADIMON<sup>5</sup>

### RESUMEN

Actualmente las estatinas son la piedra angular para el tratamiento de la hipercolesterolemia, logrando no solo descensos en los niveles de colesterol sino también reducir eventos cardiovasculares. En la búsqueda de alcanzar metas terapéuticas más bajas del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y de abarcar a la mayor cantidad de poblaciones de pacientes, los anticuerpos monoclonales demostraron ser una buena alternativa. En este escenario, los inhibidores de la PCSK9 se presentan como nuevas opciones terapéuticas a los fármacos utilizados para el tratamiento de las dislipidemias. La presente revisión tiene como objetivo resumir la historia, indicaciones, eficacia y seguridad de las dos nuevas moléculas de esta familia de fármacos: alirocumab y evolocumab.

**Palabras clave:** proproteína convertasa 9; hiperlipoproteinemia tipo II; LDL-colesterol; receptores de LDL; alirocumab; evolocumab.

### ABSTRACT

Currently, statins are the cornerstone for the treatment of hypercholesterolemia, achieving not only decreases in cholesterol levels, but also reducing cardiovascular events. In the search to achieve lower therapeutic targets of cholesterol associated with low density lipoproteins (LDL), and to cover the largest number of patient populations, monoclonal antibodies proved to be a good alternative. In this scenario, the inhibitors of PCSK9 are presented as new therapeutic options to the drugs used for the treatment of dyslipidemias. The objective of this review is to summarize the history, indications, efficacy and safety of the two new molecules in this family of drugs: Alirocumab and Evolocumab.

**Keywords:** proprotein convertase 9; hyperlipoproteinemia type II; LDL-cholesterol; LDL receptors; alirocumab; evolocumab.

REVISTA CONAREC 2018;33(145):151-157 | DOI:10.32407/RCON/2018145/0151-0157

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad a nivel global, responsables de aproximadamente un 30% de las causas de fallecimiento<sup>1</sup>. La etiología de las mismas es multicausal, por lo que se debe contemplar el tratamiento de todos los factores involucrados, en tanto que el tratamiento de las dislipidemias resulta fundamental para lograr esto. Focalizarse en un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, sobrepeso u obesidad, tabaquismo

o diabetes, entre otros) implica un reduccionismo, que difícilmente provea a nuestros pacientes el beneficio perseguido.

En la actualidad, se ha demostrado que además del control de los factores enumerados previamente, la reducción de los valores de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) resulta un pilar fundamental para disminuir la aparición de eventos cardiovasculares. La evidencia es contundente para afirmar que a menores niveles de colesterol, y en particular del cLDL, menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y mortalidad por esta causa.

Hoy se pueden identificar varias estrategias exitosas para lograr descensos en los niveles de cLDL. El tratamiento con estatinas, ezetimibe o la combinación de ambas drogas ha permitido controlar farmacológicamente los valores de colesterol en gran parte de la población con cifras anormalmente alta de estas variables biológicas. Sin embargo, ante la existencia del denominado "riesgo residual" en algunos pacientes, se ha promovido el desarrollo y utilización de nuevos fármacos para intentar disminuir este "riesgo", entre los que se encuentran los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9).

Por lo expuesto anteriormente, el objetivo de la presente revisión es el análisis del camino recorrido y el porvenir de estas nuevas opciones terapéuticas.

## DESARROLLO

### METAS TERAPÉUTICAS

Existe una relación directamente proporcional entre los niveles de cLDL y la enfermedad aterosclerótica. Es decir, a mayor concentración sérica de cLDL, mayor es la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>.

1. Coordinador del Servicio de Cardiología. Sanatorio Finochietto. Secretario Técnico del Consejo de Epidemiología y Prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Vocal de la Sociedad Argentina de Lípidos.
2. Instructor de Residentes. Servicio de Cardiología, Hospital de Alta Complejidad en Red S.A.M.I.C. "El Cruce". Presidente del CONAREC 2018.
3. Instructor de Residentes. Servicio de Cardiología del Sanatorio Trinidad Mitre. Vocal Titular del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis de la Sociedad Argentina de Cardiología. Presidente del CONAREC 2015.
4. Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Fellow del American College of Cardiology. Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología 2009. Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina 2010-2011. Presidente del CONAREC 1983.
5. Profesor de Medicina. Director del Departamento de Investigación Cardiovascular y Aterotrombosis de Mount Sinai School of Medicine, New York. Comité Revisor de la Revista CONAREC.

✉ **Correspondencia:** Dr. Augusto M. Lavalle Cobo. Av Córdoba 2678. CP 1187. Capital Federal, Argentina. [augustolavallecobo@hotmail.com](mailto:augustolavallecobo@hotmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 01/06/2018 | Aceptado: 15/06/2018

En la práctica clínica, estas observaciones han impulsado la selección de objetivos terapéuticos de valores cLDL más bajos<sup>2-5</sup>. Empero, el objetivo de cLDL dependerá en última instancia del riesgo individual de cada paciente.

Las guías del Colegio Americano de Cardiólogos (ACC, por sus siglas en inglés, *American College of Cardiology*) y de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés *American Heart Association*) publicadas en el año 2013 recomiendan que, mediante el uso intensivo de tratamiento con estatinas se reduzca el colesterol de pacientes con alto riesgo cardiovascular en por lo menos un 50%<sup>2</sup>. Es de destacar que, por su parte, las guías europeas y la Asociación Nacional de Lípidos (NLA) de los Estados Unidos especifican que, en prevención primaria, los objetivos de los niveles cLDL deben ser menores a 70 mg/dl en pacientes con alto riesgo cardiovascular y menores a 100 mg/dl en individuos con elevado riesgo<sup>3,4</sup>.

Asimismo, las guías americanas de endocrinología (*American College of Endocrinology* y *American Association of Clinical Endocrinologists*) incluyen una categoría novedosa de "riesgo cardiovascular extremo" recomendando como meta de cLDL lograr valores de menos de 55 mg/dl<sup>5</sup>.

La selección de dichos valores de cLDL como objetivo terapéutico se sustenta esencialmente en los niveles alcanzados por los individuos asignados a las ramas de intervención de ensayos clínicos aleatorizados en esta temática. Sin embargo, utilizamos el verbo en potencial, ya que se trata de un tema en constante discusión y revisión. En la práctica, los valores también se ven influenciados por la congruencia entre los estudios y la relación costo-efectividad de los tratamientos. Asimismo, existe una importante variación interindividual en la respuesta a la dieta y la medicación hipolipemiente, lo que justifica además, la selección y el ajuste de una dosis de medicación adecuada para cada paciente acorde a los objetivos terapéuticos seleccionados. En los últimos años se ha generado un importante debate al sugerirse el uso de dosis fijas de estatinas para determinados grupos de riesgo independientemente del valor de cLDL alcanzado. Empero, haber podido reducir el cLDL a valores más bajos que los hasta el momento "perseguidos", y hacerlo con fármacos que tienen mecanismos de acción diferentes a las estatinas, desplazó esta discusión, centrándonos nuevamente en las "metas" a intentar alcanzar<sup>6</sup>.

Por último, pero no menos importante, merece ser destacado el reciente metanálisis de Silverman y colaboradores, quienes incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararon diferentes esquemas hipolipemiantes. Se observó que por cada milimol (mmol) de reducción de cLDL (1 mmol = 38,7 mg/dl), el riesgo relativo para la reducción de eventos cardiovasculares fue de 0,77 (IC95%: 0,71-0,84;  $p < 0,001$ ) para las estatinas, y de 0,75 (IC95%: 0,66-0,86;  $p = 0,002$ ) para otros tratamientos hipolipemiantes (ezetimibe, secuestradores de ácidos biliares, *bypass* ileal y dieta). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las estatinas y las demás estrategias hipolipemiantes sobre el efecto de reducción de riesgo cardiovascular global ( $p = 0,74$ ). Asimismo, este metaanálisis demostró la estrecha relación entre los valores de cLDL alcanzado y el riesgo de eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria (1,5% menor incidencia de eventos por cada 1 mmol/l menor concentración de cLDL alcanzado;  $p < 0,001$ )

como en prevención secundaria (4,6% menor incidencia de eventos por cada 1 mmol/l menor concentración de cLDL alcanzado;  $p < 0,001$ ).

Estos resultados en conjunto sustentan las diferentes estrategias para reducir el cLDL y la selección de objetivos terapéuticos como elementos útiles en la toma de decisión para mejorar la atención de nuestros pacientes. Así, independientemente del fármaco utilizado, los niveles de cLDL alcanzados están íntimamente relacionados al riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Ahora bien, ha quedado claro que la reducción del cLDL mediante el uso de estatinas tiene una relación directa con la baja en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, y la disminución de la ocurrencia de eventos cardiovasculares en general<sup>7</sup>. Sin embargo, algunos pacientes no logran alcanzar niveles adecuados de reducción del cLDL utilizando estatinas, o son intolerantes a las mismas, y por ende reciben dosis insuficientes o directamente no las reciben, por lo que se encuentran expuestos a un elevado riesgo de sufrir eventos cardiovasculares<sup>3,6</sup>.

Para este grupo de pacientes, se debe considerar dos posibilidades: un tratamiento combinado entre estatinas y otro fármaco, y/o un tratamiento alternativo a las estatinas. Entre las terapias no estatinicas, actualmente disponemos de ezetimibe, secuestrantes de ácido biliar, el ácido nicotínico (niacina) y los fibratos<sup>3,4,6-11</sup>.

El estudio IMPROVE-IT demostró que la terapia combinada de estatinas con ezetimibe redujo el cLDL en mayor medida a que el alcanzado con estatinas como monoterapia, lo cual implicó también una reducción de eventos cardiovasculares<sup>12</sup>. Sin embargo, estudios clínicos que evaluaron el rol de la niacina (AIM-HIGH y HPS2-THRIVE) y los fibratos (ACCORD y FIELD) en pacientes de alto riesgo cardiovascular no pudieron demostrar beneficios consistentes en la reducción de eventos cardiovasculares, posiblemente debido a una menor reducción del cLDL comparado con otros fármacos<sup>13-17</sup>. Respecto al estudio ACCORD, debe tenerse presente que en base a sus resultados sería razonable el empleo de fibratos en ciertos subgrupos de pacientes, como aquellos con niveles muy bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y/o muy altos niveles de triglicéridos.

Recientemente, se comenzó a prestar especial atención a los anticuerpos monoclonales que inhiben la producción de PCSK9, al presentarse como opciones terapéuticas para el manejo de los desórdenes lipídicos.

## HISTORIA DEL USO TERAPÉUTICO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

La utilización terapéutica de anticuerpos ha ido evolucionando a través del tiempo. Hace más de 100 años, Hoechst fue el primero en introducir un tratamiento inmunobiológico para la difteria. Posteriormente, con el descubrimiento de la tecnología de híbrido-ma por Milstein y Kohler, se observaron los mayores avances en el desarrollo de los anticuerpos monoclonales terapéuticos (mAb) disponibles en la actualidad<sup>18</sup>.

Algunos años más tarde, Genentech y Eli Lilly elaboraron el primer mAb terapéutico recombinante (insulina humana: Humulin), aprobada en 1982, la cual fue seguida rápidamente por una amplia

gama de mAbs para uso en diferentes áreas terapéuticas, incluyendo oncología, hematología, reumatología y cardiología<sup>18</sup>.

A raíz del desarrollo en la ingeniería de anticuerpos en biología molecular a principios de la década del 90, los mAbs fueron evolucionando desde los primeros quiméricos a los humanizados, para llegar finalmente a los completamente humanos, que son los disponibles en la actualidad<sup>19</sup>.

Desde la comercialización del primer mAb terapéutico, esta clase de productos biofarmacéuticos ha crecido significativamente y, con la tasa de aprobación actual (alrededor de 4 nuevos productos por año), se estima que aproximadamente 70 mAbs terapéuticos estarán disponibles para tratar diversas enfermedades en el año 2020<sup>18</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LAS PCSK9

La molécula de PCSK9 opera en el organismo como un regulador de los niveles circulantes de cLDL. A partir de estudios genéticos, se pudo identificar que ante determinadas mutaciones por ganancia de función en el gen de la PCSK9, los niveles de cLDL eran más elevados y prevalecía la enfermedad coronaria prematura<sup>17,20-21</sup>. Inversamente, en las mutaciones por pérdida de función de la molécula (como en el caso de ciertas poblaciones africanas), se identificaron niveles más bajos de cLDL y una reducción del riesgo de sufrir enfermedad coronaria<sup>22-24</sup>. Es más: se evidenció en pacientes sanos con una pérdida severa de la función de la PCSK9 concentraciones de cLDL tan bajas como 14 mg/dl<sup>23-25</sup>.

La evidencia indica que la molécula de PCSK9 regula los niveles de cLDL a través de un receptor de LDL (rLDL). Este receptor se encuentra en la superficie de las células hepáticas que se entrelazan con las partículas de LDL. Este complejo LDL-rLDL se internaliza, y luego el rLDL se recicla retornando a la superficie celular. Las moléculas secretadas de PCSK9 se unen al rLDL en la superficie del hepatocito, resultando en la internalización y subsecuente degradación del receptor por parte de lisosomas, lo que implica una disminución en el número de rLDL en la superficie celular. La inhibición de la secreción de PCSK9 implica el aumento de rLDL en la superficie celular y, por ende, se eleva el consumo de cLDL hacia el interior de la célula.

En resumidas cuentas: la inhibición de la acción de las PCSK9 ofrece una nueva opción terapéutica para disminuir los niveles de cLDL<sup>26</sup>. Las estatinas, al igual que los inhibidores de la PCSK9, aumentan el número disponible de receptores de LDL para el consumo del cLDL por parte del hígado, disminuyendo su porcentaje. Esto se debe a la inhibición inducida por estatinas de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA reductasa (HMGCR), así como a la reducción de la síntesis del colesterol, activando la proteína 2 de unión a elementos reguladores de esteroles (SREBP-2)<sup>27</sup>.

También se ha demostrado que la SREBP-2 desinhibe la transcripción de la PCSK9<sup>28</sup>, lo que podría atenuar hasta cierto punto la disminución del cLDL por parte de las estatinas.

En definitiva, es esperable que los inhibidores de la PCSK9 aumenten la eficacia de las estatinas al utilizarlos en forma combinada.

## INHIBIDORES DE LA PCSK9 EN LA PRÁCTICA COTIDIANA

A partir del año 2015, alirocumab y evolocumab han sido aprobados para su uso en humanos en Estados Unidos y Europa por sus respectivas agencias regulatorias (FDA y EMA). Se trata de dos mAb totalmente humanizados, cuya administración es en forma subcutánea, y su periodicidad de aplicación es quincenal o mensual. Su indicación terapéutica es conjunta a la dieta y al tratamiento con estatinas en máximas dosis toleradas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, o en enfermedad aterosclerótica que requiere una mayor reducción del cLDL<sup>29,30</sup>.

Evolocumab también se indica conjuntamente a la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (estatinas, ezetimibe, aféresis del LDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que necesitan de una mayor reducción de cLDL<sup>30</sup>.

En Argentina, al momento de la publicación de la presente revisión, solo se encuentra aprobado alirocumab por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) desde junio de 2017 (disposición N°6924). Está disponible tanto en dosis de 75 mg y 150 mg para administración vía subcutánea y con aplicación quincenal<sup>31</sup>. Su indicación se basa en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, en los siguientes escenarios clínicos:

Como combinación con una estatina, o una estatina sumada a otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes que con dosis máximas toleradas de estos fármacos no consiguen alcanzar sus objetivos de colesterol LDL, o

Como monoterapia, o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a las estatinas, o en los que presenten contraindicaciones para el uso de estas drogas.

La aprobación de alirocumab se basó en datos del programa de estudios clínicos de fase III denominado ODYSSEY, que mostró resultados consistentes y positivos en comparación con el tratamiento estándar actual con estatinas. Por otra parte, se estima que evolocumab podría ser aprobado por ANMAT en el transcurso del presente año.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS MOLÉCULAS

Las aptitudes clínicas de alirocumab y evolocumab así como su perfil de seguridad han sido exhaustivamente medidos en sus respectivos estudios clínicos (ODYSSEY y PROFICIO, respectivamente). Sus poblaciones *target* fueron individuos con hipercolesterolemia (incluyendo aquellos con eventos vasculares previos), hipercolesterolemia familiar e intolerantes a estatinas<sup>32,33</sup>.

En cuanto a la eficacia de los tratamientos, debemos destacar que los comparadores fueron placebos y/o ezetimibe. En general, se requirió que los pacientes se encontraran transitando una terapia estable con estatinas, a excepción de aquellos estudios sobre los intolerantes a las mismas. Algunos análisis también permitieron el uso de terapias hipolipemiantes alternativas de base.

En casi todos los estudios vinculados al ODYSSEY se administró alirocumab de la siguiente manera: dosis de 150 mg quincenalmente du-

rante toda la duración del estudio, dosis inicial de 75 mg quincenalmente, con la potencialidad de subir a 150 mg en la semana 12 en aquellos pacientes que no alcanzaron sus niveles óptimos de cLDL (en función de su riesgo cardiovascular) para la semana 8. En menor proporción, también se administró 300 mg o 150 mg de alirocumab cada 4 semanas.

En cuanto al estudio PROFICIO, la mayoría de los pacientes recibieron dosis de 140 mg de evolocumab suministradas quincenalmente, o 420 mg una vez al mes.

## EFICACIA Y REDUCCIÓN DE LDL

Tanto los estudios ODYSSEY como PROFICIO demostraron que alirocumab y evolocumab –ya sea como monoterapia o en combinación con estatinas y/u otros tratamientos hipolipemiantes– redujeron los niveles de cLDL hasta un 60%. Ambas moléculas evidenciaron ser efectivas en la reducción del cLDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota<sup>34-37</sup>, intolerantes a las estatinas<sup>38,39</sup> e individuos con alto riesgo cardiovascular, incluyendo a quienes padecen diabetes<sup>40-46</sup>.

También se alcanzaron importantes reducciones de cLDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que fueron tratados con evolocumab. Se debe tener presente que la efectividad de la molécula en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota se evaluó únicamente en el subgrupo de individuos que poseían suficiente actividad residual de los receptores de LDL (es decir, 2 al 25% del consumo normal, e identificado como un defecto, no como la negatividad de la expresión de los receptores de LDL)<sup>47</sup>. Se espera que en abril de 2019 se complete un estudio de fase 3 en individuos de esta población tratados con alirocumab<sup>48</sup>.

Ciertas investigaciones de alirocumab encontraron reducciones significativas de cLDL en pacientes con hipercolesterolemia y diabetes tipo 1 o tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y tratados en forma concomitante con insulina (ODYSSEY DM-INSULIN)<sup>49</sup>, como también en sujetos con diabetes tipo 2 y dislipidemia mixta con alto riesgo cardiovascular (ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA)<sup>50</sup>.

Próximamente se conocerán los resultados de 2 estudios de fase 3 con evolocumab, que analizan pacientes con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia o dislipidemia mixta<sup>51</sup>.

## EFICACIA Y REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Análisis *post-hoc* de los estudios de fase 3 recientemente publicados, tanto con alirocumab como con evolocumab, demostraron una reducción de eventos cardiovasculares con el uso combinado de inhibidores de las PCSK9 y estatinas en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Uno de los análisis posteriores al ODYSSEY LONG TERM (con un seguimiento de 18 meses) encontró un 48% de reducción de los principales eventos cardiovasculares mediante el uso alirocumab *versus* placebo<sup>42</sup>, lo que se asoció con una disminución del cLDL de un promedio de 123 mg/dl a aproximadamente de 58 mg/dl. Otro análisis posteriores a los estudios OSLER-1 y OSLER-2 (con un seguimiento promedio de 11,1 meses) comunicaron una reducción del 53% de even-

tos cardiovasculares (incluyendo muerte, infarto de miocardio, angina inestable que requirió hospitalización o revascularización coronaria, accidente cerebrovascular [ACV], ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca con requerimiento de hospitalización) mediante el uso de evolocumab *versus* tratamiento estándar, concordante con una reducción del cLDL de 120 mg/dl a 48 mg/dl<sup>52</sup>. Ninguno de estos análisis fue predefinido, debido a lo cual la interpretación de estos resultados debe hacerse con cautela.

Hallazgos recientes del estudio GLAGOV sugieren que el uso de evolocumab en combinación con estatinas en pacientes con enfermedad coronaria produciría una reducción en las placas ateroscleróticas de los sujetos asignados a la rama intervención después de 76 semanas de tratamiento<sup>53</sup>.

Por su parte, el estudio FOURIER fue el primer estudio clínico publicado que evaluó la efectividad de un inhibidor de los PCSK9 (evolocumab). Incluyó 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínicamente evidente, que se encontraban en tratamiento con dosis moderadas a altas de estatinas, realizando un seguimiento promedio de 2,2 años. FOURIER demostró un 15% de reducción en la ocurrencia del punto final primario compuesto, el cual incluía muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria (9,8% vs. 11,3%; *hazard ratio* [HR] = 0.85; IC95%: 0,79-0,92;  $p < 0,001$ )<sup>54</sup>.

Si bien la reducción de eventos cardiovasculares fue menor en comparación con los análisis *post-hoc* de los estudios LONG TERM y OSLER, se objetivaron diferencias significativas entre los valores de cLDL de base y los finales. El promedio absoluto de la reducción de cLDL en FOURIER fue de 56 mg/dl en 48 semanas<sup>54</sup> *versus* 74 mg/dl a las 24 semanas en el análisis *post-hoc* del LONG TERM<sup>42</sup> y 73 mg/dl a las 12 semanas en OSLER<sup>52</sup>.

Teniendo en cuenta los diferentes puntos finales respecto de los cuales estas reducciones en los niveles de cLDL fueron evaluadas, y considerando que las reducciones de cLDL en ensayos clínicos de inhibidores de la PCSK9 típicamente se evidencian a partir de la semana 4 y se mantienen durante todo el estudio, esta brecha en la reducción del cLDL absoluto de casi 20 mg/dl entre FOURIER y los estudios *post-hoc* son interesantes, sobre todo dada la reducción del riesgo cardiovascular en FOURIER.

Los metaanálisis de tratamiento del colesterol con estatinas reportaron una reducción del 22% del riesgo relativo luego de 5 años de seguimiento por cada 1 mmol/l (39 mg/dl) de reducción del cLDL<sup>6</sup>. Teniendo en cuenta esto, que la magnitud del beneficio de evolocumab en el estudio FOURIER (con una reducción media de cLDL desde 92 a 30 mg/dl) se posicionó en un rango esperado para la reducción de colesterol lograda. Conjuntamente con los hallazgos del estudio GLAGOV, estos resultados demuestran que los pacientes con enfermedad aterosclerótica se benefician con la reducción de cLDL por debajo de las metas actuales<sup>54</sup>.

El estudio ODYSSEY OUTCOMES representó el seguimiento a largo plazo (promedio 2,8 años) de pacientes tratados con alirocumab. El mismo enroló 18.924 pacientes durante el primer año luego de sufrir un síndrome coronario agudo, los cuales se encontraban tratados con dosis altas de estatinas de alta intensidad (atorvastatina o rosuvastatina). Los resultados preliminares comunicados fueron que, al cabo del

seguimiento, el tratamiento con evolucumab tuvo una reducción del 15% (HR=0.85, IC95%: 0.78-0.93) del punto final primario combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ACV isquémico y angina inestable)<sup>55,56</sup>.

Con respecto a la seguridad de esta nueva familia de drogas, en el estudio FOURIER no se presentaron diferencias significativas entre los pacientes recibiendo evolucumab y aquellos asignados al grupo placebo en cuanto a la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento (TEAEs)<sup>54</sup>.

Por otra parte, un análisis combinado de seguridad de alirocumab (el cual incluyó 14 estudios vinculados al ODYSSEY) y otro de evolucumab, que incluyó 12 estudios emparentados al PROFICIO, demostraron que la incidencia de TEAEs severos, discontinuaciones terapéuticas y muertes fueron similares entre los grupos intervención y los controles. Los efectos adversos más comunes de ambas drogas fueron nasofaringitis, reacciones en el sitio de inyección e infecciones en el tracto respiratorio superior<sup>57,58</sup>.

## INHIBIDORES DE PCSK9 Y SITIO DE INYECCIÓN

En el estudio FOURIER y en los análisis combinados de seguridad, la mayor parte de las reacciones en el sitio de inyección no fueron severas<sup>54</sup>, produciéndose estas en alrededor del 2%. Incluso más, en comparación con los controles, los pacientes no experimentaron tasas incrementadas de toxicidad hepática o eventos musculares adversos, a pesar de que muchos se encontraban recibiendo además una terapia de base con estatinas<sup>57,58</sup>.

## INHIBIDORES DE PCSK9 Y EVENTOS NEUROCOGNITIVOS ADVERSOS

Algunas publicaciones sugirieron, en años previos, que las estatinas podrían relacionarse con alteraciones cognitivas. Si bien revisiones y metaanálisis posteriores no confirmaron esto, los inhibidores de las PCSK9 fueron monitoreados específicamente para evaluar la ocurrencia de eventos neurocognitivos adversos, tales como pérdida de memoria y confusión, realizando un seguimiento similar al de los pacientes bajo tratamiento con estatinas en los ensayos clínicos<sup>59-65</sup>. Los resultados del estudio FOURIER<sup>54</sup>, el estudio EBBINGHAUS (un subestudio del FOURIER destinado específicamente a investigar esto)<sup>66</sup> y análisis combinados de seguridad de otros estudios de evolucumab y alirocumab<sup>57,58</sup>, no encontraron diferencias entre estos grupos. Empero, debido a que subgrupos de los estudios ODYSSEY LONG TERM y el OSLER<sup>67</sup> identificaron tasas algo más elevadas de eventos neurocognitivos menores, en la actualidad se encuentra en fase de reclutamiento un estudio específicamente diseñado para evaluar el efecto del alirocumab en la función cognitiva, estimándose que sus resultados se conocerán en el año 2020<sup>68</sup>.

## INHIBIDORES DE PCSK9 Y DIABETES

La terapia con estatinas se ha vinculado con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2<sup>3</sup>; asimismo, un reciente estudio epidemiológico sugirió que ciertas variaciones genéticas del gen de la

HMGCR, que derivan en una disminución del cLDL, se vincularían también con un mayor riesgo de diabetes. Este último estudio también relacionó las reducciones de cLDL a partir de las variaciones genéticas de la PCSK9 por pérdida de función, a un pequeño aumento del riesgo en desarrollar diabetes en individuos con resultados negativos de la glucosa en plasma (FPG)<sup>69</sup>.

Un estudio secundario comunicó la relación entre la pérdida de función de la PCSK9 y un riesgo incrementado de desarrollar diabetes, mayores concentraciones de glucosa en plasma, pero no de hemoglobina glicosilada (HbA1c)<sup>70</sup>. Por otra parte, datos del ODYSSEY COMBO II, el estudio combinado que reunió más de 2400 pacientes sin diabetes de base y más de 3300 individuos con diabetes o normogluemia de base, no mostraron que esta droga presente un empeoramiento de los niveles de glucemia, evaluada mediante la medición de los niveles de HbA1c y FPG durante el seguimiento<sup>44,46,71</sup>.

En un subanálisis del PROFICIO DESCARTES, no se vieron diferencias significativas en los niveles de FPG, HbA1c, insulina, el péptido "C" ni el índice de resistencia a la insulina en ningún subgrupo de evolucumab y placebo, en la semana 52 de seguimiento. Empero, el estudio GLAGOV identificó una pequeña diferencia (aunque insignificante estadísticamente) en el FPG, pero no así en la HbA1c con evolucumab a la semana 78 de tratamiento<sup>43,53</sup>.

En el mismo sentido, el estudio FOURIER no mostró diferencias significativas en el control glucémico de pacientes diabéticos de reciente diagnóstico que recibieron tratamiento con evolucumab con un seguimiento promedio de 14 meses<sup>54</sup>. Asimismo, no se ha evidenciado en ninguno de los diferentes subanálisis alguna transición creciente de normogluemia hacia nuevos casos de diabetes ya sea bajo tratamiento con alirocumab o evolucumab<sup>43,71</sup>.

Por lo tanto, los datos actuales no sugieren asociación entre los inhibidores de la PCSK9 y un empeoramiento en el control glucémico, al menos hasta un seguimiento de 2 años. Debido a que los anticuerpos monoclonales afectan el camino extracelular de las PCSK9 sin alterar la trayectoria intracelular<sup>72</sup>, sería esperable que estos tratamientos no tengan los mismos efectos biológicos que los individuos expuestos a niveles decrecientes de cLDL debido a variaciones genéticas de la PCSK9<sup>69</sup>.

## INHIBIDORES DE PCSK9 Y ANTICUERPOS

Se han observado anticuerpos en el 5,1% de los 3039 individuos durante el tratamiento con alirocumab en un análisis mixto de 10 estudios ODYSSEY en fase 3, en el 0,2% de los 3946 pacientes tratados con evolucumab en un análisis mixto de 12 estudios en fase 2 y 3, y en 0,3% de los 13.784 tratados con evolucumab en FOURIER, encontrándose pendientes los resultados sobre inmunogenicidad del estudio ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab<sup>54,58,73</sup>.

Ahora bien, estas bajas tasas de inmunogenicidad de alirocumab y evolucumab no se han relacionado con atenuación de las reducciones de cLDL obtenidas a lo largo del tiempo, o con otros aspectos relativos a la seguridad de estos tratamientos. Si bien los niveles de inmunogenicidad parecieran ser menores con evolucumab que en alirocumab, debe tenerse presente que los resultados dependen de la sensibilidad y la especificidad los diferentes *kit* disponibles para su

detección, factores relacionados con la manipulación y frecuencia de la recolección de las muestras, y el uso concomitante de otros fármacos, entre otros. Por tanto, no hay hasta el momento datos certeros respecto a las implicancias pronósticas o terapéuticas de esto, su detección no se recomienda en la práctica cotidiana<sup>74</sup>.

## CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales inhibidores de las PCSK9 son actualmente opciones válidas para el tratamiento hipolipemiante de ciertas

poblaciones especiales de pacientes. Tanto evolocumab y alirocumab han demostrado reducciones del cLDL en forma segura y sostenida, impactando esto en una disminución de eventos cardiovasculares.

El uso de esta nueva familia de fármacos debería considerarse en pacientes que presenten características similares a aquellos enrolados en los estudios publicados, es decir, hipercolesterolemia familiar tanto homocigota como heterocigota, y pacientes de muy alto riesgo cardiovascular que hayan sufrido un evento reciente.

Es esperable que en años venideros debamos discutir su efectividad y eficacia en nuevas poblaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS). "Enfermedades Cardiovasculares"; Enero de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25):2889-2934.
- Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol* 2016;10(1):S1-43.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
- 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. *Endocr Pract* 2017;23(2):1-87.
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(1):92-125.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
- Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132(22):2167-2192.
- Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6):S1-122.
- Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, Brown AS, Gotto AM, Ross JL, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2017;11(4):880-890.
- Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017;38(29):2245-2255.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-2397.
- AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-2267.
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-1574.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371(3):203-212.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-1861.
- Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, Ghaleb Y, Chémaly M, Moussalli ML, et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(9):439.
- Zhiqiang A. Therapeutic monoclonal antibodies. From Bench to clinic. Primera edición. Hoboken: Editorial Wiley. 2010.
- Foltz IN, Karow M, Wasserman SM, et al. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation* 2013;127(22):2222-2230.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34(2):154-156.
- Kotowski IK, Pertsemliadis A, Luke A, Cooper RS, Vega GL, Cohen JC, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet* 2006;78(3):410-422.
- Cohen J, Pertsemliadis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005;37(2):161-165.
- Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):514-523.
- Langsted A, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Kamstrup PR. PCSK9 R46L Loss-of-Function Mutation Reduces Lipoprotein(a), LDL Cholesterol, and Risk of Aortic Valve Stenosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(9):3281-3287.
- Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis* 2007;193(2):445-448.
- Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014;114(6):1022-1036.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(4):431-438.
- Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, Kim YK, Yoon D, Park SW. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *J Lipid Res* 2008;49(2):399-409.
- Sanofi-aventis U.S. LLC. Highlights of PRALUENT prescribing information [Consultado el 1/1/2018]. Disponible en: <http://products.sanofi.us/praluent/praluent.pdf>.
- Amgen Inc. Highlights of Repatha prescribing information [Consultado el 1/12/2017]. Disponible en: [https://pi.amgen.com/-/media/amgen/repository-sites/pi-amgen-com/repatha/repatha\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](https://pi.amgen.com/-/media/amgen/repository-sites/pi-amgen-com/repatha/repatha_pi_hcp_english.pdf)
- A.N.M.A.T., Disposición nº 6924. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/junio\\_2017/Dispo\\_6924-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2017/Dispo_6924-17.pdf)
- Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):280-290.
- Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016;37(48):3588-3595.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36(43):2996-3003.
- Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:473-483.

36. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9965):331-340.
37. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langset G, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(1):195-203.
38. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-2548.
39. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9(6):758-769.
40. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(19):1186-1194.
41. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169(6):906-915.
42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-1499.
43. Blom DJ, Koren MJ, Roth E, Monsalvo ML, Djedjos CS, Nelson P, et al. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(1):98-107.
44. Leiter LA, Müller-Wieland D, Baccara-Dinet MT, Letierce A, Samuel R, Cariou B. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials. *Diabet Med* 2018;35(1):121-130.
45. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Somaratne R, et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(5):403-410.
46. Leiter LA, Zamorano JL, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Lecorps G, Cannon CP, et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: A sub-analysis of ODYSSEY COMBO II. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(7):989-996.
47. 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* 2015;385(9965):341-350.
48. U.S. National Library of Medicine: "Study in Participants  $\geq 12$  Years of Age With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (hoFH)". Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03156621>
49. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(12):1781-1792.
50. Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B, Letierce A, Colhoun HM, Del Prato S, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM- DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):70.
51. U.S. National Library of Medicine: "A Study in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia" y "A Double-blind, Randomized Study in Diabetic Subjects With Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia" Disponibles en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02739984> y <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662569>
52. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500-1509.
53. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(22):2373-2384.
54. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
55. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168(5):682-689.
56. U.S. National Library of Medicine, "ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab", Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>
57. Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, Pordy R, Lorenzato C, Miller K, et al. Safety of Alirocumab (A PCSK9 Monoclonal Antibody) from 14 Randomized Trials. *Am J Cardiol* 2016;118(12):1805-1811.
58. Toth PP, Descamps O, Genest J, Sattar N, Preiss D, Dent R, et al. Pooled Safety Analysis of Evolocumab in Over 6000 Patients From Double-Blind and Open-Label Extension Studies. *Circulation* 2017;135(19):1819-1831.
59. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs 2012 [Consultado el 18/7/2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
60. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532-2561.
61. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM, et al. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014;114(11):1682-1689.
62. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015;30(3):348-358.
63. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159(10):688-697.
64. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;360(9346):1623-1630.
65. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1213-1221.
66. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377(7):633-643.
67. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, Atlas M, et al. Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes With Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(1):e003153.
68. U.S. National Library of Medicine, "Evaluating Effect of the Study Drug Praluent (Alirocumab) on Neurocognitive Function When Compared to Placebo". Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957682>
69. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(22):2144-2153.
70. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(2):97-105.
71. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Müller-Wieland D, Henry RR, et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J* 2016;37(39):2981-2989.
72. Cariou B, Si-Tayeb K, Le May C. Role of PCSK9 beyond liver involvement. *Curr Opin Lipidol* 2015;26(3):155-161.
73. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD, Stahl N, et al. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. *N Engl J Med* 2017;376(16):1589-1590.
74. US Food and Drug Administration. Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products. Guidance for Industry 2016. [Consultado el 17/11/2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM192750.pdf>.