

Eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de los inhibidores de la PCSK9

Efficacy, Safety and Clinical Applicability of PCSK9 Inhibitors

WALTER MASSON^{1,2}, MARIANO GIORGI²⁻⁵

RESUMEN

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) representan un nuevo grupo de fármacos hipolipemiantes, que han generado un cambio sustancial en el manejo clínico de los lípidos. En pocos años, una gran cantidad de estudios han evaluado la eficacia antilipídica y la seguridad de estos fármacos. Más recientemente, grandes ensayos clínicos aleatorizados demostraron que el descenso del C-LDL alcanzado con estos fármacos se asoció con una menor incidencia de eventos cardiovasculares. Dicha evidencia dio lugar a la aprobación y comercialización de los iPCSK9 en muchos países. En consecuencia, diversas sociedades científicas y organismos de referencia en salud incorporaron estos fármacos en el arsenal terapéutico de la dislipidemia, con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular residual. En esta revisión describiremos la eficacia y la seguridad de estos fármacos, analizaremos la evidencia disponible acerca del beneficio cardiovascular y discutiremos en qué población podría ser más efectiva su utilización.

Palabras clave: Dislipidemia, Tratamiento farmacológico, Inhibidores de la PCSK9

SUMMARY

Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (iPCSK9) inhibitors represent a new group of lipid-lowering drugs that have generated a substantial change in lipid management. In a few years, a large number of studies have evaluated the lipid efficacy and safety of these drugs. More recently, large randomized clinical trials showed that the decrease in LDL-C achieved with these drugs was associated with a lower incidence of cardiovascular events. Such evidence resulted in the approval and commercialization of iPCSK9 in many countries. Consequently, various scientific societies and health reference agencies incorporated these drugs into the therapeutic arsenal of dyslipidemia, with the aim of reducing residual cardiovascular risk. In this review, we will describe the efficacy and safety of these drugs, analyze the available evidence about cardiovascular benefit, and discuss in which population their use might be most effective.

Key words: Dyslipidemia, Drug treatment, PCSK9 inhibitors

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), representan un nuevo grupo de fármacos hipolipemiantes, que han generado un cambio sustancial en el manejo clínico de los lípidos, debido a su alta eficacia hipolipemiente y, en consecuencia, al beneficio cardiovascular recientemente demostrado.

En los últimos años, los iPCSK9 han sido estudiados en varios ensayos clínicos, los que han incluido pacientes con enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar, dislipidemia mixta o intolerancia a las estatinas.

En esta revisión, describiremos brevemente la historia y el desarrollo clínico de estos fármacos, comentaremos su eficacia y seguridad, analizaremos la

evidencia disponible acerca del beneficio cardiovascular que otorgan, comentaremos las principales indicaciones para su utilización según las últimas guías de práctica clínica y, por último, discutiremos en qué población podría esperarse el mayor beneficio.

Breve historia del desarrollo de los iPCSK9

El descubrimiento del receptor de C-LDL por Goldstein y Brown en 1973, además de ser galardonado con un premio Nobel, cambió la historia de la enfermedad cardiovascular. (1) Más allá de demostrarse el mecanismo de endocitosis mediante el cual las partículas de C-LDL unidas al receptor son incorporadas a nivel celular, se estableció que dichos receptores podrían ser reciclados después de cumplir su función.

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:153-163. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17470>

Dirección para correspondencia: Dr. Walter Masson - E-mail: Walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

¹Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires

²Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología

³Unidad de Prevención Cardiovascular - Sección Cardiología - CEMIC

⁴Departamento de Farmacología - Instituto Universitario CEMIC

⁵Unidad de Economía de la Salud y Tecnologías Sanitarias - Instituto Universitario CEMIC

Un nuevo descubrimiento identificó que una mutación generaba una ganancia en la función de un gen y esto se asoció con el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. (2) Poco después, se determinó que la pérdida de la función del mismo gen estaba asociada con valores bajos de C-LDL y con un menor riesgo de eventos cardiovasculares. (3) El producto de dicho gen era una nueva proteína, la PCSK9, cuya función es regular los receptores de C-LDL, a los que se une en el exterior del hepatocito. (4,5) En **presencia** de la PCSK9, se produce la endocitosis del complejo receptor-LDL-PCSK9. Dentro de la célula y clivaje mediante, la lipoproteína se degrada y el receptor, que debería volver a la superficie para cumplir su función, no lo hace porque la PCSK9 facilita su destrucción por los lisosomas. En **ausencia** de PCSK9, luego de la endocitosis del complejo receptor-LDL, la lipoproteína es degradada igualmente, pero el receptor se recicla y vuelve a la superficie para seguir cumpliendo su función. Consecuentemente, la inhibición de la proteína PCSK9 favorece el reciclado y aumenta el número de receptores de LDL en el hepatocito y, por lo tanto, contribuye al descenso del C-LDL en sangre. Una forma de inhibir la PCSK9 es mediante anticuerpos monoclonales, fármacos conocidos como iPCSK9.

En pocos años, varios programas con una gran cantidad de estudios clínicos han evaluado la eficacia y la seguridad de estos fármacos. Dichos estudios han encontrado una reducción significativa del C-LDL sérico y posicionado a estas nuevas drogas como herramientas adicionales para reducir el riesgo cardiovascular residual. (6,7) Más recientemente, grandes ensayos clínicos aleatorizados demostraron que el descenso del C-LDL alcanzado con estos fármacos se asoció con una menor incidencia de eventos cardiovasculares. (8,9)

A raíz de la evidencia acumulada, los iPCSK9 evolocumab (Rephata®, Amgen) y alirocumab (Praluent®, Sanofi), de administración subcutánea cada 15 días o mensual, han sido aprobados por la agencia norteamericana de medicamentos (FDA) y la agencia europea de medicamentos (EMA) en 2015. En nuestro país, la ANMAT aprobó la utilización del alirocumab en 2017 y del evolocumab en 2019.

Programas iniciales. Eficacia antilipídica y seguridad

El programa PROFICIO (The Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) incluyó varios estudios clínicos para establecer la eficacia y la seguridad del evolocumab en diversas poblaciones con hipercolesterolemia, entre ellas, pacientes con hipercolesterolemia familiar o pacientes intolerantes a las estatinas. (10-19) En todos esos grupos, los iPCSK9 han demostrado un marcado efecto reductor del C-LDL, incluso superior al 60%, lo que permitió que la mayoría de los pacientes alcanzaran los objetivos terapéuticos. En promedio, en un análisis que integró los ensayos del programa, el descenso de C-LDL fue del 65,7% (IC95%:

60,9%-70,9%) cuando se utilizó evolocumab, 140 mg cada 15 días, y del 65,0% (IC95%: 60,4%-69,5%) cuando se usó evolocumab, 420 mg en forma mensual. (20)

Del mismo modo, el programa ODYSSEY incluyó múltiples ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y la seguridad del alirocumab en pacientes dislipidémicos, con hipercolesterolemia familiar, diabetes o antecedentes cardiovasculares. (21-34) Un análisis en conjunto de los pacientes de varios estudios clínicos de dicho programa, que incluyó sujetos con hipercolesterolemia familiar o antecedentes vasculares, demostró que el C-LDL, luego de 24 semanas de tratamiento, disminuyó entre 54,1% y 61,9% cuando se utilizó alirocumab, 150 mg cada 15 días. (35) Del mismo modo, el uso de alirocumab en forma prolongada (78 semanas) en pacientes de alto riesgo cardiovascular tratados con la máxima dosis tolerada de estatinas y con un C-LDL >70 mg/dl se asoció con una reducción del C-LDL superior al 50%. (36)

Una tercera droga, el bococizumab, ha sido discontinuada por generar autoanticuerpos que impactaron negativamente sobre la eficacia lipídica a lo largo del tiempo. Aunque los tres fármacos ofrecen un mecanismo de acción muy similar, existe una diferencia determinante. Encontramos varios tipos de anticuerpos monoclonales según su origen y estructura proteica: murino, quimérico, humanizado y 100% humano. La capacidad para inducir anticuerpos contra ellos mismos es máxima en los modelos murinos y mínima en los 100% humanos. (37) El alirocumab y el evolocumab son anticuerpos 100% humanos, mientras que el bococizumab es en parte murino (humanizado) y tiene mayor capacidad de generar anticuerpos contra sí mismo. Este efecto quedó demostrado en los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2, que comprendieron más de 27 000 pacientes. (38,39)

Los iPCSK9, además, reducen significativamente los niveles de otras partículas aterogénicas. Un análisis de varios estudios evidenció que en pacientes con síndrome metabólico, el uso de iPCSK9 disminuyó los niveles de triglicéridos entre 7,1% y 15,9%; los de colesterol no HDL entre 38,2% y 54,2% y los de apolipoproteína B entre 35% y 55,1%. (40) Asimismo, otro reporte determinó que el nivel de C-HDL puede aumentar entre 4,6% y 8,9%, mientras que el nivel de Lp(a) puede disminuir entre 23% y 48,6%. (41) Respecto de este último punto, un reciente metaanálisis (11 864 pacientes incluidos, 27 ensayos) mostró que, en promedio, el descenso de Lp(a) alcanzó el 21,9% (IC95%: 19,5%-24,3%). (42) La reducción de dicho marcador lipídico fue independiente del tipo de iPCSK9 utilizado, de la rama control evaluada, de la duración del tratamiento, del nivel inicial de Lp(a) o de las características basales de los pacientes.

En cuanto a la seguridad, teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento fue corto en la mayoría de los estudios, tanto el evolocumab como el alirocumab no han mostrado diferentes efectos adversos en comparación con el placebo. (43,44) Como excepción se mencionan los efectos adversos relacionados con el

sitio de punción, que, si bien fueron poco comunes, se observaron más frecuentemente con el uso de los anticuerpos monoclonales.

Un análisis del programa ODYSSEY evaluó la seguridad de estos fármacos en el subgrupo de pacientes que habían alcanzado niveles muy bajos de C-LDL (<25 mg/dl y <15 mg/dl). No se encontraron diferencias en la incidencia de miopatía, hepatopatía, nuevos casos de diabetes o deterioro neurocognitivo. (45) Si bien en dicho análisis se sugirió un mayor riesgo de cataratas cuando se alcanzaban niveles muy bajos de C-LDL, un reciente metaanálisis que incluyó los grandes ensayos recientemente publicados no confirmó dicha asociación. (46) Asimismo, el estudio EBBINGHAUS, específicamente diseñado para evaluar el estado cognitivo, no encontró diferencias entre el uso de evolocumab en comparación con el placebo. (47) Finalmente, una extensión del seguimiento del ensayo OSLER-1 (Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial), recientemente publicada, determinó la seguridad del evolocumab, 420 mg administrados en forma mensual durante un período de 5 años, en pacientes con hipercolesterolemia. (48)

Regresión de la aterosclerosis e iPCSK9

El estudio GLAGOV demostró que en 968 pacientes coronarios bajo tratamiento estable con estatinas, el uso de evolocumab (420 mg en forma mensual) en comparación con el placebo produjo regresión de la aterosclerosis estimada mediante ultrasonido endovascular coronario (IVUS) luego de 72 semanas. (49) En dicho estudio, el punto final primario (volumen porcentual de ateroma) aumentó 0,05% en el grupo placebo y disminuyó 0,95% en los pacientes que recibieron evolocumab (diferencia, -1% [IC95%: -1,8% a -0,64%]; $p < 0,001$). En un análisis exploratorio, se observó una relación lineal inversa entre el descenso de C-LDL y la regresión de la placa hasta valores tan bajos como 20 mg/dl, sin encontrar un valor umbral donde se perdiera el beneficio.

Recientemente, el estudio ODYSSEY J-IVUS evaluó en 206 pacientes japoneses luego de un síndrome coronario agudo, el efecto de administrar alirocumab (75/150 mg cada 15 días) sobre la progresión de la aterosclerosis (estimada por IVUS), en comparación con el cuidado usual. (50) Luego de 36 semanas, se observó una reducción no significativa en el punto final primario (cambio en el volumen total de ateroma, -4,8% vs. -3,1%, $p = 0,23$). El pequeño número de pacientes incluidos y el menor tiempo de seguimiento en comparación con otros estudios pudieron haber influido en los resultados.

Reducción de los eventos cardiovasculares con iPCSK9: grandes ensayos

En el estudio FOURIER se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular asociados, que mantenían un C-LDL >70 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas de alta

intensidad en combinación, o no, con ezetimibe. (8) Los pacientes fueron aleatorizados a evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) o placebo, con una mediana de seguimiento de 2,2 años. El punto final primario (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) se observó en el 9,8% de los pacientes tratados con evolocumab y en el 11,3% de los sujetos tratados con placebo (HR: 0,85; IC95%: 0,79-0,92; $p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total o en la mortalidad cardiovascular.

En un análisis secundario preespecificado del estudio FOURIER, se evidenció una relación monotónica entre el C-LDL alcanzado y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores hasta concentraciones de C-LDL inferiores a 0,2 mmol/l. Adicionalmente, no hubo problemas de seguridad cuando se alcanzaron concentraciones muy bajas de C-LDL durante el seguimiento. (51)

En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se incluyeron pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo entre 1 y 12 meses antes de su inclusión y que no controlaban los valores lipídicos (C-LDL >70 mg/dl, colesterol no HDL >100 mg/dl o apolipoproteína B >80 mg/dl) a pesar del tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas, asociadas o no a ezetimibe. (9) Los pacientes fueron aleatorizados a alirocumab o placebo y seguidos durante una mediana de 2,8 años, con titulación de las dosis de alirocumab (75 o 150 mg/dl cada 2 semanas) para alcanzar un objetivo terapéutico de C-LDL entre 25 y 50 mg/dl. El punto final primario (muerte de origen coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal u hospitalización por angina inestable) se observó en el 9,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 11,1% de los sujetos tratados con placebo (HR: 0,85; IC95%: 0,78-0,93; $p < 0,001$). El efecto de alirocumab fue más marcado en el subgrupo preespecificado con un C-LDL basal ≥ 100 mg/dl. Además, el tratamiento con alirocumab se asoció a una menor mortalidad por cualquier causa en comparación con placebo (3,5% vs. 4,1%; HR: 0,85; IC95%: 0,73-0,98; p nominal = 0,026), aunque por tratarse de un análisis jerarquizado, no puede asegurarse que dicha asociación no fuera por azar.

Un análisis preespecificado demostró que el beneficio cardiovascular observado con alirocumab fue independiente de la edad. (52) El beneficio absoluto, pero no así la tasa de efectos adversos serios, fue mayor con el avance de la edad.

Una reciente publicación sugiere que el beneficio del alirocumab sobre la mortalidad observado en el estudio ODYSSEY OUTCOMES sería más relevante en los pacientes que recibieron la terapia en forma prolongada (>3 años), los que mostraron un C-LDL basal >100 mg/dl y alcanzaron niveles muy bajos de C-LDL con el tratamiento (particularmente <30 mg/dl luego de los 4 meses). (53)

Por otro lado, un subanálisis de dicho estudio mostró que la reducción de Lp(a) inducida por el alirocumab predijo independientemente un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores, luego de ajustar por las concentraciones basales de dicha lipoproteína y las características demográficas y clínicas de los pacientes. (54) Asimismo, otro análisis preespecificado reportó que el beneficio cardiovascular absoluto asociado a la administración de alirocumab fue mayor cuando el paciente era panvascular. (55) En otras palabras, cuando el paciente tenía más territorios vasculares comprometidos (coronario, cerebrovascular y arterial periférico), su riesgo basal era mayor y, consecuentemente, el impacto positivo de agregar un iPCSK9 a la terapia usual con estatinas fue más evidente.

Si bien no se han diseñado grandes ensayos para evaluar el efecto de los iPCSK9 sobre los eventos cardiovasculares solo en pacientes con diabetes, la cantidad de sujetos con esta enfermedad incluidos en los dos ensayos más grandes publicados hasta la fecha fue relevante. Consecuentemente, el beneficio de los iPCSK9 en la población con diabetes mellitus fue demostrado en dos análisis de subgrupos de los estudios ODYSSEY OUTCOMES y FOURIER (56,57) Sin embargo, ambos

estudios incluyeron sujetos con diabetes en prevención secundaria, sin evaluar el impacto cardiovascular en la población sin antecedentes cardiovasculares.

Finalmente, un metaanálisis reciente que incluyó 23 ensayos (n = 60 723) demostró que la terapia con iPCSK9 reduce los eventos cardiovasculares mayores en un 17% (RR: 0,83; IC95%: 0,78-0,88), sin una reducción significativa de la mortalidad (RR: 0,93; IC95%: 0,85-1,02). (58)

Un análisis comparativo de los dos grandes ensayos que evaluaron la morbimortalidad cardiovascular con los iPCSK9 puede observarse en la Tabla 1.

Indicaciones según las principales guías

La evidencia previamente reseñada ha dado lugar a la aprobación y comercialización de los iPCSK9 en muchos países. En consecuencia, diversas sociedades científicas y organismos de referencia en salud han incorporado estos fármacos en el arsenal terapéutico de la dislipidemia, con el objetivo de reducir eventos cardiovasculares.

En la Tabla 2, exponemos, sintéticamente, las principales indicaciones de cuatro entidades científicas de referencia: el National Institute for Health

Tabla 1. Principales características de los dos grandes ensayos con iPCSK9

	FOURIER (n = 27 564)	ODYSSEY OUTCOMES (n = 18 924)
Pacientes incluidos	Pacientes (40-85 años) con enfermedad cardiovascular estable y factores asociados de riesgo, con un C-LDL >70 mg/dl (o colesterol no HDL >100 mg/dl), en tratamiento con estatinas	SIA (1-12 meses antes de la inclusión), con un C-LDL >70 mg/dl (o colesterol no HDL >100 mg/dl o ApoB >80 mg/dl), en tratamiento con estatinas de alta intensidad o máxima dosis tolerada
Esquema utilizado	Evorocumab 140 mg cada 15 días o 420 mg/mensual vs. placebo#	Alirocumab 75/150 mg cada 15 días vs. placebo##
C-LDL basal	92 mg/dl	92 mg/dl
Descenso de C-LDL	59%*	56,3%**
Edad	62,5 (±9,1) años	58,5 (±9,3) años
Sexo masculino	75,4%	74,7%
Diabetes	36,7%	28,5%
Uso estatinas de alta intensidad	69,5%	88,8%
Uso de ezetimibe	5,3%	2,8%
Seguimiento	2,2 años	2,8 años
Punto final primario	HR: 0,85 (IC95%: 0,79-0,92)a	HR: 0,85 (IC95%: 0,78-0,93)b
Mortalidad cardiovascular	HR: 1,05 (IC95%: 0,88-1,25)	HR: 0,88 (IC95%: 0,74-1,05)
Mortalidad total	HR: 1,04 (IC95%: 0,91-1,19)	HR: 0,85 (IC95%: 0,73-0,98)###
Efectos adversos serios	Sin diferencia con el grupo placebo	Sin diferencia con el grupo placebo

#La dosis se administraba según la preferencia del paciente.

##La dosis se ajustaba buscando una meta de C-LDL entre 25 y 50 mg/dl.

*Comparado con placebo a las 48 semanas. C-LDL alcanzado 30 mg/dl.

**Comparado con placebo a las 52 semanas. Análisis por protocolo. C-LDL alcanzado 42 mg/dl.

aMuerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria.

bMuerte de origen coronario, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal u hospitalización por angina inestable.

###Si bien el valor de p asociado fue significativo, al tratarse de un análisis jerarquizado, no se puede descartar el efecto del azar (p nominal).

SIA: síndrome coronario agudo; ApoB: apolipoproteína B; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Indicaciones de iPCSK9 recomendadas por entidades de referencia.

Condición clínica	Indicación	Comentarios
NICE		
– Sin enfermedad cardiovascular:		
a) Hipercolesterolemia primaria (no familiar) o dislipidemia mixta (independientemente del valor de C-LDL).	NO	
b) Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Si C-LDL >193 mg/dl	Si esos valores de C-LDL son persistentes.
– Con enfermedad cardiovascular:		
a) Hipercolesterolemia primaria (no familiar) o dislipidemia mixta y ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR ¹	Si C-LDL >155 mg/dl	
b) Hipercolesterolemia primaria (no familiar) o dislipidemia mixta y MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR ²	Si C-LDL >135 mg/dl	
c) Hipercolesterolemia familiar heterocigota (independientemente del riesgo cardiovascular)	Si C-LDL >135 mg/dl	
ACC/AHA		
– Con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica y MUY ALTO RIESGO ³	Si C-LDL \geq 70 mg/dl o colesterol no-HDL \geq 100 mg/dl	Pese al uso de estatinas de alta intensidad o máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase IIa)
– Sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica:		
a) Hipercolesterolemia familiar	Si C-LDL \geq 100 mg/dl	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (<i>sin valor o utilidad definidos</i>).
– Con hipercolesterolemia primaria severa:		
a) Hipercolesterolemia primaria grave (40 a 75 años, con C-LDL basal \geq 200 mg/dl, independientemente del riesgo calculado)	Si C-LDL \geq 130 mg/dl	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase IIb)
b) Hipercolesterolemia familiar heterocigota (30 a 75 años)	Si C-LDL \geq 100 mg/dl	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase IIb)
ESC		
– En prevención secundaria:		
a) Con criterios de MUY ALTO RIESGO ⁴	Si no redujo C-LDL \geq 50% respecto del basal y C-LDL \geq 55 mg/dl	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase I)
b) Post síndrome coronario agudo (<i>tempranamente luego del evento, durante la hospitalización</i>)	Si no redujo C-LDL \geq 50% respecto del basal y C-LDL \geq 55 mg/dl	Pese al uso previo de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase IIa)
c) Post síndrome coronario agudo (<i>luego de 4 a 6 semanas post evento</i>)	Si no redujo C-LDL \geq 50% respecto del basal y C-LDL \geq 55 mg/dl	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase I).
– En hipercolesterolemia familiar heterocigota y MUY ALTO RIESGO ⁵	Si no redujo C-LDL \geq 50% respecto del basal y C-LDL \geq 55 mg/dl)	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase I).
– En prevención primaria:		
a) con criterios de MUY ALTO RIESGO ⁴ y sin hipercolesterolemia familiar	Si no redujo C-LDL \geq 50% respecto del basal y C-LDL \geq 55 mg/dl	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase IIb)
– En intolerantes a estatinas	Si Según el C-LDL objetivo para el riesgo estimado	Aun después de rechallenge y asociadas a ezetimibe (clase IIb)

(continúa)

(continuación)

	Condición clínica	Indicación	Comentarios
SAC	– Con enfermedad cardiovascular establecida	Si (C-LDL >100 mg/dl o C- no HDL >130 mg/dl)	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase I).
	– En hipercolesterolemia familiar heterocigota a) asociada a cualquiera de las siguientes condiciones: <i>Lp(a) >50 mmol/l</i> <i>diabetes mellitus</i> <i>hipertensión arterial</i> <i>antecedentes heredofamiliares</i> <i>ateromatosis subclínica</i>	Si (C-LDL >100 mg/dl o C-no HDL >130 mg/dl)	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase I).
	b) sin otros factores de riesgo	Si (C-LDL >160 mg/dl o C-no HDL >190 mg/dl)	Pese al uso de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe (clase I).

¹NICE - ALTO RIESGO: alguno de estos antecedentes: síndrome coronario agudo que requirió internación, revascularización coronaria o de otro territorio arterial, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad vascular periférica;

²NICE – MUY ALTO RIESGO: eventos cardiovasculares recurrentes o eventos cardiovasculares en más de un territorio arterial (polivascular).

³AHA/ACC - MUY ALTO RIESGO: antecedentes de múltiples eventos mayores de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o un evento mayor de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y múltiples condiciones del alto riesgo (edad >65 años; hipercolesterolemia familiar heterocigota; antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica previa o angioplastia fuera de un evento mayor cardiovascular; diabetes mellitus; hipertensión; enfermedad renal crónica (filtrado glomerular estimado de 15-59 ml/min/1,73 m²); tabaquismo actual; valores persistentemente elevados de C-LDL >100 mg/dl, pese al tratamiento con máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimibe; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva).

⁴ESC - MUY ALTO RIESGO: enfermedad cardiovascular aterosclerótica documentada, clínicamente o por imágenes. Incluye antecedentes de síndrome coronario agudo, angina estable, revascularización coronaria (quirúrgica, percutánea o de otro territorio arterial), accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio y enfermedad vascular periférica. La documentación categórica por imágenes incluye hallazgos que son predictores de eventos clínicos como una placa significativa en coronariografía o CT scan (con enfermedad de múltiples vasos coronarios con 2 arterias epicárdicas mayores con lesiones de >50%) o en ultrasonido carotídeo. Diabetes mellitus con daño de órgano blanco o con, al menos 3 factores de riesgo, o diabetes tipo 1 de inicio temprano de larga duración (>20 años). Enfermedad renal grave (filtrado glomerular estimado <30 ml/min/1,73 m²). Un SCORE calculado a 10 años ≥10% para enfermedad fatal cardiovascular.

⁵ESC - MUY ALTO RIEGO EN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA: pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otro factor de riesgo mayor.

and Care Excellence (NICE) (59), que actualizó su recomendación de manejo de la dislipidemia en 2019, las recomendaciones multisocietarias publicadas por el American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) en 2018 (60), las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2019 (61) y, finalmente, el documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) de 2017. (62)

Uno de los principales hallazgos de la comparación transversal de recomendaciones es que se reserva el uso de estos medicamentos en pacientes que están con estatinas en las máximas dosis toleradas y con ezetimibe. Asimismo, se puede apreciar a simple vista que las condiciones clínicas específicas y los niveles de C-LDL considerados para la utilización de los iPCSK9 no son homogéneos y, más aún, que los niveles de evidencia que respaldan su indicación son, asimismo, diferentes. Este hallazgo es frecuentemente observado cuando se hace el análisis comparativo de diversas guías y consensos, y responde, entre tantas otras causas, a que en el proceso de definición del uso de un medicamento (o cualquier otra tecnología sanitaria), se tienen en consideración, además de la evidencia de seguridad y eficacia, aspectos epidemiológicos (morbilidad y mortalidad de base) y de estructura de los servicios de

salud (incluidos los aspectos económicos y financieros) del país o la región donde se usará ese medicamento. En consecuencia, lo postulado en otros países debe ser considerado como una referencia y no un aval para la indicación en nuestro medio. A los fines de respaldar médicamente la indicación de los iPCSK9 en nuestro país, la recomendación de la SAC es la que mayor relevancia tiene por tratarse de un documento local, que contempla los aspectos epidemiológicos y asistenciales de nuestro país.

Elegibilidad: efectividad clínica en el mundo real e impacto financiero

Los estudios clínicos y las guías comentadas en los apartados previos nos dan un marco de referencia sobre los pacientes que pueden tener mayor beneficio clínico con estos medicamentos. Sin embargo, el uso de los medicamentos en el contexto de la práctica asistencial habitual abre un interrogante respecto de la seguridad y efectividad, y, por supuesto, los iPCSK9 no son una excepción.

El primer punto por revisar es el de la “elegibilidad” de los pacientes potencialmente candidatos a recibir iPCSK9. De acuerdo con lo expuesto en el apartado anterior, está claro que los pacientes de más alto ries-

go, entre ellos los que han tenido un evento coronario, son, cumplidas ciertas condiciones, potencialmente elegibles. Siniawski y col. analizaron una muestra de 351 pacientes con enfermedad coronaria documentada (87,2% con antecedente de síndrome coronario agudo). (63) Al año de seguimiento, solo el 0,6% de los pacientes eran elegibles para recibir iPCSK9 de acuerdo a las recomendaciones de la SAC (62), pese a que el 54,7% de los pacientes no estaban en la meta de 70 mg/dl de C-LDL y el 95,7% recibían estatinas. A priori, se esperaría que la proporción de pacientes elegibles para iPCSK9 sea mucho mayor. Entre las explicaciones citadas por los autores, se menciona que solo el 48,4% recibían estatinas de alta intensidad y que el 11,4% estaban tratados con ezetimibe, ambos factores que son considerados mandatorios en el proceso de optimizar el tratamiento hipolipemiante, según las recomendaciones actuales. Si bien no aplican a nuestro país, utilizando como patrón las recomendaciones de AHA/ACC y ESC, el estudio reportó que el porcentaje de candidatos a iPCSK9 es de solo el 4%. Los autores plantean un escenario ideal, en el que todos los pacientes reciben estatinas de alta intensidad y ezetimibe, y, en ese caso, el porcentaje de pacientes elegibles para recibir iPCSK9 se eleva al 12,8%, teniendo como patrón las recomendaciones de la SAC. Si bien la literatura que aborda este tema en particular es escasa, las experiencias de otros países son similares a lo comunicado en ese trabajo local. Un estudio realizado en dos hospitales del Reino Unido incluyó 596 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo; dicho estudio reveló una elegibilidad para utilizar iPCSK9 del 2,17%, de acuerdo a las recomendaciones del NICE. (64) Un 29,1% de los pacientes no habían alcanzado la meta de C-LDL, pese a estar en tratamiento con estatinas de moderada o alta intensidad. Sin embargo, los autores reportaron una subutilización de ezetimibe y, por lo tanto, esa opción, que constituye un paso previo obligatorio a la hora de optimizar la terapia hipolipemiante, pudo haber influido en los resultados del estudio.

Tomando como referencia las recomendaciones de la ESC/EAS de 2017, la elegibilidad para iPCSK9 fue del 9,8% en un estudio multicéntrico italiano de 3074 sujetos posinfarto, en el que se observó, asimismo, que el 61,4% de los pacientes recibían estatinas de alta intensidad y que solo el 18% recibía estatinas y ezetimibe. (65) Finalmente, si bien tiene algunas limitaciones metodológicas, el análisis retrospectivo de una base de datos que incluyó 942 902 pacientes de Estados Unidos con antecedentes de enfermedad coronaria documentada reveló que solo el 66,9% recibían estatinas (el estudio no especifica la intensidad utilizada) y el 3% ezetimibe. La prescripción de iPCSK9 en ese estudio (que se realiza por preaprobación, es decir, con cumplimiento de las recomendaciones AHA/ACC) era de solo el 0,21% de los casos totales. (66)

El otro grupo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 es el de los afectados por hipercolesterolemia familiar. Debido a que apenas el 1% de los sujetos con

esta enfermedad son diagnosticados, esta población está, por definición, subtratada. (67) Es importante, en este punto, resaltar que los criterios diagnósticos recomendados por la SAC son los de la Dutch Lipid Clinics Network. (62) Los reportes sobre el uso de iPCSK9 en esta enfermedad suelen provenir de clínicas de lípidos o de análisis de bases de datos de prescripción. Un estudio de 271 pacientes con cobertura privada de salud y pública en Estados Unidos reportó que el 54% de los sujetos derivados para tratamiento con iPCSK9 tenían hipercolesterolemia familiar (la mitad de ellos, en prevención primaria). Ninguno estaba dentro de la meta de C-LDL y el uso de estatinas de alta intensidad y de asociación con ezetimibe rondaba, globalmente, el 30%. (68) El uso de la asociación con ezetimibe también fue bajo (22%) en pacientes con hipercolesterolemia familiar en prevención secundaria, que estaban tratados en un 77% con estatinas de moderada a alta intensidad, según reporta un estudio español de cinco centros que recibieron pacientes para ser evaluados para uso de iPCSK9. (69)

Por lo tanto, la primera conclusión de este apartado es que los pacientes deben recibir el mejor tratamiento posible antes de ser considerados candidatos a recibir iPCSK9. Sin embargo, el tratamiento no solo depende de la prescripción realizada sino del cumplimiento del paciente, es decir, la persistencia y adherencia a los medicamentos prescritos. En términos generales, la persistencia en pacientes con tratamientos crónicos oscila entre el 30% y el 50% para hipolipemiantes y antihipertensivos, inclusive en nuestro país. (70,71) Este punto es polifacético por definición, ya que involucra temas como la accesibilidad a los medicamentos y al sistema de salud y las preferencias de los pacientes (72), pero sabemos que tiene graves consecuencias sanitarias debido a que la discontinuación del tratamiento conduce a un incremento en la morbimortalidad de causa cardiovascular. (73) Entre los puntos que regularmente aparecen como razones para la discontinuación o incluso para la limitación a la dosis de estatinas recibidas y/o prescritas están los efectos adversos musculares asociados a las estatinas (SAMS, por sus siglas en inglés) y que, en algunos casos, determinan verdadera intolerancia. Es aquí donde resulta muy relevante la definición de intolerancia utilizada y para ello, la SAC recomienda el uso de sistemas de puntaje como herramienta de identificación de intolerantes para unificar el criterio aplicable a este subgrupo heterogéneo de pacientes (Tabla 3). (62,74)

Este efecto adverso es de una complejidad tal que incluso se considera que el efecto nocebo puede ser uno de sus determinantes. (75) Desde el punto de vista del análisis de la elegibilidad para usar iPCSK9, esta complejidad diagnóstica se refleja en el hecho de que algunos estudios asumen como intolerantes a los pacientes tratados solamente con ezetimibe. (65) Teniendo estas consideraciones en mente, en los reportes sobre elegibilidad para iPCSK9, la intolerancia a estatinas representa un porcentaje bajo de pacientes

Tabla 3. Intolerancia a las estatinas: recomendaciones de la Sociedad Argentina de Cardiología para su identificación

¿Existe intolerancia?	
a) Prueba de suspensión y reexposición, para determinar relación causal con la administración de la estatina (evitar o manejar con máximo cuidado en cuadros de rabdomiólisis o miopatía grave). Utilice puntajes de valoración de síntomas musculares para definir la relación causal con la medicación concomitante.	Indicación clase I Nivel de evidencia C
b) Verifique la presencia de factores predisponentes: hipotiroidismo, déficit de vitamina D, polifarmacia, interacción farmacológica, etc.	Indicación clase I Nivel de evidencia C
c) Pruebe una segunda estatina. Considere estatinas de menor vida media (simvastatina, fluvastatina, pravastatina).	Indicación clase I Nivel de evidencia C
d) Solo en casos excepcionales puede indicarse la utilización de estatinas en regímenes no convencionales (p.ej., días alternos), entendiéndose que la evidencia científica sustenta el uso diario de estos fármacos.	Indicación clase II B Nivel de evidencia C

elegibles para el uso de iPCSK9, que oscila entre el 2,2% y el 6,6 % en pacientes en prevención secundaria. (63,65) Desde luego, porcentajes mucho mayores se observan en centros de derivación y en las clínicas de lípidos. (68,69)

Por lo tanto, la segunda conclusión de este tópico es que se debe ser muy estricto al momento de catalogar como intolerante a un paciente, ya que la mera declaración de dolor o malestar muscular o articular no es un criterio para definir tal estado y, en consecuencia, de manera inadecuada se priva del tratamiento con estatinas a los pacientes y se fuerza el uso de iPCSK9.

El otro punto de relevancia en este apartado es el del impacto financiero. En este sentido, es importante remarcar que la información disponible sobre costo-efectividad e impacto financiero proveniente de otros países carece, por completo, de utilidad en nuestro medio debido a que factores como la incidencia y la gravedad de las enfermedades, la disponibilidad y el uso de los recursos de salud, los patrones de tratamiento y los precios son diferentes. (76)

Sin embargo, a partir de datos de otros países, es posible obtener estimaciones locales que contribuyen a que nuestros decisores en salud puedan disponer de información objetiva, especialmente para abordar el punto de la cobertura que se le brinda a una nueva tecnología sanitaria. Esto se hace, en el caso de los medicamentos, mediante análisis farmacoeconómicos. (77) Este tipo de estudios abordan aspectos epidemiológicos, de uso de recursos, la eficacia, seguridad, efectividad y costos del tratamiento de una enfermedad bajo las condiciones actuales, comparándolos con el uso de un nuevo medicamento, y combinan datos locales, regionales e internacionales mediante una metodología de modelado. (78) En el caso de los iPCSK9, al momento de redactar esta revisión, solo existía un reporte que había abordado el potencial impacto financiero de alirocumab en el manejo de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, con y sin enfermedad cardiovascular previa, que tenían cobertura de salud

privada o de obras sociales. En ese estudio, realizado a partir de datos locales y regionales, se estimó que para aquellos pacientes con dicha situación clínica que no estaban en la meta, pese al tratamiento con estatinas de alta intensidad y ezetimibe, el impacto presupuestario fue marginal, considerando condiciones de costos y precios específicos. (79) Este último punto, el de los precios de los servicios de salud, es uno de los determinantes más importantes de la accesibilidad a los medicamentos en general, y en particular, en el caso de los iPCSK9, ya que la magnitud del incremento relativo del costo de adquisición del tratamiento puede impactar negativamente desde el punto de vista financiero para el pagador en salud (Estado, obras sociales, privados) y, eventualmente, en los pacientes, convirtiendo una opción terapéutica adecuada en una carga financiera de difícil sustento para el sistema de salud en su conjunto.

En conclusión, desde la perspectiva de los médicos asistenciales, debemos ser muy puntillosos en la selección de los pacientes antes de prescribir iPCSK9, maximizar los esquemas convencionales y ser estrictos en la identificación de los intolerantes a las estatinas. Muy probablemente, estas medidas contribuirán, desde nuestro rol asistencial, a difundir más el uso de estos fármacos en el grupo de pacientes que mayor beneficio obtienen y que están definidos con precisión en las recomendaciones de la SAC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:431-8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>.
2. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6. <https://doi.org/10.1038/ng1161>
3. Cohen J, Pertsemlidis 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;37:161-5. <https://doi.org/10.1038/ng1509>
4. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology.

- J Lipid Res. 2008;49:1152-6. <https://doi.org/10.1194/jlr.E800008-JLR200>.
5. Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. *Atherosclerosis* 2014;237:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038>.
6. Chowdhury SR, Rees A. Inhibition of PCSK9: is this the way forward for managing residual risk? *Curr Opin Lipidol*. 2012;23:509-10. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328358246a>.
7. Vogel RA. PCSK9 inhibition: the next statin? *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2354-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.011>.
8. 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;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
9. 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*. 2018;379:2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
10. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370: 1809-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>.
11. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380:2007-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61770-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61770-X).
12. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circ J* 2014;78:1073-82. <https://doi.org/10.1253/circj.14-0130>.
13. 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;63:2531-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.018>.
14. 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 hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995-2006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61771-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61771-1).
15. 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 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055>.
16. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4).
17. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1870-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4030>.
18. 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;63:2541-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.019>.
19. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, Gebksi V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2497-2506. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.25790>.
20. Stroes E, Robinson JG, Raal FJ, Dufour R, Sullivan D, Kassahun H, et al. Consistent LDL-C response with evolocumab among patient subgroups in PROFICIO: A pooled analysis of 3146 patients from phase 3 studies. *Clin Cardiol*. 2018;41:1328-35. <https://doi.org/10.1002/clc.23049>.
21. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol*. 2015;11:27-37. <https://doi.org/10.2217/fca.14.82>.
22. 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;9:758-69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>.
23. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis* 2016;254:254-62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043>.
24. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts GF, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5: e003421. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003421>.
25. 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;169:906-915.e913. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.004>.
26. El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, McKenney JM, Cariou B, Lecorps G, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Ezetimibe Over 2 Years (from ODYSSEY COMBO II). *Am J Cardiol* 2017;120:931-39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.023>.
27. 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;36:2996-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv370>.
28. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3140-48. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1520>.
29. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016;244:138-46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.010>.
30. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, 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;30:473-83. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6685-y>.
31. Teramoto T, Kiyosue A, Ishigaki Y, Harada-Shiba M, Kawabata Y, Ozaki A, et al. Efficacy and safety of alirocumab 150mg every 4 weeks in hypercholesterolemic patients on non-statin lipid-lowering therapy or lowest strength dose of statin: ODYSSEY NIPPON. *J Cardiol*. 2019;73:218-27. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.10.004>.
32. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dys-

- lipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1479-89. doi: 10.1111/dom.13257.
33. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3588-95. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw388>.
34. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D3, 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;19:1781-92. <https://doi.org/10.1111/dom.13114>.
35. McCullough PA, Ballantyne CM, Sanganalath SK, Langslet G, Baum SJ, Shah PK, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in High-Risk Patients With Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from 5 Placebo-Controlled ODYSSEY Trials). *Am J Cardiol*. 2018;121:940-48. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.12.040>.
36. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>.
37. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol Supl* 2017;17(A):10-15. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(19\)30011-1](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(19)30011-1).
38. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376:1517-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614062>.
39. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>.
40. Henry RR, Müller-Wieland D, Taub PR, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A, et al. Effect of alirocumab on lipids and lipoproteins in individuals with metabolic syndrome without diabetes: Pooled data from 10 phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1632-41. <https://doi.org/10.1111/dom.13273>.
41. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 Inhibitors on Other than Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lipid Variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23:3-12. <https://doi.org/10.1177/1074248417724868>.
42. Cao YX, Liu HH1, Li S1, Li JJ. A Meta-Analysis of the Effect of PCSK9-Monoclonal Antibodies on Circulating Lipoprotein (a) Levels. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19:87-97. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0303-2>.
43. 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;135:1819-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025233>.
44. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: an update of clinical data. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:611-21. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1620730>.
45. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:471-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.037>.
46. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Lobo L, Nogueira JP. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and cataract risk: A systematic review and meta-analysis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2019;94:75-80. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.11.003>.
47. 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;377:633-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>.
48. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2132-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>.
49. 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;316:2373-84. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.
50. Ako J, Hibi K, Tsujita K, Hiro T, Morino Y, Kozuma K, et al. Effect of Alirocumab on Coronary Atheroma Volume in Japanese Patients With Acute Coronary Syndrome - The ODYSSEY J-IVUS Trial. *Circ J* 2019;83:2025-33. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0412>.
51. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
52. Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. *Eur Heart J*. 2019 Nov 16. pii: ehz809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz809>.
53. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault MF, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2019;140:103-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840>.
54. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:133-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>.
55. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1167-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>.
56. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:618-28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5).
57. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3).
58. Turgeon RD, Tsuyuki RT, Gyenes GT, Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Can J Cardiol*. 2018;34:1600-05. doi: 10.1016/j.cjca.2018.04.002.
59. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cardiovascular-disease-prevention>
60. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/Apha/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
61. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
62. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/06/documento-de-posicion-recomendaciones-para-el-uso-de-inhibidores-de-PCSK9.pdf>
63. Siniawski D, Masson W, Rossi E, Damonte J, Halsband A, Pizarro R. Elegibilidad para la indicación de inhibidores de PCSK9 según las

- recomendaciones de diferentes sociedades científicas. *Medicina (B Aires)*. 2019;79:104-10.
64. Elamin AFM, Grafton-Clarke C, Wen Chen K, Obafemi T, Luvai A, Katira R, et al. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: a UK real-world study. *Postgrad Med J*. 2019;95:61-6. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136171>.
65. Colivicchi F, Massimo Gulizia M, Arca M, Luigi Temporelli P, Gonzini L, Venturelli V, et al. Lipid Lowering Treatment and Eligibility for PCSK9 Inhibition in Post-Myocardial Infarction Patients in Italy: Insights from Two Contemporary Nationwide Registries. *Cardiovasc Ther*. 2020 Jan 3;2020:3856242. <https://doi.org/10.1155/2020/3856242>.
66. Chamberlain AM, Gong Y, Shaw KM, Bian J, Song WL, Linton MF, et al. PCSK9 Inhibitor Use in the Real World: Data From the National Patient-Centered Research Network. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011246. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011246>.
67. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2017;11:160-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.11.004>.
68. Kaufman TM, Warden BA, Minnier J, Miles JR, Duell PB, Purnell JQ, et al. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circ Res*. 2019;124:32-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314191>.
69. Cordero A, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Gómez-Martínez MJ, Bertomeu-Martínez V, González-Juanatey JR. Initial Real-World Experience With PCSK-9 Inhibitors in Current Indications for Reimbursement in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:968-70. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.008>.
70. Chapman FH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:1147-52. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.
71. Giorgi MA, Volman S, Pereira L, Coca A. Análisis de la persistencia de pacientes bajo tratamiento antihipertensivo en programa de educación administración de medicación. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2011;28:137-42.
72. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy?. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:291. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0291-7>.
73. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016;37:908-16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>.
74. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Ther* 2017;31:179-86. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>.
75. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9).
76. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in health care: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8(49):iii-iv, 1-192. <https://doi.org/10.3310/hta8490>.
77. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health*. 2009;12:409-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x.
78. Giorgi M. Conceptos generales de farmacoeconomía: el caso de los nuevos anticoagulantes orales en la prevención de eventos trombóticos en la fibrilación auricular en Argentina. *Revista del CONAREC* 2015;(131):228-233.
79. Giorgi MA, Boissonnet CP, Micone PV, Gallo M, Stuart P, Giglio ND. PCV-38 - Budget impact of alirocumab in the management of heterozygous familial hypercholesterolemia patients in Argentina. *Value in Health*. 2018;21 (suppl 3):S98-S99.