

Efectividad y seguridad de evolocumab en la práctica clínica

SÁNCHEZ GUNDÍN J¹, ILLARO URANGA A¹, LLORENTE SERRANO M², MARTÍNEZ TORRÓN A¹, GÓMEZ GÓMEZ D¹, VALERO DOMÍNGUEZ M¹

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España)

Fecha de recepción: 13/07/2019 - Fecha de aceptación: 02/10/2019

RESUMEN

Introducción: Evaluar efectividad y seguridad de evolocumab en la reducción de los datos analíticos referentes al colesterol. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes tratados con evolocumab durante 12 o más semanas (mayo 2017-mayo 2019). Variables recogidas: demográficas, relacionadas con tratamiento y aparición eventos cardiovasculares.

Efectividad: datos analíticos, principalmente colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) basal y en semana 12, 24 y 48. **Seguridad:** efectos adversos.

Resultados: Se identificaron 79 pacientes, mayoría varones (54%) y edad media 62 años. El 23% de los pacientes presentaban hipercolesterolemia familiar heterocigótica y el 1% homocigótica. El 58% de los pacientes presentaban enfermedad cardiovascular y el 96% había sido tratado con estatinas. El 63% de los pacientes fueron tratados con evolocumab

en combinación. **Efectividad:** el nivel medio de c-LDL basal, en semana 12, 24 y 48, fue de 151 mg/dL, 71 mg/dL, 74 mg/dL y 72 mg/dL, respectivamente. A la semana 12, el c-LDL se había reducido en un 53%, datos mantenidos constantes. **Seguridad:** el 59% de los pacientes presentaron reacciones adversas, un 1% tuvo que reducir posología y un 4% suspender tratamiento. Al cierre del estudio, el 92% de los pacientes continuaban tratamiento tras una mediana de 49 semanas. Durante el tratamiento, el 3% de los pacientes sufrieron algún evento cardiovascular.

Conclusiones: Evolocumab reduce los niveles de c-LDL aproximadamente a la mitad en la semana 12, datos mantenidos en el tiempo y semejantes a los publicados. En seguridad, los resultados obtenidos son semejantes a los hallados previamente y en ficha técnica. Por tanto, evolocumab constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Palabras clave: **Evolocumab, efectividad, seguridad, efectos adversos.**

Effectiveness and safety of evolocumab in clinical practice

SUMMARY

Introduction: To evaluate the effectiveness and safety of evolocumab in the reduction of analytical data related to cholesterol.

Material and methods: Observational, descriptive and retrospective study of patients treated with evolocumab for 12 or more weeks (May 2017-May 2019). Variables collected: demographic, related to treatment and appearance of cardiovascular events. **Effectiveness:** analytical data, mainly low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) basal and at week 12, 24

and 48. **Safety:** adverse events.

Results: 79 patients were identified, mostly males (54%), mean age 62 years. A 23% of patients had heterozygous familial hypercholesterolemia and 1% homozygous. A 58% of patients had cardiovascular disease and a 96% had been treated with statins. A 63% of patients were treated with evolocumab in combination. **Effectiveness:** mean level of LDL-c basal, at week 12, 24 and 48, were 151 mg/dL, 71 mg/dL, 74 mg/dL and 72 mg/dL, respectively. At week 12, LDL-c had been reduced by

53%, data kept constant. **Safety:** 59% of patients presented adverse events, 1% had to reduce the posology and 4% had to stop treatment. At the end of the study, 92% of patients continued treatment after a median of 49 weeks. During the treatment, 3% of patients suffered a cardiovascular event.

Conclusions: Evolocumab reduces LDL-c levels by approximately half in week 12, data maintained over time and similar to those published. In safety, the results obtained are similar to those previously found and in summary of product characteristics. Therefore, evolocumab is a therapeutic alternative for the treatment of hypercholesterolemia.

Key Words: **Evolocumab, effectiveness, safety, adverse events.**

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente y constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y la primera causa de morbilidad mundial¹. Concretamente en la Unión Europea, la ECV mata a más de 4 millones de personas cada año, lo que representa el 45% de todas las muertes, siendo el número de muertes por ECV mayor en mujeres (55%) que en varones (45%)². Por tanto, la importancia de la prevención de la ECV es indiscutible y uno de los factores de alto riesgo cardiovascular (RCV) asociado es la hipercolesterolemia.

Se distingue entre hipercolesterolemia no familiar, variante más frecuente (80%) relacionada directamente con factores ambientales¹, e hipercolesterolemia familiar (HF), enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por niveles elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) debido a mutaciones en los receptores LDL (r-LDL) que alteran la capacidad del hígado para eliminar c-LDL del torrente circulatorio³. Se distingue entre HF heterocigótica e HF homocigótica.

El c-LDL juega un papel aterogénico y su disminución es la acción terapéutica fundamental para prevenir ECV, estableciéndose objetivos terapéuticos cada vez más estrictos. Las guías españolas recientes, establecen en los pacientes de muy alto RCV objetivos de c-LDL menores de 70 mg/dL, en los pacientes de RCV alto, c-LDL menor de 100 mg/dL y en pacientes de RCV bajo, c-LDL menor de 115 mg/dL⁴.

Desde el punto de vista farmacológico, los fármacos hipolipemiantes más usados actualmente para la hipercolesterolemia son estatinas (tratamiento de primera línea), fibratos y ezetimiba^{4,6}, pero a pesar de esta estrategia terapéutica, más de la mitad de los pacientes no alcanzan los objetivos de c-LDL, pues el RCV puede ser atribuido a otros factores de riesgo no lipídicos, como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes⁷. Además, existen numerosos pacientes con intolerancia/contraindicación a estatinas debido a sus reacciones adversas (RA), como son los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, principalmente mialgia, artralgia, miopatía y rabdomiólisis⁸. Por todo ello, es necesario disponer de nuevos fármacos hipolipemiantes efectivos⁶.

Recientemente se han aprobado dos anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), evolocumab y alirocumab, que evitan que dicha proproteína circulante se una al r-LDL, aumentando así los niveles de r-LDL en el hígado y provocando la reducción del c-LDL en suero⁹. Concretamente evolocumab, fue aprobado por la Food and Drug Administration en 2015 y posteriormente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Su pauta posológica recomendada generalmente es de 140 mg cada 14 días vía subcutánea⁹.

Los resultados preliminares de los estudios clínicos en fase III indicaron una reducción de los eventos CV en línea con el grado de reducción de c-LDL. El c-LDL se redujo aproximadamente un 61% en la semana 12 de tratamiento ($p < 0,001$) y la tasa de eventos CV en un año se redujo de 2,18% a 0,95% en el grupo evolocumab (hazard ratio 0,47; intervalo de confianza 95%, 0,28 a 0,78; $p = 0,003$)^{10,11}. Un metanálisis posterior confirmó estos hallazgos¹².

Además, los estudios MENDEL-2¹³, LAPLACE-2¹⁴, RUTHERFORD-2¹⁵ y GAUSS-2¹⁶ evaluaron la eficacia y seguridad de evolocumab en monoterapia o combinado con estatinas frente a placebo y ezetimiba, concluyendo que evolocumab disminuye los niveles de c-LDL en la semana 12

de manera estadísticamente significativa. Esta reducción de c-LDL fue de un 57-74% frente a placebo y de un 38-46% frente a ezetimiba¹.

En 2017, en el Simposio Americano de Cardiología se presentó un estudio de pacientes tratados en vida real con estatinas que habían sufrido algún ECV y a los que se les había añadido evolocumab. Se observó una reducción del c-LDL entre un 90% y un 30%, y una reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio aproximadamente de un 15%¹⁷. En cuanto a la persistencia del efecto y tolerabilidad a más largo plazo, se llevó a cabo el estudio FOURIER¹⁸ y DESCARTES¹⁹ de 48 y 52 semanas, respetivamente, observándose una reducción del c-LDL mantenida en el tiempo¹⁹.

Por tanto, la reducción de los niveles de c-LDL reduce consecuentemente el RCV, pero evolocumab no se encuentra exento de RA, su perfil de seguridad incluye principalmente infecciones (gripe [3,2%], nasofaringitis [7,4%] e infección del tracto respiratorio superior [4,6%]), trastornos del tejido conjuntivo (dolor de espalda [3,1%] y artralgia [2,2%]) y reacciones en el lugar de inyección (2,2%). Otras RA menos frecuentes son erupción cutánea, urticaria, náuseas y trastornos musculoesqueléticos⁹. Al analizar la seguridad en un estudio en vida real, se observaron eventos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con evolocumab (0,9% frente a 0,3%), sin variar en función del nivel de c-LDL obtenido¹¹.

El objetivo del estudio es evaluar efectividad y seguridad del tratamiento con evolocumab.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes en tratamiento con evolocumab en un hospital de tercer nivel (mayo 2017-mayo 2019). Se incluyeron todos los pacientes tratados con evolocumab que llevasen 12 o más semanas de tratamiento y con datos analíticos posteriores al inicio del tratamiento. Por tanto, se excluyeron aquellos pacientes que no habían completado 12 semanas de tratamiento debido a la corta duración de tratamiento o aquellos que aun llevando más de 12 semanas, no tenían datos analíticos posteriores al inicio del tratamiento.

Las variables recogidas fueron, variables demográficas (sexo, edad), diagnóstico, tratamiento hipolipemiente previo (estatinas, fenofibrato, ezetimiba y/o colestiramina), administración de evolocumab en monoterapia o combinado con otros tratamientos hipolipemiantes (estatinas, fenofibrato, ezetimiba y/o colestiramina) y dosis y frecuencia horaria de evolocumab. Todas ellas se obtuvieron de la historia clínica electrónica (Altamira®) y del programa de Prescripción Electrónica Asistida (PEA®).

Para evaluar efectividad se recogió el nivel de triacilglicéridos (TAG), colesterol total (c-total) y c-LDL basal y a las semanas 12, 24 y 48, entendiéndose como efectividad una reducción de estos valores, principalmente c-LDL. También se recogieron los valores de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) basales y en semana 12, 24 y 48. En cuanto a la seguridad, se recogieron las RA descritas por los pacientes en la entrevista clínica realizada en la consulta de atención farmacéutica a pacientes externos y los recogidos en la historia clínica informatizada. Se recogió principalmente la aparición de infecciones, reacción gripal, artralgias, reacciones en el lugar de inyección, erupción cutánea y dolor muscular.

Además, se recogió la duración del tratamiento con evolocumab y en caso de que el fármaco se hubiera suspendido,

el motivo de dicha suspensión, falta de efectividad o aparición de RA. También se recogió si durante el tratamiento con el fármaco los pacientes habían sufrido algún evento CV.

El análisis estadístico de datos se efectuó con el programa SPSS®15.0. (versión para Windows®). Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas o numéricas utilizando medidas de tendencia central y dispersión. En el caso de las variables cualitativas se recogió la frecuencia expresándose los valores como porcentajes.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 79 pacientes en tratamiento con evolocumab durante 12 o más semanas, en su mayoría varones (54%) con una edad media de 62 años (rango: 37-81).

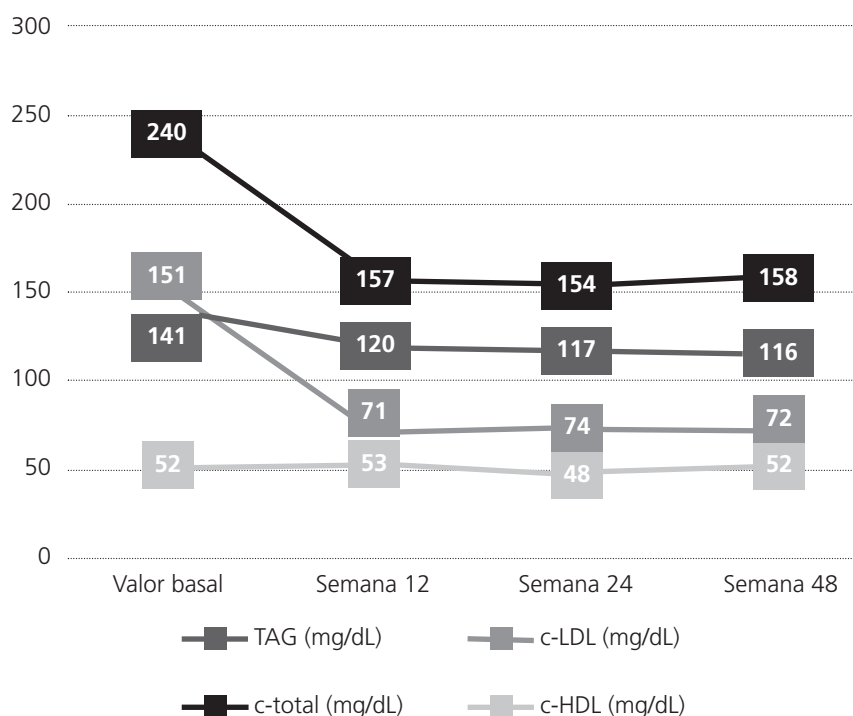
El 23% de los pacientes fueron diagnosticados de HF heterocigótica y sólo el 1% de HF homocigótica, todos ellos no controlados con la dosis máxima de estatinas tolerada. Además, el 58% de los pacientes presentaban ECV establecida no controlada con la dosis máxima de estatinas y el 96% había sido tratado con estatinas previamente, de los cuales el 55% presentaban contraindicación y/o intolerancia de las mismas. Del 96% de los pacientes tratados con estatinas previamente, el 86% la tomaban en combinación con otro fármaco hipolipemiente. La media de tratamientos hipolipemiantes previos fue de 2 (rango: 1-3).

Durante el estudio, el 37% de los pacientes recibió evolocumab en monoterapia y el 63% restante fue tratado con evolocumab en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, principalmente ezetimiba (52%) y estatinas (41%): el 32% de los pacientes fueron tratados con 2 fármacos hipolipemiantes además de evolocumab, 28% con 1 fármaco más y sólo el 3% con tres fármacos más además de evolocumab.

La dosis de evolocumab fue en todos los casos acorde a ficha técnica y sólo en un 2% de los pacientes se espació a administraciones mensuales por control óptimo de las cifras de c-LDL (tras 11 semanas de tratamiento, 31 mg/dL) y por aparición de RA, artralgia, dolor muscular y pérdida de peso (tras 115 semanas de tratamiento; 2 años y 3 meses).

Del 100% de los pacientes, se obtuvieron datos analíticos en la semana 12 para el 95%, en la semana 24 para el 53% y en la semana 48 para el 48%. Los resultados de las medias de los valores basales, valores a la semana 12, semana 24 y semana 48 de TAG, c-total, c-LDL y c-HDL quedan detallados en la figura 1. La media de los niveles de c-LDL basales fue de 151 mg/dL y a la semana 12 del tratamiento con evolocumab estos niveles se redujeron un 53% (reducción media 80 mg/dL), datos que se mantuvieron constantes tanto en la semana 24 (51%; 77 mg/dL) como en la semana 48 (52%; 79 mg/dL). En cuanto al c-total, el valor basal medio fue de 240 y a la semana 12 del trata-

Figura 1. Datos analíticos a la semana 12, 24 y 48



miento con evolocumab estos niveles se redujeron un 36% (reducción media 83 mg/dL), datos que también se mantuvieron constantes en la semana 24 (36%; 86 mg/dL) y en la semana 48 (34%; 82 mg/dL).

En la tabla 1, se reflejan los pacientes que lograron alcanzar niveles de c-LDL menores de 70 mg/dL (objetivo para los pacientes de riesgo CV muy alto)⁴, 100 mg/dL (objetivo para los pacientes de riesgo CV alto)⁴ y reducciones de c-LDL superiores al 50% (objetivo para los pacientes tanto de muy alto como alto riesgo CV)⁴ respecto al valor basal tanto en la semana 12, semana 24 como semana 48.

Respecto a la seguridad, el 59% de los pacientes presentaron alguna RA, siendo las principales: reacciones en el lugar de inyección (20%), reacción de tipo gripal (20%), dolor muscular (14%), artralgia (11%), erupción cutánea (9%) e infección (8%). Otras RA menos frecuentes fueron: cefalea (4%), náuseas (4%) y cansancio (3%). Por último, hubo varias RA que se atribuyeron al fármaco, pero solo aparecieron en pacientes aislados (1%): melenas, sequedad de boca, pérdida de peso, pérdida de voz, sofocos, somnolencia y sudoración. Además, el 1% de los pacientes tuvo que aumentar el intervalo posológico por RA (artralgia y dolor muscular) y el 4% tuvieron que suspender el tratamiento por RA (erupción cutánea e infecciones; nasofaringitis y sequedad de boca; erupción cutánea).

Al cierre del estudio, el 92% de los pacientes continuaban tratamiento con una mediana de duración de 49 semanas (rango: 9-131) que corresponden a 12 meses (rango: 2-30). El 8% de los pacientes restantes habían suspendido tratamiento: 4% por RA, 1% por decisión propia, 1% por cambio de residencia a otra Comunidad Autónoma, 1% por exitus (hemorragia cerebral) y 1% por ineficacia, que había reducido en la semana 12 el c-total un 5% y el c-LDL un 4%.

Durante el tratamiento con evolocumab, el 3% de los pacientes sufrieron algún evento CV (hemorragia cerebral que conllevó exitus e infarto de miocardio sin elevación del ST).

Tabla 1. Datos analíticos c-LDL

	Semana 12	Semana 24	Semana 48
Pacientes (%) que alcanzan niveles de c-LDL <70 mg/dL	45%	50%	55%
Pacientes (%) que alcanzan niveles de c-LDL <100 mg/dL	59%	64%	71%
Pacientes (%) que alcanzan reducción de c-LDL del 50%	9%	50%	66%

DISCUSIÓN

Evolocumab redujo los niveles de c-LDL en un 53% a la semana 12 de tratamiento, datos que se mantuvieron constantes en el tiempo, en la semana 24 y en la semana 48.

Durante una media de seguimiento de aproximadamente un año, las RA aparecieron en un 59% de los pacientes y las más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección, reacción de tipo gripal y dolor muscular.

En cuanto a la efectividad, los resultados son ligeramente inferiores a los de estudios pivotaes, donde la media de reducción de c-LDL se sitúa en 57-61% en semana 12^{10,13} y en 59% en semana 48¹⁸ (en nuestro estudio valores de 53% en semana 12 y 52% en semana 48). Lo mismo sucede con los niveles objetivos de c-LDL en pacientes de muy alto y alto riesgo CV, en nuestro estudio se alcanzaron niveles de c-LDL por debajo de 100 mg/dL en la semana 12 en el 59% de los pacientes y por debajo de 70 mg/dL en el 45%, datos inferiores a los registrados previamente (90% por debajo de 100 mg/dL y 74% por debajo de 70 mg/dL)¹⁰, probablemente todo ello asociado a las comorbilidades y complejidad de los pacientes en la práctica clínica.

Respecto a la persistencia del efecto y la tolerabilidad a más largo plazo, sólo se obtuvieron datos analíticos en semana 48 del 48% de los pacientes, observándose una reducción de c-LDL en el tiempo en dichos pacientes, datos semejantes a los obtenidos en el estudio DESCARTES de 52 semanas de duración¹⁹. Además, en la bibliografía revisada, el porcentaje de pacientes que sufren algún ECV durante el tratamiento con evolocumab es de 0-1%^{10,13}, dato parecido, pero menor, al obtenido en nuestro estudio (3%), también probablemente debido a las comorbilidades y complejidad de los pacientes en la práctica clínica.

Si comparamos los resultados de efectividad de nuestro estudio con los obtenidos en la práctica clínica habitual de otros hospitales españoles, se observan datos ligeramente desfavorables para nuestro estudio. Los resultados obtenidos en tres estudios realizados en 15-33 pacientes reflejan una reducción del 65% del c-LDL tras 12 semanas con tratamiento con evolocumab y de 41% del c-total²⁰ (53% y 36% respectivamente en nuestro estudio). Además, el 58-66% de los pacientes alcanzaron niveles de c-LDL menores de 70 mg/dL^{21,22} (45% en nuestro estudio). Estas discrepancias podrían deberse al porcentaje de pacientes en tratamiento con evolocumab en monoterapia, 37% en nuestro estudio frente a 10% en alguno de ellos²⁰ y también a los distintos diagnósticos y perfil de pacientes que incluyen los distintos estudios.

En relación a la seguridad, los resultados de nuestro estudio son semejantes a los hallados en estudios previos, donde el 48-69% de los pacientes presentaron alguna RA, principalmente reacciones en el lugar de inyección (3-7%), dolor muscular (4-7%), artralgia (5%) y dolor de cabeza (3-12%)^{10,11,13}, todos ellos reflejados en ficha técnica. En cam-

bio, en nuestro estudio se observan RA asociadas a evolocumab no descritas en ficha técnica ni en estudios anteriores, como son cefalea (4%), cansancio (3%) y melenas, sequedad de boca, pérdida de peso, pérdida de voz, sofocos, somnolencia y sudoración, estas últimas solo descritas por 1% de los pacientes. En cuanto al porcentaje de pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento con evolocumab por RA, la bibliografía revisada refleja un 2-8%, datos semejantes a los obtenidos en nuestro estudio (5%). En cambio, no se detectaron RA neurocognitivas, sí observadas en estudios previos^{10,11}.

Al comparar los resultados de seguridad de nuestro estudio con los obtenidos en la práctica clínica habitual de otros hospitales españoles, se observan datos más desfavorables en nuestro estudio. El 32% de los pacientes presentaron RA, frente al 59% en nuestro estudio, siendo los más frecuentes síndromes gripales y reacciones en el lugar de inyección²³. Sin embargo, en cuanto a la suspensión de evolocumab por RA los datos resultaron semejantes, entre un 3-6% en estudios previos y 5% en nuestro estudio^{20,22}. Las diferencias halladas en la aparición de RA entre nuestro estudio y otros estudios españoles podrían ser debidas al método de recogida de RA, pues en nuestro estudio, estas RA fueron recogidas por el farmacéutico mediante entrevista clínica directa con el paciente, mientras que en los demás casos, estos datos fueron recogidos directamente de la historia clínica del paciente, que en numerosas ocasiones es escueta y con pocos datos de seguridad del fármaco.

Una de las principales limitaciones de este estudio es el número de pacientes, pues con una mayor muestra los resultados serían más contundentes. Otra limitación es la duración de tratamiento, pues sería interesante conocer si el efecto hipolipemiente se mantiene a lo largo de más de un año de tratamiento para así comprobar la repercusión de dichos fármacos en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular a más largo plazo, pues en el periodo de nuestro estudio el 3% de los pacientes presentó algún ECV durante el tratamiento con evolocumab. Por último, sería interesante hacer un estudio por diagnóstico y perfil de paciente para conocer que subgrupos de pacientes podrían beneficiarse más o menos del tratamiento con evolocumab.

CONCLUSIONES

Evolocumab constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de la hipercolesterolemia cuando las estatinas u otros hipolipemiantes no son eficaces o están contraindicados, pues se observó una reducción del 53% de los niveles de c-LDL en la semana 12 en pacientes con dicho tratamiento, datos que se mantuvieron constantes en la semana 24 y 48.

En los ensayos pivotaes de evolocumab, el criterio de valoración principal de eficacia fue el porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el c-LDL, resultados

sólo ligeramente superiores a los obtenidos en nuestro estudio, lo que corrobora que en la práctica clínica habitual evolocumab puede ser una alternativa terapéutica en hipercolesterolemias. Además, a pesar de la notable frecuencia de aparición de RA, en pocos casos conllevaron la suspensión del fármaco, pues se trataba de RA leves, lo que otorga a este medicamento cierta seguridad. El corto periodo de uso de este fármaco refleja la necesidad de realizar estudios a más largo plazo y con más número de pacientes para comprobar su repercusión en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
- González Sanchidrián S, Labrador Gómez PJ, Aguilar Aguilar JC, Davin Carrero E, Gallego Domínguez S, Gómez-Martino Arroyo JR. Evolocumab para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en enfermedad renal crónica avanzada y diálisis. *Nefrología*. 2019;39(2):218-20.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):939.e1-e87.
- Botet JP, Pintó X. Una visión actualizada del tratamiento hipolipemiente de alta intensidad en los pacientes de alto riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(1):19-30.
- Pintó X, García Gómez MC. Nuevos tratamientos para la hipercolesterolemia. *Med Clin*. 2016;146(4):172-177.
- Corral P, Ruiz AJ. Inhibidores de PCSK-9, efectos sobre el cLDL e implicaciones futuras: lo que se debe saber. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017;34(4):176-83.
- Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-Associated Muscle-Related Adverse Effects: A Case Series of 354 Patients. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):541-53.
- Ficha técnica evolocumab [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Febrero 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151031008/FT_1151031008.html.pdf.
- 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):1500-9.
- Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and Safety of Longer-term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients with Hypercholesterolemia: 52-week Results from the Open-label Study of Long-term Evaluation Against C-LDL (OSLER) Randomized Trial. *Circulation*. 2014;129(2):234-43.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2016;164(9):600-7.
- Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-40.
- 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(18):1870-82.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331-40.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF. 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):2541-8.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era in the management of atherosclerotic cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2017;9(2):76-91.
- 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):1713-22.
- 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(19):1809-19.
- Cidoncha Muñoz I, Martínez Nieto C, Ramírez Herraiz E, Pérez Abanades M, Puiz García S, Morell Baladrón A. Efectividad y seguridad de evolocumab en la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2017. p. 531.
- Villamayor Blanco L, Fortes González MS, Castro Domínguez JM, Vázquez Blanco S, De Miguel Bouzas JC, Herrero Poch L. Eficacia y seguridad de evolocumab en el tratamiento de la hipercolesterolemia. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2018. p. 402.
- González González MA, Ferreras López N, Ortega Valín L, Flores Vergara GM, García Del Egido A, Álvarez Nuñez N, Martínez Álvarez E, Guerra González M. Modificación del perfil lipídico en pacientes tratados con evolocumab. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2018. p. 402.
- Talens Bolos A, Laborda Martínez J, Herraiz Robles P, Bonete Sánchez M, Marcos Ribes B, Campillo López J, Aznar Saliente M. Efectividad y seguridad de evolocumab. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2017. p. 590.