

Efecto del tratamiento combinado de estatinas y evolocumab en pacientes con enfermedad arterial periférica

Effect of combined treatment of statins and evolocumab in patients with peripheral arterial disease

Jorge D. Olivares-García^{1*}, Rigoberto Román-Hernández¹ y Manuel Meráz-Martínez²

¹Departamento de Cirugía Vasculare, Hospital Central Militar; ²Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, IPN. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La aterosclerosis se caracteriza por el depósito de colesterol y endurecimiento del endotelio. El evolocumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la PCSK9 y estabiliza la placa ateromatosa. **Objetivo:** Evaluar el efecto del evolocumab en conjunto con estatinas en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP). **Métodos:** Estudio observacional de cohorte prospectiva; se incluyeron 303 pacientes con EAP en claudicación con tratamiento de estatinas y evolocumab monoterapia con estatinas durante un periodo de 6 meses, de julio 2021 a julio 2022. Se obtuvieron las mediciones basal y final del estudio de los niveles séricos de LDL, el porcentaje de estenosis arterial mediante ultrasonido doppler, el índice tobillo-brazo y claudicación. Se realizaron pruebas de Kruskal-Wallis y de U de Mann-Whitney. **Resultados:** El tratamiento combinado redujo el porcentaje de estenosis arterial en las ramas femorales, tibiales y peroneas ($p < 0.05$) así como en los niveles de LDL ($p < 0.0001$) y los pacientes reportaron 50% menos claudicación. **Conclusiones:** En nuestro estudio el tratamiento de evolocumab y estatinas disminuyó la estenosis arterial y la claudicación de pacientes con EAP.

Palabras clave: Enfermedad arterial periférica. Aterosclerosis. Claudicación. Inhibidores de PCSK9. Evolocumab.

Abstract

Background: Atherosclerosis is characterized by the deposition of cholesterol and hardening of the endothelium. Evolocumab is a monoclonal antibody that inhibits PCSK9 and stabilizes the atheromatous plaque. **Objective:** To evaluate the effect of evolocumab and statins on peripheral arterial disease (PAD). **Methods:** A prospective observational cohort study that included 303 patients with PAD in claudication treated with statins and evolocumab and evolocumab, compared to monotherapy with statins, during a period of six months, from July 2021 to July 2022. Baseline and final measurements of serum LDL levels, the percentage of arterial stenosis by arterial Doppler ultrasound, the ankle-brachial index and claudication were obtained. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were performed. **Results:** The combined treatment reduced the percentage of arterial stenosis in the femoral, tibial, and peroneal branches ($p < 0.05$) as well as in LDL levels ($p < 0.0001$) and reported 50% less claudication. **Conclusions:** In our study, the treatment with evolocumab and statins decreased arterial stenosis and claudication in patients with PAD.

Keywords: Peripheral artery disease. Atherosclerosis. Claudication. PCSK9 inhibitors. Evolocumab.

*Correspondencia:

Jorge D. Olivares-García
E-mail: jd_oligar@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-07-2023
Fecha de aceptación: 11-07-2023
DOI: 10.24875/RMA.23000019

Disponible en internet: 30-08-2023
Rev Mex Angiol. 2023;51(3):85-92
www.RMAngiologia.com

0377-4740© 2023 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vasculare y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), entre las que se encuentra la enfermedad arterial periférica (EAP), son una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo¹. Debido a que la mayoría de estas enfermedades tienen una manifestación clínica en estadios avanzados, resulta importante implementar estrategias de prevención para incidir sobre los factores de riesgo; entre ellos la diabetes *mellitus* (DM), hipertensión arterial periférica, obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo y dislipidemia asociada a aterosclerosis.

Entre las opciones terapéuticas para el control o modificación de la aterosclerosis y de la EAP se encuentran los tratamientos hipolipemiantes, como las estatinas². Recientemente ha surgido una nueva propuesta con sustento genómico mediante la inhibición de un metabolito que de manera fisiológica modifica la regulación del colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), los medicamentos inhibidores del gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), como el evolocumab³.

El c-LDL circulante tiene un potente efecto aterogénico, y el organismo dispone de un sistema de destrucción de c-LDL en el hígado que no siempre es eficiente, especialmente cuando se asocia a mutaciones genéticas de proteínas⁴. Se han desarrollado medicamentos que interfieren con la actividad de la PCSK9, tales son aquellos que inhiben de manera directa la proteína mediante anticuerpos monoclonales, las sustancias activas son alirocumab, bococizumab y evolocumab. El bococizumab tiene mayor capacidad de generar anticuerpos contra sí mismo y perder efectividad, razón por la cual fuera descontinuado del mercado; mientras que el alirocumab y el evolocumab son anticuerpos 100% humanos^{5,6}. Los iPCSK9 disminuyen el c-LDL, la apolipoproteína (apo) B y los triglicéridos (TG) e incrementan el colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y la apoA1; existe evidencia de que por cada incremento de 5 mg/dl de c-HDL disminuye en un 6% el riesgo de hospitalización por ECV; además, los pacientes tratados disminuyeron las concentraciones de c-LDL por debajo de valores que no se habían alcanzado con las estatinas y permiten alcanzar los objetivos terapéuticos en los pacientes con hipercolesterolemia. Con los tres fármacos se ha evidenciado la reducción hasta en un 80% de los valores basales de c-LDL, en pacientes con diversas características y comorbilidades, en tratamiento solo o combinados con diferentes estatinas o ezetimiba;

también se observó una reducción del colesterol total de lipoproteína y un aumento del c-HDL⁷⁻⁹. En el núcleo del hepatocito se producen receptores de LDL (LDLr) y la proteína PCSK9; los LDLr son liberados a la superficie celular para capturar el c-LDL circulante e internalizan mediante endocitosis al hepatocito donde posteriormente los lisosomas lo destruyen y vuelve a liberarse el LDLr, que se recicla para hacer la misma acción por hasta un centenar de ciclos; por otro lado, la proteína PCSK9 también se secreta al exterior celular y se une al LDLr, este complejo sufre el mismo proceso de endocitosis, pero se degrada en su totalidad dentro de los lisosomas; en cierto modo, la proteína PCSK9 es un mediador de la degradación de los LDLr¹⁰⁻¹².

La hipercolesterolemia es el factor de riesgo más importante en las ECV ateroscleróticas, el tratamiento como dieta, ejercicio y los fármacos hipolipemiantes como las estatinas o ezetimiba no siempre resultan eficaces¹³.

Por lo que los fármacos del tipo anticuerpos monoclonales que inhiben a la proteína PCSK9, como el evolocumab, han tomado especial relevancia dados los resultados exitosos en el control terapéutico de pacientes con dislipidemia de difícil control, aunado a los efectos en la reducción del riesgo de mortalidad por ECV¹⁴.

Material y métodos

El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto del tratamiento combinado de evolocumab y estatinas sobre la estenosis arterial en pacientes con EAP. El estudio se realizó en el Hospital Central Militar, en la consulta externa del Servicio de Angiología y Cirugía vascular, así como en el laboratorio vascular no invasivo durante el periodo comprendido de julio de 2021 a julio de 2022, con un total de 303 pacientes, realizando investigación descriptiva, observacional, comparativa, tipo cohorte, longitudinal y prospectiva. La población se separó en dos grupos de estudio de acuerdo con el tratamiento: de estatinas (grupo 1) un total de 267 pacientes, y estatinas más evolocumab (grupo 2) con un total de 36 pacientes, previamente asignado y en seguimiento por el servicio de cardiología, se evaluó el efecto del tratamiento combinado de estatinas y evolocumab, observando el porcentaje de estenosis arterial por ultrasonido Doppler arterial realizando las pruebas de Kruskal-Wallis y de U de Mann-Whitney. Para todas las estimaciones, se

consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando los valores p eran < 0.05 .

El estudio fue sometido a revisión por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Central Militar y fue aprobado con el número 037/2021.

Resultados

En el estudio se incluyó un total de 303 pacientes que cumplieron todos los criterios. En relación con la edad, esta varió de 22 años (paciente con hipercolesterolemia familiar y claudicación de extremidades inferiores) a 97 años (paciente con enfermedad vascular cerebral y dolor isquémico), con una media de 64.15 ± 14.38 años. Dentro de las principales comorbilidades, se encontró: EAP en la totalidad de pacientes (303, 100%), síndrome isquémico o infarto agudo de miocardio (IAM) en 139 (46%), enfermedad vascular cerebral en 134 (44%), tabaquismo en 135 (45%), hipertensión arterial (HAS) en 198 (65%), dislipidemia en 41 (14%) y DM en 238 (79%). Posteriormente se separó a los pacientes en dos grupos de acuerdo con el tratamiento de iPCSK9, teniendo que 36 (12%) pacientes contaron con este. Se realizó una comparación de los promedios de los resultados obtenidos de c-LDL al inicio del tratamiento (T0) en pacientes con estatinas y pacientes con estatinas + iPCSK9, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Se realizó una comparación del porcentaje de estenosis obtenido en las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler arterial al inicio del tratamiento (T0) en pacientes con estatinas y pacientes con estatinas + iPCSK9, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en femoral común derecha, femoral común izquierda, tibial posterior izquierda, tibial anterior derecha, tibial anterior izquierda, peronea derecha y peronea izquierda ($p < 0.05$) (Tablas 1 y 2, Figs. 1 y 2). Se compararon los promedios de los resultados obtenidos de los niveles de c-LDL al término del tratamiento en pacientes con estatinas y pacientes con estatinas + iPCSK9, encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Se describieron los promedios de los niveles de c-LDL mg/dl al inicio (T0) y término (T1) del tratamiento en pacientes con estatinas y pacientes con estatinas + iPCSK9.

Por último, se obtuvieron los porcentajes de claudicación presentada al inicio (T0) y al término del tratamiento (T1) en pacientes con estatinas y pacientes con estatinas + iPCSK9 (Figs. 3 y 4).

En el estudio se realizó una comparación del porcentaje de estenosis arterial, obtenido en las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler al inicio y término del tratamiento (T0) en pacientes con estatinas y pacientes con estatinas + iPCSK9, encontrándose diferencias estadísticamente significativas, presentándose un menor porcentaje de estenosis arterial en las mediciones en los pacientes del grupo de estatinas; sin embargo la disminución en porcentaje fue mayor en el grupo de estatinas + iPCSK9, este resultado en parte puede deberse a la duración del tratamiento.

Con respecto a la claudicación al inicio (T0) y al término del tratamiento (T1), no hubo disminución del porcentaje de claudicación al inicio y término del tratamiento en el grupo de estatinas. En el grupo de estatinas + iPCSK9 se identificó disminución con significancia estadística del 50% de la claudicación al inicio y término de este.

Discusión

Dentro de las principales comorbilidades, identificamos que estuvo presente la EAP en la totalidad de los 303 pacientes (100%), el síndrome isquémico o IAM en 139 (46%), la enfermedad vascular cerebral en 134 (44%), el tabaquismo en 135 (45%), HAS en 198 (65%), dislipidemia en 41 (14%) y DM en 238 (79%). Las principales comorbilidades de la población con EAP fueron DM, HAS y tabaquismo, correspondiendo con lo reportado en la literatura¹⁵. Como parte de nuestro análisis, se realizó una comparación del porcentaje de estenosis arterial obtenido en las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler arterial al inicio y término del tratamiento (T0) en pacientes con estatinas y pacientes con estatinas + iPCSK9, encontrándose diferencias estadísticamente significativas, presentándose un menor porcentaje de estenosis arterial en las mediciones en los pacientes del grupo de estatinas + iPCSK9. La EAP se presentó principalmente en mayores de 60 años y en pacientes que presentan sobrepeso (índice de masa corporal > 28).

Con respecto a las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler al inicio y término del tratamiento, se reportó un menor porcentaje en las mediciones en los pacientes del grupo de estatinas, sin embargo, la disminución en porcentaje es mayor en el grupo de estatinas + iPCSK9.

No hubo disminución del porcentaje de claudicación al inicio y término del tratamiento en el grupo de estatinas, pero en el grupo de estatinas + iPCSK9 hubo una disminución significativa del 50% de la

Tabla 1. Comparación del porcentaje de estenosis obtenido en las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler al inicio del tratamiento (T0) en ambos grupos

Variable	Grupo estatinas	Grupo estatinas + inhibidor PCSK9	Valor p
	(n = 231) media ± DE	(n = 72) media ± DE	
Femoral común derecha	12.91 ± 6.92	18.10 ± 8.72	0.030*
Femoral común izquierda	13.52 ± 6.47	18.28 ± 8.94	0.012*
Femoral superficial derecha	22.97 ± 6.44	27.26 ± 8.39	0.863
Femoral superficial izquierda	23.81 ± 6.87	28.47 ± 8.93	0.703
Poplíteo derecha	29.87 ± 10.38	38.68 ± 10.38	0.506
Poplíteo izquierda	30.60 ± 9.35	37.43 ± 11.64	0.214
Tibial posterior derecha	35.63 ± 8.49	43.89 ± 12.06	0.774
Tibial posterior izquierda	35.69 ± 8.70	45.28 ± 13.12	0.038*
Tibial anterior derecha	40.64 ± 10.50	50.82 ± 13.58	0.006*
Tibial anterior izquierda	40.53 ± 10.88	51.53 ± 14.74	0.001*
Peronea derecha	34.26 ± 15.04	49.25 ± 18.51	< 0.0001*
Peronea izquierda	34.84 ± 14.85	50.06 ± 19.87	< 0.0001*

*Estadísticamente significativo.

DE: desviación estándar; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Tabla 2. Comparación del porcentaje de estenosis obtenido en las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler al término del tratamiento (T1) en ambos grupos

Variable	Grupo estatinas	Grupo estatinas + inhibidor PCSK9	Valor p
	(n = 231) media ± DE	(n = 72) media ± DE	
Femoral común derecha	11.35 ± 5.80	13.15 ± 6.48	0.030*
Femoral común izquierda	11.90 ± 5.65	14.11 ± 7.35	0.012*
Femoral superficial derecha	21.27 ± 6.02	21.40 ± 7.10	0.863
Femoral superficial izquierda	22.07 ± 6.27	22.43 ± 7.43	0.703
Poplíteo derecha	27.07 ± 6.27	28.42 ± 8.69	0.506
Poplíteo izquierda	28.49 ± 8.76	30.08 ± 9.40	0.214
Tibial posterior derecha	33.73 ± 7.83	35.29 ± 10.15	0.774
Tibial posterior izquierda	33.66 ± 7.73	37.38 ± 10.87	0.038*
Tibial anterior derecha	38.46 ± 9.42	42.26 ± 11.13	0.006*
Tibial anterior izquierda	38.37 ± 9.84	43.49 ± 11.70	0.001*
Peronea derecha	32.08 ± 13.49	41.15 ± 15.11	< 0.0001*
Peronea izquierda	32.58 ± 13.44	42.13 ± 16.34	< 0.0001*

*Estadísticamente significativo.

DE: desviación estándar; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

claudicación al inicio y al término de este. Hubo disminución de los valores (mg/dl) de c-LDL en los pacientes de ambos grupos, sin embargo, la disminución de los

valores (mg/dl) de c-LDL fue mayor en los pacientes del grupo de estatinas + iPCSK9 que en los pacientes del grupo de estatinas.

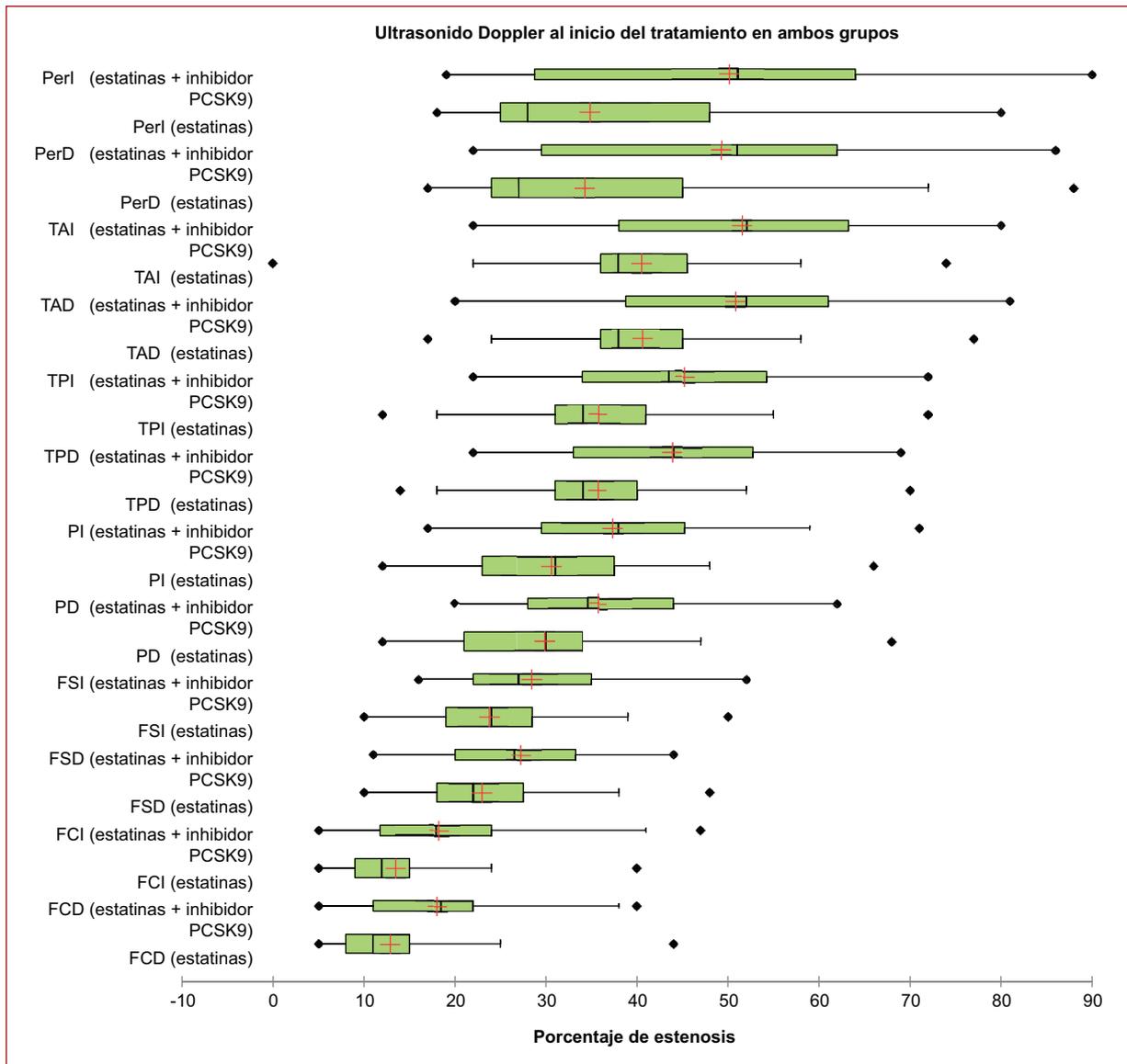


Figura 1. Comparación del porcentaje de estenosis obtenido en las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler al inicio del tratamiento (T0) en ambos grupos.

FCD: femoral común derecha; FCI: femoral común izquierda; FSD: femoral superficial derecha; FSI: femoral superficial izquierda; PD: poplítea derecha; PerD: peronea derecha; Perl: peronea izquierda; PI: poplítea izquierda; TAD: tibial anterior derecha; TAI: tibial anterior izquierda; TPD: tibial posterior derecha; TPI: tibial posterior izquierda.

El tratamiento con estatinas más el uso de iPCSK9 ha demostrado ser efectivo en la reducción del colesterol. La finalización de dos importantes ensayos clínicos sobre iPCSK9, FOURIER y ODYSSEY, ha marcado el inicio de una nueva era de fármacos hipolipemiantes, los iPCSK9 aumentan el número de LDLr, lo que conduce a una profunda reducción de las partículas LDL circulantes¹⁶. Al impedir la destrucción de los LDLr, los iPCSK9, como complemento del tratamiento con estatinas, pueden reducir los episodios cardiovasculares y

la mortalidad por todas las causas en pacientes con ECV. Basándose en la evidencia de los ensayos clínicos, las directrices de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) para el manejo de las dislipidemias incluyen ahora el uso de iPCSK9 en pacientes con ECV aterosclerótica de muy alto riesgo que no están alcanzando los objetivos de tratamiento con una dosis máxima tolerada de una estatina. Sin embargo, la relación costo-efectividad del tratamiento con iPCSK9 se

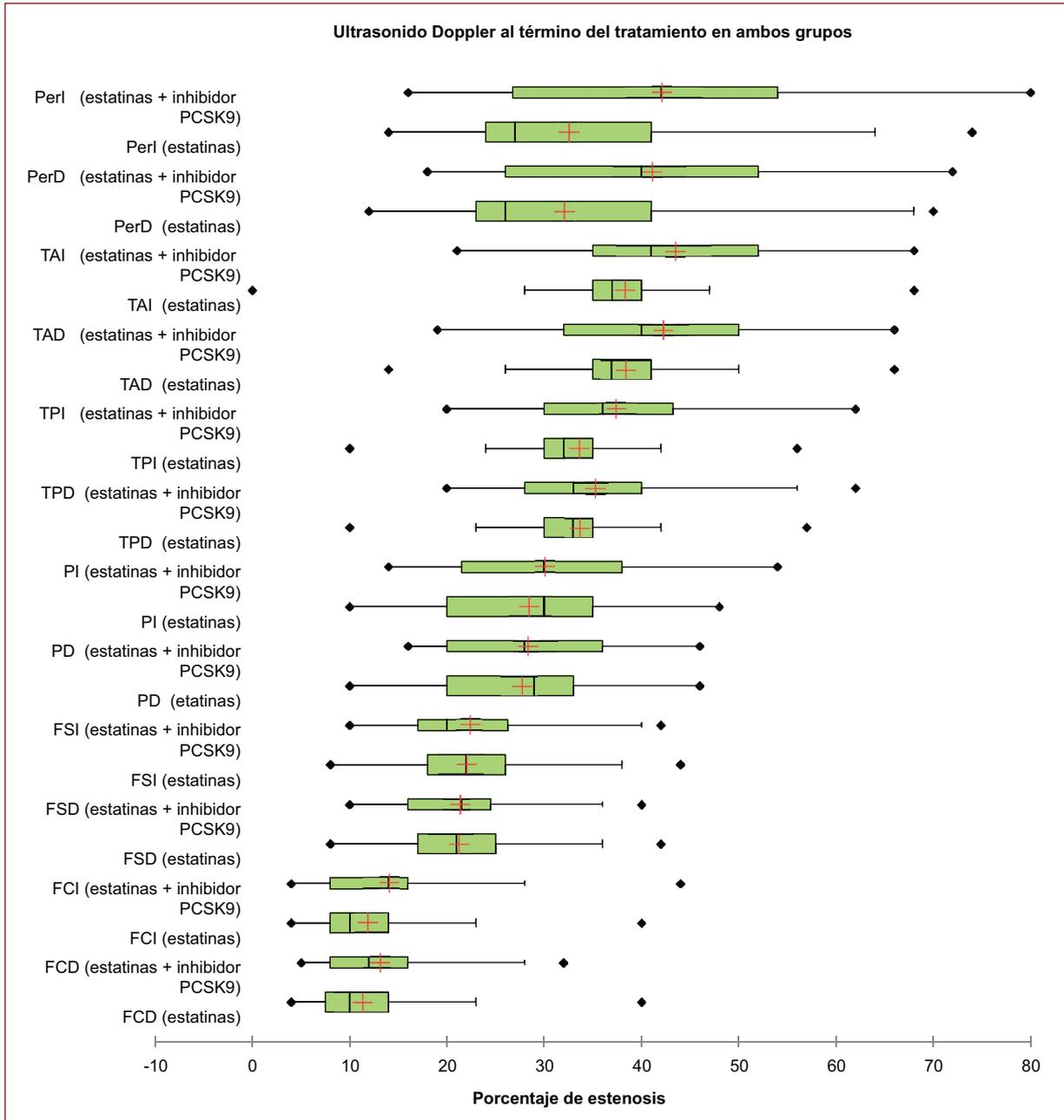


Figura 2. Comparación del porcentaje de estenosis obtenido en las mediciones realizadas con ultrasonido Doppler al término del tratamiento (T1) en ambos grupos.

FCD: femoral común derecha; FCI: femoral común izquierda; FSD: femoral superficial derecha; FSI: femoral superficial izquierda; PD: poplítea derecha; PerD: peronea derecha; Perl: peronea izquierda; PI: poplítea izquierda; TAD: tibial anterior derecha; TAI: tibial anterior izquierda; TPD: tibial posterior derecha; TPI: tibial posterior izquierda.

limita a la prevención secundaria en pacientes de alto riesgo¹⁷.

En un metaanálisis reciente de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron terapias contra PCSK9, en pacientes con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar heterocigota y se restringieron los análisis

a aquellos pacientes en los que se disponía de datos genotípicos, se encontraron los siguientes resultados: entre los casos de hipercolesterolemia familiar heterocigota monogénica (HeFH) (N = 1,347), la reducción del c-LDL desde el valor basal fue del 50.4% para alirocumab y evolocumab en comparación con el control.

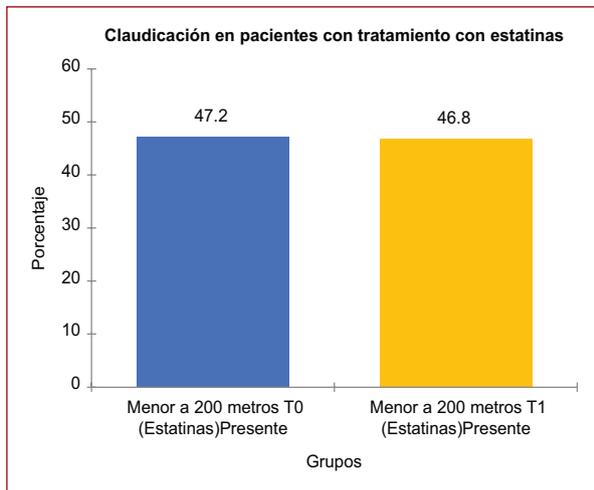


Figura 3. Comparación del porcentaje de claudicación menor a 200 metros en pacientes al inicio (T0) y término (T1) del tratamiento con estatinas.

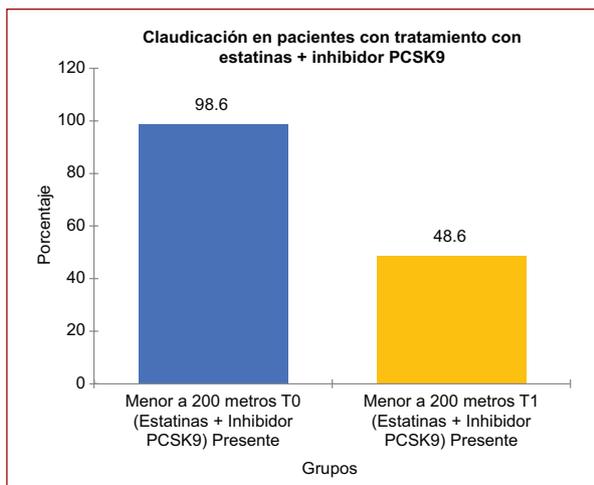


Figura 4. Comparación del porcentaje de claudicación menor a 200 metros en pacientes al inicio (T0) y término (T1) del tratamiento con estatinas + inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9).

Entre los pacientes con HeFH, el efecto reductor del c-LDL de los fármacos dirigidos a la PCSK9 no mostró heterogeneidad estadística entre las diferentes clases de fármacos ni entre las variantes genéticas. Barrios et al. presentaron el primer registro que analiza el perfil clínico de los pacientes tratados en España con evolocumab y la efectividad sobre el perfil lipídico y su seguridad en el «mundo real». Tuvieron un perfil lipídico basal: colesterol total 219.4 ± 52.2 mg/dl, c-LDL 144.0 ± 49.0 mg/dl, c-HDL 47.7 ± 13.0 mg/dl y TG 151.0 ± 76.2 mg/dl¹⁸.

En nuestro estudio también se encontró disminución del colesterol, habiéndose identificado un promedio de 150.44 mg/dl al inicio del tratamiento vs. 104.56 mg/dl al término del tratamiento en el grupo de estatinas + iPCSK9. Y de 133.33 mg/dl de colesterol al inicio del tratamiento vs. 96.61 mg/dl al término del tratamiento en el grupo de estatinas.

Estos resultados son consistentes con estudios previos que han demostrado la eficacia de la combinación de estatinas e iPCSK9 en la reducción del colesterol¹⁹. Otros estudios donde se evaluaron iPCSK9 y estatinas observaron la reducción significativa del colesterol total (30.9% a las 2 semanas y 39.3% a las 12 semanas; $p < 0.001$), c-LDL (44.4 y 57.6%, respectivamente; $p < 0.001$) y TG (14.8 y 5.2%; $p < 0.001$), sin modificar significativamente el c-HDL (6.7 y 2.0%; $p = 0.14$). Se evaluó la eficacia del iPCSK9 alirocumab en combinación con estatinas en la reducción del colesterol en pacientes con hipercolesterolemia. Los resultados del estudio mostraron que la combinación de alirocumab y estatinas redujo significativamente los niveles de c-LDL en comparación con el tratamiento con estatinas sola²⁰.

El tratamiento con estatinas reduce significativamente los niveles de LDL, así como la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular, además del tratamiento con estatinas, el uso de iPCSK9 también ha demostrado ser efectivo en la reducción del colesterol, por lo que el uso combinado de estatinas con iPCSK9 ha sido objeto de interés reciente en la literatura médica²¹.

En el presente estudio se observó una disminución significativa de estenosis arterial mediante ultrasonido Doppler arterial y la claudicación en extremidades inferiores, por lo que conocer la modificación de la placa aterosclerótica en pacientes con EAP tratados con esquema combinado de estatinas y evolocumab podría ayudar a complementar las medidas de prevención secundaria y ser una terapia profiláctica coadyuvante para las complicaciones microvasculares y macrovasculares de los pacientes con EAP, así como ECV.

Conclusiones

En la práctica clínica en el Hospital Central Militar, el evolocumab se asoció con reducciones de los niveles séricos del c-LDL del 39% tras 12 semanas de tratamiento, con una tasa de suspensión del tratamiento por efectos adversos muy baja y con un elevado cumplimiento terapéutico. Estos resultados son consistentes

con los obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados. Por lo que la reducción del c-LDL a objetivos bajos debería ser un enfoque central de la terapia preventiva en pacientes con EAP, ya que se observó una asociación en la disminución de los porcentajes de estenosis arterial mediante ultrasonido Doppler arterial, con mejoría clínica significativa en pacientes claudicantes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between hyperlipidemia, cardiovascular disease and stroke: A systematic review. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(6):e051121189015.

2. López-Miranda J, Pedro-Botet J. Dianas terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: de las estatinas a los inhibidores de PCSK9. Necesidades no cubiertas. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2021;33:46-52.
3. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, Hunink MM. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *American J Med.* 2012;125(2):198-208.
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-72.
5. Bea AM, Civeira F, Jarauta E, Lamiquiz-Moneo I, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, et al. Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(7):551-8.
6. Mazhar F, Haider N. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 enzyme inhibitors: An emerging new therapeutic option for the treatment of dyslipidemia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(4):190.
7. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):40-51.
8. Alonso R, Cuevas A. Indicaciones para el uso de los inhibidores de la PCSK9. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24:19-24.
9. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al.; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high-intensity statin therapy on LDL lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(18):1870-83.
10. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res.* 2018;122:1420-38.
11. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338-50.
12. Mostaza JM, Puras E, Blasco M, Lahoz C, Samaniego ML. Utilización de tratamientos cardiovasculares preventivos y consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con enfermedad arterial periférica. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(8):713-8.
13. García García Y, Díaz Batista A, Arpajón Peña Y, Estévez Perera A, Aldama Figueroa A, Conesa González AI, et al. Enfermedad arterial periférica asintomática en pacientes con factores de riesgo del síndrome metabólico. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2018;19(2):91-103.
14. Toth PP, Banach M. Statins: Then and now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23-31.
15. Barrios V, Escobar C, Arrarte V, Roldán C. Primer registro nacional de evolocumab en la práctica clínica en unidades de cardiología en España. Estudio RETOSS-CARDIO. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(6):513-5.
16. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: A Propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation.* 2021;143(11):1109-22.
17. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2017;17:10-5.
18. Silva M, Philadelpho B, Santos J, Souza V, Souza C, Santiago V, et al. IAF, QGF, and QDF peptides exhibit cholesterol-lowering activity through a statin-like HMG-CoA reductase regulation mechanism: In silico and in vitro approach. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11067.
19. Ginsberg HN, Farnier M, Robinson JG, Cannon CP, Sattar N, Bacchara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes mellitus: Pooled analyses from five placebo-controlled phase 3 studies. *Diabetes Ther.* 2018;9(3):131734.
20. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol.* 2020;878(December 2019):173114.
21. 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(10106):1962-71.