

## Original

## Perfil clínico de los pacientes tratados con evolocumab en unidades hospitalarias de nefrología en España (RETOSS-NEFRO)

Marian Goicoechea<sup>a,\*</sup>, Vicente Álvarez<sup>b</sup>, Alfonso Segarra<sup>c</sup>, Manuel Polaina<sup>d</sup>, Guillermo Martín-Reyes<sup>e,f</sup>, Nicolás Roberto Robles<sup>g</sup>, Verónica Escudero<sup>h</sup>, Cristhian Orellana<sup>i</sup>, Sergio Bea Granell<sup>j</sup>, Joaquín de Juan-Ribera<sup>k</sup>, Milagros Fernández Lucas<sup>l</sup>, Jose Maria Graña<sup>m</sup>, Javier Reque<sup>n</sup>, Rosa Sánchez Hernández<sup>o</sup>, Santiago Villamayor<sup>p</sup> y Jose Luis Górriz<sup>q</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Arnau de Vilanova, Lérida, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

<sup>e</sup> Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Regional Universitario, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>f</sup> Servicio de Nefrología, IBIMA, REDinREN (RD16/0009/0006), Málaga, España

<sup>g</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

<sup>h</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>i</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>j</sup> Servicio de Nefrología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>k</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Elda, Elda, Alicante, España

<sup>l</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>m</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

<sup>n</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Rey Don Jaime, Castellón, España

<sup>o</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario General de Villalba, Villalba, Madrid, España

<sup>p</sup> Departamento Médico, Amgen España, Barcelona, España

<sup>q</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2020

Aceptado el 13 de junio de 2021

On-line el 11 de agosto de 2021

#### Palabras clave:

Evolocumab

Hipercolesterolemia familiar

### RESUMEN

**Antecedentes y objetivo:** Describir las características clínicas de los pacientes tratados con evolocumab, las razones del inicio de la terapia y los efectos del tratamiento en la fase inicial de disponibilidad de evolocumab en las unidades de nefrología de España.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico que incluye los pacientes que iniciaron tratamiento con evolocumab (desde febrero de 2016 a agosto de 2018) en 15 unidades de nefrología en España. Se revisaron las características demográficas y clínicas de los pacientes, el tratamiento hipolipemiante y la evolución de los perfiles lipídicos entre 24 semanas antes y 12 ± 4 semanas después del inicio de evolocumab.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marian.goicoechea@gmail.com](mailto:marian.goicoechea@gmail.com) (M. Goicoechea).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.06.004>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Enfermedad cardiovascular  
ateroesclerótica  
c-LDL  
Unidades de nefrología

**Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes: 53,3% mujeres, edad media (DE) de 56,9 (12,8) años, el 45,0% con hipercolesterolemia familiar (HF) (5,0% homocigota y 40,0% heterocigota) y el 65,0% con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) previa. El filtrado glomerular estimado (FGe) medio fue de 62,6 (30,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (51,7% pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [ERC estadio > 2]), el 50,0% con proteinuria (> 300 mg/g) y el 10,0% con síndrome nefrótico. Otros factores de riesgo CV fueron: hipertensión (75,0%), diabetes mellitus (25,0%) y hábito tabáquico (21,7%). El 40,0% eran intolerantes a estatinas. Al inicio de evolocumab, el 41,7% tomaban estatinas de alta intensidad, el 18,3% estatinas de moderada intensidad y el 50,0% ezetimiba. Los niveles medios (DE) de c-LDL al inicio de evolocumab fueron de 179,7 (62,9) mg/dl (53,4% pacientes con c-LDL ≥ 160 mg/dl y 29,3% ≥ 190 mg/dl). Después de 12 semanas del tratamiento con evolocumab se observó una reducción de los niveles de c-LDL del 60,1%. A la semana 12, el 90,0% de los pacientes alcanzó niveles c-LDL < 100 mg/dl, 70,0% < 70 mg/dl y 55,0% < 55 mg/dl, mientras que el FGe medio y el uso de estatinas se mantuvieron estables.

**Conclusiones:** En las unidades de nefrología de España, evolocumab se ha prescrito principalmente en pacientes con HF, enfermedad renal crónica (ERC > 2) y prevención secundaria, con niveles de c-LDL muy por encima de los recomendados por las guías. Evolocumab utilizado en práctica clínica, redujo significativamente los niveles de c-LDL en todos los pacientes incluidos en el estudio.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Lipid profile of patients treated with evolocumab in Spanish hospital nephrology units (RETOSS NEFRO)

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Evolocumab  
Familiar hypercholesterolemia  
Atherosclerotic cardiovascular disease  
LDL-c  
Nephrology units

**Background and objective:** To describe the clinical characteristics, the reasons for initiating therapy and the effects of treatment in the initial phase of evolocumab availability in the Nephrology Units of Spain.

**Material and methods:** Retrospective, observational and multicentric study that included patients initiating treatment with evolocumab (from February 2016 to August 2018), in 15 Nephrology Units in Spain. The demographic and clinical characteristics of the patients, the lipid lowering treatment and the evolution of the lipid profiles between 24 weeks pre-initiation and 12 ± 4 weeks post-initiation of evolocumab were reviewed.

**Results:** Sixty patients were enrolled: 53.3% women; mean (SD) age, 56.9 (12.8) years, 45.0% with familial hypercholesterolemia (FH) (5.0% homozygous and 40.0% heterozygous) and 65.0% with atherosclerotic cardiovascular (CV) disease. The mean (SD) eGFR was 62.6 (30.0) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (51.7% of patients had eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [CKD stage > 2]), 50.0% had proteinuria (>300 mg/g) and 10.0% had nephrotic syndrome. Other CV risk factors were hypertension (75.0%), diabetes (25.0%), and smoking (21.7%). A 40.0% of patients were statin intolerant. At evolocumab initiation, 41.7% of patients were on a high-intensity statin, 18.3% on moderate intensity statin and 50.0% were receiving ezetimibe. Mean (SD) LDL-c at evolocumab initiation was 179.7 (62.9) mg/dL (53.4% of patients with LDL-c ≥ 160 mg/dL and 29.3% ≥ 190 mg/dL). After 12 weeks, evolocumab resulted in LDL-c reductions of 60.1%. At week 12, 90.0% of patients reached LDL-c levels < 100 mg/dL, 70.0% < 70 mg/dL, and 55.0% < 55 mg/dL, while mean eGFR levels and statin use were remained stable.

**Conclusion:** In Nephrology Units of Spain, evolocumab was predominantly prescribed in patients with FH, chronic renal disease (CRD > 2) and secondary prevention, with LDL-c levels above those recommended by the guidelines. Evolocumab used in clinical practice significantly reduced the LDL-c levels in all patients included in the study.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introducción

La prevalencia global de la enfermedad renal crónica (ERC) en España (según datos del estudio EPIRCE) en estadios 3-5 es del 3,3% en edades entre 40-64 años y del 21,4% en edades >64 años<sup>1</sup>. Dicha prevalencia es incluso mayor según datos de 2018, alcanzando a uno de cada 7 adultos<sup>2</sup>. Los resultados del estudio NEFRONA en pacientes con ERC muestran una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (CV), observándose una asociación significativa de estos factores con la progresión de la aterosclerosis: diabetes, dislipidemia, tabaquismo e hipertensión<sup>3</sup>. Varios estudios han evidenciado que los pacientes en fases iniciales de la ERC ya presentan una alta prevalencia de placas ateroscleróticas comparado con los individuos con función renal normal<sup>4,5</sup>. Además, Bermúdez-López et al.<sup>6</sup> mostraron que los pacientes no diabéticos con ERC presentan un perfil oculto de lipoproteínas pro-aterogénicas.

La enfermedad CV es la causa principal de morbimortalidad prematura en pacientes con ERC, incluso durante las primeras etapas de la ERC<sup>3,7-9</sup>. Los pacientes con ERC muestran una mayor incidencia de enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte cardíaca súbita<sup>10,11</sup>. Entre los factores de riesgo CV que presentan estos pacientes, la dislipidemia es un factor de progresión de la ERC, que incrementa la aterosclerosis y sus complicaciones<sup>8,9</sup>. Un adecuado control de la dislipidemia contribuye a disminuir la elevada morbimortalidad CV de estos pacientes<sup>12</sup>.

El tratamiento con estatinas ha demostrado ser efectivo en la mejora del pronóstico de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en la población general. Sin embargo, en los pacientes con ERC las evidencias son más escasas por los pocos ensayos clínicos realizados en este subgrupo poblacional. El análisis de datos retrospectivos de una cohorte de pacientes con ERC mostró que el tratamiento con estatinas enlentecía la progresión de la insuficiencia renal y reducía la mortalidad por todas las causas, pero solo en fases iniciales de ERC<sup>7</sup>. En los 2 estudios realizados en pacientes con ERC estadio 5 en diálisis (AURORA y 4D), no se encontró un beneficio del tratamiento con estatinas en la reducción de mortalidad cardiovascular. El estudio SHARP mostró beneficio del tratamiento con estatinas asociado a ezetimiba en pacientes con ERC avanzada no en diálisis<sup>13</sup>. Finalmente, los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados mostraron que las estatinas disminuyen la mortalidad y los eventos cardiovasculares en personas con estadios tempranos de la ERC<sup>14</sup>.

Por otra parte, en estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, se destaca el bajo porcentaje de pacientes con ERC que reciben estatinas y mantienen niveles de c-LDL adecuados según el riesgo CV y las recomendaciones de las guías. En el estudio MERENA, que incluyó pacientes con ERC estadios 3 y 4, solo el 34,8% de los pacientes presentaban niveles de c-LDL < 100 mg/dl según recomendaban las guías en el momento de la realización de este estudio y solo el 54,7% recibían estatinas. Ello plantea que el riesgo CV de los pacientes con ERC podría estar infravalorado y los objetivos propuestos en las

distintas guías clínicas no se consiguen con los tratamientos actuales disponibles<sup>15</sup>.

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano que se une selectivamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) incrementando los niveles hepáticos del receptor de lipoproteínas de baja densidad, lo que conduce a una disminución de los niveles séricos de c-LDL. En España, evolocumab está financiado por el Sistema Nacional de Salud desde el 1 de febrero de 2016 e indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota u homocigota o pacientes con eventos cardiovasculares previos que mantienen niveles de c-LDL  $\geq$  100 mg/dl.

En ensayos clínicos fase 2 y 3, se ha demostrado que evolocumab produce un descenso de los niveles de c-LDL en una media superior al 60%, independientemente del tratamiento hipolipemiente de base<sup>16-20</sup>. Asimismo, se ha observado que en pacientes diagnosticados de HF y en tratamiento crónico con LDL-aféresis, el tratamiento con evolocumab reduce los niveles de c-LDL más eficazmente que la LDL-aféresis<sup>21</sup>.

Las unidades hospitalarias de nefrología en España son responsables de la atención clínica de los pacientes con ERC, del tratamiento de sus complicaciones y del control de los factores de riesgo CV asociados prestando una especial atención a la dislipidemia.

El objetivo principal de este estudio sistemático de revisión de historias clínicas fue describir las características clínicas basales de los primeros pacientes tratados con evolocumab en unidades hospitalarias de nefrología en España. Como objetivos secundarios, se analizaron tanto el manejo terapéutico de estos pacientes con hiperlipidemia durante las primeras semanas del inicio del tratamiento con evolocumab, como las razones de inicio de esta herramienta terapéutica.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de revisión de historias clínicas de pacientes que recibieron evolocumab (140 mg/14 días) como parte del tratamiento clínico habitual de su dislipidemia en consultas de nefrología españolas. Se incluyeron pacientes con: edad  $\geq$  18 años que iniciaron tratamiento con evolocumab prescrito por un facultativo de una unidad de nefrología (con independencia del protocolo del estudio) entre el 1 de febrero 2016 y el 31 de agosto de 2018, que hubieran recibido al menos una dosis de evolocumab, que disponían como mínimo de una determinación de c-LDL y una determinación del filtrado glomerular estimado (FGe) dentro de las 24 semanas anteriores al inicio de evolocumab. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con un inhibidor de PCSK9 en las 24 semanas previas y/o habían participado en un estudio clínico durante el periodo de estudio, es decir, 24 semanas antes del inicio del tratamiento con evolocumab o hasta 12 semanas después de su inicio.

En el estudio participaron unidades de nefrología de 15 hospitales distribuidos en diferentes áreas geográficas en España.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de cada centro y todos los pacientes firmaron consentimiento

informado para la utilización de sus datos de forma anonimizada.

Se recogieron los datos clínicos durante las 24 semanas previa al inicio de tratamiento con evolocumab y hasta  $12 \pm 4$  semanas posteriores a su inicio. Se consideraron como valores basales los últimos parámetros analíticos medidos disponibles dentro de las 24 semanas previas al inicio del tratamiento con evolocumab.

Se recogieron los siguientes parámetros analíticos, siempre que estuvieran disponibles en la historia clínica: perfil lipídico (c-LDL, c-HDL, colesterol total, triglicéridos), FGe según MDRD basales y *Last Observation Carried Forward* (LOCF) post-basal.

LOCF post-basal se definió como el último valor disponible posterior al inicio de evolocumab. Dado que es un estudio observacional retrospectivo, no todos los pacientes disponían de analíticas tras el inicio de tratamiento con evolocumab en las  $12 + 4$  semanas posteriores a su inicio.

Se registraron las siguientes variables sociodemográficas y clínicas (al inicio del tratamiento con evolocumab): edad, sexo, situación laboral, peso, estatura, índice de masa corporal, antecedentes CV familiares (ECV, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, muerte debido a evento cardiovascular), antecedentes CV personales (insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, enfermedad arterioesclerótica carotídea, enfermedad arterial periférica, angina, infarto de miocardio), antecedentes personales de dislipidemia (HF, hiperlipidemia combinada familiar, otras hipercolesterolemias e hiperlipidemia mixta o combinada), diabetes mellitus, hipertensión, antecedentes de nefropatía diabética, ERC y tabaquismo.

Se analizó la consecución de objetivos terapéuticos marcados por las guías clínicas de manejo de hiperlipidemias ESC/EAS 2016<sup>22</sup> (como estaba descrito en el protocolo) y en un posterior análisis siguiendo las recientes guías ESC/EAS 2019<sup>23</sup>.

Asimismo, se registró el uso de otros tratamientos hipolipemiantes, la presencia de intolerancia a estatinas antes de iniciar el tratamiento con evolocumab y todos los tratamientos hipolipemiantes durante las 12 semanas posteriores. Se definió intolerancia a estatinas como: intolerancia a una primera estatina a la dosis máxima tolerada y a una segunda estatina a cualquier dosis con efecto adverso atribuido al fármaco y resuelto al retirarlo.

### Objetivos y variables del estudio

El objetivo principal fue describir las características clínicas basales (niveles basales de c-LDL y estimado de tasa de filtrado glomerular) de los primeros pacientes tratados con evolocumab en unidades hospitalarias de nefrología en España.

Como objetivos secundarios, se analizó, por un lado, otras características clínicas de los pacientes participantes en el estudio (incluyendo perfil lipídico, variables demográficas, historia clínica personal y familiar), y por otro, la descripción del manejo clínico tras iniciar tratamiento con evolocumab en dichas unidades. Además, se analizaron las razones clínicas de inicio de esta herramienta terapéutica.

Como objetivo exploratorio, se analizaron los circuitos de derivación de los pacientes.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis de estadística descriptiva para todas las variables. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar [DE], mínimo, cuartil del 25% [Q1], mediana, cuartil del 75% [Q3] y máximo para las variables no paramétricas). Para las variables cualitativas se utilizaron tablas de frecuencia y porcentajes sobre el total de respuestas evaluables. En todos los casos los intervalos de confianza aplicados fueron del 95% (IC 95%).

Se comparó (exploratoriamente) el descenso de c-LDL tras el tratamiento con evolocumab en los pacientes con y sin HF, con y sin síndrome nefrótico y con FGe  $\geq$  y  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante pruebas paramétricas si la muestra seguía una distribución normal (prueba t de Student) y pruebas no paramétricas en caso de que no seguir una distribución normal (test de Mann-Whitney).

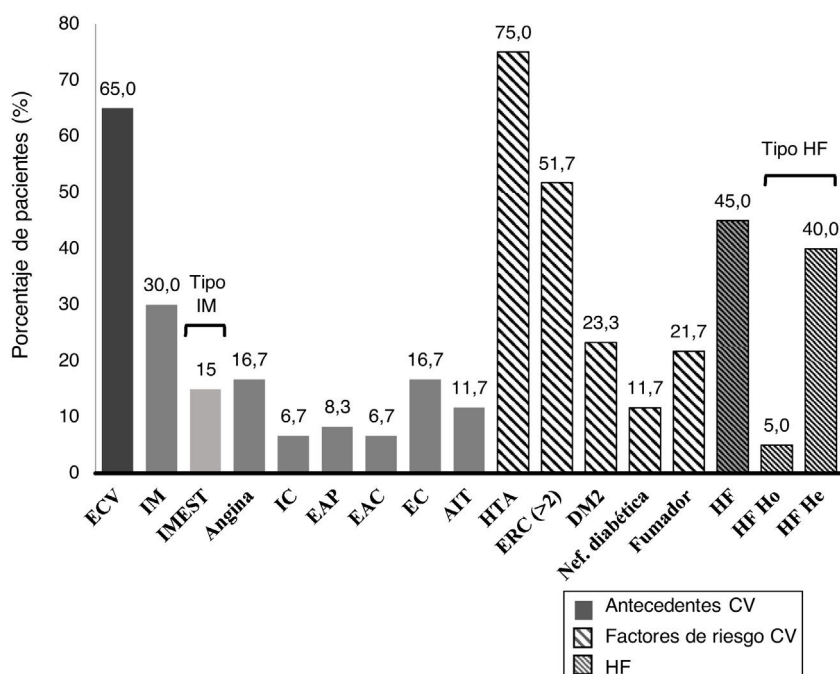
**Tabla 1 – Características sociodemográficas y clínicas basales**

Características	Pacientes evaluados (N = 60)
Edad (años), media (DE)	56,9 (12,8)
Sexo (mujer), n (%)	32 (53,3)
Peso (kg), media (DE)	76,6 (17,7)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	28,0 (4,7)
Situación laboral, n (%)	
Activo ocupado	27 (45,0)
Jubilado	14 (23,3)
Otros	19 (31,2)
Intolerancia a las estatinas, n (%)	24 (40,0)
HF, n (%)	27 (45,0)
Homocigótica	3 (5,0)
Heterocigótica	24 (40)
Pacientes en prevención secundaria, n (%)	39 (65,0)
Presencia de proteinuria, n (%)	30 (50,0)
Enfermedad renal crónica (estadio > 2)	31 (51,7)
Presencia de síndrome nefrótico, n (%)	6 (10,0)
c-LDL aféresis previo al tratamiento con evolocumab, n (%)	2 (3,3)
Diálisis peritoneal, n (%)	1 (1,7)
Perfil lipídico, media (DE)	
Colesterol total (mg/dl)	277,8 (85,6)
c-LDL (mg/dl)	186,0 (71,0)
c-HDL (mg/dl)	48,5 (14,7)
No c-HDL (mg/dl)	218,3 (79,2)
Triglicéridos <sup>a</sup> (mg/dl)	279,7 (425,4)

DE: desviación estándar; HF: hipercolesterolemia familiar; IMC: índice de masa corporal.

Dos pacientes presentaron aféresis, siendo los valores medios (DE) de 413,5 (71,4) mg/dl colesterol total; 370,5 (40,3) mg/dl c-LDL; 49,5 (6,4) mg/dl c-HDL; 347,0 (73,5) mg/dl no c-HDL y 82,0 (42,4) mg/dl triglicéridos.

<sup>a</sup> Triglicéridos, mediana (Q1, Q3): 165,0 (125,0, 258,0) mg/dl.



**Figura 1 – Antecedentes cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular**

**AIT:** accidente isquémico transitorio; **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EAC:** enfermedad arterioesclerótica carotídea; **EAP:** enfermedad arterial periférica; **EC:** enfermedad cerebrovascular; **ECV:** evento cardiovascular; **He:** heterocigota; **HF:** hipercolesterolemia familiar; **Ho:** homocigota; **HTA:** hipertensión arterial; **IC:** insuficiencia cardíaca; **IM:** infarto de miocardio; **IMEST:** infarto de miocardio con elevación del segmento ST; **Nef:** nefropatía.

Se consideró un nivel de significación estadística a valores inferiores a 0,05.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SAS® System para Windows versión 9.4.

## Resultados

### Características basales

Un total de 60 pacientes con una edad media de 56,9 (12,8) años fueron incluidos en el estudio. Las características socio-demográficas y clínicas basales se muestran en la [tabla 1](#).

Del total de los pacientes incluidos en el estudio, el 45,0% estaban diagnosticados de HF (3 de ellos con HF homocigota), más de la mitad (51,7%) presentaban ERC con estadio > 2, y un 40,0% eran intolerantes a las estatinas (principalmente a atorvastatina [70,8%] seguido de pitavastatina [33,3%] y simvastatina [25,0%]), con una mediana [Q1-Q3] de tiempo desde la detección de la intolerancia de 1,3 [0,8-5,0] años. El 65,0% de los pacientes tenían antecedentes de ECVA establecida. Los antecedentes personales y los factores de riesgo CV basales se muestran en la [figura 1](#).

### Perfil lipídico y función renal basal

El valor medio (DE) de c-LDL antes de iniciar el tratamiento con evolocumab fue de 179,7 (62,9) mg/dl ([tabla 1](#)). Un 29,3% de pacientes presentaron niveles  $\geq 130$  y  $< 160$  mg/dl, el 24,1% entre  $\geq 160$  y  $< 190$  mg/dl y el 29,3% de pacientes con niveles

$\geq 190$  mg/dl ([fig. 2A](#)). Entre los pacientes en prevención primaria, el 80% tenían c-LDL  $\geq 160$  mg/dl, mientras que entre los pacientes en prevención secundaria el 60,6% presentaban unos niveles basales  $< 160$  mg/dl ([fig. 2B](#)).

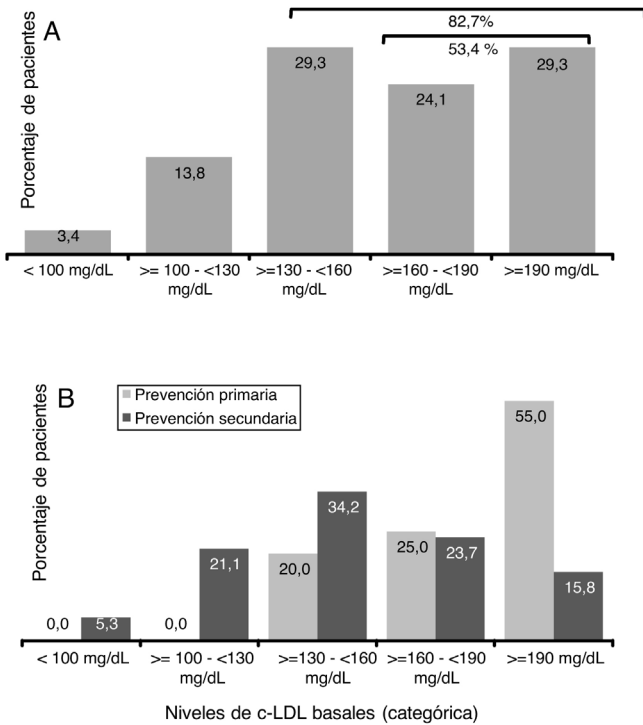
El valor medio (DE) del FGe antes de iniciar el tratamiento con evolocumab fue de 62,6 (30,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con una mediana (Q1-Q3) de 60,1 (38,9-89,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Uso de tratamientos hipolipemiantes

Basalmente, el 41,7% de los pacientes tomaban estatinas de alta intensidad, el 50,0% ezetimiba y el 38,2% tomaban ambos. La mediana (Q1-Q3) de duración del tratamiento previo al inicio con evolocumab fue de 19,1 (7,2-42,9) meses para las estatinas de alta intensidad y de 10,2 (3,2-31,1) meses en el caso de ezetimiba. La [figura 3](#) muestra el porcentaje de pacientes tratados con ezetimiba y/o estatinas (según la intensidad del tratamiento) en la población total y en la población con y sin intolerancia a las estatinas, antes de iniciar el tratamiento con evolocumab.

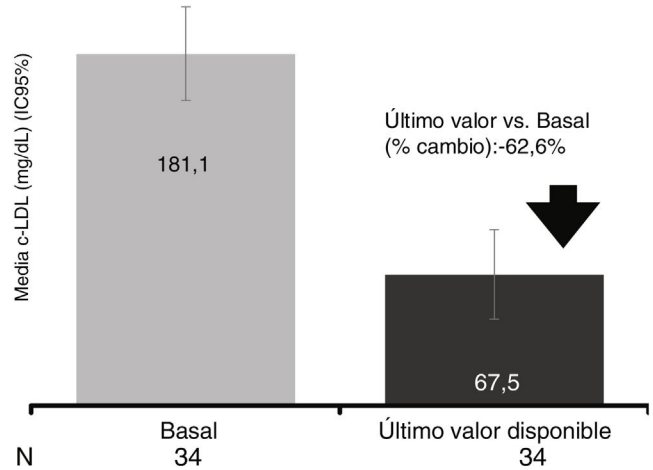
En lo referente a las razones clínicas por las que se indicó el tratamiento con evolocumab son las que marca su informe de posicionamiento terapéutico (IPT<sup>24</sup>), siendo mayoritariamente indicado en un 65% por presencia de enfermedad CV prevalente y en un 45% de los casos por existencia de hipercolesterolemia familiar, principalmente heterocigótica.

El tratamiento hipolipemiente oral (tanto estatinas como ezetimiba) se mantuvo estable en la mayoría de los pacientes a lo largo del periodo de estudio. En lo referente al



**Figura 2 – Niveles basales de c-LDL previos al inicio del tratamiento con evolocumab\***  
\*Dos pacientes con aféresis de c-LDL fueron excluidos en este análisis (N = 58).

tratamiento con evolocumab, únicamente un paciente discontinuó el tratamiento durante las 12 semanas posteriores al inicio con evolocumab por traslado de residencia a otra comunidad autónoma.



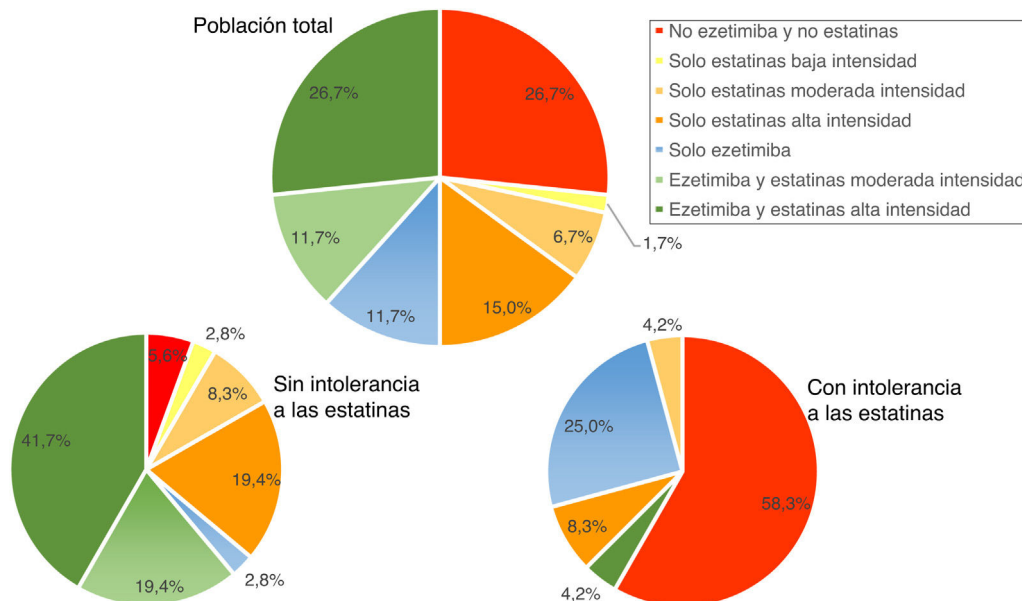
**Figura 4 – Evolución de los niveles de c-LDL (último valor disponible)\***  
\*Dos pacientes con aféresis de c-LDL fueron excluidos en este análisis.  
La mediana (Q1-Q3) del tiempo de seguimiento fue de 13,6 (9,7-16,4) semanas.

**Evolución del perfil lipídico tras inicio de evolocumab**

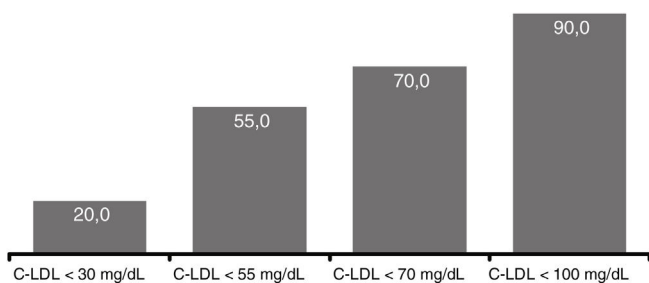
El tratamiento con evolocumab disminuyó un 60,1% los niveles de c-LDL a las 12 semanas alcanzando unos valores medios de 72,7 mg/dl.

En los 34 pacientes que tenían al menos una observación posterior al inicio del tratamiento con evolocumab (LOCF), se observó una reducción media del 62,6%, alcanzando un valor medio de 67,5 mg/dl (reducción del 62,6% tras una mediana de seguimiento 13,6 semanas) (fig. 4).

A las 12 semanas, el 20,0% de los pacientes alcanzaron niveles c-LDL < 30 mg/dl, el 55,0% niveles < 55 mg/dl, el 70,0%



**Figura 3 – Porcentaje de pacientes tratados con ezetimiba y/o estatinas (según intensidad del tratamiento), en la población total y en la población con y sin intolerancia a las estatinas, antes de iniciar el tratamiento con evolocumab.**



**Figura 5 – Porcentaje de pacientes según niveles de c-LDL a las 12 semanas del tratamiento con evolocumab\***

\*Se incluyeron los pacientes (N = 20) que disponían de c-LDL a la semana 12 y no estaban recibiendo aféresis.

niveles <70 mg/dl y el 90,0% niveles <100 mg/dl) (fig. 5). No hubo diferencias significativas cuando se comparó la eficacia del evolocumab en prevención primaria/secundaria, en diferentes estadios de ERC ( $>2/\leq 2$ ) o en presencia/ausencia de proteinuria.

El tratamiento con evolocumab no mostró cambios significativos en los niveles de c-HDL y triglicéridos. Los datos basales de c-HDL fueron de 48,5 (14,7) mg/dl (n=59) y de 53,1 (16,1) mg/dl (n=21 pacientes con datos disponibles) a las 12 semanas (incremento del 10,5%; p=0,436). Asimismo, los niveles basales de triglicéridos fueron de 279,7 (425,4) mg/dl (n=57) mostrando una disminución a las 12 semanas de 150,6 (94,3) mg/dl (descenso del 22,3%; p=0,249). En el periodo de seguimiento el FGe permaneció estable. No hubo modificación del FGe en pacientes que presentaban medidas basales, y último valor disponible (n=41) (62,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 60,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente).

De manera exploratoria se analizaron los valores medios de c-LDL según presencia o ausencia de HF, síndrome nefrótico o ERC, los cuales se muestran en la tabla 2. La reducción media de los niveles de c-LDL en pacientes sin HF fue significativamente mayor que en los pacientes con HF (46,7 vs. 73,6%; p=0,005), mientras que no se observaron diferencias significativas según presencia/ausencia de síndrome nefrótico (58,9 vs. 69,8%; p=0,857) o ERC (62,6 vs. 68,8%; p=0,334).

A las 12 semanas del tratamiento con evolocumab, un 33,0% (n=6) de los pacientes que presentaban ERC estadio 3 (FGe 30-59 ml/min) alcanzaron el nivel objetivo c-LDL <70 mg/dl (definidos por las guías ESC/EAS 2019<sup>23</sup>) y el

100,0% de los pacientes de los que se disponía del dato analítico (n=2) con ERC estadio 4 (FGe <30 ml/min) alcanzaron niveles de c-LDL <55 mg/dl.

#### Circuitos de derivación

Con relación al manejo de la hiperlipidemia, la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio estaban siendo ya controlados en unidades de nefrología (53,3%), el 11,7% fueron detectados por atención primaria, el 3,3% por medicina interna, cardiología y endocrinología, respectivamente, y en un 6,7% por otras unidades hospitalarias. En un 18,3% de los casos no se disponía de los datos.

#### Discusión

En el presente estudio se describen las características clínicas y el manejo terapéutico de los pacientes con hiperlipidemia seguidos en las unidades hospitalarias de nefrología en España que iniciaron tratamiento con evolocumab durante los 2 primeros años y medio tras su inclusión en la guía farmacológica. Los principales hallazgos de este análisis son los siguientes: 1) los pacientes nefrológicos a quienes se indica tratamiento con evolocumab parten de unos niveles de c-LDL muy elevados, muy por encima de los objetivos terapéuticos que nos indican las guías actuales, 2) las indicaciones para el inicio de tratamiento con evolocumab fueron en un 45% de los casos la HF, mayoritariamente heterocigótica, y en un 65% la prevención secundaria de enfermedad CV y 3) el tratamiento con evolocumab redujo los niveles de c-LDL en un 60%, de manera similar a lo observado en el programa de desarrollo clínico.

En relación con los niveles medios de c-LDL al inicio de tratamiento con evolocumab (180 mg/dl), estaban muy por encima a los recomendados en el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de evolocumab (100 mg/dl)<sup>24</sup>, lo que sugiere que en estos primeros pacientes tratados con evolocumab, las opciones terapéuticas previas habrían fracasado para alcanzar objetivos de c-LDL. La prescripción de iPCSK9 en España está aprobada en pacientes con HF o prevención secundaria, por lo que por ahora no es una herramienta terapéutica disponible para lograr el «target» que nos recomiendan las guías en pacientes con ERC en prevención primaria. No obstante, debe tenerse en cuenta que al ser los primeros pacientes tratados con evolocumab, había un porcentaje más elevado de

**Tabla 2 – Valores de c-LDL según la presencia o ausencia de hipercolesterolemia familiar, síndrome nefrótico o enfermedad renal crónica**

Media (DE), mg/dl	Hipercolesterolemia familiar		Síndrome nefrótico		ERC estadio >2 <sup>a</sup>	
	Presencia n = 14	Ausencia <sup>b</sup> n = 20	Presencia n = 5	Ausencia n = 22	Presencia n = 16	Ausencia n = 18
c-LDL basal	172,5 (48,6)	187,1 (81,4)	290,6 (101,4)	166,3 (42,8)	190,8 (64,3)	172,2 (74,0)
c-LDL LOCF	95,2 (91,3)	48,1 (30,6)	69,0 (77,2)	86,8 (45,9)	87,5 (89,1)	49,7 (27,7)

<sup>a</sup> Enfermedad renal crónica con estadio >2.

<sup>b</sup> Tres pacientes presentaban síndrome nefrótico con c-LDL basales de: 165, 387 y 400 mg/dl.

LOCF: último valor disponible de c-LDL después del inicio del tratamiento con evolocumab

Porcentaje de cambio (presencia vs. ausencia) en: hipercolesterolemia familiar (-46,7 vs. -73,6%; p=0,005); síndrome nefrótico (-58,9 vs. -69,8%; p=0,857) y enfermedad renal crónica (-62,6 vs. -68,8%; p=0,334).

pacientes con HF (45%), de lo que sería esperable en la práctica clínica diaria de una unidad de nefrología. A pesar de los niveles elevados de c-LDL al inicio del tratamiento con evolocumab (más del 80% de los pacientes presentaba niveles > 130 mg/dl), estos descendieron de manera abrupta tras el tratamiento. Además, de forma exploratoria por el interés de ciertas subpoblaciones seguidas por los servicios de nefrología, como son los pacientes con síndrome nefrótico caracterizados por presentar niveles altos de c-LDL<sup>25</sup> y con necesidad de reducciones intensas de colesterol, se analizó esta subpoblación observándose una reducción significativa de los niveles de c-LDL del 70% a las 12 semanas. Teniendo en cuenta los nuevos objetivos definidos en las guías ESC/EAS 2019<sup>23</sup> y a pesar del alto nivel de c-LDL de estos primeros pacientes que iniciaron tratamiento con evolocumab, 3 de cada 10 pacientes con ERC estadio 3 alcanzaron los objetivos terapéuticos (definidos como niveles de c-LDL < 70 mg/dl). En el caso de los pacientes con ERC estadio 4 los 2 únicos pacientes de los que se disponía de datos analíticos también alcanzaron el objetivo terapéutico marcado por las guías (definidos como niveles de c-LDL < 55 mg/dl).

Otro hecho a destacar es que, aunque el 40% de los pacientes tenían intolerancia a estatinas, estando recibiendo ezetimiba un 50%, había un elevado porcentaje de pacientes que no estaban recibiendo estatinas de alta potencia (58%). Este hecho puede ser debido a la recomendación de las guías KDIGO sobre lípidos<sup>26</sup> del 2012, basadas en los estudios AURORA y 4D<sup>27,28</sup>. En ellas, la dosis recomendada de estatinas en pacientes con ERC era de 20 mg de atorvastatina o 10 mg de rosuvastatina. Sin embargo, hay estudios publicados en los que pacientes con ERC y enfermedad CV previa se benefician de altas dosis de estatinas sin tener efectos secundarios adversos<sup>29</sup>. Así, estatinas que tienen una eliminación renal pequeña como atorvastatina y pitavastatina (con eliminación renal < 5%)<sup>30</sup> pueden ser administradas en pacientes con ERC en dosis similares a la población general.

En España se han realizado estudios similares de los primeros pacientes tratados con evolocumab en práctica clínica en unidades de cardiología y en unidades de lípidos/medicina interna<sup>31,32</sup>. Los resultados son comparables con los del presente estudio con reducciones de los niveles de c-LDL a las 12 semanas del tratamiento de un 58 y 56%, respectivamente<sup>0,26</sup>. Al tratarse de los primeros pacientes en recibir el tratamiento con evolocumab, al igual que sucede en los pacientes de este estudio, presentaban niveles altos de c-LDL y elevado riesgo cardiovascular, lo que evidencia que el tratamiento con evolocumab permite alcanzar los objetivos terapéuticos en pacientes de alto riesgo.

La interpretación de los resultados, y más aún la generalización de los mismos, debe realizarse de manera cautelosa debido a que el estudio presenta algunas limitaciones inherentes al diseño del mismo. En primer lugar, es un estudio retrospectivo y multicéntrico, cuyo principal objetivo fue describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento con evolocumab en pacientes atendidos en unidades hospitalarias de nefrología. Por lo tanto, carecemos de datos analíticos de seguimiento en la totalidad de la muestra, debido principalmente a la gran heterogeneidad que existe en la práctica clínica habitual de las diferentes unidades participantes. En

segundo lugar, el tiempo de observación de 12 semanas no permite valorar el impacto de la terapia a más largo plazo. Asimismo, este estudio tiene un tamaño muestral pequeño, que además incluye los primeros pacientes que recibieron evolocumab en unidades hospitalarias de nefrología en España. Dichos pacientes, no disponían de un tratamiento alternativo eficaz, aunque probablemente no representan el perfil de paciente característico de las unidades de Nefrología por existir una alta prevalencia de HF y de pacientes intolerantes a las estatinas.

La principal fortaleza de este estudio es ser un estudio de ámbito nacional que describe el perfil clínico y el manejo terapéutico de los primeros pacientes con hiperlipidemia tratados con evolocumab, lo que proporciona una información de interés sobre el beneficio clínico de este fármaco en pacientes nefrológicos. El amplio espectro de indicaciones ha permitido observar que el fármaco es eficaz en diferentes estadios de ERC y, aunque el número de pacientes con ERC estadio 3 y 4 fue pequeño (n=8), se observó una reducción similar de las cifras de c-LDL en estos pacientes con respecto los pacientes con menor grado de ERC. Otro aspecto muy relevante fue la eficacia demostrada en pacientes con síndrome nefrótico, ya que en algunos de estos pacientes el control de las alteraciones lipídicas es muy difícil con la terapia estándar.

Estos resultados sugieren que la utilización de inhibidores de PCSK9 como terapia añadida a las estatinas, podría permitir una reducción adicional de c-LDL en pacientes con ERC con y sin síndrome nefrótico, permitiendo alcanzar los objetivos terapéuticos que nos señalan las actuales guías. La utilización de objetivos terapéuticos de reducción de los niveles de c-LDL basados en el riesgo CV basal de los pacientes y objetivo de c-LDL final debe ser la estrategia para plantear un tratamiento con estatinas de alta potencia, con o sin ezetimiba e inhibidores de PCSK9.

### Puntos destacados

- Los primeros pacientes a los que iniciaron tratamiento con evolocumab atendidos en los servicios de Nefrología parten de unos niveles de c-LDL muy elevados, muy por encima de los objetivos terapéuticos que nos indican las guías actuales,
- El tratamiento con evolocumab redujo los niveles de c-LDL en un 60%,
- La mayoría de los pacientes tratados con evolocumab alcanzaron los objetivos c-LDL según las Guías EAS/ESC 2016 y 2019.

### Financiación

La realización del presente estudio ha sido financiada por Amgen mediante una subvención sin restricciones.



## Conflicto de intereses

M. Goicoechea ha recibido honorarios por conferencias de Amgen y como coordinadora del estudio RETOSS NEFRO; G. Martín-Reyes ha recibido honorarios por conferencias y bolsas de viaje para asistencia a congresos y reuniones educativas por parte de Amgen; S. Bea declara haber impartido ponencias para Boehringer, Lilly, Novonordisk, Astra, Esteve; J. de Juan-Ribera ha recibido bolsas de viaje para asistencia a congresos y reuniones educativas por parte de Amgen; J.L. Górriz ha recibido honorarios por conferencias de Amgen; S. Villamayor es empleado de Amgen; el resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

El departamento médico de Amgen diseñó el estudio en colaboración con la coordinadora nacional del mismo y los investigadores principales de cada centro (Comité científico).

El manuscrito ha sido elaborado por Montse Sabaté de TFS SL y revisado por el coordinador científico del estudio y validado por el comité científico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78–86, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732>.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38:606–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.04.004>.
- Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:287–96, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01240215>.
- Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1938–66, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312705>.
- Bermúdez-López M, Arroyo D, Betriu À, Masana L, Fernández E, Valdivielso JM. New perspectives on CKD-induced dyslipidemia. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21:967–76, <http://dx.doi.org/10.1080/14728222.2017.1369961>.
- Bermudez-Lopez M, Forne C, Amigo N, Bozic M, Arroyo D, Bretones T, et al. An in-depth analysis shows a hidden atherogenic lipoprotein profile in non-diabetic chronic kidney disease patients. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23:619–30, <http://dx.doi.org/10.1080/14728222.2019.1620206>.
- Cho EY, Myoung C, Park H-S, Kim AJ, Ro H, Chang JH, et al. Efficacy of Statin Treatment in Early-Stage Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2017;12, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170017>, e0170017.
- Bajaj A, Damrauer SM, Anderson AH, Xie D, Budoff MJ, Go AS, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Myocardial Infarction and Death in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1971–8, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309920>.
- Lamprea-Montealegre JA, Sharrett AR, Matsushita K, Selvin E, Szklo M, Astor BC. Chronic kidney disease, lipids and apolipoproteins, and coronary heart disease: The ARIC study. *Atherosclerosis*. 2014;234:42–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.006>.
- Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and Sudden Cardiac Death: Epidemiology, Mechanisms, and Therapeutic Approaches. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012;23:1929–39, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012010037>.
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572–86, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.223>.
- Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:22–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.07.004>.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3).
- Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:263–75, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007>.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: The MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2011;12:53, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-12-53>.
- Sabatine M, Giugliano R, Wiviott S, Raal F, Blom D, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>.
- Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott S, Murphy S, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Busuioc RM, Covic A, Kanbay M, Banach M, Burlacu A, Mircescu G. Protein convertase subtilisin/kexin type 9 biology in nephrotic syndrome: implications for use as therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1663–74, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz108>.
- Jatem E, Lima J, Montoro B, Torres-Bondia F, Segarra A. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors in Hypercholesterolemia Associated With Refractory Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2021;6:101–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.046>.
- Quiroga B, Ramos PM, Chiva VÁ. Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nephrol Engl Ed*. 2020;40:499–505, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.004>.
- Torres E, Goicoechea M, Hernández A, Rodríguez Ferrero ML, García A, Macías N, et al. Efficacy of Evolocumab vs low-density lipoprotein cholesterol apheresis in patients with familial hypercholesterolemia and high cardiovascular risk (EVOLAFER01). *J Clin Apheresis*. 2020;35:9–17, <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21752>.
- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias | European Heart Journal | Oxford Academic. Accessed April 19, 2019. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>.

23. Mach F, Baigent CL, 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Published Octubre, 2020 [consultado 19 Feb 2020] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
25. Grundy SM, Vega GL. Rationale and management of hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Am J Med*. 1989;87:3N-11N.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. DOI 10.1038/kisup.2012.76.
27. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
28. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043545>.
29. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1448-54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.072>.
30. Díaz Rodríguez Á, Serrano Cumplido A, Fierro González D, Rodríguez Arroyo LA, García-Norro Herreros F-J, de Abajo Olea S, et al. Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 2012;24:30-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2011.10.005>.
31. Masana L, López Miranda J, Civeira F, Reinares L, Guijarro C, Plana N, et al. Perfil clínico de los pacientes tratados con evolocumab en unidades de lípidos/medicina interna en España. Estudio observacional (RETOSS-IMU). *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32:183-92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.02.003>.
32. 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;73:513-515. DOI 10.1016/j.recesp.2019.11.014.