

Evidencia actual sobre la eficacia hipolipemiente y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9: revisión sistemática y metaanálisis

Current Evidence on the Lipid-lowering Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitors: a Systematic Review and Meta-analysis

WALTER MASSON¹, MTSAC, , MARTÍN LOBO²⁻³, MTSAC, GUSTAVO GIUNTA³, MTSAC, LEANDRO BARBAGELATA¹, MTSAC , JUAN P NOGUEIRA⁴

RESUMEN

Introducción: La inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) constituye una estrategia terapéutica bien establecida para reducir de manera significativa los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). En los últimos años han surgido nuevos inhibidores de PCSK9 de administración oral, que aportan evidencia emergente sobre su eficacia hipolipemiente y su perfil de seguridad.

Objetivo: Actualizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9

Métodos: Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron inhibidores orales de PCSK9 versus placebo u otras drogas hipolipemiantes. Se analizaron los cambios porcentuales de los parámetros lipídicos y la aparición de eventos adversos. Los estudios que no pudieron incluirse en el análisis cuantitativo se describieron de forma cualitativa.

Resultados: Se incluyeron diez ensayos clínicos aleatorizados en el análisis cualitativo, de los cuales seis cumplieron los criterios para ser incorporados en el metaanálisis. Se identificaron cinco inhibidores orales de PCSK9. Tres de ellos (enlicotide, laroprovstat y NNC0385-0434) aportaron datos para el análisis cuantitativo, mientras que los otros dos (DC371739 y CVI-LM001) fueron evaluados de forma descriptiva. En comparación con placebo, los inhibidores orales de PCSK9 se asociaron con reducciones significativas del C-LDL [diferencia de medias (DM) -57,83 %; intervalo de confianza (IC) 95 % -60,48 % a -5,18 %; $I^2 = 23$ %] y de la apolipoproteína B (DM -49,02 %; IC 95 % -53,61 % a -44,42 %; $I^2 = 76,3$ %). Asimismo, se observaron descensos en el colesterol no-HDL (DM -53,48 %; IC 95 % -57,61 % a -49,36; $I^2 = 56,5$ %), en los triglicéridos (DM -15,44 %; IC 95 % -15,96 % a -14,92 %; $I^2 = 0,0$ %) y en la lipoproteína(a) (DM -24,86 %; IC 95 % -29,50 % a -20,21; $I^2 = 99,2$ %). No se evidenciaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los inhibidores orales de PCSK9 y placebo en los estudios incluidos.

Conclusión: Los inhibidores orales de PCSK9 parecen ofrecer una eficacia hipolipemiente comparable a la alcanzada con las terapias actualmente aprobadas de administración subcutánea, sin evidenciar señales relevantes de seguridad.

Palabras clave: Inhibidores orales de PCSK9 - Colesterol LDL - Seguridad - Metaanálisis

ABSTRACT

Background: Inhibition of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a well-established therapeutic strategy for significantly reducing low-density lipoprotein (cholesterol LDL-C) levels. In recent years, new oral PCSK9 inhibitors have been developed, providing emerging evidence regarding their lipid-lowering efficacy and safety profile.

Objective: The aim of this study was to update the available evidence on the efficacy and safety of oral PCSK9 inhibitors

Methods: A systematic review and meta-analysis was conducted following the PRISMA statement guidelines. Randomized clinical trials evaluating oral PCSK9 inhibitors versus placebo or other lipid-lowering drugs were included. Percent changes in lipid parameters and the occurrence of adverse events were analyzed. Studies that could not be included in the quantitative analysis were described qualitatively.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:302-313. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21026>

Recibido: 27/05/2026 - Aceptado: 01/07/2026

Dirección para correspondencia: Walter Masson. Correo electrónico: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Dirección General de Educación del Ejército Argentino, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Cardiología, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina.

Results: Ten randomized clinical trials were included in the qualitative analysis, of which six met the criteria for inclusion in the meta-analysis. Five oral PCSK9 inhibitors were identified. Three of them (enlicitide, laroprovstat and NNC0385-0434) provided data for the quantitative analysis, while the other two (DC371739 and CVI-LM001) were evaluated descriptively. Compared with placebo, oral PCSK9 inhibitors were associated with significant reductions in LDL-C [mean difference (MD) -57.83%; 95% confidence interval (CI) -60.48% to -5.18%; $I^2 = 23\%$] and apolipoprotein B (MD -49.02%; 95% CI -53.61 to -44.42%; $I^2 = 76.3\%$). Similarly, decreases were observed in non-HDL cholesterol (MD -53.48%; 95% CI -57.61% to -49.36%; $I^2 = 56.5\%$), triglycerides (MD -15.44%; 95% CI -15.96% to -14.92%; $I^2 = 0.0\%$) and lipoprotein(a) (MD -24.86%; 95% CI -29.50% to -20.21%; $I^2 = 99.2\%$). No significant differences in the incidence of adverse events were observed between oral PCSK9 inhibitors and placebo in the included studies.

Conclusion: Oral PCSK9 inhibitors appear to offer lipid-lowering efficacy comparable to that achieved with currently approved subcutaneous therapies, without any relevant safety concerns.

Key words: oral PCSK9 inhibitors - LDL cholesterol - Safety - Meta-analysis.

INTRODUCCIÓN

Las concentraciones elevadas de lipoproteínas con potencial aterogénico se asocian de forma consistente tanto con la aparición inicial como con la recurrencia de eventos cardiovasculares. (1) La evidencia clínica y genética disponible, robusta y reproducible, ha establecido de manera concluyente al colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) como un factor causal en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (2)

De acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes, el manejo inicial de las dislipidemias en pacientes con alto riesgo cardiovascular se fundamenta en el uso de estatinas a la máxima dosis tolerada. (3-5) Cuando, a pesar de esta intervención, los valores de C-LDL no alcanzan las metas terapéuticas –particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con formas graves de hipercolesterolemia–, se aconseja intensificar el tratamiento mediante la adición de otros agentes hipolipemiantes, entre los que se incluyen el ezetimibe, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y el ácido bempedoico.

La inhibición farmacológica de la PCSK9 se ha consolidado como una estrategia eficaz para lograr reducciones sustanciales del C-LDL y disminuir el riesgo cardiovascular. La administración subcutánea de anticuerpos monoclonales, como evolocumab y alirocumab, con esquemas quincenales o mensuales, ha demostrado reducciones cercanas al 60 % en los niveles de C-LDL, junto con una disminución significativa de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo bajo tratamiento con estatinas. (6,7) De manera similar, el ARN pequeño de interferencia, inclisiran, permite reducciones sostenidas del C-LDL de aproximadamente un 50 %, mediante un esquema que incluye una dosis inicial, una segunda aplicación a los 3 meses y posteriores dosis de mantenimiento cada 6 meses. (8,9) Asimismo, la evaluación de la seguridad de estos fármacos (anticuerpos monoclonales e inclisiran) no ha identificado señales relevantes de preocupación. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el sitio de inyección, en su gran mayoría de intensidad leve, y no requirieron ninguna intervención.

Si bien ambas estrategias terapéuticas han demostrado ser capaces de permitir que la mayoría de los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto alcancen los objetivos recomendados de C-LDL, su implementación generalizada se ve limitada por su elevado costo y la necesidad de administración subcutánea. En este contexto, el desarrollo de inhibidores de PCSK9 de pequeño tamaño y administración oral podría representar una alternativa más accesible y práctica para el tratamiento de la hipercolesterolemia. (10) Si bien aún no se dispone de información sobre el precio que tendrán estos fármacos una vez comercializados, la incorporación de nuevas alternativas terapéuticas podría favorecer una mayor competencia en el mercado y, con ello, contribuir a reducir los costos de los tratamientos actualmente disponibles, independientemente de su precio final.

En los últimos años, han surgido nuevos datos que aportan evidencia sobre la eficacia hipolipemiente y el perfil de seguridad de estos agentes emergentes. (11-20) Previamente, nuestro grupo de investigación ha publicado una revisión sistemática sobre este tema. (21) No obstante, dada la aparición de nueva evidencia en el último año, el objetivo del presente estudio fue realizar una actualización mediante una revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y extracción de datos: La presente revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (22) y fue registrada en PROSPERO. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura con el objetivo de identificar estudios que evaluaran inhibidores orales de PCSK9 publicados hasta el 20 de abril de 2026. Dos revisores independientes analizaron diversas bases de datos, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scielo, Latindex, y la Cochrane Library, empleando tanto términos MeSH como palabras clave relevantes, entre ellas “oral PCSK9 inhibitors”, “AZD0780”, “Laroprovstat”, “MK-0616”, “Enlicitide”, “CVI-LM001”, “NNC0385-0434” y “DC371739”. En PubMed, los operadores booleanos se aplicaron de la siguiente forma: (“PCSK9 Inhibitors”[MeSH Terms] OR “PCSK9 inhibitor” [tiab]) AND (oral[tiab] OR orally[tiab]). En las bases de datos SciELO y Latindex, se

efectuaron búsquedas en texto libre empleando términos en inglés y sus equivalentes en español, tales como “PCSK9 inhibitors” e “inhibidores de PCSK9”, combinados con el término “oral”. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión manual de títulos y resúmenes para identificar estudios clínicos relevantes. En la Cochrane Library, la búsqueda se efectuó en la base de datos CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), utilizando términos como “PCSK9 inhibitors” y “oral”, con el objetivo de identificar ensayos clínicos aleatorizados.

También se exploró literatura gris, incluyendo registros en ClinicalTrials.gov, presentaciones en congresos y material disponible en sitios web de laboratorios. De forma complementaria, se utilizó la técnica de rastreo de referencias (*snowballing*) para identificar publicaciones adicionales. No hubo restricciones de idioma.

Criterios de inclusión y exclusión: Se consideraron elegibles los ensayos clínicos en humanos, específicamente estudios aleatorizados que evaluaran la eficacia hipolipemiente y la seguridad de inhibidores orales de PCSK9 en comparación con placebo u otras drogas hipolipemiantes. Se excluyeron artículos de opinión, revisiones narrativas o sistemáticas, así como estudios observacionales.

Variables de resultado: Se analizaron los cambios porcentuales en los parámetros lipídicos y la incidencia de eventos adversos clínicamente relevantes. Los marcadores lipídicos evaluados incluyeron C-LDL, colesterol no-HDL, apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos y lipoproteína(a) [Lp(a)]. La seguridad se valoró mediante el análisis de todos los eventos adversos reportados. Asimismo, se consideraron los eventos adversos graves, definidos como aquellos que resultan en muerte, ponen en riesgo la vida, requieren hospitalización o prolongación de la misma, generan discapacidad significativa o son considerados clínicamente relevantes por el investigador.

Evaluación de calidad: El riesgo de sesgo se analizó utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane diseñada para tal fin. (23) El instrumento RoB-2 evalúa cinco dominios: proceso de aleatorización, desviaciones respecto a la intervención planificada, datos incompletos, medición de los desenlaces y selección de resultados reportados. Cada dominio fue clasificado como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “con algunas preocupaciones”, y se asignó una valoración global a cada estudio.

Análisis estadístico: Inicialmente se realizó una síntesis cualitativa de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente, se llevó a cabo un metaanálisis en aquellos estudios que reportaron datos suficientes para su combinación cuantitativa. En relación con las dosis incluidas, para NNC0385-0434 y laroprovstat (AZD0780) se consideraron las dosis máximas reportadas, dado que aún no se ha definido la dosis óptima en fases avanzadas y ambos fármacos mostraron perfiles de seguridad aceptables. En el caso de enlicitide (MK-0616), se seleccionó la dosis de 18 mg en el estudio de Ballantyne et al., (11) por su similitud con la empleada en estudios posteriores (20 mg; programa CorReef), y la dosis de 20 mg en el estudio de Johns et al. (17) Para cada estudio se calcularon los cambios porcentuales en los parámetros lipídicos y la frecuencia de eventos adversos relevantes. Los resultados se expresaron como diferencia de medias (DM) o riesgo relativo (RR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). Cuando los datos no se reportaron como media y desviación estándar, se utilizaron métodos de conversión previamente descritos en la literatura. (24) La heterogeneidad entre estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 . Se emplearon modelos de efectos fijos o aleatorios según el grado de heterogeneidad observado. Para comparar efectos entre subgrupos se utilizó la prueba

Z. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). El análisis se realizó con el software estadístico R (versión 3.5.1). (25)

Análisis de sensibilidad: El análisis de sensibilidad se restringió a aquellos marcadores lipídicos con cinco o más estudios disponibles, dado que, en contextos con un número reducido de trabajos, la exclusión de un único estudio podría alterar de manera desproporcionada las estimaciones combinadas y comprometer la robustez de los resultados.

Sesgo de publicación: No se llevó a cabo una evaluación formal del sesgo de publicación debido al reducido número de estudios incluidos, lo que limita la validez de herramientas como los gráficos en embudo o las pruebas estadísticas específicas, cuya aplicación se recomienda únicamente cuando se dispone de un número suficiente de estudios.

RESULTADOS

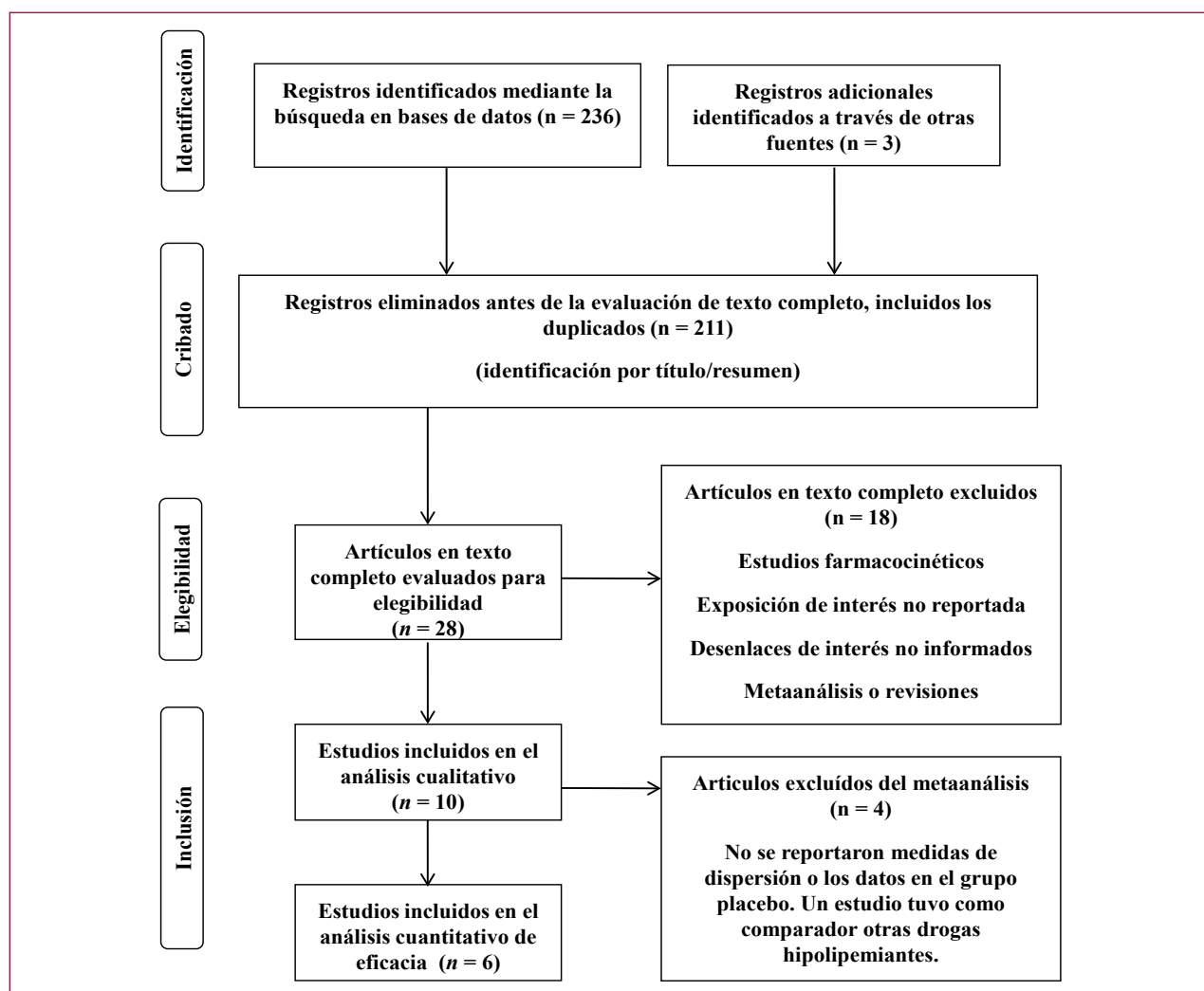
La estrategia de búsqueda permitió identificar un total de 239 registros. Tras la eliminación de 211 duplicados y estudios no relevantes, se evaluaron 28 artículos en texto completo, de los cuales 18 fueron excluidos por no reportar la exposición o los desenlaces de interés. El proceso de selección de los estudios se presenta en la Figura 1.

En el análisis cualitativo se incluyeron dos comunicaciones en formato de resumen (11, 17) y ocho artículos completos (12-16,18-20). De estos, seis estudios aportaron información suficiente sobre parámetros lipídicos para ser incluidos en la síntesis cuantitativa (metaanálisis). (13-15,17-19) La Tabla 1 resume las principales características de los estudios considerados en esta revisión sistemática.

La calidad de los estudios evaluados se puede apreciar en la Figura 2. Cabe señalar que aquellos trabajos disponibles únicamente en formato de resumen no fueron evaluados, debido a la información limitada que impide una valoración adecuada del riesgo de sesgo. De manera global, tres estudios fueron clasificados como de bajo riesgo de sesgo, mientras que cinco presentaron algunas preocupaciones. Estas se relacionaron principalmente con sesgos derivados de desviaciones respecto a la intervención planificada, la ausencia de datos completos en los desenlaces y la selección de los resultados informados.

En cuanto a la evaluación de la eficacia hipolipemiente, cuatro de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa no pudieron ser integrados en el análisis cuantitativo.

Uno de ellos correspondió a un ensayo de fase 1 orientado a evaluar la seguridad, tolerabilidad y los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de laroprovstat, administrado tanto en monoterapia como en combinación con el tratamiento estándar (rosuvastatina). (16) En un subgrupo de 35 participantes con hipercolesterolemia (C-LDL entre 100 y 190 mg/dL), se indicó rosuvastatina 20 mg diarios durante 3 semanas, seguida de la administración de laroprovstat 30 mg o placebo por un período adicional. Tras esta fase inicial con rosuvastatina, laroprovstat 30 mg logró una reducción del C-LDL del 52 % (IC 95 %: -57 % a

Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

-45 %). Este estudio no fue incluido en el metaanálisis debido a que no se especificó con claridad el número de pacientes asignados a cada grupo, ni se informaron los cambios porcentuales en los niveles lipídicos en el grupo placebo.

El segundo trabajo, consistió en un pequeño ensayo clínico de fase 1b y controlado con placebo. (11) En este caso, la administración de CVI-LM001, a una dosis de 300 mg, redujo los niveles de C-LDL y ApoB en un 26,3 % y 17,4 % respecto de los valores basales en sujetos con hipercolesterolemia. No obstante, no fue posible incorporarlo al análisis cuantitativo debido a la ausencia de medidas de dispersión y a la falta de datos detallados del grupo placebo.

Un tercer estudio evaluó DC371739 en el contexto de un ensayo clínico de fase I. (12) En este caso, el C-LDL mostró una disminución significativa del 19,1 % en comparación con placebo, mientras que los triglicéridos y la ApoB se redujeron en un 27,1 % y 25,3 %,

respectivamente. Una vez más, la información disponible resultó insuficiente para el análisis cuantitativo, lo que impidió su incorporación al metaanálisis.

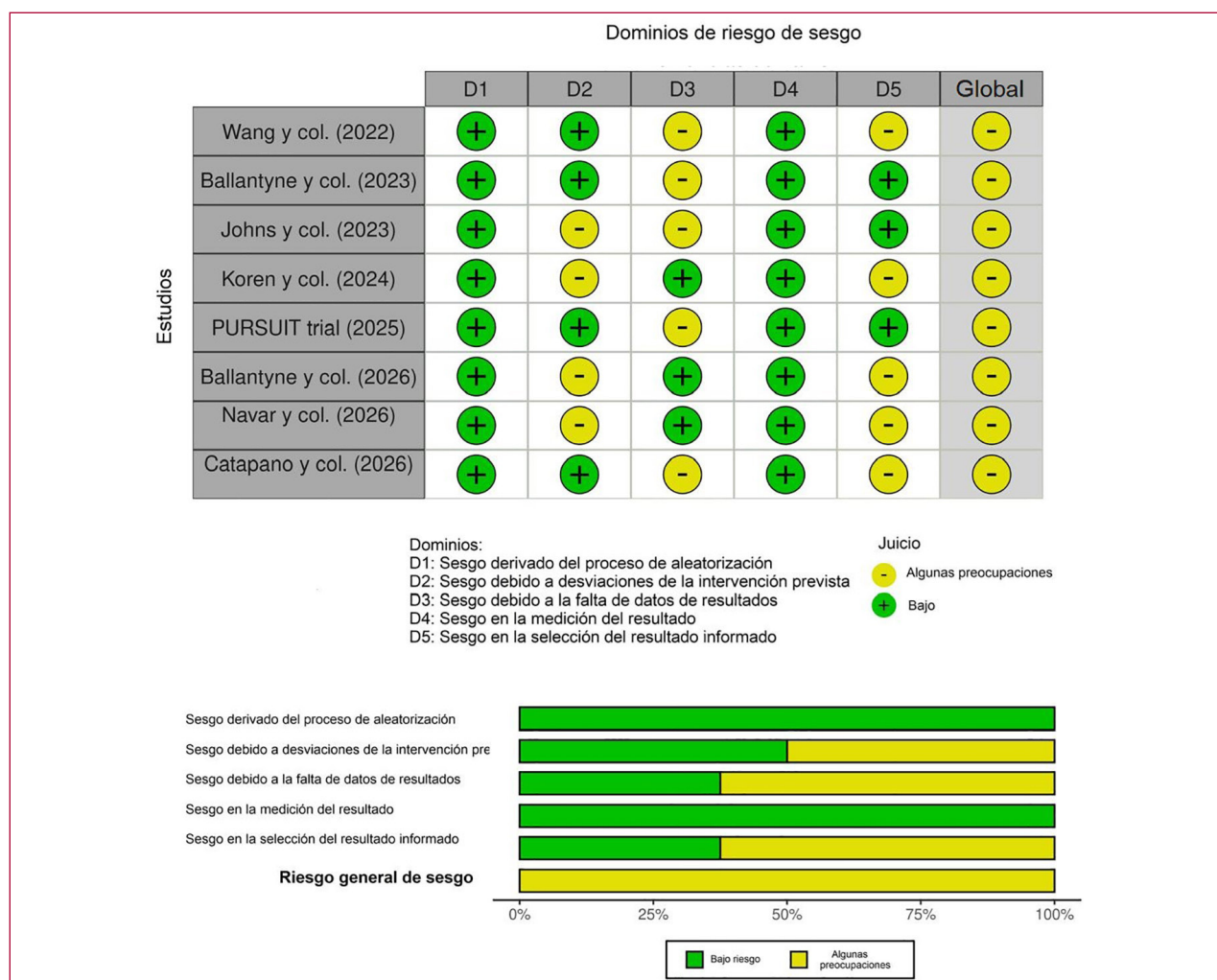
Finalmente, un cuarto estudio no fue considerado para el metaanálisis. (20) A diferencia de los anteriores, su exclusión no respondió a datos incompletos, sino a su naturaleza metodológica particular, ya que es el único estudio identificado que compara un inhibidor oral de PCSK9 frente a otras estrategias hipolipemiantes, lo que limitó su comparabilidad con el resto de la evidencia incluida. Se trata de un ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego y con comparador activo, en el que se incluyeron adultos en tratamiento con estatinas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa o con alto riesgo cardiovascular y niveles elevados de C-LDL. Los participantes fueron asignados a enlicítide, ácido bempedoico, ezetimibe o la combinación de estos dos últimos durante 56 días. El enlicítide logró una reducción del C-LDL del 64,6 % (IC 95 %: -68,3 % a

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio (año)	Intervención	n	Población	Seguimiento (semanas)
Liu y col. (2020) (11)	CVI-LM001, 200 o 300 mg/ día versus placebo.	32	Sujetos chinos de entre 18 y 65 años con hipercolesterolemia leve (C-LDL $\geq 3,2$ mmol/L y $\leq 4,88$ mmol/L).	4
Wang y col. (2022) (12)	DC371739, 40 mg/día versus placebo.	20	Sujetos chinos con hipercolesterolemia.	4
Johns y col. (2023) (13)	Enlicitide, 10 or 20* mg/día versus placebo.	40	Pacientes en tratamiento con estatinas. La edad media fue de 57,7 años y el 67,5% eran hombres.	2
Ballantyne y col. (2023) (14)	Enlicitide, 18 mg/día* versus placebo.	152 [#]	Sujetos de entre ≥ 18 y ≤ 80 años que debían encuadrarse en una de las siguientes categorías: 1) enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica con C-LDL ≥ 70 y ≤ 160 mg/dL; 2) riesgo intermedio o alto con C-LDL ≥ 100 y ≤ 200 mg/dL; o 3) riesgo limítrofe con C-LDL ≥ 130 y ≤ 250 mg/dL. Los participantes se encontraban además bajo tratamiento hipolipemiente estable. La edad media fue de 62 años y el 51% eran hombres.	8
Koren y col. (2024) (15)	NNC0385-0434, 100 mg/día* versus placebo.	107 [#]	Individuos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (≥ 40 años) o con alto riesgo de presentarla (> 50 años), con niveles de C-LDL de al menos 70 mg/dL y en tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada y terapia hipolipemiente estable. La edad media fue de 64,3 años y el 69% eran hombres.	12
Vega y col. (2024) (16)	Laroprovstat, 30 mg/día* versus placebo.	35	Sujetos con hipercolesterolemia (C-LDL ≥ 100 mg/dL y ≤ 190 mg/dL) en tratamiento con rosuvastatina 20 mg.	4
PURSUIT trial (2025) (17)	Laroprovstat, 30 mg/día* versus placebo.	172 [#]	Pacientes con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL y < 190 mg/dL, y triglicéridos < 400 mg/dL, en tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta en dosis estable, con o sin ezetimibe al inicio del estudio. La edad media fue de 62,4 años y el 52,1% eran hombres.	12
Ballantyne y col. (2026) (18)	Enlicitide, 10 or 20* mg/día versus placebo.	303	Personas de 18 años o más con hipercolesterolemia familiar heterocigota, en tratamiento hipolipemiente (al menos con estatinas de intensidad moderada o alta), y que presentaban un nivel de C-LDL ≥ 55 mg/dL con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, o un nivel de C-LDL ≥ 70 mg/dL sin antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La edad media fue de 52,4 años y el 49% eran hombres.	52
Navar y col. (2026) (19)	Enlicitide 20 mg/día versus placebo.	2909	Adultos con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de C-LDL ≥ 55 mg/dL, así como aquellos con riesgo cardiovascular intermedio/ alto con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL. La edad media fue de 62,8 años y el 60,7% eran hombres.	52
Catapano y col. (2026) (20)	Enlicitide 20 mg/día versus ezetimibe 10 mg/día, ácido bempedoico 180 mg/día o la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe en dichas dosis.	301	Adultos con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de C-LDL ≥ 55 mg/dL, así como aquellos con riesgo cardiovascular intermedio/ alto con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL. La edad media fue de 64,5 años y el 63% eran hombres.	8

*Esta dosis fue seleccionada para su inclusión en el análisis cuantitativo de los lípidos.

[#] Suma de los participantes del brazo activo seleccionado y del brazo placebo.

Fig. 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión.

-60,9 %), significativamente superior a la observada con ácido bempedoico (-6,3 %; IC 95 %: -13,5 % a 0,8 %), ezetimibe (-27,8 %; IC 95 %: -32,3 % a -23,4 %) o su combinación (36,5 %; IC 95 %: -40,8 % a -32,2 %), con resultados consistentes también en ApoB y colesterol no-HDL (todas $p < 0,001$). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los grupos.

El resto de los estudios ($n = 6$) pudo evaluarse cuantitativamente. En este caso, nuestro estudio mostró que los inhibidores orales de PCSK9 redujeron de manera significativa los niveles de C-LDL en comparación con placebo (DM -57,83 %; IC 95 %: -60,48 % a -55,18 %; $I^2 = 23,0$ %), así como los niveles de ApoB (DM -49,02 %; IC 95 %: -53,61 % a -44,42 %; $I^2 = 76,3$ %) (Figura 3). De forma similar, el tratamiento con estos fármacos se asoció con disminuciones significativas del colesterol no-HDL (DM -53,48 %; IC 95 %: -57,61 % a -49,36 %; $I^2 = 56,5$ %), los triglicéridos (DM -15,44 %; IC 95 %: -15,96 % a -14,92 %; $I^2 = 0,0$ %) y la Lp(a) (DM

-24,86 %; IC 95 %: -29,50 % a -20,21 %; $I^2 = 99,2$ %) respecto al placebo. (Figura 4)

En relación con la seguridad, de los nueve estudios que compararon un inhibidor oral de PCSK9 frente a placebo, seis reportaron eventos adversos totales y ocho eventos adversos graves, lo que permitió su análisis cuantitativo conjunto. Nuestros hallazgos no evidenciaron diferencias significativas en los desenlaces evaluados entre los inhibidores orales de PCSK9 y el placebo. (Figura 5)

El análisis de sensibilidad confirmó la robustez de los hallazgos en la reducción del C-LDL, ApoB y Lp(a). (Figuras 6 y 7)

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática y metaanálisis, el tratamiento con inhibidores orales de PCSK9 se asoció con reducciones significativas en los niveles lipídicos,

Fig. 3. Reducción porcentual del C-LDL y de los niveles de apolipoproteína B con inhibidores orales de PCSK9. Modelos de efectos fijos y aleatorios, diferencia de medias (DM), intervalos de confianza (IC) del 95% y estadístico I^2 .

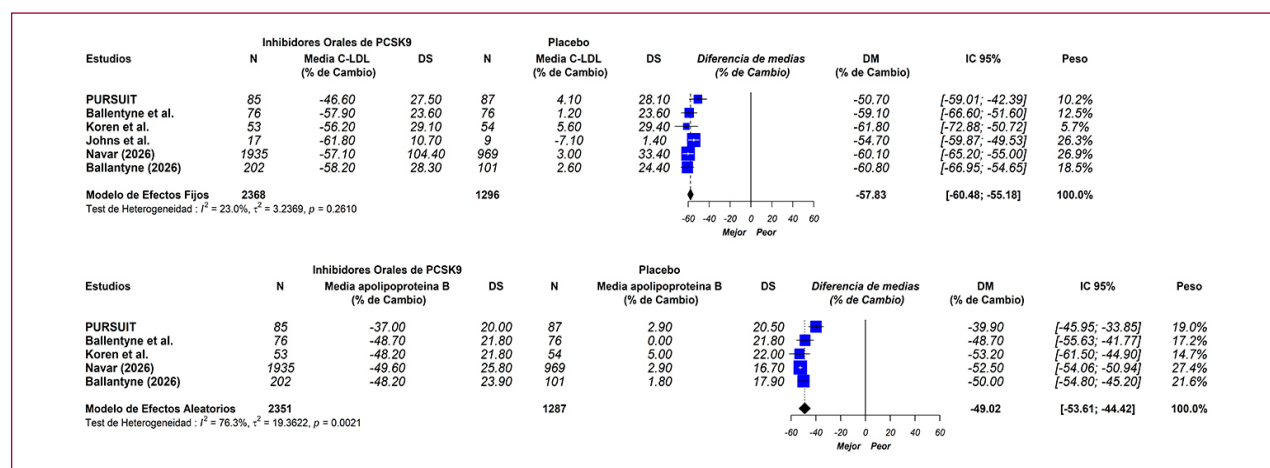
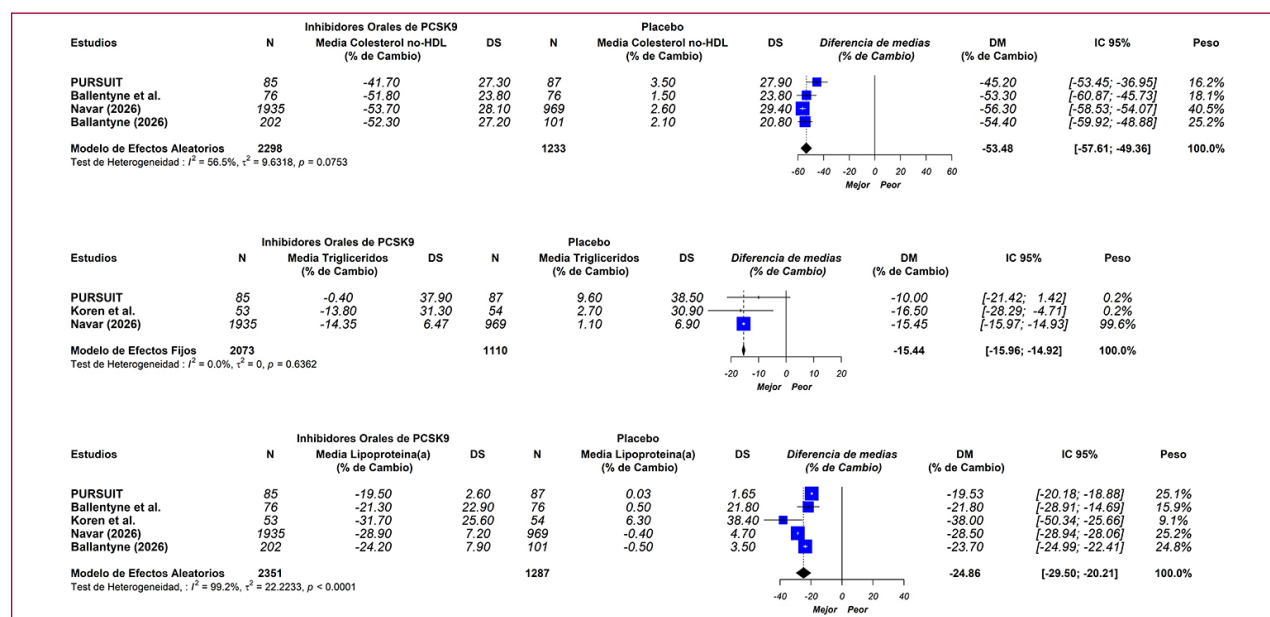


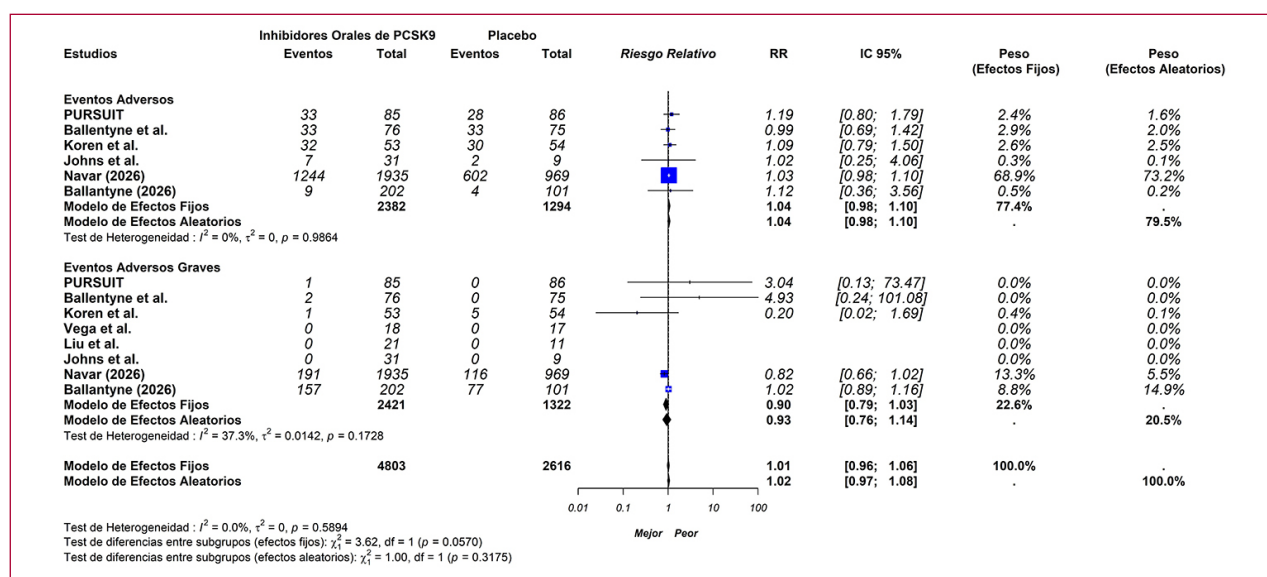
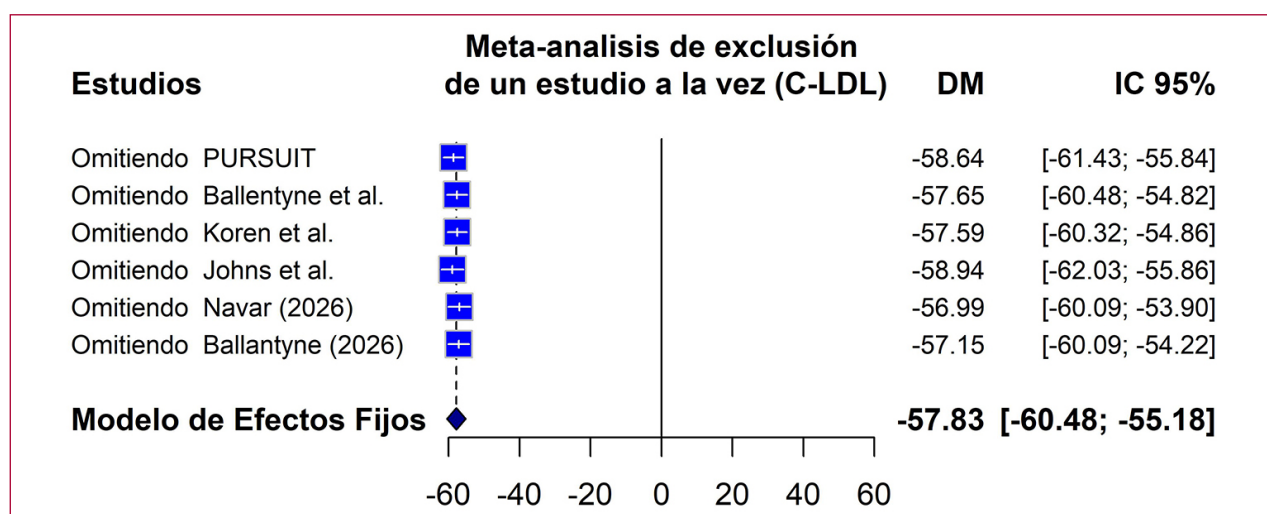
Fig. 4. Reducción porcentual de los niveles de colesterol no-HDL, triglicéridos y lipoproteína(a) con inhibidores orales de PCSK9. Modelos de efectos fijos y aleatorios, diferencia de medias (DM), intervalos de confianza (IC) del 95% y estadístico I^2 .



sin observarse diferencias en la incidencia de eventos adversos en comparación con el placebo.

La unión de PCSK9 con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) dirige a este receptor hacia la degradación lisosomal, impidiendo su reciclaje a la superficie del hepatocito y disminuyendo así la depuración de C-LDL circulante. (26) En consecuencia, la inhibición de PCSK9 aumenta la disponibilidad de LDLR funcionales en la membrana celular, lo que se traduce en una mayor eliminación de C-LDL del plasma.

Hasta el momento, se han desarrollado y aprobado diversas estrategias terapéuticas hipolipemiantes dirigidas a la inhibición de PCSK9. (27) Todas ellas se administran por vía subcutánea y actúan mediante dos mecanismos principales: la inhibición de la actividad funcional de PCSK9 en el espacio extracelular mediante anticuerpos monoclonales (alirocumab y evolocumab), o la disminución de su síntesis hepática a nivel intracelular mediante un ARN de interferencia pequeño de doble cadena (inclisiran). Recientemente, se ha aprobado un agente adicional con un meca-

Fig. 5. Análisis de seguridad. Modelos de efectos fijos y aleatorios, riesgo relativo (RR), intervalos de confianza (IC) del 95% y estadístico I^2 .**Fig. 6.** Análisis de sensibilidad de los estudios que evaluaron la reducción porcentual de C-LDL.

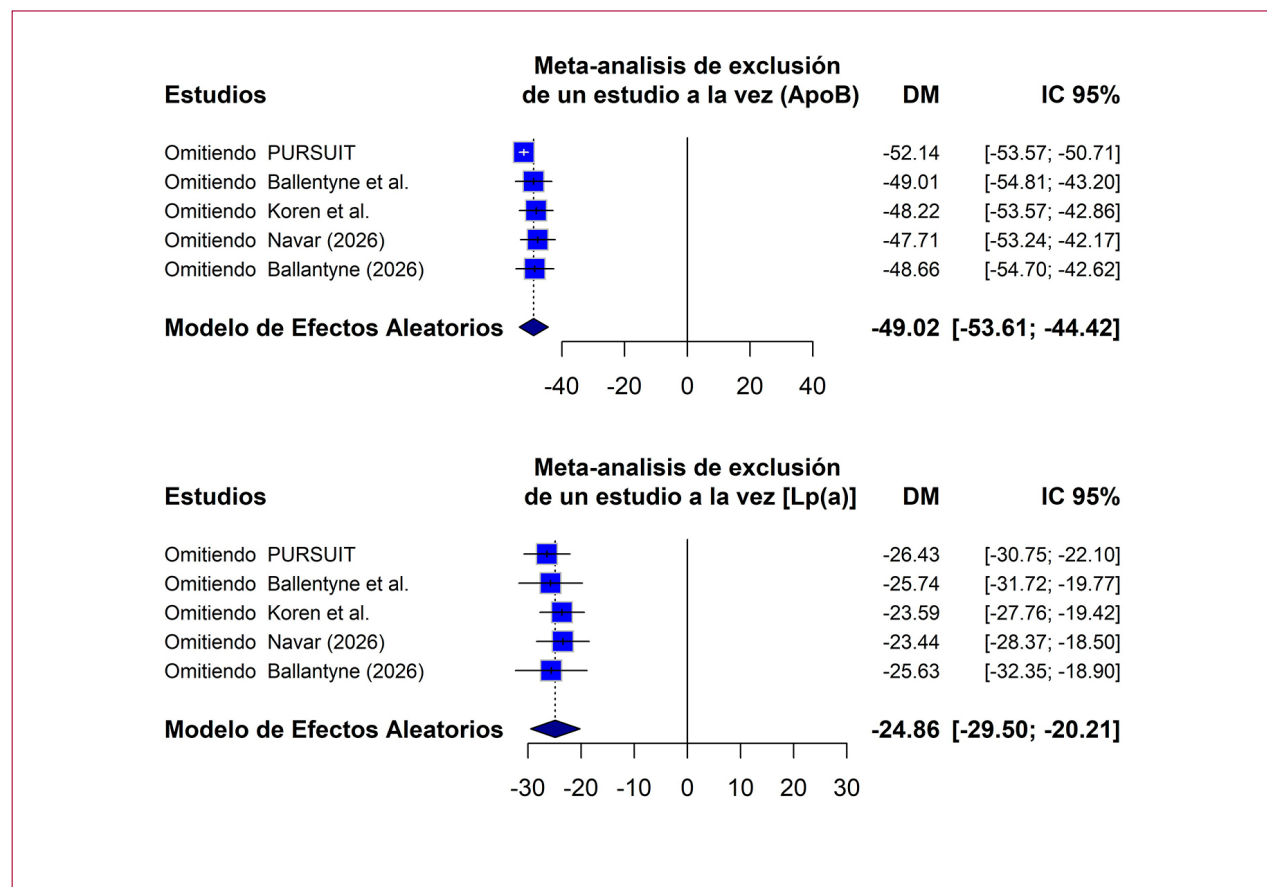
DM: diferencia media

nismo innovador. (28) Se trata de lerodalcibep, una proteína recombinante diseñada mediante la fusión de albúmina sérica humana con un dominio de unión tipo adnectina específico para PCSK9. Esta molécula ha demostrado reducir los niveles de C-LDL en un 50 % en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, así como en individuos con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo cardiovascular. (29,30) Asimismo, un quinto fármaco ha sido evaluado en dos ensayos clínicos realizados en China, que han demostrado que el recaticimab, un anticuerpo monoclonal humanizado con vida media prolongada y dosificación menos frecuente, reduce los niveles de C-LDL aproximadamente en un 50 % en monoterapia

y hasta en un 62 % cuando se añade al tratamiento con estatinas. (31,32)

La administración subcutánea puede resultar incómoda y mal tolerada por muchos pacientes. Además, las terapias actuales dirigidas a PCSK9 son considerablemente más costosas que otras opciones disponibles, en particular los agentes hipolipemiantes orales, lo que constituye una importante barrera para el acceso a estos tratamientos. (33) En este contexto, se ha observado un creciente interés en el desarrollo de inhibidores orales de PCSK9 para la reducción del C-LDL. (10)

Nuestro estudio evaluó la evidencia actualmente disponible sobre cinco inhibidores orales de PCSK9. Tres agentes (enlicítide, laroprovstat y NNC0385-0434)

Fig. 7. Análisis de sensibilidad de los estudios que evaluaron la reducción porcentual de apolipoproteína B (ApoB) y lipoproteína(a) [Lp(a)].

DM: diferencia media

fueron incluidos en el análisis cuantitativo, mostrando reducciones significativas en los niveles de C-LDL y ApoB, en concordancia con las reportadas para los inhibidores inyectables de PCSK9. (34,35) La reducción ≥ 50 % en los niveles de C-LDL constituye un resultado clínicamente relevante, dado que representa un objetivo fuertemente recomendado por las guías actuales, particularmente en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. (3-5) Por otro lado, la reducción observada en los niveles de ApoB también es de gran importancia clínica, ya que este marcador refleja con mayor precisión el número total de partículas aterogénicas y ha sido propuesto como un objetivo lipídico adicional en pacientes de alto riesgo que ya han alcanzado la meta de C-LDL. (4, 36) Si bien el desarrollo e investigación de enlicítide y laroprostat continúan avanzando, es importante destacar que, a finales de 2022, el desarrollo de NNC0385-0434 fue discontinuado por razones estratégicas del patrocinador. (37) En contraste, la reducción del C-LDL con los otros dos agentes (DC371739 y CVI-LM001) fue más modesta, situándose aproximadamente entre el 19 % y el 26 %.

La variabilidad observada entre los distintos fármacos podría atribuirse, al menos en parte, a diferencias en sus mecanismos de acción subyacentes. Los inhibidores orales de PCSK9 comprenden moléculas estructuralmente diversas que actúan en distintos niveles del eje PCSK9-LDLR. (10) Los inhibidores a nivel transcripcional, como DC371739 y CVI-LM001, disminuyen la expresión de PCSK9 mediante la interferencia con la transcripción mediada por el factor nuclear hepatocitario 1α y la estabilización del ARNm del LDLR (38,39); adicionalmente, CVI-LM001 activa la AMPK hepática, lo que reduce la síntesis de triglicéridos y favorece la oxidación de ácidos grasos. En contraste, el laroprostat se une directamente a PCSK9, mientras que los péptidos macrocíclicos como enlicítide y NNC0385-0434 imitan el dominio EGF-A del LDLR o se unen a la superficie catalítica de PCSK9, bloqueando así la interacción entre PCSK9 y el LDLR. (40)

Otro hallazgo relevante de nuestro metaanálisis es que los inhibidores orales de PCSK9 pueden reducir de manera significativa los niveles de Lp(a), en aproximadamente un 25 %. Este efecto es concordante con lo reportado previamente para otras estrategias de

inhibición de PCSK9, como los anticuerpos monoclonales (29 %) y el inclisiran (22 %). (41) No obstante, aunque algunos datos preliminares sugieren que el beneficio cardiovascular asociado a la inhibición de PCSK9 podría ser más pronunciado en pacientes con niveles basalmente elevados de Lp(a), el impacto clínico de esta reducción sobre dicha lipoproteína aún no ha sido plenamente definido. (42)

El estudio CORALreef AddOn demostró que el enclitide logró reducciones significativamente mayores del C-LDL en comparación con terapias orales no estatínicas de uso habitual (ácido bempedoico, ezetimibe y su combinación) en pacientes en tratamiento con estatinas. (20) Si bien este estudio no fue incluido en el análisis cuantitativo debido a la ausencia de un grupo placebo, el análisis de la rama tratada con el inhibidor oral de PCSK9 mostró, a las 8 semanas, una reducción media del C-LDL del 64,6 %. Esta magnitud es comparable a la observada previamente en estudios con anticuerpos monoclonales inyectables y resulta consistente con los hallazgos globales del presente metaanálisis. Hallazgos concordantes se evidencian al analizar otros marcadores aterogénicos, como la ApoB, el colesterol no-HDL y la Lp(a).

Finalmente, este metaanálisis no evidenció preocupaciones relevantes de seguridad. La administración oral de estos fármacos elimina las reacciones en el sitio de inyección propias de la vía subcutánea utilizada por sus predecesores, lo que constituye una potencial ventaja clínica. Sin embargo, el corto período de seguimiento en muchos de los estudios incluidos limita la capacidad de evaluar completamente la seguridad sostenida en el tiempo. De hecho, los ensayos clínicos aleatorizados no constituyen el diseño más adecuado para la detección y evaluación de efectos adversos raros, tardíos y/o inesperados relacionados con la seguridad de los fármacos. (43) Asimismo, las poblaciones altamente homogéneas derivadas de criterios de inclusión restrictivos hacen que estos estudios no resulten apropiados para describir de manera integral el perfil de seguridad de los medicamentos.

En el contexto de objetivos de reducción lipídica cada vez más exigentes que con frecuencia no se alcanzan en la práctica clínica (44-45), el desarrollo de nuevas terapias hipolipemiantes representa un avance relevante. Serán necesarios futuros estudios a gran escala para confirmar su eficacia y seguridad, así como para verificar el impacto cardiovascular de estas nuevas drogas. (46)

Este metaanálisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, se observó heterogeneidad clínica entre los estudios, derivada de diferencias en las características de las poblaciones incluidas, y en algunos casos también se evidenció una heterogeneidad estadística considerable. En segundo lugar, la falta de información detallada en algunos estudios originales limitó una evaluación completa de su calidad metodológica. En

tercer lugar, el bajo número de estudios incluidos reduce la potencia de las pruebas formales para detectar sesgo de publicación y limita la realización de análisis de sensibilidad, que en este trabajo se restringieron al C-LDL, ApoB y Lp(a). Finalmente, para algunos de los agentes evaluados, la dosis óptima aún no ha sido establecida de manera definitiva en estudios clínicos de fases más avanzadas.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con la evidencia sintetizada en esta revisión sistemática, los inhibidores orales de PCSK9 podrían ofrecer una eficacia hipolipemiente comparable a la observada con otras estrategias de inhibición de PCSK9 administradas por vía subcutánea. Además, un ensayo clínico aleatorizado demostró que, en pacientes tratados con estatinas, estos fármacos son más eficaces que otras alternativas como el ezetimibe o el ácido bempedoico para la reducción del C-LDL. En términos de seguridad, no se identificaron señales relevantes. No obstante, es importante destacar que la evidencia disponible hasta el momento sigue siendo limitada y preliminar, basada en un número reducido de estudios. En este contexto, los ensayos clínicos actualmente en curso serán clave para aportar información más robusta y definitiva.

DECLARACIONES

Autoría: Todos los autores mencionados cumplen con los criterios de autoría establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) para este artículo, asumen la responsabilidad por la integridad del trabajo en su conjunto y han aprobado la versión final para su publicación.

Contribuciones de los autores: WM y ML participaron en la concepción y el diseño del estudio. WM, LB y GG contribuyeron a la recolección de los datos. La interpretación de los resultados y el análisis estadístico fueron realizados por WM y ML. WM, ML, JPN y GG redactaron el manuscrito. Todos los autores realizaron una revisión crítica del documento final.

Financiamiento: Este estudio y la publicación del presente artículo no recibieron financiación ni patrocinio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con las drogas analizadas en este estudio.

Aprobación ética: Este trabajo se basa en estudios previamente publicados y no incluye investigaciones realizadas por los autores en seres humanos ni en animales.

Utilización de inteligencia artificial: Durante la preparación del manuscrito se empleó una herramienta de inteligencia artificial (ChatGPT, OpenAI) exclusivamente para mejorar aspectos de estilo y redacción. La herramienta no intervino en la generación de contenido científico, el análisis de los datos ni la interpretación de los resultados. Los autores asumen la responsabilidad plena por el contenido final del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:473-83. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>.
2. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
3. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;ehaf190. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
4. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2026:S0735-1097(25)10254-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.11.016>.
5. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 3): 1-190. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
8. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
9. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
10. Ferri N, Marodin G. Emerging oral therapeutic strategies for inhibiting PCSK9. *Atheroscler Plus* 2024;59:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2024.11.003>.
11. Koren MJ, Vega RB, Agrawal N, Xu Y, Barbour AM, Yu H, et al. An Oral PCSK9 Inhibitor for Treatment of Hypercholesterolemia: The PURSUIT Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1996-2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.03.499>.
12. Vega R, Garkaviy P, Knöchel J, Barbour A, Rudvik A, Laru J, et al. AZD0780, the first oral small molecule PCSK9 inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia: Results from a randomized, single-blind, placebo-controlled phase 1 trial. *Atherosclerosis* 2024;395:118514. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118514>.
13. Johns DG, Campeau LC, Banka P, Bautmans A, Bueters T, Bianchi E, et al. Orally Bioavailable Macrocyclic Peptide That Inhibits Binding of PCSK9 to the Low Density Lipoprotein Receptor. *Circulation* 2023;148:144-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063372>.
14. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1553-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>.
15. Koren MJ, Descamps O, Hata Y, Hengeveld EM, Hovingh GK, Ikonidis I, et al. PCSK9 inhibition with orally administered NNC0385-0434 in hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:174-83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00325-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00325-X).
16. Wang J, Zhao J, Yan C, Xi C, Wu C, Zhao J, et al. Identification and evaluation of a lipid-lowering small compound in preclinical models and in a Phase I trial. *Cell Metab* 2022;34:667-80.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.03.006>.
17. Liu J, Jiang B, Zhao S, Cai S, Huang M, Fang P, et al. Abstract 12579: CVI-LM001, a first-in-class novel oral PCSK9 modulator, lowers plasma ldl-c and reduces circulating PCSK9 in preclinical animal models and in hyperlipidemic human subjects. *Circulation* 2020;142(Suppl_3). https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.1257.
18. Ballantyne CM, Gellis L, Tardif JC, Banka P, Navar AM, Asprusten EA, et al. Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2026;335:129-39. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.20620>.
19. Navar AM, Mikhailova E, Catapano AL, Banka P, Blom DJ, Cadena A, et al. A Placebo-Controlled Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide. *N Engl J Med* 2026;394:529-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511002>.
20. Catapano AL, Mikhailova E, Navar AM, Banka P, Corral P, Saxena M, et al. Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide Versus Oral Nonstatin Therapies: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2026:S0735-1097(26)05832-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.036>.
21. Masson W, Lobo M, Giunta G, Barbagelata L, Nogueira JP. Lipid-Lowering Efficacy and Safety of Oral Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 2026;43:304-16. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03418-x>.
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hofmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Br Med J* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
23. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2019;28:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
24. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>.
25. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Soft* 2010;36:1-48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
26. Libby P, Tokgözoğlu L. Chasing LDL cholesterol to the bottom - PCSK9 in perspective. *Nat Cardiovasc Res* 2022;1:554-61. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00085-x>.
27. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh MA. Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2022;27:1-14. <https://doi.org/10.1177/10742484221100107>.
28. Zhuang-Yan A, Blair HA. Lerodalcibep: First Approval. *Drugs* 2026;86:1133-9. <https://doi.org/10.1007/s40265-026-02317-x>.
29. Klug EQ, Llerena S, Burgess LJ, Fourie N, Scott R, Vest J, et al. Efficacy and Safety of Lerodalcibep in Patients With or at High Risk of Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:800-7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.1659>.
30. Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, et al. Long-term efficacy and safety of Lerodalcibep in heterozygous Familial hypercholesterolaemia: the LiBerate HeFH trial. *Eur Heart J* 2023;44:4272-80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad596>.
31. Sun Y, Lv Q, Guo Y, Wang Z, Huang R, Gao X, et al. Recaticimab as Add-On therapy to Statins for nonfamilial hypercholesterolemia: the randomized, phase 3 REMAIN-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:2037-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.09.012>.

32. Xu M, Wang Z, Zhang Y, Liu Y, Huang R, Han X, et al. Recatimab monotherapy for nonfamilial hypercholesterolemia and mixed hyperlipemia: the phase 3 REMAIN-1 randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:2026-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.035>.
33. Mansfield BS, Mohamed F, Larouche M, Raal FJ. The Hurdle of Access to Emerging Therapies and Potential Solutions in the Management of Dyslipidemias. *J Clin Med* 2024;13:4160. <https://doi.org/10.3390/jcm13144160>.
34. Jha M, Agrawal SP, Maheta D, Bhattacharjee P, Jain H, Zacks J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in statin-treated patients with cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Biol Ther* 2025;25:749-59. <https://doi.org/10.1080/14712598.2025.2511063>.
35. Cheng Z, Gao M, Liu Y, Yan W, Zhang Z, Jiao N, et al. Safety and efficacy of inclisiran in treating hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2025;35:103779. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.10.017>.
36. Lorenzatti A, Lynch S, Masson W, Nogueira JP, Berg G, et al. Documento de posición intersocietario sobre apolipoproteína B. *Rev Argent Cardiol* 2025;93 (Suplemento 12): 1-12. <https://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v93.s12>.
37. Tokgözoğlu L, Pirillo A, Catapano AL. Oral PCSK9 Inhibitors: Will They Work? *Curr Atheroscler Rep* 2025;27:53. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01299-7>.
38. Li H, Dong B, Park SW, Lee HS, Chen W, Liu J. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem* 2009;284:28885-95. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.052407>.
39. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004;10: 1344-51. <https://doi.org/10.1038/nm1135>.
40. Burnett JR, Hooper AJ. MK-0616: an oral PCSK9 inhibitor for hypercholesterolemia treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2023;32:873-8. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2267972>.
41. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, Carugo S, Catapano AL, Casula M, et al. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2025;408:120420. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420>.
42. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139:1483-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>.
43. Sawchik J, Hamdani J, Vanhaeverbeek M. Randomized clinical trials and observational studies in the assessment of drug safety. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018;66:217-25. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.03.133>.
44. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;29:100624. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100624>.
45. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279-89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
46. CORALreef Outcomes (Enlicitide Decanoate, MK-0616) Cardiovascular Outcomes Study (MK-0616-015) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008756> (NCT06008756).