

# Revista Colombiana de Cardiología

Volumen 24 Suplemento 2

Noviembre 2017

"HIPERCOLESTEROLEMIA":  
¿DEBEMOS CAMBIAR LOS CONCEPTOS,  
DE ACUERDO A NUEVOS FÁRMACOS  
HIPOLIPEMIANTES?

ISSN 0120-5633

[www.revcolcard.org](http://www.revcolcard.org)



SOCIEDAD COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGIA  
CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología



SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

## EDITOR

**Dario Echeverri, MD.**  
*Servicio de Hemodinamia  
Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología,  
Bogotá, Colombia*

## EDITOR EMÉRITO

**Jorge León, MD.**  
*Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá,  
Bogotá, Colombia*

## COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

**Juan J. Badimón, PhD.**  
*Atherothrombosis Research Unit at the  
Cardiovascular Institute, New York, EUA*

**Tomas Centella, MD.**  
*Hospital "Ramón y Cajal", Madrid España*

**Roberto Díaz del Castillo, MD.**  
*Cirugía Cardiovascular, Clínica Rey David y  
Clínica Los Remedios, Cali, Colombia*

**José G. Diez, MD.**  
*Interventional Cardiology, Texas Heart Institute,  
Houston, Texas*

**José R. González, MD.**  
*Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela, España*

**Andrés Iñiguez, MD.**  
*Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo, España*

**Pedro R. Moreno, MD.**  
*Mount Sinai Hospital, New York, EUA*

**Carlos Morillo, MD.**  
*Department of Medicine at McMaster University,  
Hamilton General Hospital in Hamilton, Canada*

**Daniel J. Piñeiro, MD.**  
*Departamento de Medicina, Universidad de Buenos Aires,  
Buenos Aires, Argentina*

**Héctor R. Villarraga MD.**  
*Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic,  
Minnesota, EUA*

## ÁRBITROS

Claudia Anchique, MD., Colombia  
Carlos A. Arias, MD., Colombia  
Dagnovar Aristizábal, MD., Colombia  
Julían M. Aristizábal, MD., Colombia  
Álvaro Avezum, MD., Brasil  
José R. Azpiri, MD., México  
Ana M. Barón, MD., Colombia  
César Barrera, MD., Colombia  
Daniel Berrocal, MD., Argentina  
Ricardo Bohórquez, MD., Colombia  
Juan C. Briceño, PhD., Ing. Biomédico, Colombia  
Andrés F. Buitrago, MD., Colombia  
John Bustamante, MD., PhD., Colombia  
Jaime Cabrales, MD., Colombia  
Julio O. Cabrera, MD., Cuba  
Lina M. Caicedo, MD., Colombia  
Víctor Caicedo, MD., Colombia  
Jaime Camacho, MD., Colombia  
Paul A. Camacho, MD., Colombia  
Marisol Carreño, MD., Colombia  
Carlos A. Carvajal, MD., Colombia  
Gabriel Cassalet, MD., Colombia  
Mauricio Cassinelli, MD., Uruguay  
Roque A. Córdoba, MD., Argentina  
Juan R. Correa, MD., Colombia  
Gina Cuenca, MD., Colombia  
José de Ribamar Costa Jr., MD., Brasil  
Tomás Chalela Hernández, MD.  
Juan A. Delgado, MD., Colombia  
Gabriel Díaz, MD., Colombia

## COMITÉ ASESOR

**Jaime Calderón, MD.**  
**Gilberto Estrada, MD.**  
**Jorge León, MD.**  
**Hernando Matiz, MD.**  
**Adolfo Vera, MD.**

## COMITÉ DE ARBITRAJE

**Ana C. Palacio, MD.**  
**Dagnovar Aristizábal, MD.**  
**John Bustamante, MD., PhD.**  
**Nicolás I. Jaramillo, MD.**  
**Néstor Sandoval, MD.**

## COMITÉ PÁGINA WEB RCC

**Alejandro Orjuela, MD.**  
**Juan H. del Portillo, MD.**  
**Efraín Gómez, MD.**  
**Juan K. Urrea, MD.**

## COMITÉ DE INDEXACIÓN

**Dario Echeverri, MD.**  
**John Bustamante, MD., PhD.**  
**Patricio López, MD., PhD.**

## DIRECTORA ADMINISTRATIVA RCC

**Adriana Cruz**

## COORDINADORA EDITORIAL RCC

**Adriana Cortés**

## COMITÉ EDITORIAL

**Julían M. Aristizábal, MD.**  
*Electrofisiología, Clínica CES, Medellín, Colombia*

**Alberto Barón, MD.**  
*Servicio de Cardiología, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia*

**Luis M. Benítez, MD.**  
*Cardiología, Centro Médico Clínica de Occidente, Cali, Colombia*

**Ricardo Bohórquez, MD.**  
*Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia*

**Marisol Carreño, MD.**  
*Cirugía Cardiovascular Adultos, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia*

**Mauricio Duque, MD.**  
*Universidad CES, Medellín, Colombia*

**Jaime Franco, MD.**  
*Cardiología Pediátrica, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia*

**Pedro J. Forcada, MD.**  
*Cardiología, Clínica DIM Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina*

**Armando Gómez, MD.**  
*Cardiología, Centro Médico Almirante Colón, Bogotá, Colombia*

**Edgar Hernández, MD.**  
*Cardiología, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia*

**Nicolás I. Jaramillo, MD.**  
*Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia*

**Juan S. Jaramillo, MD.**  
*Servicio de Cirugía Cardiovascular, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia*

**Patricio López, MD., PhD.**  
*Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Colombia*

**Ruben D. Manrique, MD.**  
*Universidad CES, Medellín, Colombia*

**Dora I. Molina, MD.**  
*Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia*

**Guillermo Mora, MD.**  
*Electrofisiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia*

**Federico Núñez, MD.**  
*Cirugía Cardiovascular, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia*

**Alejandro Orjuela, MD.**  
*Electrofisiología, Hospital Universitario Santa Sofía de Caldas, Manizales, Colombia*

**Ana C. Palacio, MD.**  
*Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia*

**Miguel A. Ronderos, MD.**  
*Centro de Cardiopatías Congénitas, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia*

**Clara Saldarriaga, MD.**  
*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia*

**Néstor Sandoval, MD.**  
*Servicio de Cirugía Cardiovascular Pediátrica, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia*

**Sebastián Vélez, MD.**  
*Cardiología, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia*

**Carlos E. Uribe, MD.**  
*Clínica Cardio VID, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia*

**Carlos Morillo, MD., Canadá**  
**Jaime Murillo, MD., EUA**  
**Solón Navarrete, MD., Colombia**  
**Pilar Navas, Ing., Colombia**  
**Federico J. Núñez, MD., Colombia**  
**Paola L. Páez, MD., Colombia**  
**Ricardo Peña, MD., Colombia**  
**Nelson A. Pérez, MD., Colombia**  
**Jairo A. Rendón, Colombia**  
**Fanny Rincón, RN., Colombia**  
**Mónica Rincón, MD., Colombia**  
**Nubia L. Roa, MD., Colombia**  
**Diego Rodríguez, MD., Colombia**  
**Nohora I. Rodríguez, MD., Colombia**  
**Miguel Ronderos, MD., Colombia**  
**Fernando Rosas, MD., Colombia**  
**Álvaro Ruiz, MD., Colombia**  
**Federico Saabi, MD., Colombia**  
**Pilar Serrano, ND., Colombia**  
**Alberto Suárez, MD., Colombia**  
**Adriana Torres, MD., Colombia**  
**Miguel Urina, MD., Colombia**  
**Juan K. Urrea Zapata, MD., Colombia**  
**Edgar Varela, MD., Colombia**  
**Diego Velásquez, MD., Colombia**  
**Jorge E. Velásquez, MD., Colombia**  
**Sebastián Vélez, MD., Colombia**  
**Ricardo Zalaquett, MD., Chile**  
**Kathleen K. Zarlino, MS, RN-BC, ACNS-BC, USA**

**AUXILIAR DE REVISTA:** Javier Algarra.

**CORRECCIÓN DE TEXTO Y ESTILO:** Adriana M. Jaramillo Castro

## SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

### JUNTA DIRECTIVA 2016-2018

|   |  |
|---|--|
| <b>Presidente:</b>                          | Enrique Melgarejo Rojas, MD.           |
| <b>Primer Vicepresidente:</b>               | Alex Arnulfo Rivera Toquica, MD.       |
| <b>Segundo Vicepresidente:</b>              | Gilberto Amed Castillo Barrios, MD.    |
| <b>Secretaria:</b>                          | Clara Inés Saldarriaga Giraldo, MD.    |
| <b>Tesorero:</b>                            | Fernán del Cristo Mendoza Beltrán, MD. |
| <b>Fiscal Médico:</b>                       | Julio Emiro Pérez Pérez, MD.           |
| <b>Presidente Electo:</b>                   | Adalberto Elias Quintero Baiz, MD.     |
| <b>Seccional Antioquia:</b>                 | Carlos Esteban Uribe Londoño, MD.      |
| <b>Seccional Atlántico:</b>                 | Lupo Ramón Mendez Durán, MD.           |
| <b>Seccional Bolívar:</b>                   | Marlon Augusto Herrera Bertel, MD.     |
| <b>Seccional Central:</b>                   | Carlos Andrés Arias Barrera, MD.       |
| <b>Seccional Eje Cafetero:</b>              | Emilio Vidal Osorio Vásquez, MD.       |
| <b>Seccional Magdalena Grande:</b>          | María Patricia Gutiérrez Noguera, MD.  |
| <b>Seccional Morrosquillo:</b>              | Rafael Acosta Merlano, MD.             |
| <b>Seccional Santanderes:</b>               | Juan Carlos Ortega Madariaga, MD.      |
| <b>Seccional Sur Occidente:</b>             | Gilberto Amed Castillo Barrios, MD.    |
| <b>Seccional Tolima Grande:</b>             | Jorge Alberto Sandoval Luna, MD.       |
| <b>Capítulo de Cirugía Cardiovascular:</b>  | Antonio Figueredo Moreno, MD.          |
| <b>Delegado Relaciones Internacionales:</b> | Roberto Díaz del Castillo Nader, MD.   |

REVISTA COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA  
SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR  
Tel.: 57 1 5230012  
Avenida Calle 127 No 16 a - 76 of 502, Bogotá, Colombia.  
[revcolcard.org.scc.org.co](http://revcolcard.org.scc.org.co)

La Revista Colombiana de Cardiología (ISSN 0120-5633) está indexada en:  
PUBLINDEX (Colciencias) - Categoría A2 • SCOPUS • SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online) <http://www.scielo.org.co> • Lilacs (Literatura Latinoamericana en Ciencias de La Salud)\*



**Edición:**  
Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Av. Josep Tarradellas, 20-30. 08029 Barcelona.  
Tel.: 932 000 711. Fax: 932 091 136  
[revcolcar@elsevier.com](mailto:revcolcar@elsevier.com)  
[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

**Fotocopiar.** Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, diríjase a CEDRO [[www.cedro.org](http://www.cedro.org)]).

**Productos derivados.** Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas.

A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

**Almacenamiento o uso.** Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

**Derechos de autor.** El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

**Nota.** Ni Elsevier, ni la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, ni la Revista Colombiana de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

**Protección de datos:** Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La revista cumple también con la ley de Hábeas Data de Colombia. Tarifa Postal Reducida No. 919 de la Administración Postal Nacional



## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La **Revista Colombiana de Cardiología (RCC)** es la publicación oficial de la **Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**, que se encarga de divulgar artículos originales clínicos y experimentales acerca de enfermedades cardiovasculares, reportes sobre terapéutica médica y quirúrgica, cardiología pediátrica, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales, así como resúmenes de investigaciones originales presentadas en los congresos organizados por la Sociedad.

En caso de que el manuscrito sea aceptado para publicación, el autor cederá los derechos de copia, lo cual implica que ninguna parte del material publicado puede ser reproducida sin permiso escrito del Editor.

Las instrucciones para los autores de la **RCC** se basan en las directrices establecidas por los «*Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: redacción y preparación de una publicación biomédica*», elaborados por el ICMJE<sup>1</sup>, así como por las orientaciones dadas por la Revista Española de Cardiología.

### EVALUACIÓN POR PARES

Los trabajos serán inéditos y suministrados exclusivamente a la **RCC**, donde se someterán a evaluación por pares en el grupo de Árbitros, quienes presentarán la evaluación al Editor de Sección y Editor Jefe para su aceptación y publicación.

### ENVÍO DEL MANUSCRITO

Los manuscritos se remitirán por vía electrónica a través del **Elsevier Editorial System (EES)**, accesible en la dirección: <http://ees.elsevier.com/rccar> donde se encuentra la información necesaria para realizar el envío. Se acompañarán por una carta de presentación del artículo donde se incluirá el párrafo:

“Certifico que el material de este manuscrito no ha sido publicado previa-

mente y no se encuentra en la actualidad en consideración para la publicación en otro medio. Esto incluye simposios, congresos, libros y publicaciones preliminares de cualquier clase, excepto resúmenes de 400 palabras o menos”.

### PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El documento se enviará en formato *Microsoft Word*, fuente Times New Roman, tamaño 12 puntos, a doble espacio.

El artículo se ordenará, en el siguiente orden:

1. Página de identificación.
2. Sección y Título en español e inglés.
3. Resumen y palabras clave en español e inglés.
4. Texto.
  - I. Introducción.
  - II. Materiales y métodos o caso clínico.
  - III. Resultados.
  - IV. Discusión.
  - V. Conclusiones.
  - VI. Reconocimientos y agradecimientos, si los hay.
  - VII. Conflictos de intereses.
  - VIII. Bibliografía.
  - IX. Figuras y tablas.

Las páginas se enumerarán a partir del número 1 incluida la página del título.

#### 1. Página de identificación

La página de título incluye la siguiente información:

- **Título del artículo:** los títulos cortos son de fácil lectura; sin embargo, aquellos demasiado cortos pueden resultar confusos. Evitar en lo posible incluir instituciones en el título, con el objetivo de resaltar el mensaje netamente académico y evitar interpretaciones erróneas de intereses comerciales.
- Nombres y apellidos de autores, grado académico más alto, filiaciones institucionales y correo electrónico de cada uno de ellos. Se aconseja usar sólo la inicial del segundo nombre y si incluyen los dos apellidos, separarlos por un guión.
- Nombre del departamento(s) e institución(es) a los que se atribuye el tra-

bajo, incluyendo ciudad y país.

- Datos de correspondencia del autor responsable que serán publicados con el artículo: Nombre y correo electrónico para su publicación.

- Fuente(s) de apoyo en forma de subsidio, salarios, equipos, medicamentos u otros.

- Recuento de palabras: reportar el número de palabras del texto principal del manuscrito (excluyendo el resumen, los agradecimientos, las leyendas de las figuras, tablas y la bibliografía) y el recuento diferenciado del número de palabras del resumen.

### 2. Resumen y palabras clave

**Resumen:** tendrá versión en español y en inglés, siendo ambas de idéntico contenido. Se redactará de tal forma que pueda comprenderse el mensaje del trabajo, incluyendo los principales datos clínicos o de investigación y los hallazgos, pero excluyendo especulaciones. Comprenderá cuatro párrafos separados: Objetivo (fundamentos), Métodos (diseño), Resultados y Conclusiones. Se evitará el empleo de abreviaturas en el resumen exceptuando las de uso universal.

Será concreto y poco descriptivo y estar escrito en estilo impersonal (no usar “nosotros” o “nuestro”).

**Palabras clave:** después del resumen se agregará una lista de tres a cinco palabras clave, las cuales se seleccionarán de la lista que encontrarán en el EES. Dicha lista se ha realizado con los términos MeSH<sup>2</sup> adoptados por las publicaciones *Revista Española de Cardiología y Circulation*.

### 3. Texto

Seguirá el orden que se indica: Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.

No se usarán abreviaturas como ECG, HVI o IAM; en cambio se escribirá la palabra correspondiente, en este caso electrocardiograma, hipertrofia ventricular izquierda o infarto agudo del miocardio.

Se podrán abreviar solamente las unidades de medidas (mm, Kcal...), según lo recomendado en los «*Requisitos de Uniformidad para los manuscritos enviados a revistas biomédicas: redacción y*

*preparación de la edición de una publicación biomédica»<sup>1</sup>.*

Los medicamentos se mencionarán exclusivamente por su nombre genérico, citándose, entre paréntesis, sólo el nombre comercial la primera vez que aparezca en el texto.

Cada referencia, figura o tabla se citará en el texto en orden numérico teniendo en cuenta que el número de la cita bibliográfica debe ir en superíndice.

Los reconocimientos se escribirán al final del texto, antes de la bibliografía.

## I. Introducción

Permitirá identificar el estado del tema de estudio, señalando la hipótesis o definiendo el problema para el que se planeó la investigación. Será concisa y breve, limitándose a las partes pertinentes y afines al trabajo. Relacionará el estudio con conceptos e investigaciones previas, pero omitiendo una revisión extensa de la bibliografía o reproducciones de otros textos.

## II. Métodos

Se incluirá sólo la información disponible cuando se diseñó el proyecto o protocolo del estudio. Describirá el diseño experimental con suficiente detalle como para que pueda valorarse el estudio o reproducirse el procedimiento y los resultados del trabajo. Detallará el diseño del trabajo indicando si el estudio es aleatorio o doble ciego y si los datos son retrospectivos o prospectivos, entre otras características importantes. Narrará los procedimientos quirúrgicos y las mediciones efectuadas.

### ● Selección y descripción de los participantes

Se describirá claramente el proceso de selección de los sujetos de observación o experimentales (pacientes o animales de laboratorio, incluyendo los controles), los criterios de inclusión y exclusión de dichos sujetos y su población de origen. El objetivo fundamental es exponer con la máxima claridad cómo se llevó a cabo el estudio y por qué se hizo así. Cuando se utilicen variables como raza o etnia, se definirá cómo se midieron y se justificará su relevancia en el estudio. Las personas deberán caracterizarse apropiadamente (sexo, edad, raza, enfermedad...) con el fin de valorar la homogeneidad de los grupos de experimentación y control. En la experimentación *in-vitro*, animal y en el uso de cultivos y tejidos, se especificarán, en detalle, todas aquellas

características que pudieren influenciar los resultados. En el caso de ensayos clínicos o de investigación humana, se incluirá la manifestación expresa de haber obtenido el consentimiento informado de los participantes en el experimento y de haber seguido la normativa vigente en los trabajos de este tipo, expresada en la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association*<sup>3</sup>. En las investigaciones realizadas en animales de experimentación, deberá especificarse la aceptación de los principios de mantenimiento y cuidados de aquéllos de acuerdo con las directrices propuestas por el *National Institutes of Health* (N° 85-23, revisión de 1985)<sup>4</sup>.

### ● Información técnica

Se identificarán métodos, aparatos y dispositivos (con nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con suficiente nivel de detalle como para permitir que otros investigadores reproduzcan los resultados. Se incluirán sólo referencias bibliográficas para las técnicas conocidas, incluyendo los métodos estadísticos, y en el caso de métodos publicados pero no conocidos de forma general, una descripción breve de éstos además de las referencias pertinentes. Deberán describirse los métodos nuevos o modificados considerablemente, justificando las razones para utilizarlos y valorando sus limitaciones. Todos los fármacos y sustancias químicas utilizadas se identificarán de manera exacta, incluyendo nombres genéricos, dosis y vías de administración.

En los trabajos de revisión se incluirá una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos. Tales métodos también deberán sintetizarse en el resumen.

Si se emplea un método estadístico específico, deberá ser definido y se describirá con el detalle suficiente para permitir un completo acceso al lector a los datos originales a fin de confirmar los resultados reportados. Se definirán términos estadísticos, abreviaturas y la mayoría de los símbolos, así como se especificará el *software* que se usó.

Cuando sea posible, se cuantificarán hallazgos y se presentarán con indicadores apropiados de certeza o error de medida (tales como intervalos de confianza).

## III. Resultados

Se presentarán siguiendo una secuencia lógica en texto, tablas e ilustraciones; los resultados principales o más importantes

deberán aparecer en primer lugar. No se repetirán en el texto todos los datos incluidos en tablas o ilustraciones; será suficiente con destacar o resumir sólo los resultados más relevantes.

Se incluirán sólo datos y material de ilustración pertinentes al tema del trabajo. Las conclusiones deducidas de datos numéricos se fundamentarán en una breve descripción de los criterios estadísticos aplicados, expresándose correctamente según las normas estadísticas. En esta sección no se citarán referencias bibliográficas.

## IV. Discusión

Se destacarán los aspectos novedosos y relevantes del estudio y las conclusiones que se deriven de ellos. En el caso de estudios experimentales, resulta útil empezar la discusión con un breve resumen de los principales resultados y a continuación explorar los posibles mecanismos o explicaciones para dichos resultados, comparar y contrastar los resultados obtenidos con los de otros estudios relevantes, presentar las limitaciones del estudio y, por último, comentar las implicaciones del estudio para futuras investigaciones y para la práctica sanitaria.

## V. Conclusiones

Constituirá una exposición escueta de las conclusiones derivadas de los datos expuestos. Podrá exponerse brevemente cualquier inferencia lógica de los hallazgos que pueda ser de utilidad en futuros trabajos.

## VI. Reconocimientos y agradecimientos

El reconocimiento se referirá a la financiación u otras ayudas obtenidas para la realización del trabajo. Los agradecimientos, en el caso de existir, aludirán a aquellos que apoyaron de alguna manera en el trabajo, ya sea por contribución con pacientes, traducciones, análisis estadístico, equipos u otros. El autor será responsable de la obtención o no de la autorización de las personas o entidades reconocidas al poderse inferir que éstas respaldan las conclusiones del trabajo.

## VII. Conflicto de intereses

Se redactará un párrafo en donde se manifieste si se tienen o no conflictos de intereses, acorde con lo declarado en el apartado *Details* del EES.

## VIII. Referencias bibliográficas

Las referencias se identificarán en el texto con números volados o en supe-



ríndice y en orden consecutivo de mención. Ese mismo orden se respetará en el listado de referencias.

En la sección de referencias no se citarán comunicaciones personales, manuscritos en preparación y otros datos no publicados; éstos, sin embargo, podrán mencionarse en el texto colocándolos entre paréntesis.

Si el texto de la referencia es un resumen, se citará la palabra «resumen» entre paréntesis. Si es una carta, entre paréntesis se escribirá la palabra «carta».

Las abreviaturas de los nombres de las revistas se escribirán de acuerdo con el *Index Medicus* de la *National Library of Medicine*<sup>5</sup>.

La forma y la puntualidad de las referencias seguirá el formato de las Normas de Vancouver<sup>6</sup>, algunos ejemplos:

**Revistas:** Seis primeros autores, et al. Nombre del artículo. Nombre de la revista que publica. Año; volumen: páginas.

Ejemplo: Kugler JD, Danford DA, Deal BJ, Gillette PC, Perry JC, Silka MJ, et al. Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. The Pediatric Electrophysiology Society. N Engl J Med. 1994;330:1481-7.

**Libro:** Autores. Nombre del artículo. Edición. Ciudad (estado): Casa editorial; año.

Ejemplo: Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Vessels. 8th ed. Boston (Massachusetts): Little, Brown; 1979.

**Capítulo de un libro:** Autores. Título del capítulo. En: Editores. Título del libro. Edición. Ciudad (estado): Casa editorial; año. páginas.

Ejemplo: Smith WM, Gallgher JJ. Management of arrhythmias and conduction abnormalities. In: Hurs JW, editor. The Heart. New York: McGraw-Hill; 1982. p. 557-575.

## IX. Figuras y tablas

### Figuras

Se enviará una versión de las figuras apropiada para imprimir, tomada de manera profesional o editada como calidad fotográfica, en formato JPG, GIF o TIFF. No se dará inicio al proceso de revisión hasta que se reciban todas las figuras.

En lugar de dibujos originales, radiografías u otro tipo de material, se remitirán fotografías en blanco y negro, con brillo y trazos marcados, idealmente de 127 × 173 mm. Las letras, números y símbolos serán claros y de un tamaño

suficiente para que cuando se reduzcan para su publicación sean legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas se incluirán en el pie de figura y no en las ilustraciones. Se usará tinta negra en todos los dibujos. Los números, líneas, signos..., estarán escritos en negro intenso para su mejor reproducción.

Las microfotografías llevarán marcadores de escala internos. Los símbolos, flechas o letras utilizadas en las microfotografías deberán contrastar con el fondo de las mismas.

Si se utilizan fotografías de personas, éstas no podrán ser identificables o, en su defecto, irán acompañadas del permiso correspondiente para su utilización.

Las figuras irán numeradas consecutivamente de acuerdo con el orden de su primera aparición en el texto. Si una figura ya ha sido publicada, se deberá reconocer la fuente de origen y se remitirá un permiso escrito de reproducción por parte del poseedor del *Copyright*.

Todas las abreviaturas que aparecen en las figuras se identificarán en orden alfabético al final de cada leyenda.

### Tablas

No se enviarán como imagen sino digitadas en word o excel.

Las tablas serán claras y los resultados no deberán duplicarse en el texto y en la figura. Deberán numerarse de acuerdo con el orden en el que aparecen por primera vez en el texto y se asignará un título breve a cada una. El nombre de las tablas, los cuadros o las figuras se escribirá en la parte superior, al margen izquierdo.

Cada columna llevará un título escueto o abreviado. Todas las abreviaturas no estándar que se usen en las tablas, se explicarán en notas a pie de página. Para dichas notas se utilizarán los símbolos siguientes, en el orden que se muestra: \*, a, b, c, ...

Se identificarán las medidas estadísticas de dispersión tales como desviación estándar y error estándar de la media. Cada tabla se mencionará en el texto.

En caso de utilizar información de cualquier fuente, publicada o no, es preciso obtener permiso de la misma y expresar el agradecimiento correspondiente.

## TIPOS DE ARTÍCULOS

La **RCC** aceptará los siguientes tipos de artículos para publicación:

**Editoriales:** todos los editoriales contendrán máximo 1.500 palabras y diez referencias.

**Artículos originales:** contendrán máximo 5.000 palabras (incluidas las referencias); únicamente se excluirán las tablas y los pies de figura. El título completo será menor a 150 caracteres. El resumen contará con una extensión máxima de 250 palabras incluyendo las palabras clave. Se aceptarán máximo 50 referencias.

**Revisiones:** no excederán las 5.000 palabras (incluidas las referencias); únicamente se excluirán las tablas y los pies de figura. El título completo llevará menos de 150 caracteres. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se aceptarán máximo 50 referencias.

**Presentación de casos:** el resumen contendrá máximo 200 palabras, y el texto estará compuesto por un máximo de 2.500 palabras (incluidas las referencias); únicamente se excluirán las tablas y los pies de figura. Máximo cinco autores, tres figuras y 15 referencias.

**Presentación de imágenes:** el título contendrá menos de ocho palabras, máximo tres autores. El texto explicativo contendrá máximo 250 palabras.

**Cartas al Editor:** serán comentarios cortos con una extensión máxima de 800 palabras. No tendrán más de cuatro autores, máximo dos figuras y ninguna tabla.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

**Protección de personas y animales:** cuando se describen experimentos que se han realizado en seres humanos se indicará si los procedimientos seguidos están conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Cuando se describan experimentos en animales se anotará si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.

**Confidencialidad:** los autores serán responsables de seguir los protocolos

establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas para poder realizar este tipo de publicación con el objeto de realizar una investigación/divulgación para la comunidad; por tanto deberán declarar el cumplimiento de esta exigencia. El autor tendrá la obligación de garantizar que se ha cumplido la exigencia de haber informado a todos los pacientes incluidos en el estudio y que está en posesión del documento firmado por éstos de haber recibido información suficiente y de haber obtenido su consentimiento informado por escrito para participar en el mismo. Los autores mencionarán en el apartado “métodos” que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras la obtención de un consentimiento informado.

**Privacidad:** el autor será responsable de garantizar asimismo el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes. No utilizará nombres, iniciales o números de historia clínica del hospital (o cualquier otro tipo de dato irrelevante para la investigación que pudiera identificar al paciente) ni en el texto, ni en las fotografías, a menos que dicha información sea esencial para los objetivos científicos, en cuyo caso podrá recogerla en el artículo siempre que el paciente o su progenitor o tutor dé el consentimiento informado por escrito para su publicación. Los autores serán responsables de la obtención del consentimiento por escrito, autorizando su publicación, reproducción y divulgación en soporte escrito o electrónico de libre acceso en Internet.

**Financiación:** los autores declararán expresamente la procedencia de cualquier ayuda económica recibida, ya sea de una institución pública o privada.

**Autoría:** en la lista de autores figurarán únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o participado en alguna técnica no son por sí mismos criterios suficientes para figurar como autor. El autor de un artículo deberá haber participado de forma relevante en

el diseño y desarrollo de éste como para asumir la responsabilidad de los contenidos y, asimismo, deberá estar de acuerdo con la versión definitiva del artículo. En general, para figurar como autor se cumplirán los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y diseño, en la adquisición de los datos y en el análisis e interpretación de los datos del trabajo que han dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber colaborado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente será publicada.

En caso de autoría colectiva, se incluirá el nombre de los redactores o responsables del trabajo seguido de «y el Grupo...» cuando todos los miembros del grupo se consideren coautores del trabajo. Si se desea incluir el nombre del grupo, aunque no todos sus miembros sean considerados coautores, la fórmula utilizada será mencionar los autores responsables seguido de «en nombre del Grupo...» o «por el Grupo...». En cualquier caso, los nombres e instituciones de los miembros del grupo se incluirán en un anexo al final del manuscrito.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en la sección ADD/EDIT/REMOVE AUTHOR de la plataforma de envío de originales.

La RCC declinará cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en ella.

**Conflicto de intereses:** existirá conflicto de intereses cuando el autor haya tenido o tenga relaciones económicas o personales que han podido sesgar o influir inadecuadamente en sus actuaciones. El potencial conflicto de intereses existirá con independencia de que los interesados consideren que dichas relaciones influyen o no en su criterio científico. Los autores describirán en la CARTA DE PRESENTACIÓN y en la sección *ADDITIONAL INFORMATION* del EES cualquier relación financiera o personal que hubiesen tenido o tengan, en el momento de escribir o remitir el ar-

tículo, con personas, compañías o instituciones y que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación. Lo que se declare se hará constar en la revista impresa.

**Obtención de permisos:** los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos se solicitarán tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material. Se requerirá permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

**Declaración de originalidad:** los autores declararán que el contenido del artículo es original y que no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes. Los autores serán conscientes que no revelar que el material sometido a publicación ha sido ya total o parcialmente publicado constituye un grave quebranto de la ética científica.

La revista no aceptará material previamente publicado y no considerará para su publicación manuscritos que estén remitidos simultáneamente a otras revistas, ni publicaciones redundantes o duplicadas, esto es, artículos que se superpongan sustancialmente a otro ya publicado, impreso o en medios electrónicos. Los autores informarán en la carta de presentación acerca de envíos o publicaciones previas del mismo trabajo, en su totalidad o parcialmente, que puedan considerarse publicación redundante o duplicada. Será necesario citar e incluir la referencia bibliográfica de estas publicaciones previas en el nuevo manuscrito.

<sup>1</sup> ICMJE (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas) [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

<sup>2</sup> Términos MeSH (*Medical Subject Headings*) de la *National Library of Medicine*, disponibles en: [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)

<sup>3</sup> Declaración de Helsinki [www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/](http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/)

<sup>4</sup> National Institutes of Health [www.grants.nih.gov/](http://www.grants.nih.gov/)

<sup>5</sup> *Index Medicus* [www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)

<sup>6</sup> Normas de Vancouver [www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

## SUMARIO

|   |    |
|---|----|
| Presentación  |    |
| <i>Darío Echeverri, Enrique Melgarejo</i> .....   | 1  |
| Prólogo   |    |
| <i>Alonso Merchán V.</i> .....  | 2  |
| PCSK-9: papel en las hipercolesterolemias y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios |    |
| <i>Álvaro J. Ruiz</i> .....   | 4  |
| Estudios clínicos con inhibidores de la PCSK9   |    |
| <i>Rafael Campo</i> .....   | 13 |
| Indicaciones para el uso de los inhibidores de la PCSK9                                       |    |
| <i>Rodrigo Alonso, Ada Cuevas</i> .....   | 19 |
| Propuesta personal de actualización para el tratamiento de la hipercolesterolemia en Colombia |    |
| <i>Alonso Merchán V.</i> .....  | 25 |



## Revista Colombiana de Cardiología | Volume 24 • Supplement 2 • 2017

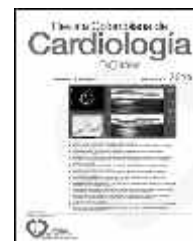
### CONTENTS

|   |    |
|---|----|
| Presentation  |    |
| <i>Darío Echeverri, Enrique Melgarejo</i> .....   | 1  |
| Prólogo   |    |
| <i>Alonso Merchán V.</i> .....  | 2  |
| PCSK-9: its role in hypercholesterolemias and specific inhibitory monoclonal antibodies |    |
| <i>Álvaro J. Ruiz</i> .....   | 4  |
| Clinical studies with PCSK9 inhibitors  |    |
| <i>Rafael Campo</i> .....   | 13 |
| Indications for the use of PCSK9 inhibitors   |    |
| <i>Rodrigo Alonso, Ada Cuevas</i> .....   | 19 |
| Personal proposal for updating the treatment of hypercholesterolemia in Colombia        |    |
| <i>Alonso Merchán V.</i> .....  | 25 |



# Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



## Presentación



## Presentation

Darío Echeverri<sup>a</sup> y Enrique Melgarejo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Editor Revista Colombiana de Cardiología

<sup>b</sup> Presidente Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2017

El colesterol es un esteroide modificado y biosintetizado por todos los animales, incluidos los seres humanos, porque es un componente esencial de la membrana celular que proporciona fluidez y motilidad, así como regulación funcional y metabólica. Es, además, el precursor de la biosíntesis de la vitamina D, al igual que de todas las hormonas esteroideas y ácidos biliares. Su mayor producción tiene lugar en los hepatocitos y se transfiere al sistema circulatorio para ser distribuido por varias lipoproteínas en todo el cuerpo.

Debido a que es esencial para toda la vida animal, cada célula lo sintetiza a través de un complejo proceso de 37 pasos que comienza con la vía del mevalonato y termina con una conversión de 19 pasos de lanosterol a colesterol. Un hombre de 70 kg de peso sintetiza alrededor de 900 mg/día, y su cuerpo contiene cerca de 35 g, localizados principalmente dentro de las membranas celulares. Además, la ingesta dietética diaria promedio de colesterol es de 307 mg; por tanto, el colesterol ingerido tiene poco efecto sobre el colesterol circulante porque es mal absorbido y esterificado de inmediato, razón que explica por qué la ingesta alta de alimentos no produce altos valores de colesterol en todas las personas.

Desde hace más de un siglo se conoce su papel, más exactamente el del colesterol LDL, en la aterogénesis, progresión y complicación de la placa aterosclerótica. A la fecha, las terapias hipolipemiantes son las que han demostrado el mayor impacto en la estabilización y posible regresión de la placa aterosclerótica tanto en estudios animales como en humanos.

Con los resultados clínicos contundentes de las estatinas a altas dosis y terapias más recientes como los inhibidores de la PCSK9, han surgido nuevos interrogantes que conviene tener en cuenta en la práctica clínica del médico que trata pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo cardiovascular: cuáles son las indicaciones para uso de terapia hipolipemiente, qué medicamentos usar, cuáles son las dosis apropiadas, cuáles son las metas en los niveles séricos de cLDL que se deben alcanzar, por cuánto tiempo se debe tratar al paciente, cuándo pensar en hipercolesterolemia familiar, cuál es la verdadera intolerancia a las estatinas, cuándo usar los iPCSK9, entre otros.

En este número extraordinario de la Revista Colombiana de Cardiología, como órgano oficial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, se trata el tema "Hipercolesterolemia: ¿debemos cambiar los conceptos de acuerdo con nuevos fármacos hipolipemiantes? Esta magnífica obra, liderada por el Dr. Alonso Merchán, actualiza al lector en el dictamen y tratamiento de la hipercolesterolemia, y es de enorme interés y valor para estudiantes, médicos generales, especialistas, enfermeras e investigadores que participan en el cuidado de nuestros pacientes.

Expresamos nuestra satisfacción y felicitamos al grupo científico que participó en la elaboración del documento, así como al equipo administrativo de la Revista y a la Editorial Elsevier, por su excelente trabajo en cuanto a la edición e impresión de este suplemento.

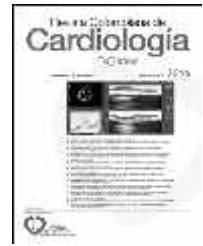
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.022>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



# Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



## Prólogo



Alonso Merchán V.

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2017

En 2014 se propuso para Colombia una guía para el tratamiento de las dislipidemias<sup>1</sup>, similar en algunos aspectos a la publicada en 2013 por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association (ACC/AHA)*<sup>2</sup>; sin embargo tenía en común lo referente a dar recomendaciones basadas rigurosamente en la evidencia que existía en ese momento en cuanto a las estatinas. Los dos documentos anteriores no recomendaron utilizar metas para el colesterol LDL (cLDL), sino formular las estatinas con mayor efectividad y a las dosis más altas para reducir el cLDL basal en más del 50%, en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

La propuesta de no metas en el cLDL creó controversia y se argumentó que, si bien era cierto que los experimentos clínicos no se habían diseñado para buscar metas, estas se podrían deducir, y que era más fácil para pacientes y médicos utilizar el concepto de "metas". En los años 2015 y 2017, se reportaron nuevos experimentos clínicos que demostraron que cuanto más bajo el cLDL, menor probabilidad de eventos cardiovasculares (ECV), especialmente en individuos con alto riesgo. Desde entonces, se acepta más el uso de metas.

En 2015, el estudio IMPROVE-IT<sup>3</sup> demostró que ezetimibe asociado a simvastatina *versus* simvastatina como monoterapia, redujo el cLDL en 53 mg/dl e impactó significativamente en la reducción de ECV en pacientes con síndrome coronario agudo. Posteriormente, se publicaron los resultados de estudios que utilizaron una terapia hipolipemiente novedosa, denominados anticuerpos monoclonales anti PCSK9 o inhibidores de la PCSK9 (i PCSK9), entre ellos evolocumab y alirocumab. Con el primero asociado a estatinas se demostró, mediante ultrasonido intravascular, regresión de la placa aterosclerótica, bajo la condición que se llegara a cifras de cLDL menores de 60 mg/dl como lo corroboró el

estudio GLAGOV<sup>4</sup>; similar comportamiento se había observado con estatinas como monoterapia o estas asociadas a ezetimibe<sup>5-8</sup>. En 2017, se publicó el estudio FOURIER<sup>9</sup>, que demostró, en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y factores de riesgo, que el uso de evolocumab asociado a estatinas *versus* estatinas asociadas a placebo, redujo ECV cuando se llegaba a cifras de cLDL cercanas a 30 mg/dl comparado con cifras de 92 mg/dl, respectivamente. Está próximo a publicarse un estudio con alirocumab en personas de alto riesgo, el cual aportará más evidencia (Odyssey Outcomes)<sup>10</sup>. El riesgo de eventos adversos con el uso de los i PCSK9 y durante el tiempo que se han utilizado es bajo, como lo demuestran estudios con alirocumab<sup>11,12</sup> y evolocumab<sup>9,13,14</sup>.

Por otro lado, las guías europeas sobre dislipidemias<sup>15</sup> nuevamente proponen metas en el cLDL menores de 70 mg/dl en individuos con alto riesgo para ECV, en tanto que las guías de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos<sup>16</sup> en el año 2017 plantearon cifras de cLDL menores de 55 mg/dl para el grupo de individuos que ellos denominan "riesgo extremo". De otra parte, en los dos últimos años se han publicado documentos sobre el uso e indicaciones de los i PCSK9 como los del Colegio Americano de Cardiología<sup>17</sup>, la Sociedad Canadiense de Cardiología<sup>18</sup>, la Sociedad Europea de Cardiología<sup>19</sup> y la Asociación Nacional de Lípidos de Estados Unidos<sup>20</sup>. En el ámbito local, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (INVIMA) de Colombia formula las indicaciones actuales con estas moléculas.

Como se puede observar, no hay duda que la reducción de ECV se logra con cifras de cLDL menores de 70 mg/dl y aún menores de 50 mg/dl en poblaciones seleccionadas; sin embargo, para alcanzar estas metas se requieren cambios en el estilo de vida, uso de dosis altas de estatinas de alta

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.10.001>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

efectividad, ezetimibe y en casos claramente determinados i PCSK9.

Teniendo en cuenta que en Colombia y de manera similar en el mundo, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la primera causa de mortalidad, la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular consideró importante transmitir estos nuevos conocimientos sobre dislipidemia a la población médica en general, y para lograrlo, publica una separata sobre este tópico en la Revista Colombiana de Cardiología en la que se invita a revisar el tema a profesionales médicos nacionales e internacionales conocedores de este asunto.

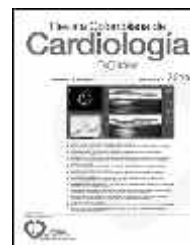
## Bibliografía

1. Muñoz O, García A, Fernández D, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Acta Med Colomb*. 2014;39:5-27.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerosis cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
3. Cannon C, Blazing M, Giugliano RP, et al. For the IMPROVE-IT Investigators Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.
5. Nissen SE, Tuzcu PM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis The REVERSAL Trial. *JAMA*. 2004;29:1071-80.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipai I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis The ASTEROID Trial. *JAMA*. 2006;29:1556-65.
7. Stephen J, Nicholls M, Ballantyne ChM, et al. Effect of two intensive statins regimens on progression of coronary disease. *New Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
8. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *JACC*. 2015;66:495-507.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease For the FOURIER steering committee and investigators. *New Engl J Med*. Published on line, march. 2017;17.
10. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Am Heart J*. 2014;168:682-9, e1.
11. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99.
12. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab Pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:471-82.
13. Karen MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia Results up to 4 years from the open-label OSLER 1 extension study. *JAMA Cardiol*. Published on line, March. 2017;14.
14. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS: a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial ACC-66th annual scientific sesión-late-breaking clinical trial. March. 2017;18.
15. Catapano AL, Graham I, DeBacker G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
16. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAEC/ACE) on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary. *Endocrin Pract*. 2017;23:207-38.
17. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Birtcher KK, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92-125.
18. Alkindi M, Siminovitch KA, Gupta M, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of hypercholesterolemia: targeting PCSK9. *Canadian J Cardiol*. 2016;32:1552-60.
19. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society task force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/Kesin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. Published on line, october. 2016;17.
20. Orringer CE, Jacobson JA, Saseen JJ, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: recommendations from an expert panel of the National Lipid Association. *J Clinical Lipidol*. Published on line, may. 2017;2.



# Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



## ARTÍCULO ESPECIAL

# PCSK-9: papel en las hipercolesterolemias y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios



Álvaro J. Ruiz

*Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

cLDL;  
Hipercolesterolemia familiar;  
Receptores para LDL;  
Evolocumab;  
Alirocumab

### KEYWORDS

LDL-C;  
Familial hypercholesterolemia;  
LDL receptors;  
Evolocumab;  
Alirocumab

**Resumen** La PCSK9 es una proteína que se une a los receptores de LDL, precipita la degradación de estos últimos y por tanto eleva los niveles plasmáticos de colesterol LDL (cLDL). La inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales evita la degradación de los receptores, permite su reciclaje y la mayor captación de cLDL y reduce eventos cardiovasculares.

Los anticuerpos monoclonales contra PCSK9, evolocumab y alirocumab, son una novedosa herramienta terapéutica de gran utilidad en los casos de hipercolesterolemia familiar heterocigota, en algunos casos de hipercolesterolemia familiar homocigota y de personas con alto riesgo cardiovascular, cuyos niveles de cLDL no pueden ser controlados con dosis máximas toleradas de las estatinas de mayor efectividad, además de ezetimibe y cambios en el estilo de vida.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### PCSK-9: its role in hypercholesterolemias and specific inhibitory monoclonal antibodies

**Abstract** PCSK9 is a protein which binds to LDL receptors and precipitates their breakdown, thereby elevating plasma LDL cholesterol (LDL-c). Inhibition of PCSK9 with monoclonal antibodies avoids the breakdown of the receptors, allows them to be recycled, leads to a greater capture of LDL-C, and reduces cardiovascular events.

Evolocumab and alirocumab, monoclonal antibodies against PCSK9, are very useful novel therapeutic tools in heterozygous familial hypercholesterolemia, some homozygous familial hypercholesterolemia cases, and in individuals with a high cardiovascular risk whose LDL-C levels

Correo electrónico: [aruiz@javeriana.edu.co](mailto:aruiz@javeriana.edu.co)

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.021>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



cannot be controlled with maximum tolerated doses of highly effective statins, ezetimibe, and lifestyle changes.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La aterosclerosis y sus manifestaciones principales son la primera causa global de muerte y pronto también la primera causa de morbilidad. Los esfuerzos para su control incluyen medicamentos de efectividad y seguridad probada, cambios terapéuticos en estilo de vida y campañas nacionales e internacionales para el logro de metas y control de los factores de riesgo.

Sin embargo, aún queda mucho riesgo residual sin controlar, y la investigación no se detiene en cuanto a la búsqueda de nuevas opciones. Entre las causas para el control insuficiente se han demostrado barreras en el acceso a la atención en salud, falta de adherencia a los cambios en estilo de vida y a los medicamentos, y suspensión frecuente de las estatinas, por intolerancia real en ciertos casos<sup>1,2</sup>.

Al tratamiento de las hipercolesterolemias se agregó en la última década una nueva intervención, una familia de medicamentos particularmente efectivos en la reducción de los niveles de cLDL, que son también seguros y que tienen un esquema práctico de aplicación, que consiste en una inyección subcutánea quincenal o mensual. Se trata de un biológico formado por anticuerpos monoclonales específicos contra la PCSK9, una proteína cuya función es inactivar los receptores para LDL<sup>1</sup> en los hepatocitos. Al inhibir esa proteína se protegen los receptores, que pueden entonces no sólo cumplir su función de captura de LDL, sino recircular<sup>2</sup> (cada ciclo dura entre 10 y 20 minutos) varios cientos de veces durante sus 20 horas de vida<sup>3</sup>.

## Proteína convertasa de subtilisina kexina 9 (PCSK9): una nueva opción terapéutica

Goldstein y Brown cambiaron la historia de la enfermedad cardiovascular al anunciar su descubrimiento del receptor para LDL, que significó un enorme avance en la comprensión de la biología celular, porque no sólo se demostró el mecanismo de endocitosis mediada por un receptor<sup>4</sup> sino que se estableció que los receptores podían ser reciclados después de cumplir su función, y finalmente, que la expresión y sobrevida de los receptores estaba cuidadosamente regulada por retroalimentación.

Más recientemente hubo un nuevo descubrimiento, que completó la información sobre los receptores de LDL. El grupo de Nabil Seidah en Montreal<sup>5</sup> identificó una mutación en la que la ganancia en función de un gen era la responsable de hipercolesterolemia familiar (HF) en una familia. Poco después se encontró<sup>6</sup> que la pérdida de función del mismo gen estaba asociada tanto con valores

muy bajos de cLDL como con incidencia muy reducida de enfermedad cardiovascular<sup>7</sup>. Esto llevó al descubrimiento del papel de una proproteína, la PCSK9, y después al desarrollo de anticuerpos monoclonales para inhibirla<sup>8</sup>, con el resultado de un biológico que logra reducciones significativas en el colesterol LDL<sup>11,12</sup> y también en eventos cardiovasculares<sup>9</sup>.

## Control de los niveles séricos de colesterol

El colesterol, sintetizado principalmente en el hígado, está presente en las células animales y es una fuente importante de energía. Es también vital para la producción de algunas hormonas fundamentales para el desarrollo y para la expresión de características sexuales, así como para el balance de sodio y agua (hormonas mineralocorticoides), la respuesta inflamatoria, la inmunidad, la formación de algunas vitaminas y la estructura de las membranas celulares<sup>14,15</sup>.

El colesterol es producido principalmente por el hepatocito. En este sentido, el trabajo de Goldstein y Brown fue el pilar fundamental para la comprensión de los mecanismos de regulación cuando decidieron medir la actividad de la reductasa de HMG-CoA, una enzima que regula un paso limitante en la génesis de colesterol, en extractos de cultivos de fibroblastos<sup>10,11</sup>. Notaron que cuando se cultivaban fibroblastos con suero humano normal, la actividad de la enzima era baja. Sin embargo, cuando se quitaban las lipoproteínas transportadoras de colesterol del medio de cultivo, la actividad de la enzima aumentaba hasta cincuenta veces en 24 horas, pero si se agregaba LDL al medio, se suprimía rápidamente la actividad enzimática inducida. Esto los llevó a postular la presencia de un receptor muy específico para LDL, la única lipoproteína capaz de lograr los cambios enzimáticos<sup>4</sup>.

La historia se desarrolló rápidamente y el descubrimiento de los receptores tuvo aplicación en muchos aspectos, uno de ellos el desarrollo de las estatinas<sup>12</sup>, medicamentos con efectividad probada para la reducción del cLDL y de eventos cardiovasculares<sup>13</sup>. Las lipoproteínas son transportadores de triglicéridos y de colesterol y además de su capa externa de fosfolípidos, que les permite solubilidad en el plasma, tienen unas proteínas externas, las apoproteínas, que les sirven como ligandos para los receptores específicos<sup>14</sup>. El control de niveles de colesterol depende principalmente de la síntesis, que a su vez está determinada como paso limitante por la expresión de la reductasa de HMG-CoA y por la captación de LDL en la superficie celular.

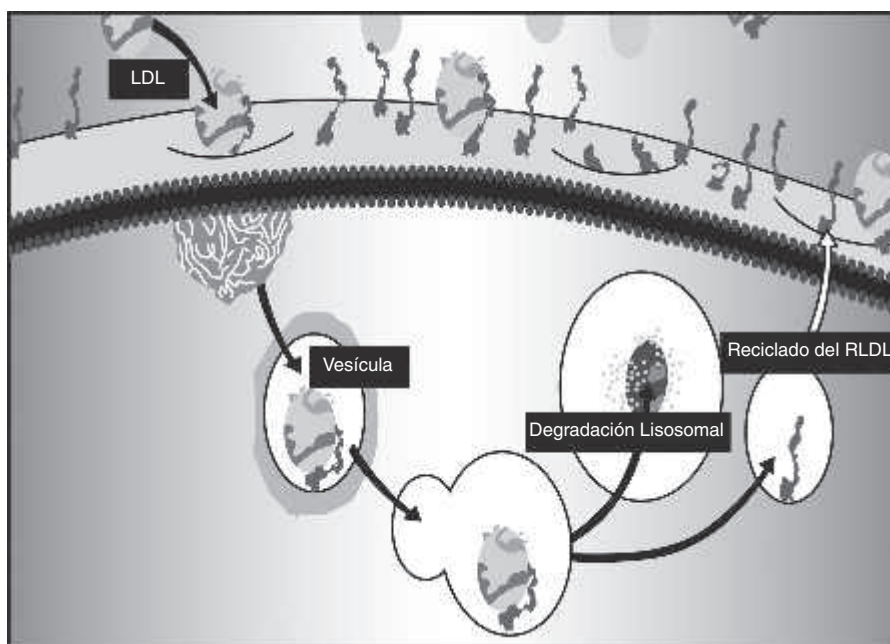


Figura 1 Proceso de captación de LDL por la célula.

## Papel de los receptores para LDL

En la regulación de la síntesis y utilización del colesterol los receptores desempeñan un papel crucial, puesto que captan el colesterol transportado en las LDL, que ingresa a la célula por un mecanismo de endocitosis. La unión al receptor necesita un receptor funcional, una proteína adaptadora del receptor de LDL (LDLRAP1) y la apoproteína B100 de la LDL<sup>15</sup>. Una vez unida al receptor, la LDL es internalizada (fig. 1).

Los receptores también están regulados por la hormona tiroidea y pueden estar sobreexpresados en el hipertiroidismo, lo que se acompaña de valores bajos de lípidos, o subregulados en el hipotiroidismo, fenómeno que explica la hipercolesterolemia secundaria que lo acompaña<sup>16</sup>.

## PCSK9

Las convertasas de proproteínas tienen como función la conversión a la forma activa de proteínas secretorias, como hormonas, receptores o aún enzimas. Una de ellas, la PCSK9, es codificada por el gen PCSK9 y se expresa principalmente en el hígado. Su función es la regulación de los receptores de superficie para LDL, a los que se une en el exterior del hepatocito. Una vez adentro, se produce el clivaje y la lipoproteína es degradada para la utilización de sus componentes, y el receptor, que debería volver a la superficie para cumplir su función, no lo puede hacer porque la PCSK9 facilita su destrucción por los lisosomas<sup>17</sup>.

La PCSK9 se une al receptor de LDL en la superficie celular y solamente se separa cuando el complejo LDL-PCSK9 haya sido internalizado<sup>18</sup>. Sin embargo, por el efecto del medio ácido del endosoma<sup>19</sup>, la afinidad de la PCSK9 por una estructura específica del receptor puede aumentarse hasta 150 veces. Se ha probado que dicha estructura, similar al

factor de crecimiento epidérmico (EGF-like), es fundamental para que el receptor de LDL vuelva a salir a la superficie celular<sup>20</sup>, y la unión cambia el itinerario del receptor y facilita su degradación por los lisosomas<sup>21</sup>; como el resultado el reciclaje de receptores se ve alterado y la disponibilidad de estos en la superficie celular se ve claramente disminuida<sup>22</sup>.

La actividad aumentada de PCSK9 trae como consecuencia la disminución en el número de receptores para LDL, además de aumento de niveles extracelulares de colesterol, lo cual, a su vez, se acompaña de incremento en la expresión de reductasa de HMG-CoA por la menor disponibilidad intracelular. Estos dos mecanismos, captación disminuida y producción aumentada, son los responsables de la hipercolesterolemia en los casos en los que hay menor cantidad o función de receptores para LDL.

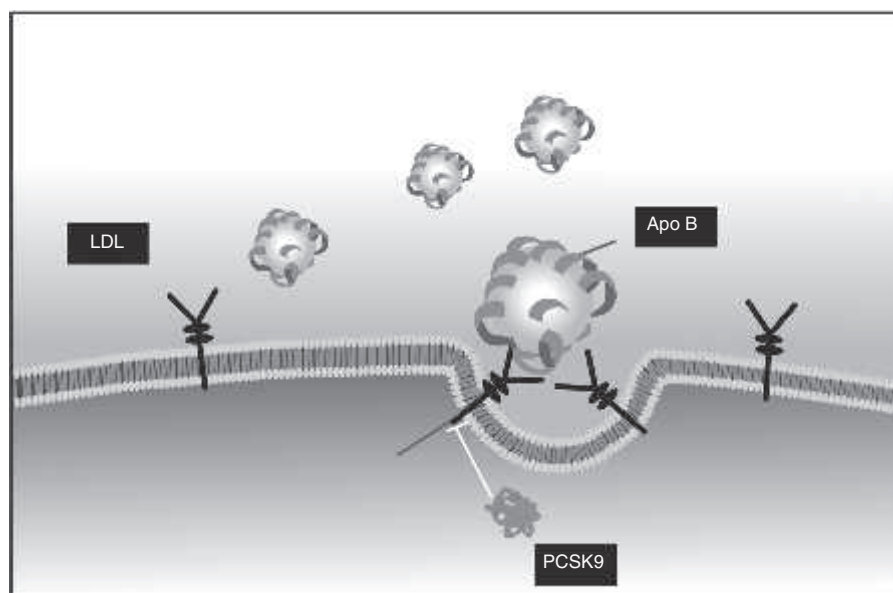
La síntesis de RLDL depende de las concentraciones intracelulares de colesterol libre, que pueden, cuando están aumentadas, inhibir la transcripción del gen del receptor. No obstante, también puede controlarse la población de RLDL mediante la PCSK9, que se produce en mayor cantidad cuando hay incremento del colesterol intracelular. Una vez fuera de la célula se une al complejo de LDL/RLDL e induce la degradación del receptor cuando está nuevamente en el interior de ésta<sup>23</sup>.

Estos mismos mecanismos pueden utilizarse de manera inversa en el tratamiento de la hipercolesterolemia: las estatinas disminuyen la actividad de la reductasa al bloquearla, por lo cual se reduce la producción de colesterol, y, de manera secundaria, incrementan la expresión de receptores para LDL.

Este mecanismo es importante dado que explica la utilidad de las estatinas en la mayoría de casos de hipercolesterolemia, pero también su falta de efectividad en los casos de hipercolesterolemia familiar homocigota (HF Ho), en la cual no hay receptores (lo menos frecuente) o son claramente defectuosos (hasta en 90% de los casos).

**Tabla 1** Principales causas genéticas de hipercolesterolemia familiar

| Gen comprometido | Herencia             | Alteración   |
|------------------|----------------------|--|
| LDLR             | Autosómica dominante | Reducción en número o función de receptores para LDL                           |
| APOB             | Autosómica dominante | Alteración en la función de la apoB, que impide la unión de la LDL al receptor |
| PCSK9            | Autosómica dominante | Destrucción aumentada de los receptores para LDL                               |
| LDLRAP1          | Autosómica recesiva  | Alteración en el adaptador del receptor, que dificulta la unión con la LDL     |

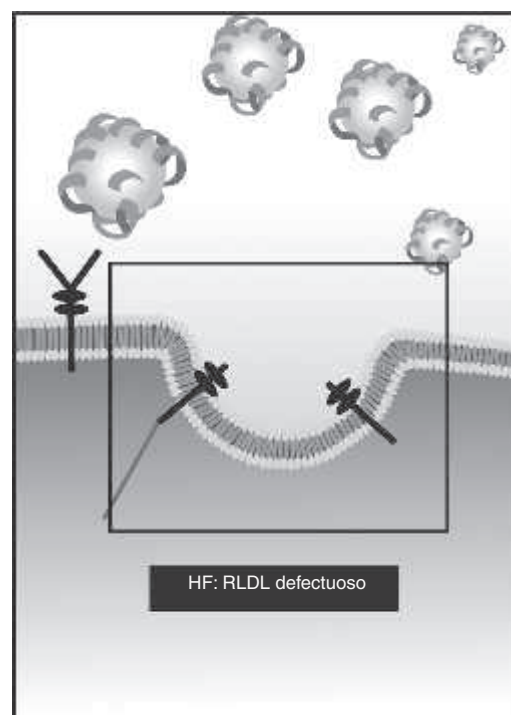
**Figura 2** RLDL y unión de la LDL.

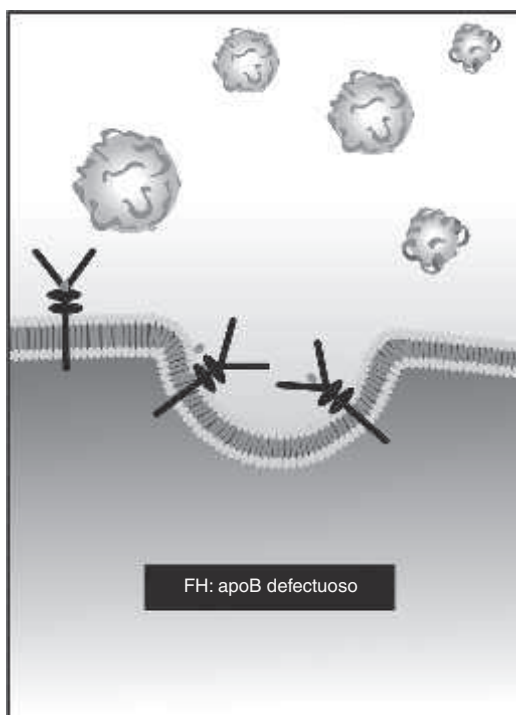
Esto explica por qué en la ganancia de función del gen PCSK9 se produce hipercolesterolemia, que se acompaña de aumento significativo en la enfermedad aterosclerótica: la mayor función del PCSK9 disminuye la cantidad de receptores disponibles<sup>24</sup>.

### Mecanismos fisiopatológicos en la hipercolesterolemia familiar

Las características principales de la hipercolesterolemia familiar (HF) son la elevación marcada de los niveles de LDL y la enfermedad aterosclerótica (principalmente coronaria) prematura. Las causas de la HF son diversas alteraciones genéticas (tabla 1) en la captación de LDL por parte de los receptores de superficie en el hepatocito (fig. 1). La más frecuente de las alteraciones es el defecto en la cantidad o calidad de los RLDL<sup>25</sup> (> 90% de los casos), una mutación autosómica dominante. La alteración puede darse por ausencia de receptores (< 2% de la población de receptores), denominada *actividad nula*, o por *actividad defectuosa* (entre 2% y 25%) (fig. 2).

También puede haber defectos en el gen APOB, que codifica la proteína apoB<sup>26</sup> (3-4% de los casos). Es un defecto autosómico dominante que impide la unión de la LDL al receptor, con el mismo resultado de acumulación extracelular de colesterol y aumento de la síntesis celular (fig. 3).

**Figura 3** RLDL defectuoso.



**Figura 4** ApoB defectuosa.

Un tercer defecto, mediante el cual se descubrió la PCSK9, es precisamente aquel en el gen PCSK9, que codifica la proproteína y es también autosómico dominante (presente en 1% de los casos) (fig. 4).

Finalmente, el cuarto mecanismo es el único trastorno autosómico recesivo, el defecto en el gen LDLRAP1, que codifica el adaptador para el receptor de LDL (presente en < 1% de los casos de FH).

### Importancia del mecanismo fisiopatológico

De la causa del trastorno principal en la FH depende la respuesta a los medicamentos que se utilicen. Las estatinas, que disminuyen la expresión de reductasa de HMG-CoA y secundariamente afectan la expresión de los receptores para LDL, pueden tener efectividad en la hipercolesterolemia secundaria y en la primaria poligénica<sup>27</sup>. Su utilidad está limitada parcialmente en la HF heterocigota, en la que su efectividad depende de los niveles basales de LDL. En la HF homocigota, con las dos copias defectuosas, la efectividad es muy baja e incluso nula. Lo mismo puede ocurrir con los anticuerpos monoclonales contra la PCSK9. Si el trastorno genético implica actividad nula, la respuesta también lo será, pues si no hay producción de receptores no puede haber preservación de estos.

Sin embargo, en los casos en los que la expresión de receptores está disminuida (que es la mayoría), o cuando el mecanismo de hipercolesterolemia no los involucra, la efectividad puede ser muy alta<sup>28</sup>.

### Anticuerpos monoclonales contra PCSK-9 (alirocumab y evolocumab)

La observación de la baja frecuencia de enfermedad en pacientes con ganancia de función del gen PCSK9 llevó a la investigación para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas, en busca de que se disminuyera la función de la PCSK9 y se aumentara la disponibilidad de receptores para LDL<sup>29</sup>. Se estudiaron inicialmente las posibilidades de disminuir los niveles de PCSK9 o de inhibirla<sup>30</sup>. Para inhibir o alterar la unión de la PCSK9 al rLDL se consideraron opciones como el desarrollo de anticuerpos monoclonales, que dificultaran la unión al rLDL, o la producción de proteínas de unión como adnectinas, o el desarrollo de pequeñas moléculas inhibitoras<sup>31</sup>. Esta última opción resultó particularmente difícil porque la superficie de la PCSK9 no tiene espacio para la unión de otras moléculas<sup>32</sup>.

El proceso de desarrollo de anticuerpos monoclonales había tenido auge en los últimos años; había varios ejemplos en uso en la medicina y se decidió iniciar esta estrategia. La experiencia desde los años setenta ha mostrado que los anticuerpos monoclonales tienen buen perfil de seguridad y de efectividad a largo plazo, en inyecciones repetidas, con baja incidencia de reacciones inmunes del huésped, poca hipersensibilidad y prácticamente efectos nulos de citotoxicidad<sup>39-41</sup>, especialmente en los anticuerpos humanos, que ofrecen múltiples ventajas sobre los anticuerpos humanizados o sobre los quiméricos, que contienen fragmentos murinos.

Con el objetivo de crear los anticuerpos monoclonales se desarrollaron tres moléculas que se unen directamente al blanco terapéutico, la PCSK9. Dos de las moléculas, ya estudiadas y aprobadas por la FDA y por la EMA para uso clínico (así como por el INVIMA en Colombia), evolocumab y alirocumab, son humanas, en tanto que la tercera, bococizumab, cuyo programa de investigación fue suspendido, es humanizada. Es posible que sea esta justamente la razón (que no fuera completamente humana), ya que hubo casos de reacciones adversas en el sitio de inyección y de reducción de efectividad, secundaria a la generación de anticuerpos neutralizantes, así como una importante variabilidad en el efecto reductor de cLDL, aún en ausencia de receptores neutralizantes<sup>33</sup>.

El efecto directo del anticuerpo monoclonal permite la inhibición de la función de la PCSK9, lo que aumenta el reciclaje de los receptores de LDL y secundariamente lleva a reducciones muy significativas de los niveles de cLDL en plasma<sup>34</sup>.

### Desarrollo de las moléculas alirocumab y evolocumab

En las primeras fases, los anticuerpos se administraron de manera intravenosa para garantizar una biodisponibilidad completa y asegurar que las concentraciones plasmáticas fueran las ideales. Una vez evaluada y garantizada la función, se estudió la inyección subcutánea, que tiene como ventajas la mejor conveniencia para los pacientes, menores riesgos de reacciones en la infusión, menor costo y facilidades logísticas superiores.



Varias razones hacen que el perfil de seguridad de alirocumab y de evolocumab, los dos anticuerpos estudiados y aprobados, sea muy apropiado: se trata de anticuerpos completamente humanos, lo que disminuye la opción de generar reacciones inmunes (anticuerpos contra los anticuerpos) o de generar anticuerpos neutralizantes; el riesgo de interacciones medicamentosas es bajo, puesto que no tienen metabolismo hepático ni renal ni interactúan con el citocromo P450<sup>61,63</sup>. ni con otras proteínas de transporte. Adicionalmente, tienen alta especificidad por sus blancos terapéuticos y alta efectividad con dosis espaciadas (cada dos o cuatro semanas) y no penetran al sistema nervioso central (por el tamaño de la molécula, que es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica intacta)<sup>61</sup>. Como una ventaja adicional, importante en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, los anticuerpos monoclonales no bloquean los canales de potasio, de manera que no tienen efectos sobre el intervalo QT ni sobre la repolarización cardíaca<sup>35</sup>. La figura 5 muestra el mecanismo de acción, en el que el anticuerpo se une a la PCSK9 y evita que esta se adhiera al RLDL<sup>36</sup>.

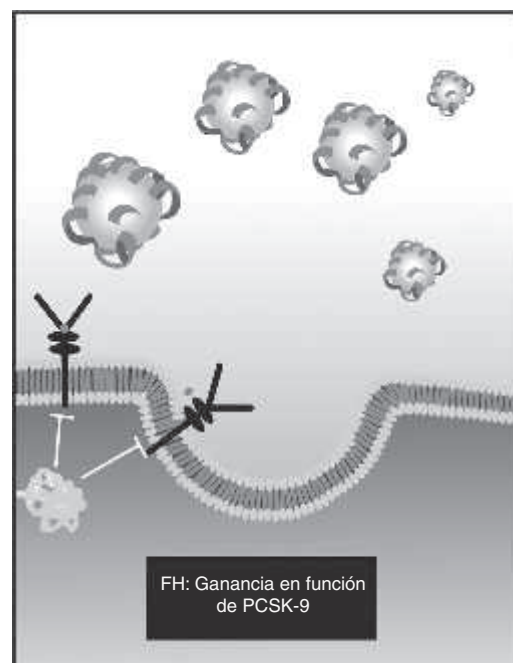


Figura 5 PCSK-9 unida al RLDL.

### Demostración de efectividad

Las dos moléculas cuentan con amplios programas de investigación, que les han permitido obtener resultados demostrados en diferentes situaciones: en terapia aislada, como adición a estatinas, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homo o heterocigota, en reducción de placa, en eventos adversos neurocognoscitivos y finalmente en eventos duros (fig. 6).

### Programa PROFICIO, con evolocumab

En particular, cabe destacar del programa PROFICIO con evolocumab y los estudios LAPLACE-2<sup>37</sup> y YUKAWA-2 en combinación con estatinas; en pacientes que no toleran las estatinas los estudios GAUSS-2<sup>38</sup> y GAUSS-3; como tratamiento único, MENDEL<sup>39</sup>; en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF He) RUTHERFORD-2<sup>40</sup> y

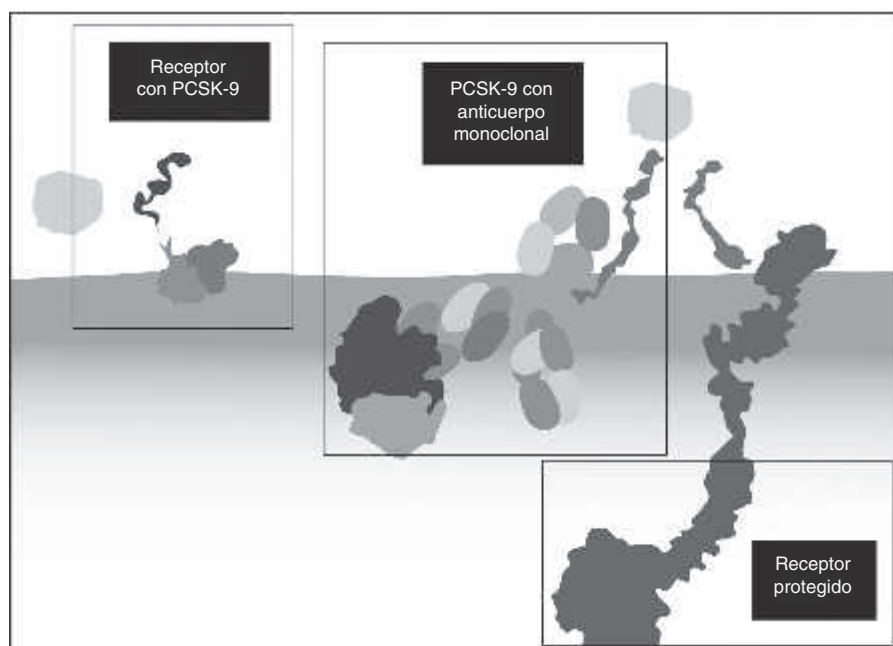


Figura 6 Mecanismo de acción de los anticuerpos contra la PCSK9.



TAUSSIG; y en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HF Ho) TESLA y TAUSSIG.

En términos de estudios de efectividad y seguridad a largo plazo, los estudios de evolocumab produjeron resultados de gran interés:

- OSLER-2<sup>41</sup> (Open Label Study of Long TERM Evaluation Against LDL-C Trial-2): mostró reducción a un año de 61% en cLDL, comparado con terapia estándar, y disminución en la tasa de eventos cardiovasculares con un HR de 0,47 (IC95% 0,28 a 0,78).
- GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound)<sup>42</sup>: evaluó el efecto en placa aterosclerótica de pacientes llevados a cateterismo cardíaco y demostró la reducción de placa en quienes recibieron evolocumab.
- TAUSSIG<sup>43</sup> (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects with Genetic LDL Disorders) en pacientes con HF homo y heterocigota: en un subanálisis de 106 pacientes con hipercolesterolemia homocigota, 34 recibían aféresis, se evaluó evolocumab, el cual logró reducción del 20,6% en el cLDL, que se mantuvo por 48 semanas, sin diferencias significativas con los pacientes en aféresis. Este estudio, junto con el TESLA, fue la base para la aprobación de la indicación de uso en HF Ho.
- DESCARTES<sup>44</sup> (Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study) en pacientes con riesgo cardiovascular: mostró un perfil apropiado de seguridad, que no alteró las hormonas esteroideas ni gonadales ni produjo efectos adversos significativos, aún en niveles muy bajos de cLDL.
- FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)<sup>45</sup>: sin duda, el más importante de los estudios hasta la fecha, puesto que demostró, en 27.564 pacientes tratados por 48 semanas, reducción en cLDL de 59% (de una media basal de 92 mg/dl a 30 mg/dl), así como en el desenlace primario (un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) del 15% (HR 0,85, IC95% 0,79 a 0,92), y en el desenlace secundario (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV) del 20% (HR 0,80, IC95% 0,73 a 0,88). Adicionalmente, no hubo diferencias significativas en términos de eventos adversos, incluyendo diabetes de aparición reciente y eventos neurocognoscitivos.
- EBBINGHAUS<sup>46</sup>: 1.204 pacientes del estudio FOURIER fueron seguidos por 19 meses y evaluados en busca de eventos adversos neurocognoscitivos; no se encontraron cambios en los desenlaces primarios (índices de funciones ejecutivas) ni en los secundarios (memoria de trabajo, memoria episódica o velocidad psicomotriz). Tampoco hubo diferencias cuando se analizaron los niveles de cLDL obtenidos.

## Programa ODYSSEY, con alirocumab

Se hicieron estudios en HF He (ODYSSEY HF I y ODYSSEY HF II<sup>47</sup>, así como ODYSSEY HIGH HF<sup>48</sup>), en pacientes con niveles altos y muy altos de cLDL, con reducciones significativas en cLDL a pesar de recibir tratamiento de base con estatinas.

También en pacientes a quienes se trataba con la máxima dosis tolerada de estatinas, con o sin ezetimibe (ODYSSEY COMBO I<sup>49</sup> y ODYSSEY COMBO II<sup>50</sup>), en los que se logró, con alirocumab, reducción significativa y sostenida de cLDL, sin efectos adversos importantes.

El estudio ODYSSEY LONG-TERM<sup>51</sup> evaluó la terapia de alirocumab a largo plazo en pacientes con alto riesgo cardiovascular en quienes no se habían logrado las metas de cLDL a pesar de tratamiento hipolipemiante. Se obtuvieron reducciones significativas de cLDL sin eventos adversos. El estudio no estaba diseñado para evaluar desenlaces duros.

El ODYSSEY MONO<sup>52</sup> evaluó alirocumab en monoterapia, comparado con ezetimibe en pacientes con hipercolesterolemia primaria y riesgo moderado. La reducción resultante, de 47,2%, fue claramente superior a la lograda con ezetimibe.

En el estudio ODYSSEY ALTERNATIVE<sup>53</sup> se estudiaron alirocumab o ezetimibe en pacientes con intolerancia a las estatinas. Los resultados fueron superiores para alirocumab (reducción de cLDL de 45,0%).

Los estudios ODYSSEY OPTIONS I<sup>54</sup> y OPTIONS II<sup>55</sup> evaluaron comparaciones con ezetimibe agregado a tratamientos con atorvastatina o con rosuvastatina en diversas dosis. La mayoría (alrededor del 80,0%) de los pacientes, lograban las metas de cLDL cuando recibían alirocumab.

Por su parte, el estudio ODYSSEY OUTCOMES fue diseñado para estudiar desenlaces duros en aproximadamente 18.000 pacientes durante 5 años; está próximo a terminarse.

## Conclusiones

Evolocumab y alirocumab, los anticuerpos monoclonales específicos contra la PCSK9, ya aprobados y en uso clínico, han demostrado efectividad en la reducción del cLDL y en eventos clínicos; su efectividad se debe a la protección del receptor específico para LDL, que puede reciclar cientos de veces y cumplir su función de captación del colesterol. En los casos en los que haya producción de receptores, los anticuerpos monoclonales serán útiles como potentes reductores del cLDL.

Esta nueva adición al arsenal terapéutico, los anticuerpos monoclonales contra la PCSK9, es una herramienta terapéutica que puede ser de gran utilidad en los pacientes con niveles elevados de cLDL, en particular en casos de HF heterocigota, en algunos casos de HF homocigota y en personas con alto riesgo cardiovascular cuyos niveles no pueden ser controlados con dosis máximas toleradas de estatinas. Cabe aclarar que la dosis máxima tolerada de estatinas puede ser ninguna estatina, en los casos en los que haya verdadera intolerancia.

Esta nueva familia de medicamentos ya demostró efectividad (con evolocumab, estudio FOURIER) en la reducción de eventos duros (compuestos de muerte cardiovascular, infartos, ACV, angina o revascularización), y seguridad neurocognoscitiva.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

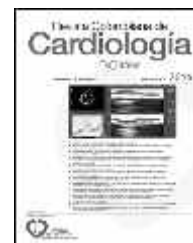
- Goldstein JL, Brown MS. History of Discovery: The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:431–8.
- Basu SK, Goldstein JL, Anderson RG, Brown MS. Monensin interrupts the recycling of low density lipoprotein receptors in human fibroblasts. *Cell.* 1981;24:493–502.
- Brown MS, Anderson RG, Goldstein JL. Recycling receptors: the round-trip itinerary of migrant membrane proteins. *Cell.* 1983;32:663–7.
- Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts by lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973;70:2162–76.
- Abifadel M, Varret M, Rabés JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154–6.
- Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37:161–5.
- Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79:514–23.
- Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:9820–5.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*, 120. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863–913.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232:34–47.
- Brown MS, Goldstein JL. A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin" for cholesterol. *Atherosclerosis Suppl.* 2004;5:13–6.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of, statins. *Lancet.* 2005;366:1267–78.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel, III)., Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final, report. *Circulation.* 2002;106:3143–421.
- Goldstein JL, Brown MS. The cholesterol quartet. *Science.* 2001;292:1310–2.
- Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76–84.
- Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 Function and Physiology. *J Lipid Res.* 2008;49:1152–6.
- Rudenko G, Henry L, Henderson K, Ichtchenko K, Brown MS, Goldstein JL, Deisenhofer J. Structure of the LDL receptor extracellular domain at endosomal pH. *Science.* 2002;298:2353–8.
- Davis CG, Goldstein JL, Sudhof TC, Anderson RG, Russell DW, Brown MS. Acid-dependent ligand dissociation and recycling of LDL receptor mediated by growth factor homology region. *Nature.* 1987;326:760–5.
- Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, Zhao Z, McDonald M, Horton JD, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007;282:18602–12.
- van der Westhuyzen DR, Stein HE, Henderson AD, Marais AM, Fourie, Coetzee GA. Deletion of two growth-factor repeats from the low-density-lipoprotein receptor accelerates its degradation. *Biochem.* 1991;277:677–82.
- Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, McNutt MC, Park SW, Prather HB, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest.* 2006;116:2995–3005.
- Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223:262–8.
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154–6.
- Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2003;111:1795–803, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI18925>.
- van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J.* 2006;27:2240–6.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM.
- Raper A, Kolansky DM, Cuchel M. Treatment of familial hypercholesterolemia: is there a need beyond statin therapy? *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:11–6.
- Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79:514–23.
- Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15:310.
- Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:251–8.
- Zhang Y, Eigenbrot C, Zhou L, et al. Identification of a small peptide that inhibits PCSK9 protein binding to the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 2014;289:942–55.
- Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, et al. for the SPIRE Investigators. *N Engl J Med.* 2017;376:1517–26.
- Mould DR. Using pharmacometrics in the development of therapeutic biological agents. En: Ette EI, editor. Williams PJ, editor eds. *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2007.
- Ritter JM. Cardiac safety, drug-induced QT prolongation and torsade de pointes (TdP). *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73: 331–4.
- Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012;367:1891–900.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2541–8.
- Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2531–40.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331–40.
41. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–9.
  42. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373–84.
  43. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:280–90.
  44. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, et al. Effects of evolocumab on vitamin e and steroid hormone levels: results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES Study.
  45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22.
  46. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. for the EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633–43.
  47. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36:2996–3003.
  48. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. ODYSSEY HIGH FH: efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014;130:2119.
  49. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169:906–15.
  50. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1186–94.
  51. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
  52. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol*. 2014;176:55–61.
  53. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758–69.
  54. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3140–8.
  55. Bays H, Farnier M, Gaudet D, et al. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II [abstract]. *Circulation*. 2014;130:2118–9.



# Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Estudios clínicos con inhibidores de la PCSK9



Rafael Campo

Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

iPCSK9;  
Prevención  
secundaria;  
Hipercolesterolemia  
familiar;  
Intolerancia a  
estatinas

### KEYWORDS

PCSK9 inhibitors;  
Secondary  
prevention;  
Familial hypercholes-  
terolemia;  
Statin intolerance

**Resumen** Los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) constituyen una herramienta terapéutica novedosa para el selecto grupo de pacientes de muy alto riesgo en quienes no se han alcanzado las metas de colesterol LDL. Han demostrado tener efecto hipolipemiante potente y buen perfil de seguridad. Se confía en que su uso se traduzca en beneficio para los pacientes al disminuir su riesgo cardiovascular.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Clinical studies with PCSK9 inhibitors

**Abstract** Proprotein convertase subtilisin kexin 9 enzyme inhibitors are a novel therapeutic tool for the select group of very high risk patients who have not achieved LDL cholesterol goals. They have proven to have a powerful hypolipidemic effect and a good safety profile. Their use is expected to benefit patients by reducing their cardiovascular risk.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), son una fiel muestra del desarrollo acelerado de nuevas terapias creadas a partir de los descubrimientos de la genética. En 2003, los doctores Abifadel, Boileau y Seidah, en Francia y Canadá, determinaron que mutaciones en el gen de la PCSK9 se relacionaban

con casos de hipercolesterolemia familiar (HF) autosómica dominante<sup>1</sup>. A partir de este momento comenzó una carrera maratónica para desarrollar un fármaco con blanco terapéutico sobre la PCSK9 teniendo en cuenta su papel relevante en el metabolismo del colesterol.

Se han generado tratamientos en los que se utiliza ARN de interferencia y anticuerpos monoclonales, y al momento están en desarrollo diversas moléculas por parte de varias

Correo electrónico: [rafaelcampot@gmail.com](mailto:rafaelcampot@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.019>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



casas farmacéuticas. En esta revisión se hará referencia al alirocumab y al evolocumab, por tratarse de moléculas que han completado estudios fase III y han sido aprobados por múltiples agencias de medicamentos internacionales. El bococizumab, otro anticuerpo monoclonal, fue suspendido por menor eficacia relacionada con inmunogenicidad<sup>2</sup>.

## Evidencia clínica

Posterior al año 2003, se logró determinar con precisión la proteína relacionada con el gen de la PCSK9 y se realizaron múltiples pruebas para determinar su papel en el metabolismo del colesterol. Se documentó mayor número de casos asociados con mutaciones de ganancia de función de PCSK9, incluidos grupos de hipercolesterolemia familiar (HF) de Canadá, Noruega, España y otras regiones.

En 2004, a partir de participantes con hipercolesterolemia del *Dallas Heart Study*<sup>3</sup>, se documentaron dos mutaciones sin sentido (Y142X - C679X) presentes en el 40% de los afroamericanos participantes, hecho que llevó al descubrimiento del concepto de pérdida de función de la PCSK9. En los años posteriores se realizaron evaluaciones para revisar la importancia clínica de la PCSK9. En participantes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), se realizó secuenciación de la PCSK9 y se encontró que 2,6% de 3.363 afroamericanos, portaban mutaciones (Y142X - C679X) correspondientes a pérdida de la función, con niveles de cLDL 28% menores que el grupo control y con 88% de reducción de eventos coronarios en los 15 años de observación<sup>4</sup>. Se obtuvieron resultados similares de estudios en población caucásica con mutaciones de pérdida de la función y modelos murinos con mutaciones inducidas de supresión de PCSK9<sup>5</sup>. Con todo lo anterior, se confirmó la importancia clínica de la PCSK9 y el gran interés en obtener una medicación que produjera su bloqueo.

Como herramienta terapéutica se eligieron inicialmente los anticuerpos monoclonales (AcsM), que corresponden a los iPCSK9, y comenzó la evaluación clínica de evolocumab y alirocumab en los programas PROFICIO y ODISSEY, respectivamente, los cuales se analizan a continuación.

## Evolocumab

Los estudios se iniciaron en 2009 y fue el primer medicamento en evaluarse<sup>6</sup>. Demostró una reducción en el cLDL del 80% y un aumento en dos veces los receptores de LDL en monos y en ratas. Los ensayos siguientes demostraron una alta afinidad por su blanco. Se cuenta con dos ensayos fase I en los que se encontró una reducción de hasta 75% en los niveles de cLDL en voluntarios sanos comparado con el grupo control<sup>7</sup>.

Se han desarrollado cuatro estudios fase II para evaluar el comportamiento en condiciones clínicas específicas y la relación de eficacia según dosis<sup>8</sup>. El estudio LAPLACE-TIMI57 evaluó la dosis subcutánea a administrar y el esquema entre cada 2 - 4 semanas; se observó reducción del cLDL entre 50-65%<sup>9</sup>.

El efecto del evolocumab se exploró como monoterapia dentro del esquema de terapias no estatinicas en el estudio GAUSS con población de pacientes con intolerancia a las estatinas; se utilizó con dosis de 420 mg mensual de forma

subcutánea encontrándose reducción de cLDL en 50 - 60%; la disminución del cLDL incrementó al 65% con la adición de ezetimibe<sup>10</sup>.

El estudio MENDEL evaluó también el evolocumab como monoterapia en población de hipercolesterolemia común<sup>11</sup> y demostró una reducción significativa en los niveles de cLDL.

Se completó la evaluación con el estudio RUTHERFORD en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe), usando únicamente dosis mensuales y terapia de base con estatinas a las dosis máximas con o sin ezetimibe. Se demostró reducción del cLDL en 55% y una disminución significativa adicional en los niveles de lipoproteína (a)<sup>12</sup>.

Se siguió con los estudios fase III con un total de 14 ensayos dentro del programa PROFICIO (programa para reducir el cLDL y los eventos cardiovasculares mediante la inhibición del PCSK9 en diferentes poblaciones) por su sigla en inglés.

Entre tanto, en el LAPLACE-2, se estudió el efecto según categorías basales de cLDL y según grupo de intensidad de las estatinas. Los mejores resultados se lograron con la combinación de estatinas de alta intensidad, lográndose una disminución del 75% en el cLDL con respuesta similar cuando se administró cada 2 o 4 semanas<sup>13</sup>.

El estudio MENDEL-2, incluyó pacientes de bajo riesgo por Framingham y cLDL entre 100 - 190 mg/dL y obtuvo una reducción del 57% y del 40% en el cLDL respecto a placebo y a ezetimibe, respectivamente<sup>14</sup>.

En el grupo de intolerantes a las estatinas, se evaluó evolocumab contra ezetimibe en los GAUSS-2 y 3, estudios en los que se incluyeron pacientes con atorvastatina 20 mg, seguido de un período de lavado y asignación cruzada, de tal manera que los pacientes que desarrollaron efectos adversos con las estatinas y no con el placebo, se asignaron a evolocumab *versus* ezetimibe, demostrándose una disminución del 53% en el cLDL *versus* 17%, respectivamente<sup>15,16</sup>.

El estudio RUTHERFORD-2 incluyó 329 pacientes y consolidó el efecto sobre la reducción del cLDL en la población con HFHe<sup>17</sup>. El estudio TESLA B incluyó 50 pacientes mayores de 12 años, homocigotos-heterocigotos compuestos y observó una reducción del 31% en el cLDL; no se obtuvo respuesta en los que tenían mutaciones de alelo nulo sin función residual del receptor, y se concluyó que estaría indicado principalmente en el grupo de pacientes heterocigotos compuestos o con mutaciones de alelo defectuoso<sup>18</sup>.

El estudio TAUSIG está en curso e incluirá 300 pacientes con HF grave, con seguimiento a 5 años. Un reporte preliminar con 8 participantes homocigotos muestra reducción del 14-16% en el cLDL, con base en el mecanismo genético de la enfermedad descrito en el estudio TESLA B<sup>19</sup>.

El estudio DESCARTES incluyó pacientes con diferentes dosis de estatina y en combinación con ezetimibe. Los estudios THOMAS-1 y 2 evaluaron los escenarios de hiperlipidemia primaria o mixta, mientras que el YUKAWA-2, revisó el efecto de la medicación en población japonesa<sup>20,21</sup>.

De otra parte, el estudio a largo plazo OSLER, de etiqueta abierta, incluyó pacientes que habían completado los estudios fase II y III. Fueron asignados aleatoriamente a evolocumab 420 mg mensuales (OSLER-1) o 140 mg cada 2 semanas (OSLER-2). Incluyó 4.465 pacientes y se observó una reducción del 61% en el cLDL respecto a la terapia estándar<sup>22</sup>. Recientemente se publicó la extensión del OSLER-1 a 4 años, en la que se demostró la seguridad del fármaco, reducción sostenida del cLDL en el tiempo y el no



desarrollo de anticuerpos neutralizantes, un tema importante aplicado a los anticuerpos monoclonales<sup>23</sup>.

El estudio GLAGOV realizado con ultrasonido intravascular (IVUS), mostró resultados muy alentadores en el efecto de regresión de placa; un grupo recibió estatinas y evolocumab comparado con estatinas y placebo de evolocumab y se demostró un cambio significativo en el porcentaje del volumen del ateroma respecto a las estatinas<sup>24</sup>.

Los primeros resultados de desenlaces clínicos se conocieron con el estudio FOURIER<sup>25</sup>, que incluyó 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y permanecieron con LDL mayor de 70 mg/dL bajo un tratamiento hipolipemiante de alta calidad. El 81% de los pacientes tenían historial de infarto de miocardio, el 19% de evento cerebrovascular y el 13% de enfermedad arterial periférica sintomática. La tasa de uso de estatinas de alta intensidad fue del 69% y el cLDL basal al momento de la aleatorización fue de 92 mg/dL. Los pacientes recibieron en ambos brazos estatinas, ezetimibe (5% de los individuos) y evolocumab en un brazo o placebo de evolocumab en el otro. La media de seguimiento fue de 26 meses. El grupo que recibió evolocumab alcanzó un descenso del 59% en el cLDL, lográndose una media en el cLDL de 30 mg/dL. El punto final primario correspondió a un combinado de muerte cardiovascular, infarto miocárdico, ataque cerebrovascular (ACV), hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. El punto final secundario era un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV. Se encontró una reducción relativa del riesgo (RRR) en el punto final primario del 15% y del 20% en el secundario. En el punto final secundario la RRR fue del 16% en el primer año y del 25% al final del estudio. El efecto benéfico se observó a partir de los seis meses y se mantuvo progresivamente en el tiempo. La reducción de eventos fue consistente en todos los grupos, incluyendo los que de forma basal tenían un cLDL más bajo. No se encontró diferencia significativa en mortalidad cardiovascular ni en mortalidad de cualquier causa. La terapia demostró ser bien tolerada, sin eventos adversos significativos respecto al placebo. No se desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Los datos del estudio FOURIER reafirman la consideración del cLDL como factor de causalidad en aterosclerosis y apoyan la teoría de cuanto más bajo, mejor. El subgrupo de pacientes que de base tenían niveles más bajos de cLDL y que al final tenían los niveles más reducidos, fue el de mayor beneficio. Los resultados invitan a un uso más extendido de las estatinas de alta potencia asociadas a ezetimibe si se requiere. El hecho de no encontrar diferencias en mortalidad puede estar condicionado al corto tiempo de observación (media de seguimiento de 2,2 años). Adicionalmente, se excluyó la población con eventos cardiovasculares recientes en las 4 semanas previas a la evaluación; este es un grupo con mayor riesgo, en el que pudiera verse más beneficio. Las características de base de la población mostraban que el estudio iba enfocado al manejo integral de la enfermedad aterosclerótica incluyendo pacientes con enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular, lo que a su vez la hace más heterogénea y con menor posibilidad para encontrar desenlaces como mortalidad. Se espera el comportamiento con su uso a lo largo del tiempo.

Finalmente, el estudio EBBINGHAUS<sup>26</sup> analizó una población del estudio FOURIER con cLDL muy bajo y demostró que

no hay deterioro cognitivo significativo con el uso de evolocumab, incluso en aquellos con cLDL menor de 25 mg/dL. Es preciso hacer seguimiento a otros estudios de seguridad respecto a este tema.

## Alirocumab

El otro inhibidor de la PCSK9 ampliamente evaluado de manera subcutánea, es el alirocumab. Sus estudios fase I incluyeron la administración tanto subcutánea como endovenosa y demostraron una disminución del 65% en los niveles de cLDL, dosis dependiente. Similar efecto se observó en un tercer estudio que incluía pacientes tratados con dieta o con atorvastatina<sup>27</sup>.

Se dispone de tres ensayos en fase II en los cuales se evaluó la dosis óptima con la medicación. Los esquemas incluyeron hasta 300 mg subcutáneos mensuales, mostrando mejor comportamiento con la dosis subcutánea de 150 mg cada 2 semanas. No hubo diferencia importante en el efecto respecto al uso de estatinas a diferentes dosis. También se incluyó el comportamiento en pacientes con HFHe<sup>28-31</sup>.

El grupo de estudios fase III se encuentra dentro del programa ODYSSEY y tiene la finalidad de evaluar la eficacia y la seguridad. Dispone de un total de 16 estudios que evalúan los escenarios de HFHe, alto riesgo cardiovascular por enfermedad aterosclerótica o múltiples factores de riesgo e intolerancia a estatinas. Incluye el uso de dosis de 75 mg subcutáneos cada 2 semanas con titulación según respuesta o 150 mg subcutáneos cada 2 semanas<sup>32</sup>.

En el estudio CHOICE I se encontró una reducción del 52% en los niveles de cLDL en la población de pacientes sin uso previo de estatinas y del 59% en quienes se prescribieron estatinas a la mayor dosis tolerable<sup>33</sup>.

Los estudios COMBO I y II con 1.036 individuos, cLDL mayor de 70 mg/dL y alto riesgo cardiovascular, demostraron un descenso del 50% en el cLDL comparado con el 2% del placebo en el COMBO I y el 20% en el COMBO II, que recibió ezetimibe<sup>34</sup>.

El ensayo OPTIONS-I contempló doblar la dosis de atorvastatina sobre la base de inicio de 20 y 40 mg, la adición de ezetimibe, el cambio de atorvastatina a rosuvastatina o la adición de alirocumab. El mejor resultado fue con la adición del iPCSK9, encontrando un descenso de 44 y 54% respectivamente, según la dosis basal de estatina<sup>35</sup>.

El OPTIONS-II utilizó metodología similar a la del OPTIONS-I pero empleó rosuvastatina como medicación de base. Los hallazgos mostraron reducción del cLDL de manera similar tanto en el grupo al que se adicionó ezetimibe como en el grupo que dobló la dosis de rosuvastatina<sup>36,37</sup>.

Los resultados del MONO, muestran un ámbito nuevo para análisis, y es el escenario de riesgo moderado sin uso de estatinas. Se revisó el comportamiento de monoterapias con alirocumab y ezetimibe, con demostración de una reducción del 47% en el cLDL con el primero y 16% con el segundo<sup>38</sup>.

El estudio CHOICE II, analizó el comportamiento en 231 pacientes con diagnóstico de intolerancia a estatinas comparando alirocumab *versus* placebo, encontrándose una reducción del 56% en el cLDL con el iPCSK9<sup>33</sup>. En este mismo ámbito de la intolerancia a las estatinas, se diseñó el estudio ODYSSEY ALTERNATIVE, en el que se aleatorizaron 314 personas en tres grupos: alirocumab a dosis de 75 mg cada

2 semanas, ezetimibe 10 mg/día o atorvastatina 20 mg/día. El alirocumab presentó una reducción del 45% en el cLDL contra un 15% con ezetimibe. Hubo menor presentación de síntomas musculares cuando se comparó con atorvastatina, sin diferencia significativa cuando se hizo con ezetimibe<sup>39</sup>.

El comportamiento del alirocumab en pacientes con HFHe se analizó en los estudios ODYSSEY FH I y FH II con 486 y 249 participantes, respectivamente. El descenso del cLDL fue del 48%, de manera similar en los dos estudios, mientras que en el grupo placebo tuvo un leve incremento<sup>40</sup>. 105 pacientes con HFHe y niveles de cLDL por encima de 160 mg/dL a pesar de estatinas de alta intensidad, fueron tratados con alirocumab evidenciándose una reducción del 46% en el cLDL<sup>41</sup>. El estudio OLE (Open Label Extension), se encuentra en curso y contempla a los pacientes que completaron los estudios previos con la idea de hacer un seguimiento en el perfil de seguridad, principalmente.

Por su parte, el estudio ODYSSEY LONG TERM incluyó 2.341 individuos de alto riesgo cardiovascular, que permanecieron con cLDL mayor de 70 g/dL a pesar de ser tratados con las dosis más altas tolerables de estatinas de alta intensidad y otros hipolipemiantes. Se aleatorizaron a 150 mg subcutáneos de alirocumab dos veces por semana durante 78 semanas y el otro grupo a placebo de alirocumab. La reducción de cLDL fue del 62% con alirocumab en contraste con 1% para el grupo placebo. Un análisis post-hoc mostró una disminución significativa de eventos cardiovasculares<sup>42</sup>.

El ODYSSEY OUTCOMES es un estudio específico, diseñado para evaluar desenlaces clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo. En la actualidad está en curso y sus resultados se prevén para comienzos de 2018.

## Bococizumab

A diferencia de los dos ACsM mencionados anteriormente, que son "totalmente" humanos y de cuarta generación, el bococizumab es un anticuerpo humanizado con un fracción pequeña de composición murina en su estructura y es considerado de tercera generación. En los estudios SPIRE I y II, se demostraron anticuerpos neutralizantes como indicador de inmunogenicidad. Esto conlleva un efecto no duradero en su capacidad de disminuir los niveles de cLDL y por consiguiente menor eficacia. Debido a estos hallazgos, los estudios fueron suspendidos antes de tiempo.

Aunque la reducción de cLDL con los ACsM indica que corresponden a un mecanismo de clase, es importante tener en cuenta la composición de dichos anticuerpos, de tal manera que aseguren un control sostenido en el tiempo<sup>2</sup>.

## Inclisiran

Recientemente se presentaron los resultados del estudio fase II, ORION-1, con inclisiran, molécula que corresponde a un antiPCSK9 cuyo mecanismo de acción está fundamentado en el RNA de interferencia y que inhibe finalmente la producción proteica de PCSK9 con la ventaja de administrarse cada 3-6 meses. En este ensayo se evaluó la dosis más adecuada de la medicación en pacientes con enfermedad coronaria (69%), diabetes (24%), HF (5%) y prevención primaria (13%). 73% de los pacientes tomaban estatinas y 31% ezetimibe. La mayor reducción se encontró con la dosis de

300 mg cada tres meses y se demostró una disminución del 52% en el cLDL<sup>43</sup>.

## Perfil de seguridad

En las descripciones de los ensayos clínicos no hay diferencias en el comportamiento farmacocinético de alirocumab y evolocumab en pacientes con falla renal leve a moderada, ni hay datos de sujetos con deterioro severo de la función renal<sup>8</sup>. De forma global, los iPCSK9 no tienen efectos adversos mayores comparativamente contra el placebo, excepto los producidos sobre el sitio de inyección. Se ha demostrado baja tasa de discontinuación para ambos medicamentos y hasta el momento no se han reportado casos nuevos de diabetes. De acuerdo con el estudio EBBINGHAUS, no hay alteraciones en la función cognitiva comparado con el placebo, incluyendo el subgrupo con muy bajo cLDL. Se está a la espera de completar estudios de seguridad con alirocumab.

## Conclusiones

Con base en la evidencia disponible se considera que los iPCSK9 constituyen una medicación segura y potente en su efecto de disminución del cLDL y en el riesgo cardiovascular relacionado. Se precisa completar estudios próximos para ampliar la información en lo referente a desenlaces clínicos. No obstante, al momento actual constituyen una herramienta importante para el manejo de un grupo de individuos seleccionados, como aquellos con hipercolesterolemia familiar y de muy alto riesgo cardiovascular sin consecución de metas. Se continuará a la espera de los estudios de evaluación de nuevas moléculas y del seguimiento de eficacia/seguridad para los que ya cuentan con estudios fase III.

## Bibliografía

- Boileau C. The PCSK9 story. *CardioPulse Articles*. Eur Heart J. 2016;37:134-52.
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527-39.
- Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37:161-5. Epub 2005 Jan 16. Erratum in: *Nat Genet*. 2005; 37(3) 328.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264-72.
- Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:853-62.
- Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:9820-5.
- Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, et al. Effects of AMG145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1888-98.

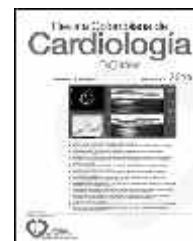
8. Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017;9:76–91.
9. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380:2007–17.
10. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2497–506.
11. Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380:1995–2006.
12. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:2408–17.
13. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870–82.
14. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2531–40.
15. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2541–8.
16. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs. ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:1580–90.
17. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:331–40.
18. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:341–50.
19. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013;128:2113–20, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678>. Epub 2013 Sep 6.
20. DeDent R, Joshi R, Stephen Djedjos C, et al. Evolocumab lowers LDL-C safely and effectively when self-administered in the at-home setting. *Springerplus.* 2016;5:300. Published online 2016 Mar 9.
21. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk-primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circ J.* 2014;78:1073–82.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500–9.
23. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:598–607.
24. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:2373–84.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
26. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol.* 2017;40:59–65.
27. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366:1108–18.
28. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease. SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2344–53.
29. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012;367:1891–900.
30. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:29–36.
31. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol.* 2014;10:183–99.
32. Roth E. Alirocumab for hyperlipidemia: ODYSSEY Phase III clinical trial results and US FDA approval indications. *Future Cardiology.* 2016;12:115–28.
33. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, et al. ODYSSEY CHOICE II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5, pii: e003421.
34. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:121.
35. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as Add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3140–8.
36. Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, et al. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. *Clin Cardiol.* 2014;37:597–604.
37. Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe

- or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016;244:138–46.
38. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg H, et al. A 24-week study of alirocumab as monotherapy versus ezetimibe: the first phase 3 data of a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63, 12.S.
39. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9: 758–69.
40. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36:2996–3003.
41. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28:281–9.
42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
43. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376:1430–40.



# Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Indicaciones para el uso de los inhibidores de la PCSK9



Rodrigo Alonso<sup>a,\*</sup> y Ada Cuevas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes, Santiago de Chile, Chile

<sup>b</sup> Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;  
Estatinas;  
Ezetimibe;  
Hipercolesterolemia familiar;  
Riesgo cardiovascular

### KEYWORDS

Cardiovascular disease;  
Statins;  
Ezetimibe;  
Familial hypercholesterolemia;  
Cardiovascular risk

**Resumen** Los anticuerpos monoclonales anti PCSK9, evolocumab y alirocumab, representan un nuevo grupo de hipolipemiantes no-estatinas, destinados a conseguir reducciones significativas en el cLDL, específicamente en pacientes de alto riesgo cardiovascular que no logran las metas en el cLDL propuestas en la actualidad a pesar de cambios en el estilo de vida, tratamiento máximo tolerado de estatinas en monoterapia o combinadas con ezetimibe, así como en aquellos que son intolerantes o tienen contraindicación para el uso de estatinas pero que igualmente tienen alto riesgo de eventos cardiovasculares. La evidencia clínica demuestra que los i. PCSK9 son fármacos eficaces y seguros, que reducen los eventos cardiovasculares.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Indications for the use of PCSK9 inhibitors

**Abstract** The anti-PCSK9 monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab represent a new group of non-statin hypolipidemic medications targeted at achieving significant reductions in LDLc, specifically in patients with high cardiovascular risk who do not attain the currently recommended LDLc goals, despite lifestyle changes and a maximum tolerated dose of statins in monotherapy or combined with ezetimibe. They are also directed to patients with intolerance, or a contraindication, to the use of statins, but who also have a high risk of cardiovascular events. The clinical evidence shows that the PCSK9 inhibitors are effective and safe medications, and that they reduce cardiovascular events.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rodrigoalonsok@gmail.com](mailto:rodrigoalonsok@gmail.com) (R. Alonso).

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.020>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Tabla 1** Indicaciones aprobadas por la Agencia Norteamericana de Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para los anticuerpos monoclonales anti PCSK9

#### EMA

Alirocumab (Praluent®) y evolocumab (Repatha®):  
En adultos con hipercolesterolemia primaria (HF o poligénica) o dislipidemia mixta, junto con la dieta:  
1. En combinación con estatina o junto a estatina con otro fármaco (ezetimiba) en pacientes que no logran el objetivo en c-LDL con la máxima dosis tolerada  
2. En monoterapia o en combinación con otros fármacos no estatinas en pacientes intolerantes o con contraindicación a estatinas  
(\*) Evolocumab también fue aprobado a partir de los 12 años de edad en HF homocigota en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

#### FDA

Alirocumab (Praluent®)  
Adultos con HF heterocigota o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica en tratamiento con estatinas en dosis máxima tolerada y que requieren reducción adicional en cLDL

#### Evolocumab (Repatha®)

Adultos con HF heterocigota u homocigota, o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica en tratamiento con estatinas en dosis máxima tolerada y que requieren reducción adicional en cLDL.  
En el caso de los homocigotos, estos pueden estar con otras terapias como LDL-aféresis

Los inhibidores de la PCSK9, evolocumab (Repatha®, Amgen) y alirocumab (Praluent®, Sanofi), han sido aprobados por la Agencia norteamericana de medicamentos (FDA su sigla en inglés) y la agencia europea de medicamentos (EMA su sigla en inglés) en 2015 (tabla 1). La FDA aprobó evolocumab como coadyuvante en la dieta y en el máximo tratamiento tolerado con estatinas, en adultos con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota u homocigota, y en aquellos pacientes con clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (por ejemplo, cardiopatía isquémica o ictus) que requieran tratamiento adicional para reducir el colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (cLDL su sigla en inglés). En el caso de la HF homocigota, los pacientes pueden estar con otros tratamientos hipolipemiantes como la LDL-aféresis. Por otra parte, aprobó alirocumab como coadyuvante en la dieta y en el máximo tratamiento tolerado con estatinas para el tratamiento de los adultos con HF heterocigota o en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieran tratamiento adicional para reducir el cLDL (tabla 1).

La EMA en cambio, aprobó evolocumab y alirocumab para su uso en adultos con hipercolesterolemia primaria (HF heterocigota y poligénica) y en hiperlipemias mixtas junto a una dieta pobre en grasas y en combinación con una estatina en dosis máxima tolerada (ya sea sola o combinada con otro fármaco como ezetimibe) que no consiguen un control adecuado del cLDL, y en monoterapia en aquellos pacientes que no toleran estatinas o que tienen contraindicación para

éstas. En el caso de los pacientes con HF homocigota, la EMA aprobó solo el uso de evolocumab a partir de los 12 años.

El objetivo de esta revisión es profundizar en las indicaciones de esta nueva clase terapéutica de fármacos reductores de colesterol.

## Consecución de objetivos en el cLDL y adherencia al tratamiento con estatinas

El tratamiento hipolipemiante con estatinas es uno de los pilares fundamentales en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Distintos estudios han demostrado que el tratamiento con estatinas es seguro y reduce el riesgo cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria, en cuyos casos el beneficio superior se da en aquellos pacientes que ya han tenido un episodio cardiovascular, o bien son de alto riesgo cardiovascular. Así, el último metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) mostró que la reducción de 40 mg/dl en el cLDL se asociaba con una disminución del 22% en el riesgo de episodios cardiovasculares no fatales y del 10% en la mortalidad total<sup>1</sup>. Pese a que la evidencia del beneficio cardiovascular con estatinas es consecuente, uno de los grandes retos es aumentar la adherencia al tratamiento crónico y la consecución del objetivo terapéutico en cLDL de acuerdo con las guías internacionales de prevención cardiovascular<sup>2,3</sup>.

El L-TAP, fue el primero de una serie muy amplia de estudios que han demostrado la dificultad de cumplir los objetivos terapéuticos en cLDL definidos por distintas guías de intervención, especialmente en los pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>4</sup>. De los 4.888 pacientes evaluados, sólo el 38% alcanzó el objetivo de cLDL. El porcentaje de consecución del objetivo fue más alto en los pacientes en prevención primaria sin factores de riesgo cardiovascular (68%) y mucho menor en aquellos con alto riesgo cardiovascular (37%) y con enfermedad coronaria establecida (18%). Un estudio reciente que incluyó el análisis de 17 guías clínicas internacionales publicadas entre 2005 y 2013, y de 42 estudios observacionales mostró que entre el 68% y 96% de los pacientes de muy alto riesgo y entre el 62% y 94% de los de alto riesgo no alcanzan el objetivo en cLDL menor de 70 y menor de 100 mg/dl respectivamente, datos que sugieren un manejo subóptimo de la hiperlipidemia a nivel global y una oportunidad perdida en la reducción del riesgo cardiovascular<sup>5</sup>. Algunos factores asociados a la no consecución de objetivos en el cLDL son el sexo (femenino en varios estudios), mayor edad, raza, índice de masa corporal, enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus 2, nivel socioeconómico, no adherencia del paciente al tratamiento crónico, intolerancia a los fármacos, falta de tratamientos más eficaces para conseguir objetivos más bajos en cLDL y no adherencia de los médicos a las guías de práctica clínica<sup>5-7</sup>.

Las últimas Guías del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* (ACC/AHA) de 2013 ponen gran énfasis en la importancia de la adherencia a la dieta y al tratamiento crónico con estatinas como componentes esenciales de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>8</sup>. En esta guía se reemplaza la consecución de objetivos en cLDL recomendada en las guías del *Adult Treatment Panel* (ATPIII)<sup>2</sup> y europea<sup>3</sup>, por un tratamiento basado en la intensidad de

tratamiento con estatinas dependiendo de las características del paciente y de los factores de riesgo<sup>8</sup>. Una serie de estudios han demostrado que aplicar las guías del ACC/AHA resultaría en un aumento significativo en el número de adultos en prevención primaria elegibles para el tratamiento con estatinas, especialmente en adultos mayores de 60 años<sup>9</sup>. Así, el uso de estatinas de alta intensidad con el objetivo de conseguir una reducción en cLDL superior al 50% debe aplicarse en individuos en prevención secundaria, en pacientes con cLDL mayor de 190 mg/dl, en diabéticos entre 40 y 75 años, y en aquellos individuos con riesgo cardiovascular mayor del 7,5%<sup>8</sup>. El análisis de una cohorte europea de 4.854 participantes, demostró que el uso de la guía ACC/AHA implicaría que 96% de los varones mayores de 55 años y el 66% de las mujeres, deberían recibir tratamiento con estatinas, comparado con el 66% y 39% respectivamente si se utilizara la guía europea de 2012<sup>10</sup>.

Un análisis reciente de los pacientes entre 40 y 75 años incluidos en el estudio MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) que incluyó aproximadamente 6.500 varones y mujeres norteamericanos en prevención primaria con aterosclerosis subclínica, demostró que el porcentaje de pacientes susceptibles de recibir estatinas se doblaría al utilizar las nuevas guías AHA/ACC<sup>8</sup> en comparación con las del ATPIII<sup>2</sup>, considerando en el análisis una alta adherencia al tratamiento farmacológico. Además, el uso de estatinas de intensidad moderada se asoció con una reducción importante y significativa en el riesgo de episodios ateroscleróticos (NNT 48,7 para prevenir un episodio) y un aumento en la incidencia de diabetes mellitus 2 "de novo" (número necesario para producir un evento: 110,7)<sup>11</sup>.

Una de las principales causas de la no consecución del objetivo en cLDL, es la poca adherencia al tratamiento crónico a las estatinas a pesar de ser bien toleradas en general. Distintos estudios han demostrado que la adherencia es inferior al 50% al cabo de un año de la prescripción, tanto en pacientes en prevención primaria como secundaria<sup>12-14</sup>.

Distintos estudios han demostrado que los pacientes que son buenos adherentes al tratamiento con estatinas tienen un mejor pronóstico comparado con aquellos malos adherentes<sup>15-17</sup>. Así, en una revisión sistemática de estudios observacionales se observó un aumento consistente en el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad asociada a la menor adherencia al tratamiento tanto en prevención primaria como secundaria<sup>17,18</sup>.

## Intolerancia a las estatinas

Las estatinas son en general bien toleradas. Los tres principales efectos secundarios documentados son los síntomas musculares asociados a estatinas (SMAE), el aumento en las enzimas hepáticas y el mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Las molestias musculares son una de las principales causas para discontinuar el tratamiento con estatinas. En la encuesta USAGE (Understanding Statin Use in America and Gaps in Education), realizada en 10.138 sujetos mayores de 18 años que han utilizado estatinas en Estados Unidos, el 62% de los que discontinuaron su uso lo hizo a causa de síntomas musculares<sup>19,20</sup>. Esta tasa de discontinuación es muy

superior al 1% descrito en los estudios clínicos con estatinas y al 7-30% reportado en registros observacionales<sup>21,22</sup>.

En el estudio STOMP (Effects of Statins on Muscle Performance), 420 sujetos sanos, no expuestos previamente al uso de estatinas, fueron aleatorizados a recibir atorvastatina 80 mg/día o placebo, durante seis meses. Si bien, el grupo que recibió atorvastatina tuvo niveles de CPK discretamente superiores (21 U/L,  $p < 0,0001$ ) y hubo más casos de mialgia comparado con placebo (9,4% vs. 4,6%,  $p = 0,054$ ), no hubo diferencias en la fuerza muscular ni en el rendimiento físico<sup>23</sup>.

La discontinuación del tratamiento con estatinas puede tener un impacto en la enfermedad cardiovascular. Recientemente, Serban et al. demostraron que los pacientes que discontinúan el tratamiento con estatinas por intolerancia, tienen un 36% mayor de riesgo de recurrencia de infarto de miocardio y un 43% de eventos coronarios<sup>24</sup>.

## Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) es un trastorno genético frecuente que afecta a 1 de cada 300-500 personas en la población general. Se produce principalmente por mutaciones en los genes que intervienen en el aclaramiento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), principalmente (mayor del 90%) en el gen del receptor LDL (RLDL) y menos frecuentemente en el gen de la apolipoproteína B100 y de la PCSK9<sup>25</sup>. Se transmite de forma autosómica dominante, por lo que el 50% de la descendencia de una persona afectada puede heredar el trastorno. Se manifiesta desde el nacimiento con niveles elevados de colesterol, aquejando por igual a varones y mujeres<sup>26</sup>. Es la principal causa monogénica de enfermedad coronaria prematura (ECP), aunque también perjudica otros territorios vasculares<sup>27</sup>, y suele ocurrir al menos 20 años antes que en las personas sin HF<sup>28</sup>. Distintos estudios han demostrado que si los pacientes no reciben tratamiento, aproximadamente el 60% de los varones con HF presentará un episodio coronario antes de los 60 años de edad. Además, la HF se asocia con una menor esperanza de vida, contexto en el que la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte<sup>29-32</sup>; por lo tanto, es fundamental el diagnóstico temprano con el objetivo de implementar medidas preventivas en cuanto a enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico de la HF se debe sospechar en todo adulto con niveles de colesterol LDL mayores a 190 mg/dl o de colesterol total mayores a 300 mg/dl, con triglicéridos normales, y en toda persona que presente un episodio cardiovascular aterosclerótico antes de los 60 años<sup>24,33</sup>. Se deben descartar causas secundarias de hipercolesterolemia y preguntar por los antecedentes familiares de esta, tanto en la edad pediátrica como en adultos, al igual que antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura. Con los datos anteriores, se utilizan los criterios clínicos diagnósticos vigentes; de ellos, el más utilizado es el de la red de clínicas de lípidos de Holanda, que consisten en asignar una puntuación a una serie de criterios clínicos y de laboratorios presentes en un caso; si la suma es de 8 puntos o más, el diagnóstico clínico es de certeza (tabla 2)<sup>24,33</sup>. Conviene destacar que los xantomas tendinosos, que son patognómicos de la HF y tienen una puntuación elevada como criterio

**Tabla 2** Criterios diagnósticos para la hipercolesterolemia familiar heterocigota

|  |   |
|--|---|
| <b>Historia familiar</b>   |   |
| i. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz | 1 |
| ii. Familiar de primer grado con cLDL > P95 y/o                          | 1 |
| iii. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal              | 2 |
| iv. Niño/adolescente < 18 años con cLDL > P95                            | 2 |
| <b>Historia personal</b>   |   |
| i. Antecedentes enfermedad coronaria precoz*                             | 2 |
| ii. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz*    | 1 |
| <b>Examen físico</b>   |   |
| i. Xantomas tendinosos**   | 6 |
| ii. Arco corneal antes de los 45 años                                    | 4 |
| <b>Análisis en ayunas, con triglicéridos &lt; 200 mg/dl</b>              |   |
| i. cLDL, > 330 mg/dl   | 8 |
| ii. cLDL, 250-329 mg/dl  | 5 |
| iii. cLDL, 190-249 mg/dl   | 3 |
| iv. cLDL, 155-89 mg/dl   | 1 |
| Análisis genético del r-LDL  | 8 |
| <b>Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar</b>               |   |
| Cierto: $\geq 8$ puntos  |   |
| Probable: 6-7 puntos   |   |

\* < 55 años en varones y < 60 años en mujeres;

\*\* Se excluyen los xantelasmas.

diagnóstico, solo están presentes en menos del 30% de los casos con confirmación genética<sup>34</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico clínico en un caso (caso índice) debe realizarse el cribado familiar o diagnóstico en cascada familiar. Es el método más costo-eficaz para diagnosticar nuevos casos, y consiste en estudiar a los familiares cercanos con niveles de colesterol. En caso de tener disponible y poder realizar el estudio genético, éste dará el diagnóstico de confirmación y los estudios han demostrado que también es un procedimiento costo-eficaz<sup>35</sup>. El estudio molecular permite descartar los falsos positivos y negativos (hasta el 25%) que se dan en los familiares cuando solo se utilizan criterios de niveles de colesterol<sup>24</sup>; sin embargo, si no está disponible o no puede realizarse, se deben utilizar los niveles de cLDL.

La mayoría de los casos con HF no están diagnosticados y por tanto no están siendo tratados de manera adecuada. Los pacientes con HF deben ser considerados al menos de alto riesgo cardiovascular y por consiguiente el objetivo en cLDL es inferior a 100 mg/dl, lo cual es difícil de conseguir en la mayoría de los casos<sup>24,33,36</sup>. Recientemente, se publicó una ecuación predictiva del riesgo cardiovascular en pacientes con HF que permite, mediante ocho criterios clínicos y de laboratorio, predecir el riesgo de un episodio cardiovascular aterosclerótico fatal o no fatal en 5 o 10 años y que puede tener impacto en el tratamiento de los pacientes con HF<sup>37</sup>. El pilar de tratamiento lo constituyen las estatinas en com-

binación con ezetimibe o secuestrantes de ácidos biliares (resinas). En el registro español de HF "SAFEHEART" menos del 10% de los pacientes sin enfermedad cardiovascular y menos del 5% de aquellos con ECV, lograron un cLDL inferior a 100 mg/dl y 70 mg/dl respectivamente, después de 5 años de seguimiento y utilizando la máxima terapia combinada posible<sup>36</sup>. Recientemente, la *International Atherosclerosis Society* (IAS) ha recomendado identificar a los pacientes con HF severa, candidatos, en primer lugar, a recibir los nuevos fármacos anti-PCSK9, mediante los niveles de cLDL y la presencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad aterosclerótica clínica o subclínica<sup>38</sup>.

La HF homocigota es una enfermedad rara. Afecta a 1 caso cada 300.000 - 1.000.000 de habitantes en la población general. Se produce cuando una persona hereda de ambos progenitores la misma mutación en cualesquiera de los genes responsables de HF, y se caracteriza por presentar, desde el nacimiento, concentraciones extremadamente elevadas de colesterol total, que pueden alcanzar los 1.000 mg/dl. Los xantomas tendinosos, cutáneos y tuberosos, el arco corneal y la enfermedad arterosclerótica pueden presentarse en la primera década de la vida. Es característico el compromiso de la raíz aórtica, que produce estenosis de la válvula, acompañado de síntomas como angina, disnea y síncope con el ejercicio<sup>39</sup>. La muerte súbita y el infarto agudo de miocardio (IAM) antes de los 30 años de edad eran habituales hasta la aparición de nuevas medidas terapéuticas, como la LDL-aféresis.

El diagnóstico se basa en una concentración de cLDL sin tratamiento mayor de 500 mg/dl o un cLDL con tratamiento mayor de 300 mg/dl, la presencia de xantomas antes de los 10 años de edad y el antecedente de hipercolesterolemia o del diagnóstico molecular conocido en ambos progenitores; sin embargo, debido al defecto molecular, existe una gran variabilidad en la expresión fenotípica de los pacientes homocigotos. Aquellos con mutaciones graves consideradas de alelo nulo, tienen niveles de cLDL significativamente más altos y responden menos al tratamiento que aquellos con mutaciones menos severas o de alelo defectuoso<sup>40</sup>. Estas personas deben ser derivadas a un centro especializado para su manejo. El tratamiento farmacológico hipolipemiente con estatinas se inicia a partir de los 2 años de edad y en caso de estar disponible, la LDL-aféresis se puede iniciar a partir de los 5-6 años de edad<sup>39</sup>. Estos pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, también son candidatos a recibir tratamiento con anti PCSK9, principalmente aquellos que tengan mutaciones consideradas de alelo defectuoso ya que tienen actividad residual de receptor y podrán responder al tratamiento.

## Conclusiones

Los anticuerpos monoclonales anti PCSK9 representan una nueva clase terapéutica destinada a conseguir reducciones importantes en cLDL en pacientes de alto riesgo cardiovascular que no consiguen las metas con el tratamiento máximo tolerado con estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimibe, así como en los pacientes que son intolerantes o tienen contraindicación para el uso de estatinas. La evidencia clínica demuestra su eficacia y

seguridad, así como el beneficio cardiovascular de estos nuevos tratamientos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: a meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:405, 1397.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al., Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
4. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-Tap). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein goals. *Arch Intern Med*. 2000;160:459-67.
5. Mitchell S, Roso S, Piadevall-Vila M. Unmet need in the hiperlipidaemia population with high risk of cardiovascular disease: a targeted literature review of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:74, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0241-3>.
6. Foley KA, Denke MA, Kamal-Bahl S, et al. The impact of physician attitudes and beliefs on treatment decisions: lipid therapy in high-risk patients. *Med Care*. 2006;44:421-8.
7. Halava H, Huupponen R, Pentti J, Kivimäki M, Vahtera J. Predictors of first-year statin medication discontinuation: A cohort study. *J Clin Lipidol*. 2016;10:987-95.
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
9. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostin RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:1422-31.
10. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in European cohort. *JAMA*. 2014;311:1416-23.
11. Yeboah J, Sillau S, Delaney J, et al. Implications of the new ACC/AHA cholesterol guidelines for primary atherosclerotic cardiovascular disease event prevention in a multi-ethnic cohort: MESA. *Am Heart J*. 2015;169:387-95.
12. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462-7.
13. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:1153-8.
14. Vonbank A, Agewall S, Per Kjeldsen K, et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw628>, pii: ehw628.
15. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:385-92.
16. Korhonen MJ, Ruokomiemi P, Ilomäki J. Adherence to statin therapy and the incidence of ischemic stroke in patients with diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25: 161-9.
17. Gomez Sandoval YH, Braganza MV, Daskalopoulou SS. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. *Curr Pharm Des*. 2011;17:3669-89.
18. De Vera M, Bhole V, Burns L, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:684-98.
19. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-15.
20. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*. 2013;7:472-83.
21. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study. *Cardiovascular drugs and therapy /sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2005;6:403-14.
22. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med*. 2013;158:526-34.
23. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96-103.
24. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386-95.
25. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90.
26. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, II. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
27. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. SAFEHEART Investigators. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36: 2004-16.
28. Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:487-92.
29. Slack J. Risks of ischemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2:1380-2.
30. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 1991;303:893-6.
31. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-12.



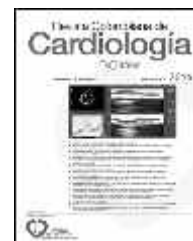
32. Sijbrands E, Westendorp R, Lombardi MP, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000;149: 421–5.
33. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Aten Primaria*. 2015;47:56–65.
34. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, et al. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001;157:514–8.
35. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:260–71.
36. Perez de Isla L, Alonso R, Watts G, et al. Attainment of LDL cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278–85.
37. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Safeheart investigators. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The Safeheart Registry. *Circulation*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>, pii: CIRCULATIONAHA.116.024541.
38. Santos R, Gidding S, Hegele R, et al., on behalf of the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diab Endocrinol*. 2016;4:850–61.
39. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146–57.
40. Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: insights from SAFEHEART Registry. *J Clin Lipidol*. 2016;10:953–61.





# Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Propuesta personal de actualización para el tratamiento de la hipercolesterolemia en Colombia



Alonso Merchán V.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Capítulo Colombia de la Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar, Bogotá, Colombia

Recibido el 8 de mayo de 2017; aceptado el 25 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Inhibidores de la  
PCSK9;  
Evolocumab;  
Dislipidemia;  
Hipercolesterolemia  
familiar;  
Metas en el cLDL

**Resumen** En 2014, Colombia publicó una guía para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos, la cual fue similar a la del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) en lo referente a la rigidez en la revisión sistemática de la evidencia con los inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A (estatinas). El resultado de la revisión fue no utilizar metas en el colesterol contenido en la lipoproteína de muy baja densidad (cLDL por su sigla en inglés), sino porcentaje en la reducción del cLDL basal, empleándose para su logro las dosis más altas de las estatinas de alta intensidad. El planteamiento creó controversia y a pesar de reconocerse la evidencia, se argumentó que el concepto de metas se podría deducir de los experimentos clínicos y facilitaría a médicos y pacientes su aplicación en la práctica clínica. En los últimos años, las guías internacionales sobre dislipidemia enfatizan en las metas en el cLDL, se han publicado nuevos experimentos clínicos y han entrado al mercado novedosos fármacos hipolipemiantes, hallazgos que justifican actualizar el tratamiento de la hipercolesterolemia en Colombia, y para ello, se hace una propuesta personal, y se reconoce que requiere ser consensada. De otra parte, los recientes hallazgos confirman aún más la importancia del colesterol como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y reafirman el concepto que cuanto más bajo tenga un individuo el colesterol, menor probabilidad de eventos cardiovasculares.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

PCSK9 inhibitors;  
Evolocumab;  
Dyslipidemia;  
Familial hypercholesterolemia;  
LDLc goals

### Personal proposal for updating the treatment of hypercholesterolemia in Colombia

**Abstract** In 2014, Colombia published guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in adults, which were similar to those published by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) with regard to their rigidity in the systematic review of the evidence in hydroxymethylglutaryl coenzyme A inhibitors (statins). The result of the review was to not set goals for the cholesterol contained in very low density lipoproteins (LDLc), but rather a percentage reduction in basal LDLc, using the highest doses

Correo electrónico: [alomerchan@hotmail.com](mailto:alomerchan@hotmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.10.002>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

of high-intensity statins to accomplish this. This proposal created controversy, and in spite of recognizing the evidence, it was argued that the concept of goals could be deduced from the clinical studies, and would make application to clinical practice easier for physicians and patients. In the last few years, international guidelines on dyslipidemias have emphasized LDLc goals, new clinical studies have been published, and novel hypolipidemic medications have appeared on the market. These findings warrant updating hypercholesterolemia treatment in Colombia, and a personal proposal is presented for this purpose, recognizing that a consensus must be reached. Additionally, the recent findings further confirm the importance of cholesterol as a risk factor for cardiovascular disease, and reaffirm that the lower an individual's cholesterol, the lower the probability of cardiovascular events.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Hay consenso en considerar el cLDL como el principal objetivo terapéutico para reducir eventos cardiovasculares, y que cuanto más se reduzca, menor número de eventos se presentarán, criterio conocido como "cuanto más bajo el cLDL, mejor". Al respecto surgen varias preguntas:

- 1) ¿Cuál es la evidencia?
- 2) ¿Cuál es la meta en el cLDL y en qué población?
- 3) ¿Con cuál o cuáles fármacos se lograría?
- 4) ¿Cuál es la seguridad, la adherencia a las estatinas y el porcentaje de pacientes que llegan a metas?
- 5) ¿Cuál es la variabilidad individual de la respuesta en el cLDL con estatinas?
- 6) ¿Reducen los nuevos hipolipemiantes significativamente los eventos cardiovasculares (ECV) y son seguros?
- 7) ¿Son deletéreos los niveles muy bajos en el cLDL?
- 8) ¿Cuál es la importancia clínica de la regresión de la placa aterosclerótica?
- 9) ¿Cuánto más temprano y prolongado el tratamiento, mejor?

Estas preguntas se resolverán de manera extractada y con base en las respuestas se hará una propuesta personal para el tratamiento de la hipercolesterolemia, aplicable a Colombia, aceptando que se debe discutir.

## El cLDL, los eventos cardiovasculares y el concepto de "no metas" en el cLDL

Los metanálisis que han comparado estatinas *versus* placebo, enseñan que reducir el cLDL en 40 mg/dL, disminuye aproximadamente en un 22% la aparición de ECV<sup>1-3</sup> y que extrapolar la reducción del cLDL en 80 mg/dL, se traduce en un descenso de estos eventos en un 40%<sup>1</sup>. El metanálisis de estudios de prevención secundaria, que comparó altas dosis de estatinas con dosis bajas, encontró que alcanzar cifras promedio de 70 mg/dL en el cLDL, reduce más ECV comparado con cifras promedio de 100 mg/dL<sup>4</sup>.

Los estudios correspondientes a estos metaanálisis<sup>1-4</sup>, no fueron diseñados para buscar metas sino porcentaje en la reducción del cLDL con estatinas, y es de acuerdo con esta rigurosa revisión sistemática, que nace la propuesta de reducir más del 50% del cLDL basal y no metas, y explica la posición de la guía del ACC/AHA<sup>5</sup> y de la guía colombiana<sup>6</sup>. La Asociación Americana de Diabetes (ADA), se alinea con este concepto<sup>7</sup> y la guía de la Sociedad de Cardiología de Canadá<sup>8</sup>, acepta reducir el cLDL basal más del 50% o metas en el cLDL.

De los metanálisis mencionados<sup>1-4</sup>, se puede deducir, aunque sin la rigurosidad de la evidencia, metas en el cLDL. Las siguientes guías aceptan este criterio.

La Asociación Nacional de Lípidos de los Estados Unidos (NLA), considera un cLDL menor de 70 mg/dL en muy alto riesgo y menor de 100 mg/dL en otros riesgos<sup>9</sup>.

La Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis<sup>10</sup>, también busca una meta menor de 70 mg/dL en muy alto riesgo (enfermedad cardiovascular documentada, diabetes mellitus-DM- con compromiso de órgano blanco u otro factor de riesgo asociado, y la enfermedad renal crónica -ERC- con eTFG menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Plantea una meta menor de 100 mg/dL en riesgo alto (hipercolesterolemia familiar -HF-), factor de riesgo no controlado, DM sin las condiciones anteriores y ERC con eTFG entre 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; y finalmente, sugiere una meta menor de 115 mg/dL en riesgo bajo a moderado (SCORE menor del 5%).

El Colegio Americano de Cardiología (ACC), en su documento sobre las no-estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)<sup>11</sup>, propone metas menores de 100 mg/dL en las personas con ECVA no complicada y menor de 70 mg/dL cuando la ECVA se asocia a DM o HF. El ACC deja a consideración el uso de los anticuerpos monoclonales o inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (i PCSK9), cuando no se logran las metas mencionadas y considera como segunda línea a los sequestrantes de ácidos biliares (SAB)<sup>11</sup>.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos/Colegio Americano de Endocrinólogos (AACE/ACE)<sup>12</sup>, adiciona el "riesgo extremo" (enfermedad aterosclerótica cardiovascular progresiva, enfermedad cardiovascular más

DM o ERC estados 3 y 4 y a las personas con HF heterocigota –HFHe– más historia de enfermedad coronaria prematura) y formulan para este grupo un cLDL menor de 55 mg/dl. Para riesgos muy altos y altos, el objetivo son cifras menores de 70 y 100 mg/dl, respectivamente.

A la fecha, se acepta más el criterio de metas en el cLDL por la facilidad y entendimiento entre médicos y pacientes respecto al tratamiento y para aprovechar que este concepto se conocía desde el ATP III<sup>13</sup>.

### Seguridad, adherencia a las estatinas y logro de metas

A pesar de la eficacia de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares y su relevante relación beneficio-riesgo, se les ha imputado una baja seguridad errónea. La evidencia sobre este tópico demuestra que son fármacos con pocos efectos colaterales, si se utilizan de manera adecuada<sup>14</sup>. Infortunadamente, su seguridad es mal interpretada por médicos y pacientes y agravada por la desinformación del periodismo, lo cual explica la adherencia reducida<sup>15</sup>. El evento adverso más sobre-diagnosticado de manera errónea son los síntomas musculares asociados a las estatinas (su prevalencia real está cerca al 5%)<sup>16</sup>. El logro de meta en el cLDL menor de 70 mg/dl en personas de alto riesgo, suele estar entre el 20% y 40%<sup>14,15</sup>. Un estudio llevado a cabo en una institución médica de Bogotá, encontró en pacientes con enfermedad coronaria, que un 22% tenían un cLDL menor de 70 mg/dl<sup>17</sup>.

### La variabilidad individual de la respuesta sobre el cLDL con estatinas

La alta variabilidad de las estatinas sobre el cLDL se observa en el subanálisis del estudio Júpiter<sup>18</sup>, el cual es un experimento en personas de prevención primaria, que recibieron rosuvastatina 20 mg/día *versus* placebo; su subanálisis<sup>19</sup> mostró que en 46% de los pacientes se redujo el cLDL en más del 50%, 43% entre el 0 y el 50% y en 11% no cambió o aumentó. Lo anterior muestra la respuesta interindividual e inesperada del cLDL con el uso de estatinas y resalta la importancia de medir el cLDL a los dos o tres meses de iniciarlas, con el objetivo de ajustar las metas.

### El cLDL y los eventos cardiovasculares con hipolipemiantes no-estatinas

Se aceptan como hipolipemiantes no-estatinas a los secuestrantes de ácidos biliares (SAB), el ácido nicotínico-niacina (AN), los fibratos, los ácidos grasos omega-3 (AGO-3), el ezetimibe, los i PCSK9, el lomitapide y el mipomersen; estos dos últimos se utilizan en hipercolesterolemia familiar homocigota y no se analizarán en esta revisión.

Cuando a pesar de dosis altas de estatinas de alta efectividad (atorvastatina, rosuvastatina), no se llega a metas en el cLDL (de acuerdo con el riesgo de ECV de un individuo), se requiere asociar a la estatina un hipolipemiante no-estatina que reduzca aún más el colesterol. El AN<sup>20-22</sup> unido a estatinas reduce el cLDL en 19%<sup>22</sup> mientras que los SAB lo reducen aproximadamente en 10-15%. Los fibratos<sup>20,23</sup> y los AGO-3<sup>20</sup>,

asociados a estatinas, tienen repercusión nula sobre el cLDL. Estos cuatro hipolipemiantes tienen evidencia reducida y controversial sobre la disminución de ECV, en parte por el momento histórico en que se realizaron los estudios, tiempo en el que no se utilizaban rutinariamente las estatinas ni otros fármacos cardiovasculares<sup>10-12,20</sup>; son interesantes los resultados de un metanálisis con AN en el cual se demuestra reducción significativa de ECV en monoterapia o en conjunto con estatinas<sup>29</sup>. La tolerancia y adherencia del AN y los SAB es muy baja, debido a sus efectos gastrointestinales, especialmente con la colestiramina, que es la resina disponible en Colombia<sup>10-12,20</sup> y por los eventos adversos sobre piel y sistema digestivo con el AN<sup>20-22</sup>. El colesevelan, disponible en otros países, es mejor tolerado y reduce el cLDL 15-20%, pero no tiene estudios que demuestren reducción de ECV; se propone como tercera línea en las guías europea<sup>10</sup>, del ACC<sup>11</sup> y de la AACE/ACE<sup>12</sup>.

Dentro de los hipolipemiantes no-estatinas, los que tienen alto impacto sobre el cLDL, buena tolerancia y adherencia, bajos efectos colaterales y reducción significativa de ECV, son el ezetimibe y los i PCSK9, fármacos que se estudiarán a continuación.

### cLDL, eventos cardiovasculares y ezetimibe

El ezetimibe como monoterapia disminuye el cLDL en aproximadamente 20% y asociado a estatinas logra una reducción adicional del 19-24%<sup>24,25</sup>. El estudio IMPROVE-IT<sup>25</sup>, hecho en pacientes de prevención secundaria, demostró que la simvastatina asociada a ezetimibe alcanzó un cLDL de 53 mg/dl mientras que la simvastatina como monoterapia, logró reducirlo en 69 mg/dl; esta diferencia, dio como resultado una reducción pequeña pero significativa en ECV del 7%. El hallazgo apoya el criterio de cifras de cLDL menores de 70 mg/dl para reducir dichos eventos en personas de alto riesgo (cercano a 50 mg/dl) y posiciona al ezetimibe como el primer hipolipemiante no-estatina en demostrar tal beneficio. Combinado con altas dosis de las estatinas más efectivas, es una alternativa para el logro de una mayor reducción en el cLDL o en pacientes que no toleraran altas dosis de estatinas.

### El cLDL, los eventos cardiovasculares y los inhibidores de la PCSK9

En los últimos años, dentro del armamentario de los hipolipemiantes aparecen los i PCSK9, moléculas que corresponden al grupo de los anticuerpos monoclonales (ACsM). De forma resumida, a nivel hepático, la PCSK9 se adhiere a los receptores de la LDL (RLDL) y los lleva a su degradación. Los i PCSK9 se unen a la PCSK9 sérica y evitan la degradación en mención, lográndose más RLDL disponibles, que captarán más cLDL y así disminuirán los niveles plasmáticos de cLDL<sup>26-28</sup>. Los dos ACsM aprobados por las agencias internacionales de salud (FDA y EMA, entre otras, y colombiana -INVIMA), son el evolocumab y el alirocumab, ambos para uso subcutáneo quincenal (dosis aprobada en Colombia) o mensual.

El estudio FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk), es el primero en dar a conocer la eficacia del

evolocumab en puntos duros<sup>30</sup>. Ingresaron al estudio 27.500 personas con antecedente de infarto miocárdico, ataque cerebrovascular isquémico (ACV) y enfermedad arterial periférica, quienes a pesar del tratamiento con estatinas/ezetimibe persistían con cLDL mayor de 70 mg/dl. Se analizó la respuesta cardiovascular de evolocumab *versus* placebo de evolocumab, y la continuación con el tratamiento hipolipemiante inicial para ambos brazos. El grupo con evolocumab logró una reducción del cLDL respecto al basal del 59% (de una mediana de 92 mg/dl a una mediana de 30 mg/dl). La reducción del riesgo relativo (RRR) del punto final primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV, hospitalización por angina inestable y revascularización miocárdica) fue significativa en 15%, con una significativa RRR de infarto de miocardio en 27%, ACV en 25% y RVM en 22%. Es importante anotar que la población del FOURIER tenía un alto porcentaje de personas con hipertensión, diabetes y tabaquismo. Se esperan los desenlaces del estudio ODYSSEY OUTCOMES, que analizará al alirocumab en 18.000 pacientes, también de alto riesgo (posterior a síndrome coronario agudo)<sup>31</sup>.

La seguridad en relación con eventos adversos serios, es para evolocumab a 2.2 años con los estudios FOURIER<sup>30</sup>, OSLER-1 a 4 años de seguimiento<sup>32</sup> y EBBINGHAUS a 2.2 años el cual no reportó compromiso neurocognitivo<sup>33</sup>; los estudios de seguridad con alirocumab son similares<sup>34</sup>. De otra parte, los valores muy bajos en el cLDL no se asocian con eventos adversos como se observa con evolocumab<sup>30</sup> y alirocumab<sup>35</sup>. De manera similar, este último reduce el cLDL en 60%<sup>34</sup>.

A partir de los estudios realizados con evolocumab y alirocumab se puede deducir que:

1. Son una opción para pacientes de alto riesgo que no llegan a metas en el cLDL a pesar de dosis altas de estatinas de alta intensidad, asociadas a ezetimibe, estrictos cambios en el estilo de vida (CEV) y adherencia estricta con lo mencionado.
2. En muy alto riesgo, la reducción de ECV se logra con niveles bastante inferiores a los 70 mg/dl que habitualmente se recomiendan.
3. La seguridad con los i PCSK9, al menos a 4 años, es alta.
4. Los niveles muy bajos de cLDL igualmente son seguros para el paciente.

### Importancia clínica de la regresión de la placa aterosclerótica

Los estudios de regresión de la placa aterosclerótica, mediante ultrasonido intravascular (IVUS)<sup>36-39</sup>, demuestran que la regresión se logra con el uso de estatinas<sup>36-38</sup> o estatina asociada a ezetimibe<sup>39</sup>, toda vez que el cLDL esté por debajo de 60 mg/dl; respuesta similar arroja el estudio GLAGOV con evolocumab<sup>40</sup>. De otra parte, la regresión de la placa impacta sobre los ECV, de acuerdo con un subanálisis del estudio SATURN<sup>41</sup>, hallazgos que apoyan el concepto de metas en el cLDL menores de 70 mg/dl.

### Posición de las guías con la incorporación de los i PCSK9

Las guías recientemente publicadas sobre dislipidemia consideran a los i PCSK9 como una alternativa a considerar en determinada población<sup>8-11</sup>. Específicamente, se han publicado cuatro documentos que analizan y consideran el uso de los i PCSK9<sup>11,42-44</sup>.

Respecto al uso de los i PCSK9, el ACC<sup>11</sup> propone dos grupos: 1) EACV con comorbilidades [DM, síndrome coronario agudo (SCA) menor de tres meses, HF, evento coronario recidivante mientras se toma una estatina, factor de riesgo mal controlado, Lp(a) mayor de 50 mg/dl y ERC] y 2) EACV sin las comorbilidades mencionadas.

Para el primer grupo proponen una meta en el cDL menor de 70 mg/dl y en el segundo grupo menor de 100 mg/dl. Si no se logran estas metas con altas dosis de estatinas de alta intensidad, ezetimibe, CEV, SAB y supervisión de la adherencia, consideran la asociación de los i PCSK9.

La Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis, presentan cuatro grupos<sup>42</sup>: 1) muy alto riesgo (EACV, DM con daño de órgano blanco u otro factor de riesgo asociado, rápida progresión de la EACV), 2) HFHe, 3) Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) y 4) Intolerantes a las estatinas que correspondan a los tres grupos antes mencionados. En los casos en que el cLDL persista mayor de 140 mg/dl a pesar de las medidas mencionadas (exceptuando SAB), o de 100 mg/dl para los casos de EACV de rápida progresión, consideran iniciar i PCSK9. En HF si no llegan a metas menores de 175 mg/dl, proponen los i PCSK9<sup>42</sup>.

La Sociedad Canadiense de Cardiología<sup>43</sup>, revisa los estudios con i PCSK9 y plantea sus indicaciones, que son similares a las otras propuestas.

Las recomendaciones más recientes sobre el uso de los i PCSK9, corresponden a la Asociación Nacional de Lípidos (NLA) de Estados Unidos<sup>44</sup>, que tiene la particularidad de considerar los resultados del estudio FOURIER<sup>30</sup>. La NLA contempla tres grupos para utilizar i PCSK9: 1) EACV, 2) HF, 3) intolerantes a las estatinas, y propone metas en el cLDL de manera similar a las otras propuestas, con asociación de i PCSK9 si no se llega a las metas.

### Cuanto más temprano y prolongado el tratamiento, mejor

A excepción de los pacientes con HF<sup>45</sup>, reducir eventos cardiovasculares con la administración de hipolipemiantes desde temprana edad, no es claro; sin embargo, un cLDL bajo de forma natural, por polimorfismo o mutaciones, impacta en la disminución de ECV, comparado con el grupo control sin mutaciones y con cLDL más altos<sup>46</sup>. Se acepta que los bajos niveles plasmáticos de cLDL desde temprana edad, disminuyen la carga aterogénica durante toda la vida<sup>46</sup>. De otra parte, la reducción de eventos será mayor con el transcurso del tiempo, por su efecto acumulativo (no solo a 5 años, sino a 40 años) y dependerá del riesgo del individuo al inicio de la terapia, al nivel basal del cLDL al iniciar el hipolipemiante, la magnitud en la reducción del cLDL y la duración sin interrupción del tratamiento<sup>47</sup>.

## Propuesta para metas en el cLDL según el riesgo cardiovascular

Parcialmente, con base en la guía colombiana sobre dislipidemia<sup>6</sup>, la revisión colombiana sobre HF<sup>45</sup>, el resultado del IMPROVE-IT<sup>21</sup>, estudios de regresión de placa<sup>36-40</sup>, resultados del experimento clínico con i PCSK9<sup>30</sup>, las propuestas que consideran metas bajas en el cLDL<sup>9-12</sup>, las recomendaciones que hacen las diferentes sociedades científicas sobre el uso de los i PCSK9<sup>11,42-44</sup> y la deducción de metas en HF basadas en el registro SAFEHEART<sup>48</sup>, se hace una propuesta para las metas en el cLDL de acuerdo con el riesgo cardiovascular, la cual requiere ser sometida a consenso (tabla 1).

**Tabla 1** Categorías de riesgo cardiovascular y metas en el cLDL (mg/dl)

| Categoría de riesgo cardiovascular   | Meta cLDL |
|--|-----------|
| <b>Riesgo muy alto ('riesgo extremo')</b>  | < 50      |
| - EACV (IM, SCA, RVM, EAP, EAC, AA, ACV isquémico) asociada a comorbilidades: DM, HF, evento coronario recidivante a pesar de altas dosis de estatinas efectivas y cLDL < 70 mg/dl |           |
| <b>Riesgo alto</b>   | < 70      |
| - EACV no complicada, es decir, sin las comorbilidades anteriores  |           |
| - HFHe asociada a DM o a varios factores de riesgo (HTA, obesidad, tabaquismo) <sup>45,48</sup>  |           |
| - HFHo <sup>45</sup>   |           |
| - DM en mayores de 40 años más otro factor de riesgo y cLDL > de 70 mg/dl <sup>6</sup>   |           |
| - Prevención primaria con cálculo de riesgo a 10 años > del 10% utilizando las tablas de Framingham, modificadas para Colombia <sup>6</sup>  |           |
| <b>Riesgo moderado</b>   | < 100     |
| - HFHe sin EACV, ni DM ni otro factor de riesgo <sup>45,48</sup>   |           |
| - ERC con eTFG menor de 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (no diálisis)  |           |
| - cLDL mayor de 160 mg/dl, persistente a pesar de CEV  |           |
| - SM u obesidad más un factor de riesgo cardiovascular mayor   |           |
| - Historia familiar de enfermedad coronaria prematura  |           |
| - Lupus o artritis reumatoide  |           |
| - Factor de riesgo no controlado (tabaquismo, hipertensión arterial)   |           |

**Tabla 1** (continuación)

| Categoría de riesgo cardiovascular  | Meta cLDL |
|---|-----------|
| - DM en menores de 40 años, sin otro factor de riesgo o daño de órgano blanco |           |
| <b>Riesgo bajo</b>  | < 130     |
| - Personas que no reúnan las condiciones anteriores                           |           |

EACV: enfermedad aterosclerótica cardiovascular. IM: infarto de miocardio. SCA: síndrome coronario agudo. RVM: revascularización miocárdica. EAP: enfermedad arterial periférica. EAC: enfermedad arterial carotídea. AA: aneurisma aórtico. ACV: ataque cerebrovascular. DM: diabetes mellitus, HF: hipercolesterolemia familiar. HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota. HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota. ERC: enfermedad renal crónica. CEV: cambios en el estilo de vida.

## Tratamiento para el logro de metas en el cLDL

Para la consecución de las metas mencionadas en la tabla 1, inicialmente se deben reunir las siguientes condiciones:

**Tabla 2** Indicaciones actuales de los i PCSK9 para lograr metas en cLDL, según el riesgo cardiovascular

| Grupo de riesgo cardiovascular (tabla 1)                                   | Meta recomendada en el cLDL | Recomendado el i PCSK9**** |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Riesgo muy alto (riesgo extremo)</b>                                    | Menor de 50 mg/dl*          | Sí                         |
| <b>Riesgo alto</b>   |                             |                            |
| - EACV no complicada   | Menor de 70 mg/dl*          | Sí                         |
| - HFHe asociada a DM o varios factores de riesgo (HTA, tabaquismo, obesos) | Menor de 70 mg/dl*          | Sí                         |
| - HFHo   | Menor de 70 mg/dl*          | Evolocumab **, ***         |
| <b>Riesgo moderado</b>   |                             |                            |
| - HFHe sin EACV, ni DM ni otro factor de riesgo                            | Menor de 100 mg/dl*         | Sí                         |

\* Se deben reunir las cuatro condiciones mencionadas en el texto.

\*\* Excepto en los casos con RLDL ausente o nulo.

\*\*\* Podría considerarse el lomitapide en casos específicos. Remitir a pediatra experto en HF.

\*\*\*\* Considerar i PCSK9 ante "verdadera" intolerancia a las estatinas (síntomas musculares asociados a las estatinas) siempre y cuando correspondan a los casos de indicaciones para los i PCSK9, considerados en esta tabla.



- a) Utilizar las dosis más altas de las estatinas más efectivas (atorvastatina o rosuvastatina).
- b) Si no se llega a metas, asociar ezetimibe 10 mg/día (existentes asociaciones fijas de estos dos hipolipemiantes).
- c) Hacer cambios estrictos en cuanto a estilo de vida.
- d) Asegurarse de que haya adherencia a las anteriores recomendaciones.

Si con lo anterior no se logran las metas, se considera la prescripción de los i PCSK9, previa verificación de la existencia de evidencia clínica para usarlos, el grupo de riesgo cardiovascular al que pertenecen los pacientes, el criterio médico, las condiciones clínicas, la expectativa de vida del individuo, el costo-beneficio de la terapia y las preferencias del paciente (tabla 2).

## Conclusiones

Los resultados favorables de los experimentos clínicos recientes, la evidencia en la reducción de ECV con i PCSK9, lo estricto respecto a metas bajas en el cLDL y las últimas recomendaciones para la prescripción de i PCSK9, hacen razonable que se considere actualizar el tratamiento de la hipercolesterolemia para Colombia. A la fecha, las metas en el cLDL en personas de alto riesgo son más bajas que lo propuesto en años anteriores y para su logro, además de las altas dosis de estatinas de alta efectividad, el ezetimibe y los CEV, aparece la opción de los ACsM (i PCSK9, hipolipemiente que se utiliza en una población determinada). La evidencia es suficiente para enfatizar en el axioma, "cuanto más bajo el cLDL mejor", sin olvidar el otro axioma, y "cuanto más temprano y más prolongado el tratamiento, mejor". De otra parte, los estudios recientes mencionados confirman aún más la importancia del colesterol como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y reafirman el concepto que cuanto más bajo tenga un individuo el colesterol, menor probabilidad de eventos cardiovasculares.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT). The effects of lowering LDL cholesterol with statins therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.
4. Cannon CP, Steinberg B, Murphy S, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-45.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce

- atherosclerosis cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
6. Muñoz O, García A, Fernández D, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Acta Med Colomb*. 2014;39 supl. 2:5-27.
7. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2017-. *Diabetes Care*. 2017;40 suppl 1:S79-81.
8. Anderson JJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263-82.
9. Jacobson T, Ito MK, Pham D, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9:129-69.
10. Catapano AL, Graham I, DeBacker G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
11. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Birtcher KK, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92-125.
12. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAEC/ACE) on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary. *Endocrin Pract*. 2017;23:207-38.
13. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
14. Collins R, Reith Ch, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statins therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61.
15. Heidenreich PA, Albert NM, Chan PS, et al. 2015 ACC/AHA focused Update of secondary prevention lipid performance measure. A report of the ACC/AHA task force. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:558-87.
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.
17. Merchán A, Jaramillo C, Mendoza F, et al. ¿Se están alcanzando las metas en el perfil lipídico después de enfermedad coronaria? *Rev Colomb Cardiol*. 2008;18:262-7.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
19. Ridker PM, Mora S, Rose L, on behalf of the Jupiter. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37:1373-9.
20. García A, Muñoz O, Fernández D, et al. Alternativas terapéuticas al manejo farmacológico con estatinas en adultos con dislipidemia. Revisión sistemática de la literatura y recomendaciones generales. *Rev Colomb Cardiol*. 2015;22:179-86.
21. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
22. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended release niacin with laropirant in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2014;371:2255-67.

23. The, ACCORD, Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med.* 2010;362:1563–74.
24. Ballantyne C, Hori J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107:2409–15.
25. Cannon C, Blazing M, Giugliano RP, et al., For the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
26. Seidah N, Benjannes S, Wickham L, et al. The secretory pro-protein Convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2003;100:928–33.
27. Abifadel M, Varret M, Rabés JP, Allard D, Duguerram K, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154–6.
28. Cohen J, Pertsemildis A, Kotowski I, et al. Low LDLc in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genetics.* 2005;37:161–5.
29. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:440–6.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., For the FOURIER steering committee and investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 2017. Published on line, march 17.
31. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationales and design of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Am Heart J.* 2014;168, 682-9.e1.
32. Karen MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia. Results up to 4 years from the open-label OSLER 1 extension study. *JAMA Cardiol.* 2017. Published on line, March 14.
33. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUSS: a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. ACC-66th anual scientific sesión-late-breaking clinical trial. 2017.
34. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:99–1489.
35. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab. Pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471–82.
36. Nissen SE, Tuzcu PM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. The REVERSAL Trial. *JAMA.* 2004;29:80–1071.
37. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipai I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA.* 2006;29:65–1556.
38. Stephen J, Nicholls M, Ballantyne ChM, et al. Effect of two intensive statins regimens on progression of coronary disease. *New Eng J Med.* 2011;365:87–2078.
39. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *JACC.* 2015;66:495–507.
40. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:84–2373.
41. Puri R, Nissen S, Shao M, et al. Coronary ateroma volumen and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J.* 2013;34:90–3182.
42. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society task force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/Kesin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2016;17. Published on line, october.
43. Alkindi M, Siminovitch KA, Gupta M, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of hypercholesterolemia: targeting PCSK9. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:60–1552.
44. Orringer CE, Jacobson JA, Saseen JJ, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: recomendations from an expert panel of the National Lipid Association. *J Clinical Lipidol.* 2017. Published on line, may 2.
45. Merchan A, Ruiz A, Campo R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(S4):4–26.
46. Ference B, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphism in NPC1L1. HMGCR or both. A 2 x 2 factorial mendelian randomization study. *JACC.* 2015;65:61–1522.
47. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus from the European Atherosclerosis Society consensus panel. *Eur Heart J.* 2017. Published on line, march 8.
48. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia. 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:85–1278.



