

**Fármacos que actúan sobre la proproteína convertasa subtilisina/kexina9
(PCSK9)
Análisis de su impacto en la prevención secundaria cardiovascular.**

**Drugs acting on proprotein convertase proprotein convertase subtilisin/kexin9
(PCSK9).
Analysis of their impact on secondary cardiovascular prevention.**

Gustavo Lorenzo Escalada Lesme¹ 

¹ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Centro Médico Nacional, Hospital Nacional. Servicio de Cardiología Clínica. Itauguá. Paraguay.

Editor responsable: Raúl Real. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay 

Revisor:

Felipe Nery Gervacio Fernández Chamorro. Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay. 

RESUMEN

Introducción: los eventos cardiovasculares mayores (MACE), son las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La dislipidemia es la principal precursora de la aterosclerosis, que es un importante factor de riesgo de los MACE. El haber padecido un evento de este tipo aumenta en forma creciente la posibilidad de un evento. Existe un continuo desarrollo de fármacos hipolipemiantes, con un éxito cada vez más notorio en circunstancias fisiopatológicas particulares. En la vanguardia de esta se encuentran aquellos agentes que actúan sobre los PCSK9, con un efectividad y seguridad muy patente. El presente trabajo evaluó a los grupos de fármacos que actúan sobre la PCSK9 en términos de prevención secundaria.

Objetivo: revisar de forma exhaustiva la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de PCSK9 en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de MACE, evaluando su impacto en la reducción de LDLc y la recurrencia de estos eventos.

Artículo recibido: 9 noviembre 2024 *Artículo aceptado:* 4 diciembre 2024

Autor correspondiente:

Dr. Gustavo Lorenzo Escalada Lesme
Correo electrónico: gescala@live.com

Dictamen del artículo: https://revistacardiologia.org.py/dictamenes/20_dictamen_de_articulo_2.pdf



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Metodología: se realizó una revisión en el motor de búsqueda Pub Med, seleccionando los artículos más relevantes desde el punto de vista clínico.

Resultados: se evaluó fármacos dirigidos a los PCSK9, con el objetivo de aumentar la expresión de los receptores de membrana del LDLc. Esto llevaría a una disminución de la concentración del LDLc en plasma. En primer lugar, se analizó el grupo de fármacos conformado por anticuerpos monoclonales, los cuales demostraron una reducción significativa del LDLc en pacientes con antecedentes de enfermedad aterosclerótica, lo que contribuyó a disminuir el riesgo de MACE. En segundo lugar, se evaluaron fármacos basados en segmentos de ARN que intervienen en la transcripción de los PCSK9, también orientados a la prevención secundaria y a la reducción del riesgo de estos eventos con un éxito equiparable a superior.

Conclusión: los inhibidores de PCSK9 han demostrado una notable eficacia y seguridad en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores. Su mecanismo de acción se debe en una reducción significativa de los niveles plasmáticos de LDLc. Estos agentes representan un avance en la terapia hipolipemiente, marcando el inicio de una nueva era en el manejo de la dislipidemia.

Palabras claves: proproteína convertasa 9, inhibidores de PCSK9, prevención secundaria, eventos cardiacos adversos mayores

ABSTRACT

Introduction: Major cardiovascular events (MACE) are the main causes of mortality worldwide. Dyslipidemia is the main precursor of atherosclerosis, which is an important risk factor for MACE. Having had such an event increases the likelihood of an event increasingly. There is a continuous development of lipid-lowering drugs, with increasing success in particular pathophysiological circumstances. At the forefront of this are those agents that act on PCSK9, with very clear effectiveness and safety. The present study evaluated the groups of drugs that act on PCSK9 in terms of secondary prevention.

Objective: To comprehensively review the evidence on the efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in the secondary prevention of cardiovascular events in patients with a history of MACE, evaluating their impact on LDLc reduction and recurrence of these events.

Methodology: A review was performed in the Pub Med search engine, selecting the most clinically relevant articles.

Results: Drugs targeting PCSK9 were evaluated, intending to increase the expression of LDLc membrane receptors. This would lead to a decrease in plasma LDLc concentration. First, we analyzed the group of drugs consisting of monoclonal antibodies, which showed a significant reduction in LDLc in patients with a history of atherosclerotic disease, which contributed to a decrease in the risk of MACE. Secondly, drugs based on RNA segments involved in PCSK9 transcription were evaluated, also aimed at secondary prevention and risk reduction of these events with comparable to superior success.

Conclusion: PCSK9 inhibitors have demonstrated remarkable efficacy and safety in the secondary prevention of major cardiovascular events. Their mechanism of action is due to a significant reduction in plasma LDLc levels. These agents represent a breakthrough in lipid-lowering therapy, marking the beginning of a new era in the management of dyslipidemia.

Keywords: proprotein convertase 9, PCSK9 inhibitors, secondary prevention, major adverse cardiac events.

INTRODUCCIÓN

Según la OMS las muertes de origen cardiovascular siguen ocupando los primeros lugares a nivel mundial. En las Américas, como en todo el mundo, estas incluyen a la cardiopatía isquémica (CI) y el *stroke* como las principales causas^(1,2). Ambas entidades se originan a partir de eventos sobre la placa aterosclerótica⁽³⁾. Estas se acumulan en forma silente desde el punto de vista clínico, es decir asintomáticas, dando origen al término de “aterosclerosis subclínica”, en mayor o menor medida en la población de acuerdo como lo demostró el emblemático estudio PESA^(4,5). En este contexto, los estudios de investigación sobre las consecuencias clínicas a la afección vascular aguda por la aterosclerosis, que incluyen a la CI (principalmente el infarto agudo de miocardio) y el *stroke*, las describen comúnmente como eventos cardiovasculares mayores, bajo el acrónimo anglosajón de MACE⁽⁶⁾.

Evitar los MACE es el punto fundamental de la medicina preventiva, ya sea en la prevención primaria, secundaria o terciaria. Con este objetivo se han procurado determinar ciertos marcadores biológicos para establecer la mayor o menor probabilidad de la ocurrencia de estos^(7,8).

Con el propósito de procurar una disminución de los niveles de los lípidos para evitar los MACE, se han desarrollado una serie de familias de fármacos que intervienen en lugares puntuales de los mecanismos para la liberación de lípidos, mayormente el colesterol y los triglicéridos (figura 1)⁽⁹⁾. El éxito en este proceso lo podemos objetivar con ciertos biomarcadores, entre los cuales podemos citar a las lipoproteínas y los marcadores que reflejan un proceso inflamatorio activo^(7,10,11).

Las estatinas son, sin duda, uno de los grupos farmacológicos más eficaces en la reducción del riesgo cardiovascular. Esto gracias a su efecto pleiotrópico, definido por la reducción de los niveles de lípidos circulantes en el torrente sanguíneo (objetivable con la concentración de LDLc) y su efecto antiinflamatorio. Estas propiedades, clínicamente evidenciadas por estudios que demostraron que disminuciones de 1,07 mmol/L en los niveles de LDL-C, reducen el Riesgo Relativo (RR) de MACE en un 0,78 (IC 95% 0,76–0,80) con una p 0001 en prevención primaria⁽¹²⁾. Estos beneficios se extienden también a la morbimortalidad de causas cardiovasculares y de todas causas, así como también a la prevención secundaria⁽¹³⁾. Es de destacar que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa muestran efectos más beneficiosos a medida que aumenta la dosis, logrando una reducción lineal de los niveles de LDLc. Esto desafía la posibilidad de una 'curva J', excepto en el caso del accidente cerebrovascular (*stroke*), donde sus beneficios ya no son evidentes a valores inferiores a 70 mg/dL⁽¹⁴⁾. Los efectos protectores de la estatina para con los MACE también son reproducibles en adultos mayores⁽¹⁵⁾.

A pesar de los beneficios muy manifiestos de las estatinas, existe la posibilidad de necesitar una disminución muy marcada de los niveles de LDLc en términos de prevención primaria, para lo cual el ezetimibe se muestra como eficaz en este menester⁽¹⁶⁾. Esta eventual combinación con estatinas en intensidad moderada también logró disminuir el riesgo nuevo MACE en pacientes que han sufrido un cuadro coronario agudo o *stroke*^(17,18).

Otra eventualidad en el uso de estatinas es la intolerancia a estas, en donde el ácido bempedoico se mostró como una opción eficiente para la prevención de MACE. Ello se evidencia en una disminución importante del LDLc y los niveles de PCR ultrasensible⁽¹⁹⁾.

Se reconoce una entidad muy interesante denominada perfil dislipidémico latinoamericano, como un artífice de los MACE. Se caracteriza por un aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG), con valores séricos normales o levemente aumentados de LDLc, un colesterol no HDL aumentado y un HDLc disminuido⁽²⁰⁾. En este contexto, la terapia con fibratos, eficaz para la reducción de las LPRTG, no logró una disminución significativa del riesgo cardiovascular (RCV)⁽²¹⁾. Sin

embargo, el etil icosapentano, a más de la disminución de los niveles de LPRTG, logró un factor de protección próximo al 25% contra los MACE ⁽²²⁾.

Como lo dicta la historia de la medicina, y tal como se expuso en los párrafos previos, ha habido un avance continuo en el desarrollo de fármacos con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular y, consecuentemente, aumentar la expectativa de vida de la población. En este contexto, el tratamiento de la dislipidemia y la aterosclerosis, como se evidenció en los grupos de fármacos descritos, ha mostrado avances significativos. Aún existen varios grupos de fármacos que emergen de manera progresiva, como los inhibidores de ANGPTL3, con beneficios muy prometedores ⁽²³⁾. Sin lugar a duda, según la línea de tiempo trazada con fines didácticos sobre su desarrollo, el más promisorio, a la luz de los resultados clínicos, son los anticuerpos monoclonales dirigidos al PCSK9 (anti-PCSK9) y los fármacos basados en ARN de interferencia, utilizados para inhibir la síntesis de PCSK9 a nivel hepático.

En esta revisión emprenderemos una visión a profundidad de los beneficios y limitaciones de este último grupo de fármacos citados. Esto en lo que corresponde al tratamiento de las dislipidemias, su relevancia en la prevención cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular, y sus efectos colaterales. Todo esto, para llegar a diagramar un esquema mental que ocupará dentro del arsenal médico en relación con las otras drogas, el momento exacto para su indicación en pro de lograr su máximo rendimiento.

METODOLOGÍA

El presente estudio es una revisión de los artículos publicados sobre fármacos que intervienen sobre las funciones del PCSK9. Se utilizó el motor de búsqueda Pub Med con las palabras claves, inhibidores “PCSK9”, “lípidos”, “LDLc” y “MACE”. Los artículos fueron seleccionados en base a la contundencia estadística sobre los beneficios cardiovasculares en la prevención secundaria de pacientes con antecedentes de MACE.

RESULTADOS

-El nacimiento de un nuevo fármaco.

Si bien, se pudiera considerar a los anti PCSK9 como nóveles en relación con otros fármacos diseñados con un fin terapéutico sobre la aterosclerosis, sus inicios se remontan mucho más allá a su reciente popularidad en el mundo de la cardiología. Si se analiza el origen mismo de estos en una prosecución de eventos, tres puntos sobresalen nítidamente. El primero, las investigaciones del Dr. César Milstein y el Dr. George Köhler, que los llevaron al descubrimiento de los principios de producción de los anticuerpos monoclonales en 1975 ⁽²⁴⁾. El icónico trabajo de los doctores Michel Brown y Joseph Goldstein, clave para la demostración de la relación entre la regulación de colesterol, con un impacto directo sobre la aterosclerosis y la génesis de enfermedades coronarias en 1985⁽²⁵⁾, y por último la función específica de la PCSK9 en el 2003⁽²⁶⁾. Esto, tras poder identificar la mutación del gen que codifica la PCSK9, al estudiar el hipercolesterolemia familiar, patología en la cual se ve reducida su expresión y, consecuentemente, los receptores de membrana de LDLc a nivel hepático lo que conduce el aumento del LDLc en sangre. Estos icónicos descubrimientos, los dos primeros galardonados con el Premio Nobel para sus investigadores, llevaron al desarrollo de los anticuerpos dirigidos para la inhibición de los PCSK9, pasando por una serie escalonada de logros científicos quizás menores, pero, por ello, no menos importantes para llegar a ser el grupo de fármacos que hoy día conocemos ⁽²⁷⁾ (figura 1).

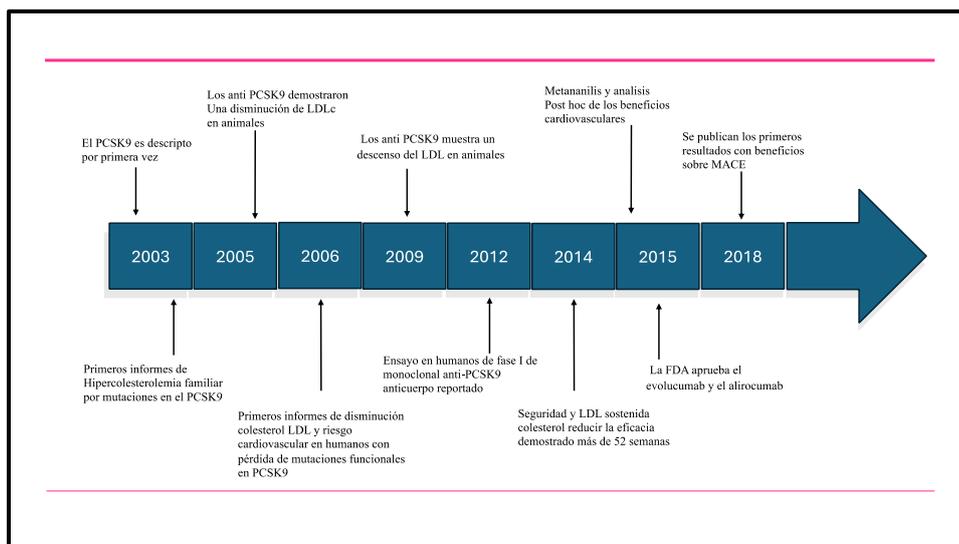


Figura 1: Línea temporal del desarrollo de los inhibidores de la PCSK9
(Modificado de Page MM, Watts GF. *PCSK9 inhibitors - mechanisms of action. Aust Prescr. 2016 Oct;39(5):164-167*)⁽²⁷⁾

Mecanismo de acción de los Anti-PCSK9:

Los PCSK9 pertenecen a la familia de enzimas del grupo convertasas. Estas enzimas convertasas son proteínas involucradas en mantener la homeostasis del cuerpo. Están genéticamente codificadas y expresadas en los distintos órganos y tejidos. Poseen la función de facilitar la conversión de los precursores de moléculas bioactivas. La PCSK9 es específicamente una proteasa sérica, compuesta por 692 aminoácidos, con un peso molecular de 72 kDa, que consta con una región catalítica y otra rica en histidina y cisteína C-terminal. La función mejor estudiada de la PCSK9 es su unión a los receptores de LDLc (rLDLc) dispuestos en las membranas de los hepatocitos. Tras su unión se realiza la internalización como un complejo LDLc-rLDLc-PCSK9, y esta es conducida hasta los lisosomas donde se produce su degradación⁽²⁸⁾.

Los anti-PCSK9 se unen a la parte extracelular de los rLDL evitando su degradación en los lisosomas, aumentando así la disponibilidad de los rLDL de membrana y disminuyendo el LDLc, la apolipoproteína-B100 y la apolipoproteína (a) en plasma. Así es potenciada la principal vía de eliminación del LDLc circulante en plasma a nivel hepático, proceso mediado por el rLDLc de la membrana de las células hepáticas⁽²⁸⁾.

Un dato que considerar, para la aplicación práctica de los anti-PCSK9, como ya se mencionó, en el continuo temporal del desarrollo de fármacos hipolipemiantes, es el efecto de las estatinas. Estas ejercen una acción inhibiendo la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa (HMG-CoA-reductasa) a nivel intrahepático, disminuyendo la producción hepática de colesterol y aumentando la expresión de rLDL en las membranas de los hepatocitos⁽²⁹⁾. Este incremento del rLDL por la acción de las estatinas y el aumento de la disponibilidad de estos por los PCSK9, crean un soporte teórico sobre el cual descansan múltiples hipótesis del efecto sinérgico entre ambos grupos de fármacos para la disminución de las glicoproteínas con potencial aterosclerótico (figura 2).

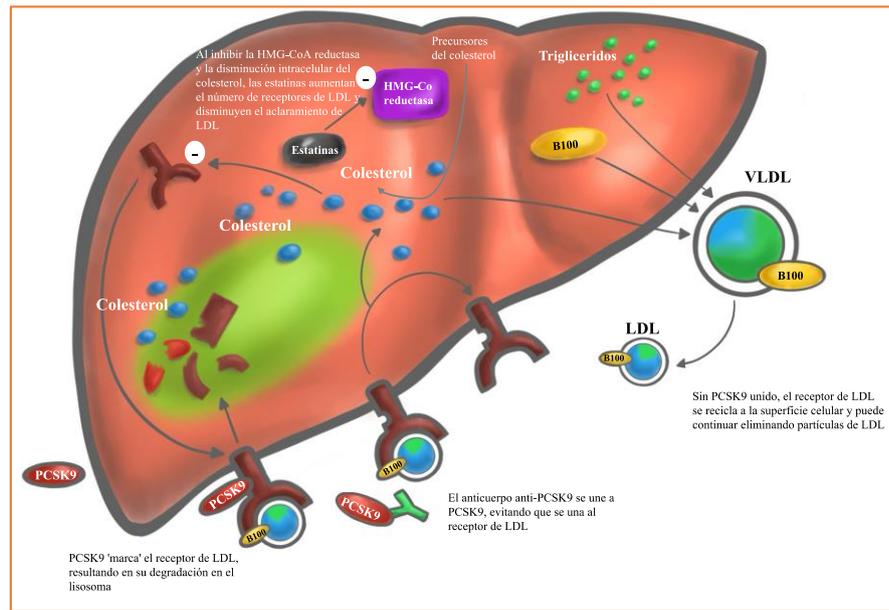


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores de la PCSK9
(Elaboración propia inspirada en: Page MM, Watts GF. *PCSK9 inhibitors - mechanisms of action.* *Aust Prescr.* 2016 Oct;39(5):164-167) ⁽²⁷⁾

Beneficios cardiovasculares de los Anti PCSK9

Si bien los MACE son las principales causas de mortalidad a nivel internacional, superior al cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas combinadas, se evidenció una disminución progresiva en los últimos años, en relación directamente proporcional al descenso del LDLc ⁽³⁰⁾, lo cual centra el foco de la investigación en crear fármacos más efectivos, eficaces y eficientes con este fin ⁽³¹⁾. En este contexto, los PCSK9 son bastantes prometedoras ya desde el punto de vista teórico. El desarrollo de cualquier fármaco son los estudios que prueben su seguridad y el alcance de los objetivos previstos. Entre los principales estudios sobre los PCSK9 sobre los MACE se encuentra el estudio FOURIER. El FOURIER fue un estudio randomizado a doble ciego, llevado a cabo con 27.564 participantes, con un promedio de edad de entre 40 a 85 años, de ambos sexos. Los participantes presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular de etiología aterosclerótica, con un valor de LDLc ≥ 70 mg/dL basal en tratamiento con estatinas o ezetimibe. Se logró objetivar una disminución notoria del 59% (IC 95% 55-57) del valor inicial del LDLc, en el grupo que recibía evolucumab, tras 48 semanas del inicio del estudio.

A la valoración final de los MACE se obtuvo una disminución del *hazard ratio* (HR) de 0,85 (IC 95 % 0,79–0,92) y gran significancia estadística reflejada por una $p < 0,001$ lo que incluía el riesgo compuesto de: muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM), *stroke*, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. Si se examina los beneficios puntuales en términos de disminución de riesgo de IM podemos determinar una disminución del HR al 0,73 (IC 95 % 0,65–0,83) con una $p < 0,001$. Hubo una reducción del HR de *stroke* del 0,79 (IC del 95 % 0,66–0,95). Estos valores hablan de que el empleo de evolucumab brinda una protección ante MACE del 25% y puntualmente del 27% para IM y el 21% para *stroke*. En todo análisis, un dato no menor, es el cálculo del número de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un MACE, siendo este con el uso de evolucumab de 70 pacientes ^(32,33).

En estudios de subgrupos del FOURIER, en especial el de pacientes diabetes mellitus (DM), se buscó establecer la eficacia y la seguridad del evolucumab en términos de disminución del riesgo cardiovascular de MACE, en pacientes con este diagnóstico y aquellos sin este. Así también, el efecto del evolucumab sobre la glicemia. Se evidenció una reducción del HR del 0,83 (IC 95% 0,75-0,93) con una p 0,0008 en pacientes con DM, y una reducción del HR del 0,87 (IC 95% 0,79-0,96) con una significancia estadística evidenciada con una p 0,0052. Estos beneficios se obtuvieron sin aumentar los niveles de glicemia en ninguno de sus participantes ⁽³⁴⁾.

Otro análisis post hoc del estudio FOURIER incluyó a pacientes de muy alto riesgo, clasificados en tres grupos: aquellos con IM en los últimos 2 años, el número de eventos cardiovasculares previos y la presencia de enfermedad residual en lesiones coronarias multivaso, esta última definida por estenosis $\geq 40\%$ en al menos 2 vasos de gran calibre. El evolucumab mostró un índice de protección de entre el 20%, 18% y 21%, respectivamente, para cada grupo. Otro dato interesante de este subestudio fueron los beneficios del evolucumab en pacientes con enfermedad arterial periférica, evitando eventos con la disminución del LDLc hasta valores de hasta 10 mg/dL ⁽³⁵⁾. Existe una relación entre el aumento de la lipoproteína a y el mayor porcentaje de estenosis aórtica (EAo), con un HR de 1,55 (IC 95% 1,17-2,05) y con una p 0,002. Este dato incluye al remplazo de esta válvula, con un HR de 2,22 (IC 95% 1,38-3,58) con una p 0,001. El evolucumab logró disminuir, tras dos años de haberlo iniciado, el riesgo en forma importante, HR 0,48 (IC 95% 0,25-0,93). Esto abre las expectativas a más estudios que ratifiquen esta posibilidad terapéutica en pacientes con EAo ⁽³⁶⁾. El estudio GLAGOV evaluó el impacto del evolucumab en la progresión de las placas coronarias en pacientes tratados con estatinas. Este no solo detuvo la progresión de la placa aterosclerótica, sino que también logró disminuir el volumen de esta en forma estadísticamente muy significativa en relación con el placebo ⁽³⁷⁾.

El alirocumab es otro anti PCSK9 que fue evaluado en términos de seguridad y eficacia en pacientes que padecieron un síndrome coronario agudo. Esto se realizó con el estudio ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab*), con un diseño multicéntrico, randomizado, a doble ciego, con un grupo asignado a evolucumab y otro a placebo. Fueron enrolados 18.924 sujetos tras un lapso del diagnóstico de SCA, en un lapso de tiempo entre 1 a 12 meses, todos en tratamiento con estatinas a mediana y alta intensidad. El ODYSSEY OUTCOMES contaba con un objetivo de reducción del LDLc entre 50 y 25mg/dL y las demás fracciones que configuran el riesgo residual. Los resultados mostraron una disminución de la prevención de eventos cardiovasculares, con una reducción del HR de 0,85, (IC 95% 0,78 a 0,93) con una p $<0,001$ ⁽³⁸⁾. Un subanálisis de este estudio evaluó la incidencia de *stroke*, donde el alirocumab redujo el HR a 0,72 (IC 95 % 0,57-0,91) de todas las formas de presentación de este. Se demostró un nivel de protección al *stroke* isquémico del 27% y el hemorrágico el 17%. El efecto benéfico de alirocumab sobre el *stroke* fue similar entre los que tuvieron antecedentes de enfermedad cerebrovascular previa y no ⁽³⁹⁾.

Los beneficios netos de prevención de los MACE para el alirocumab se pueden volver tangibles a partir de la significancia del NNT que es de 49 ⁽⁴⁰⁾.

Beneficios cardiovasculares de los inhibidoras del ARNm para la síntesis de PCSK9: inclisiran

Es un hecho que la reducción de los niveles de LDLc con la inhibición de la PCSK9 reduce los MACE, lo que llevó al desarrollo de fármacos con un mejor perfil de efectividad y seguridad, con el objetivo de alcanzar una reducción de los valores del LDLc y otras glicoproteínas con potencial aterogénico. Siguiendo esta línea evolutiva, llegamos al inclisiran, que es un oligonucleótido conformado por una cadena pequeña ARN de interferencia. Su función es la de inhibir la síntesis del PCSK9 a nivel hepático y con el aumento consecuente de rLDLc y la disminución plasmática de LDLc. Es un agente terapéutico con la necesidad de solo dos aplicaciones subcutáneas cada 6 meses, lo cual ya representa una ventaja posológica en sí misma. Fue puesta a prueba en prevención secundaria

cardiovascular en el estudio VICTORION-INITIATE. Está como terapia de primera elección en pacientes en tratamiento con estatinas, en quienes no se logró reducir el valor del LDLc a menos de 70 mg/dL tras un MACE. En el mencionado estudio, con un brazo activo que incluía al inclisiran, logró una disminución muy notoria de los niveles de LDLc, en un porcentaje mayor al 53% del valor inicial dosado en plasma, en relación con las terapias hipolipemiantes convencionales que conformaban el grupo de terapia estándar. En términos absolutos, el inclisiran consiguió una reducción del LDLc a menos de 70 mg/dL en el 81% de los pacientes, un valor muy significativo comparado con solo un 22,2% del grupo estándar. En cuanto al cumplimiento de meta terapéutica establecida a valores inferiores de LDLc <55 mg/dL, para pacientes en prevención secundaria, la rama con inclisiran lo obtuvo en un 71,6% contra tan solo un 8,9% en la de tratamiento estándar. Los pacientes con inclisiran también redujeron significativamente sus niveles del no-HDLc, triglicéridos, VLDL, apolipoproteína B e incluso lipoproteína a. Durante el estudio, se constató MACE en 2,2% en la rama inclisiran y 2,4% en la de terapia estándar ⁽⁴¹⁾.

Evaluación de la seguridad de los fármacos con acción sobre el PCSK9

Entre los efectos colaterales, el que más frecuente es la reacción local en el sitio de punción. Fue un hecho muy notorio en los estudios analizados, que el alirocumab, el canalicumab y el inclisiran presentaron este efecto colateral en un número estadísticamente poco significativo en relación los grandes beneficios cardiovasculares que se obtuvieron, haciendo patente la seguridad en su uso. Otros efectos negativos, aún menos frecuentes, fueron el aumento en la incidencia de un nuevo evento de diabetes mellitus, reacciones alérgicas u otros fenómenos inmunológicos ⁽⁴²⁾.

En conclusión, los fármacos que actúan a nivel del PCSK9 demostraron una marcada efectividad y seguridad para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores. Esto se logra a partir del incremento de los receptores en la membrana de las células hepáticas con la consecuente disminución de los valores del LDLc en plasma. Estos agentes terapéuticos, sin lugar a duda, iniciaron una nueva etapa en la terapia hipolipemiante.

Conflicto de intereses:

El autor no posee ningún conflicto de interés financiero ni personal que pudiera haber influido en el trabajo presentado en este artículo.

Declaración de disponibilidad:

Todos los datos analizados durante esta revisión están incluidos en este artículo o en los datos enumerados en la bibliografía.

Financiamiento:

La elaboración de este artículo no recibió financiación de terceros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares [Internet]. Organización Mundial de la Salud [11 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

2. Organización Panamericana de la Salud. La Carga de las Enfermedades Cardiovasculares en la Región de las Américas. 2000-2019 [Internet]. Portal de datos de NMH. Organización Panamericana de la Salud. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>
3. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Int Méx* [Internet]. 2018; 34(6): 910-923. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/enfermedad-cardiovascular-aterosclerotica-revision-de-las-escalas-de-riesgo-y-edad-cardiovascular/>
4. Castro Iglesias M, Castro Iglesias D, Seoane Piedra JM, Torres Perez L, González López A, Aguirre Castro CM. Atherosclerosis Subclínica en trabajadores de una institución en salud. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2021;60(3):e2134. Disponible en: <http://ref.scielo.org/2b7h6f>
5. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* [Internet]. 2015;131(24):2104-2113. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>
6. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Int Méx* [Internet]. 2018; 34(6):910-923. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/enfermedad-cardiovascular-aterosclerotica-revision-de-las-escalas-de-riesgo-y-edad-cardiovascular/>
7. Zhou H, Li X, Wang W, Zha Y, Gao G, Li S, et al. Immune-inflammatory biomarkers for the occurrence of MACE in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2024;11:1367919. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1367919>
8. Imperiali CE, Lopez-Delgado JC, Dastis-Arias M, Sanchez-Navarro L. Evaluación del papel de diversos biomarcadores en el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Adv Lab Med* [Internet]. 2020;1(4):20200106. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0106>
9. Kim K, Ginsberg H, Choi S. New, novel lipid-lowering agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2022;46:517-532. Disponible en: <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0198>
10. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2014;35(9):578-589. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh367>
11. Della Corte V, Todaro F, Cataldi M, Tuttolomondo A. Atherosclerosis and its related laboratory biomarkers. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(21):15546. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms242115546>
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9753):1670-1681. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5)
13. Lee M, Cheng C, Wu Y, Lee J, Hsu C, Ovbiagele, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* [Internet]. 2022;79(4):349-358. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5578>
14. Kim J, Lee JS, Kim BJ, et al. Statin Treatment in Patients With Stroke With Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Below 70 mg/dL. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023;12(18):e030738. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030738>
15. Ponce OP, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodríguez-Gutierrez R, Spencer-Bonilla G, et al. Lipid-lowering agents in older individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;104(5):1585-1594. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00195>
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Electronic address: ctt@ndph.ox.ac.uk; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual

- participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 May;12(5):306-319. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00040-8).
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(25):2387-2397. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
 18. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee B, et al. Yield of dual therapy with statin and ezetimibe in the treat stroke to target trial. *Stroke* [Internet]. 2022;53(11):3260–3267. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.039728>
 19. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;388(15):1353-1364. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
 20. Ponte CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Stuardo Wyss-Q F, Pintó X, et al. Dislipidemia aterogénica en Latino América: Prevalencia causas y tratamiento. *Rev Venez endocrinol Metab* [Internet]. 2017;15(2):106-129. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000200006
 21. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(21):1923-1934. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
 22. Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(1):11-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
 23. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai L, Fu W, Peralta R, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(3):222-232. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701329>
 24. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* [Internet]. 1975;256:495-497. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/256495a0>
 25. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* [Internet]. 1986;232(4746):34-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.3513311>
 26. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2003;100(3):928-933. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
 27. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors – mechanisms of action. *Aust Prescr* [Internet]. 2016;39(5):164–167. Disponible en: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.060>
 28. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh M. A Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2022;27:1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/10742484221100107>
 29. Sainz de Medarano JI, Brunet Serra M. Influencia de la farmacogenética en la diversidad de respuesta a las estatinas asociada a las reacciones adversas. *Adv Lab Med* [Internet]. 2023;4(4):353-364. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0064>
 30. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2023;147(8):e93–e621. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
 31. Banach M, Surma S, Toth P. 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci* [Internet]. 2023;19(6):1602–1615. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/aoms/174743>
 32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(18):1713-1722. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>
 33. Nair T. Role of PCSK9 inhibitors in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J* [Internet]. 2024;76(S1):S44–S50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.12.011>
 34. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari G, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified

- analysis of the FOURIER randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017;5(12):941–950. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30313-3)
35. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical benefit of evolocumab by Severity and extent of coronary artery disease. *Circulation* [Internet]. 2018;138(8):756–766. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>
36. Bergmark BA, O'Donoghue ML, Murphy SA, Kuder JF, Ezhov MV, Ceška R, et al. Exploratory Analysis of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition and Aortic Stenosis in the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020;5(6):709-713. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0728>
37. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016;316(22):2373-2384. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951>
38. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(22):2097–2107. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>
39. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H, et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation* [Internet]. 2019;140(25):2054-2062. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.043826>
40. Zahger D, Schwartz GG, Du W, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Triglyceride Levels, Alirocumab Treatment, and Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Sep 10;84(11):994-1006. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.035>.
41. Koren MJ, Rodriguez F, East C, Toth PP, Watwe V, Abbas CA, et al. An “inclisiran first” strategy vs usual care in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2024;83(20):1939-1952. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.382>
42. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019;74(17):2132-2146. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>