

Proteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) y riesgo residual

Protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and residual risk

Ángel A. García-Peña¹, Luz C. Zárate-Correa² y Claudia Monsalve-Arango³

¹Unidad de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. ²Sección de Cardiología, Universidad del Valle, Cali. ³Unidad de Endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Colombia.

Resumen

Mitigar el riesgo residual hace parte de los objetivos de la medicina cardiovascular a través del abordaje holístico y transdisciplinario de los factores de riesgo cardiovascular; requiere el empleo de terapias cada vez más potentes que logren impactar los desenlaces clínicos relevantes, sin comprometer la seguridad de los pacientes, por lo que el uso de medicamentos que inhiben la PCSK9 se ha convertido en una estrategia sencilla, altamente recomendada en guías de práctica clínica para la intervención de factores de riesgo lipídicos y ha demostrado reducir eventos cardiovasculares recurrentes, el efecto legado en lípidos y la seguridad de niveles extremadamente bajos de lipoproteínas de baja densidad.

Palabras clave: Riesgo residual cardiovascular. Hipercolesterolemia. Proteína convertasa subtilisina/kexina 9. Evolocumab. Alirocumab. Inclisiran.

Abstract

Mitigating residual risk is one of the primary objectives of cardiovascular medicine, achieved through a holistic and transdisciplinary approach to managing cardiovascular risk factors. It involves the use of increasingly potent therapies that can positively impact clinical outcomes while ensuring patient safety. Consequently, the use of PCSK9-inhibiting medications has become a straightforward and highly recommended strategy in clinical practice guidelines for lipid management and lipid-related risk factor intervention. These medications have effectively been proven to reduce recurrent cardiovascular events and have a legacy effect on lipid levels, and are considered safe in achieving extremely low LDL-c levels.

Keywords: Residual cardiovascular risk. Hypercholesterolemia. Protein convertase subtilisin/kexin 9. Evolocumab. Alirocumab. Inclisiran.

Correspondencia:

*Ángel A. García-Peña

E-mail: angelalbertogarcia@hotmail.com

Fecha de recepción: 27-04-2023

Fecha de aceptación: 26-07-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.M23000212

Disponible en internet: 28-09-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(Supl2):24-34

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en el mundo y la principal causa de discapacidad en la población en edad productiva^{1,2}. En cuanto a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, son múltiples los factores de riesgo que la generan, entre ellos hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus*, prediabetes, dislipidemia, tabaquismo, sobrepeso y obesidad, aunados al estado protrombótico y a la inflamación^{3,4}.

Más de tres décadas de investigaciones han construido evidencia sólida en cuanto a prevención primaria y secundaria, que demuestra, de manera contundente, que la reducción del colesterol LDL (c-LDL), está directamente relacionada con la reducción de eventos cardiovasculares. Una disminución del c-LDL entre el 25 y el 40% se asocia con un descenso del riesgo cardiovascular del 9 al 38% en función del nivel inicial de ese riesgo. En tal sentido, las estatinas han sido el tratamiento de elección ya que son eficaces en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en la reducción del c-LDL⁵.

El metaanálisis de la colaboración Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) encontró que la reducción de 1 mmol/L de c-LDL (aproximadamente 39 mg/dl), disminuye el riesgo de eventos vasculares en un 22%, independiente de la concentración inicial de colesterol⁶. El metaanálisis de Prospective Studies Collaboration, con 61 estudios de cohorte que incluyó 892.337 pacientes sin enfermedad cardiovascular, confirmó una fuerte asociación lineal entre los niveles de colesterol y el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica⁷. La publicación de Emerging Risk Factors Collaboration, con datos de 68 estudios prospectivos con 302.430 personas sin enfermedad cardiovascular, demostró, igualmente, que la concentración plasmática de c-LDL se asoció de forma lineal con un aumento del riesgo de infarto de miocardio o muerte por causa cardiovascular⁸.

En otra población, como en pacientes con diabetes *mellitus*, la CTT publicó un metaanálisis de 14 estudios con estatinas que incluyó 18.686 pacientes, 1.446 con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) y 17.220 con diabetes tipo 2 (DM2), y demostró una reducción del 21% de eventos vasculares mayores y del 13% en mortalidad vascular por 1 mmol/L de c-LDL (39 mg/dl), lo que evidencia la importancia de tratar a todos los pacientes con diabetes *mellitus* y alto riesgo de eventos vasculares⁹. Específicamente, el estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), con atorvastatina a dosis bajas, demostró que bajar el c-LDL en pacientes con DM2 sin historia de enfermedad cardiovascular disminuye la incidencia de al menos un evento cardiovascular mayor en el 37% de los casos¹⁰.

A pesar de la evidencia contundente, lograr el descenso del c-LDL se convierte en un reto terapéutico interesante, que requiere la adherencia a las guías de práctica clínica por parte del grupo médico, la selección adecuada del fármaco y su potencia en la reducción de los valores de c-LDL, así como, la adherencia y persistencia en la terapia por parte del paciente, para lo cual con frecuencia es necesario el uso de medicamentos más potentes y con diferentes mecanismos de acción.

Por otra parte, el riesgo residual se define como el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que persiste a pesar de haber alcanzado las metas de tratamiento para el c-LDL, la presión arterial y la glucemia de acuerdo con los estándares de cuidado recomendados por las guías de práctica clínica¹¹⁻¹³. El concepto de riesgo residual surge originalmente en asocio a factores lipídicos, con el c-LDL como principal objetivo. El riesgo residual es mayor en la medida que aumenta el riesgo basal calculado para el individuo, así es que, en pacientes con factores claramente documentados, como aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente, diabetes *mellitus* o síndrome metabólico, y que han alcanzado las metas de c-LDL, persiste el riesgo residual de desarrollar nuevos eventos cardiovasculares¹².

Estudios con estatinas demuestran que pese a la reducción del riesgo, los pacientes desarrollan eventos cardiovasculares habiendo logrado una reducción significativa del riesgo con la intervención farmacológica, lo cual se ha considerado como riesgo residual^{5,13-16}. De acuerdo con el estudio IMPROVE-IT, el solo hecho de lograr niveles más bajos de c-LDL con el uso combinado de estatinas y ezetimiba implicó una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 2% con un número necesario a tratar (NNT) de 50¹⁷.

Es así como para disminuir el riesgo residual se deben considerar opciones orientadas hacia cinco objetivos terapéuticos: lipoproteínas, inflamación, control glucémico, hipertensión y estado protrombótico^{4,12,18}. El riesgo residual relacionado con los lípidos puede explicarse por c-LDL persistentemente elevado en pacientes con niveles basales muy altos, intolerancia a las estatinas o alteraciones de otras lipoproteínas, como los triglicéridos, el colesterol HDL o la lipoproteína(a) –Lp(a)⁻¹⁹. En definitiva, el valor de colesterol que persiste después del tratamiento con agentes hipolipemiantes es uno de los mayores componentes del riesgo residual; esto es, que las moléculas pequeñas y densas de c-LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la Lp(a) tienen un impacto diferente en la génesis de la atherosclerosis²⁰.

Proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9)

La PCSK9, conocida también como convertasa neural reguladora de la apoptosis 1 (NARC-1),

es miembro de una familia de enzimas con funciones de activación e inactivación de proteínas por clivaje proteolítico que fue asociada por primera vez a una mutación autosómica dominante con hipercolesterolemia familiar (HF) por investigadores del Montreal Clinical Research Institute de Canadá en el año 2003²¹⁻²⁴. Algunos años después, se identificó la estructura de la PCSK9 al ampliar el conocimiento sobre sus características bioquímicas, funciones biológicas e interacción con el receptor de LDL (LDLR), lo que ha permitido el desarrollo de fármacos que tienen como blanco terapéutico la actividad de la PCSK9^{23,25}.

La PCSK9 está formada por un péptido señal, una región catalítica y un extremo carboxilo terminal; se localiza en el cromosoma 1P32 y se expresa principalmente en hígado, riñones e intestinos. Es secretada a la circulación como un heterodímero que se une al dominio de repetición del factor de crecimiento epidérmico A (EFG-A) del LDLR para regular su circulación en la superficie de los hepatocitos y determinar las concentraciones de c-LDL^{23,26,27}.

Está relacionada con el desarrollo de enfermedad cardiovascular por distintos mecanismos, como la degradación del LDLR, que aumenta el c-LDL circulante, la unión a los receptores TLR y la mediación en la respuesta inflamatoria y la unión al receptor CD36 y SR-B para promover la activación plaquetaria y la trombosis^{27,28}.

Los estudios funcionales de la PCSK9 evidenciaron que los portadores de mutaciones de ganancia de función tenían una disminución en la expresión de los receptores de c-LDL en la superficie del hepatocito, manteniendo niveles más altos de c-LDL; por el contrario, se encontró que las mutaciones con pérdida de función estaban asociadas a concentraciones muy bajas de c-LDL, lo que, en consecuencia, se traduce en una reducción significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida²⁷⁻²⁹.

En la actualidad, disminuir la producción o el funcionamiento de la PCSK9, o ambos, es el objetivo terapéutico de varios medicamentos que disminuyen el c-LDL con mecanismos fisiopatológicos encaminados a inhibir la síntesis de la PCSK9, la unión al LDLR o el procesamiento autocatalítico; así es como se llega al uso de fármacos de uso clínico actual, como alirocumab y evolocumab, que son anticuerpos monoclonales contra la PCSK9, e inclisiran, que es un medicamento del tipo ARN pequeño de interferencia (ARNpi); en fases más incipientes de investigación están las pequeñas moléculas que también actúan sobre la PCSK9^{23,29-31}. En la tabla 1 se describen las características generales de los medicamentos que tienen efecto sobre la PCSK9^{23,32,33}.

Anticuerpos monoclonales contra la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9

Cuando la PCSK9 se une al LDLR, el complejo proteína-receptor se interna por endocitosis en el hepatocito; en el endosoma, el c-LDL se separa del receptor para ser degradado mientras que la PCSK9 no permite que el LDLR se recicle en la superficie del hepatocito, lo cual disminuye la captación del c-LDL. La inhibición de la PCSK9 por anticuerpos monoclonales interfiere con esta proteína al evitar la unión al LDLR, lo que hace que estos receptores se reciclen a la superficie del hepatocito y se logre la reducción de los niveles de c-LDL hasta en un 60% (Fig. 1)^{23,29,34}.

Pese a que se han desarrollado múltiples anticuerpos monoclonales para la inhibición directa de la PCSK9, solo tres han llegado a la fase III de investigación²³. Evolocumab y alirocumab son anticuerpos monoclonales totalmente humanizados con uso aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) desde 2015; los cuales alcanzaron rápidamente un uso extendido por su demostrada eficacia en la reducción del colesterol con un alto perfil de seguridad y tolerancia²³. Tanto evolocumab como alirocumab tienen aprobación por la FDA para reducir el riesgo de infarto, angina inestable y accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o de muy alto riesgo cardiovascular; también están aprobados como complemento a la dieta y otras terapias para reducir el c-LDL en el tratamiento de pacientes con hiperlipidemia primaria, incluida la HF heterocigota y homocigota; sin embargo, en adolescentes mayores de 12 años solo se autoriza el uso de evolocumab^{23,29,30,35}.

Hay un tercer medicamento, bococizumab, un anticuerpo monoclonal 90% humanizado, con alta capacidad de generar anticuerpos contra sí mismo, lo que hace que pierda efectividad; este problema llevó a la suspensión prematura del programa de investigación después de los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2 por falta de eficacia clínica y efectos adversos asociados³⁶.

El advenimiento del tratamiento hipolipemiante con inhibidores de la PCSK9 en monoterapia o asociados a estatinas redujo la concentración del c-LDL en un 45 a un 60% en los estudios iniciales de los programas PROFICIO, para evolocumab, y ODYSSEY, para alirocumab, en los que se determinó el impacto de los medicamentos en el nivel de lípidos y la seguridad del fármaco en diferentes contextos clínicos, hasta llegar a los estudios de evaluación de desenlace cardiovascular, tal como se describe en la tabla 2^{19,37}.

Tabla 1. Medicamentos con efecto sobre la PCSK9

Características	Alirocumab	Evolocumab	Inclisiran
Generalidades			
Patrocinador	Sanofi/Regeneron	Amgen	Novartis
Programa clínico	Odyssey	Proficio	Orion / Victorion
Categoría farmacológica	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal	ARNpi
Posología	75 mg cada 2 semanas o 150 mg cada 2 semanas o 300 mg cada mes	140 mg cada 2 semanas o 420 mg cada mes	284 mg dosis inicial, repetir a los 3 meses, continuar cada 6 meses
Administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Forma farmacéutica	Pluma precargada 75 mg/ml Pluma precargada 150 mg/ml	Pluma precargada 140 mg/ml	Pluma precargada 284 mg/1.5 ml
Almacenamiento	Refrigeración entre 2-8 °C	Refrigeración entre 2-8 °C	No requiere refrigeración
Disminución del c-LDL			
Monoterapia	47%*-59%†	55-57%‡	-
Adición a estatinas	46-51%*-56%†-62%‡	63-75%‡	49-52%§
Intolerancia a estatinas	45%*	55-56%‡	-
HF heterocigota	58%*-39%‡	60-66%‡	39%§
HF homocigota	35%‡	31%‡	-
Farmacocinética y farmacodinamia			
Vida media	17-20 días	11-17 días	9.5 horas
Biodisponibilidad	85%	72%	-
Supresión máxima PCSK9	4-8 horas	4 horas	4-6 horas
Biotransformación	Degrado a pequeños péptidos y aminoácidos individuales	Degrado a pequeños péptidos y aminoácidos individuales	Degrado por nucleasas a nucleótidos inactivos más cortos.
Eliminación	Eliminación por unión saturable a la PCSK9 y por proteólisis no saturable	Eliminación por unión saturable a la PCSK9 y por proteólisis no saturable	Renal 16%
Interacción CP450	No	No	No
Insuficiencia hepática	Leve a moderada: sin necesidad de ajustar dosis Grave: sin datos	Leve a moderada: sin necesidad de ajustar dosis Grave: sin datos	Leve a moderada: sin necesidad de ajustar dosis Grave: sin datos
Insuficiencia renal	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Efectos adversos			
Reacciones sitio aplicación	7.2%	2.1%	3.1%
Síntomas influenza	5.7%	5.7%	-
Bronquitis	7.3%	9.0-9.3%	4.3%
Nasofaringitis	11.3%	10.5%	11.1-15.2%
Cefalea	0.6-10%	4.0-10%	18.2%
Síntomas musculares	9.4%	5.0-12.6%	11.1%
Dolor lumbar	5.6-12.6%	6.2%	15.2%
Eventos neurocognitivos	1.0-1.5%	1.6%	-
Diabetes de nuevo inicio	8.7%	5.6-8.1%	11.6%
Infección urinaria	4.8%	-	-
Eventos cardíacos	1.8%	-	-
Diarrea	4.7%	3.0%	12.1%
Anticuerpos neutralizantes	0.3%	0.2%	-

*Alirocumab 75 a 150 mg cada 2 semanas. †Alirocumab 300 mg cada 2 semanas. ‡Alirocumab 150 mg cada 2 semanas. §Evolocumab 140 mg cada 2 semanas o 420 mg cada mes. ¶Inclisiran 284 mg cada 6 meses

Fuente: elaboración propia.

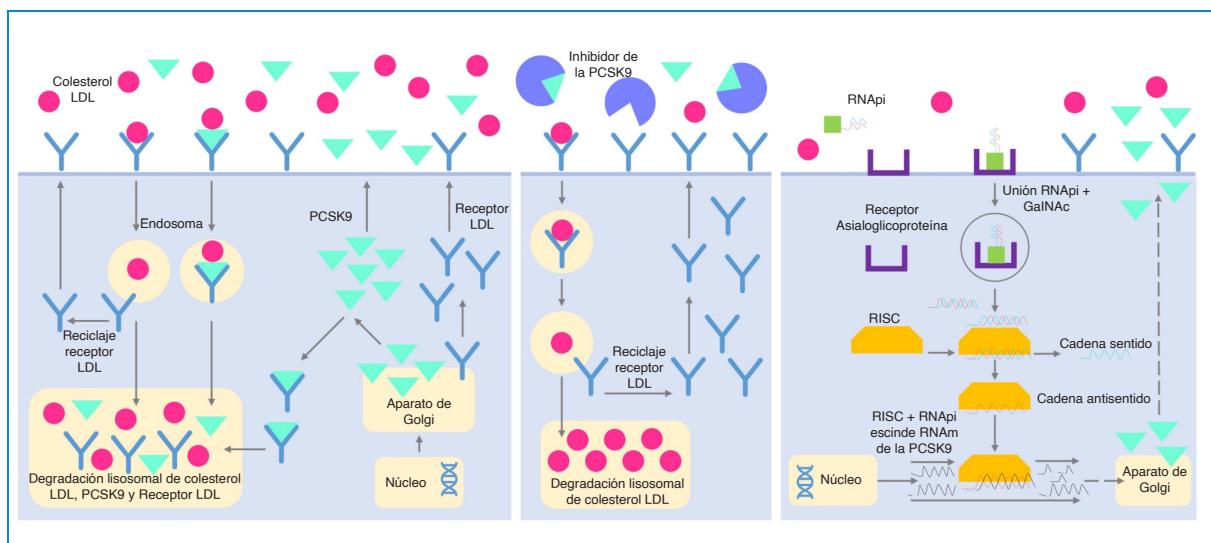


Figura 1. Mecanismo de acción de los medicamentos que actúan contra la PCSK9.

Adaptada de: Nishikido T. Clinical potential of inclisiran for patients with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):20.

Evolocumab

El estudio multicéntrico FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), que evaluó desenlaces clínicos con evolocumab, incluyó 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular con niveles de c-LDL mayores a 70 mg/dl en terapia con estatinas que fueron aleatorizados a la intervención vs. placebo durante 48 semanas. Se encontró una reducción de c-LDL del 59%, con una diferencia absoluta de 53 mg/dl respecto al grupo placebo, con una media de 2.2 años de seguimiento. Adicionalmente, se demostró una disminución del riesgo de desenlaces cardiovasculares mayores adversos o (MACE, su sigla en inglés por major adverse cardiac event), que en este ensayo estuvo definido por el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable en un 15% (HR = 0.85; IC 95% = 0.79-0.92)³⁸. Así mismo, en subanálisis preespecificados del estudio FOURIER, redujo en un 18% la incidencia de eventos iniciales y subsecuentes en pacientes de muy alto riesgo (relación de tasa de incidencia 0.82; IC 95% = 0.79-0.90), incluyendo tanto los primeros eventos como los subsecuentes³⁹. Así mismo, redujo el primer evento arterial agudo en un 19% (HR= 0.81 IC 95% = 0.74-0.88), el primer evento coronario agudo en un 17% (HR = 0.83; IC 95% = 0.75-0.91), el primer evento cerebrovascular agudo en un 23% (HR = 0.77; IC 95% = 0.65-0.92), los eventos vasculares periféricos agudos en un 42% (HR = 0.58; IC 95% = 0.69-0.85) y el total de los primeros eventos más el total de eventos agudos en

un 24% (tasa incidencia de eventos = 0.76; IC 95% = 0.69-0.85). La reducción de eventos tuvo mayor magnitud en el tiempo, con un 16% en el primer año, un 24% en el resto del estudio y un 45% en los eventos recurrentes^{40,41}.

Alirocumab

El estudio multicéntrico ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) en 18.924 pacientes con antecedente de infarto de miocardio o angina inestable en los doce meses previos, y un seguimiento promedio de 2.8 años, demostró una reducción efectiva y segura del c-LDL a niveles de 53 mg/dl en el grupo intervención comparado con 101 mg/dl en el grupo placebo y una reducción absoluta del 54.7%. Se encontró una reducción significativa del riesgo en un 15% del MACE, compuesto por muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal, ataque cerebrovascular isquémico fatal u hospitalización por angina inestable (HR = 0.85; IC 95% = 0.78-0.93). La evaluación de desenlaces secundarios mostró una disminución del 14% de riesgo de infarto de miocardio no fatal, del 27% de accidente cerebrovascular y del 39% de angina inestable^{42,43}.

ARN pequeño de interferencia (ARNpi)

Los ARN pequeños de interferencia (ARNpi) son moléculas de ARN no codificantes de doble cadena, que silencian genes de forma selectiva. Inclisiran es el primer medicamento en su clase que tiene como efecto la inhibición de la síntesis hepática de

Tabla 2. Programas clínicos para la evaluación de anticuerpos monoclonales contra la PCSK9.

Población y/o descripción	Evolocumab Programa PROFICIO	Alirocumab Programa ODYSSEY
Monoterapia	MENDEL-MENDEL-2	ODYSSEY MONO
Terapia combinada	LAPLACE-LAPLACE-2	ODYSSEY COMBO I-ODYSSEY COMBO II-ODYSSEY OPTIONS I-ODYSSEY OPTIONS II-ODYSSEY CHOICE I-ODYSSEY APPRISE
Estatinas y/o ezetimiba		
HF homocigota	TESLA-B-TAUSSIG-DeLAVAL (aféresis)-RAMAN	ODYSSEY HOFH-ODYSSEY ESCAPE (aféresis)
HF heterocigota	RUTHERFORD-RUTHERFORD-2-TAUSSIG-HAUSER RCT-HAUSER OLE (adolescentes)	ODYSSEY FH-I-ODYSSEY FH-II-ODYSSEY HIGH FH
Intolerancia a las estatinas	GAUSS-GAUSS-2-GAUSS-3-GAUSS-4	ODYSSEY ALTERNATIVE-ODYSSEY CHOICE II
Comorbilidades	BANTING-BERSON (Diabetes) BEIJERINCK (HIV)	ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA-ODYSSEY DM-INSULIN (diabetes)
Efectos neurocognitivos	EBBINGHAUS	
Efectos sobre la placa	GLAGOV-GLAGOV OLE-HUYGENS	ODYSSEY J-IVUS-PACMAN-AMI
Largo plazo	OSLER-OSLER-2-DESCARTES	ODYSSEY LONG TERM-ODYSSEY OLE
Desenlaces cardiovasculares	FOURIER-FOURIER OLE-VESALIUS-CV	ODYSSEY OUTCOMES

Fuente: elaboración propia.

la PCSK9; se conforma por una secuencia de 21 a 23 nucleótidos que está modificada por un complejo de N-acetilgalactosamina triantenaria (GalNAc) que interactúa con los receptores de asialoglicoproteína (ASGPR) en el hígado para facilitar la captación directa y selectiva del fármaco por el hepatocito. Inclisiran realiza un silenciamiento selectivo de la PCSK9 al unirse al ARN mensajero que codifica esta proteína mediante un complejo inductor del silenciamiento de ARN (RISC) que activa la ARNasa y escinde el ARNm, inhibiendo la formación de la proteína PCSK9 con el consecuente aumento del reciclaje y expresión del LDLR en la superficie del hepatocito y disminución de los niveles de c-LDL (*Fig. 1*)^{23,44,45}.

Inclisiran fue aprobado por la FDA en el año 2021 con indicación para el tratamiento de adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica o con HF heterocigota como terapia complementaria al plan de alimentación y al manejo con estatinas que requieran reducción adicional del c-LDL³⁵. Es un medicamento con alta eficacia en la reducción del c-LDL, que tiene como particularidad un efecto mucho más prolongado que el de los anticuerpos monoclonales, que usualmente se autoadministran cada dos a cuatro semanas⁴⁶. Después de la dosis de carga inicial, inclisiran se aplica de forma subcutánea cada seis meses, lo cual favorece la adherencia al tratamiento y contribuye al manejo eficiente de

los sistemas de salud⁴⁷. Los programas clínicos de investigación para inclisiran se encuentran en pleno desarrollo; inicialmente, el programa ORION se planteó con el objetivo de generar evidencia sobre la eficacia y seguridad de inclisiran en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o equivalentes, HF, poblaciones especiales y diversas situaciones clínicas^{48,49} (*Tabla 3*); para el año 2024 se espera la publicación de los resultados del estudio ORION-4 sobre desenlaces cardiovasculares mayores⁴⁸⁻⁵⁰. Los resultados de los estudios fase 3 en pacientes de alto riesgo cardiovascular (ORION-10 y ORION-11) y con HF heterocigota (ORION-9) han evidenciado que inclisiran puede disminuir el c-LDL en más del 50% y los niveles de la PCSK9 en más del 60%^{48,51,52}; estos resultados concuerdan con el seguimiento abierto del ORION-1 que reveló una reducción del promedio de c-LDL del 44% y de la PCSK9 entre el 62 al 77% en seguimiento a cuatro años en la publicación ORION-3⁵³.

Impacto en la disminución del colesterol LDL

Diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas han evaluado la evidencia del uso de alirocumab y evolocumab vs. placebo u otras terapias. Uno de ellos, que incluyó 39 estudios clínicos controlados con 66.478 pacientes (intervención 35.896 vs. con-

troles 30.582), encontró menor riesgo de infarto de miocardio (1.49 vs. 1.93 por 100 pacientes-año; RR = 0.80; IC 95% = 0.74-0.86), eventos cerebrovasculares isquémicos (0.44 vs. 0.58 por 100 pacientes-año; RR = 0.78; IC 95% = 0.67-0.89) y revascularización coronaria (2.16 vs. 2.64 por 100 pacientes-año; RR = 0.83 IC 95% = 0.78-0.89) sin impacto en las tasas de muerte cardiovascular o muerte por todas las causas y sin aumento de efectos adversos, como eventos neurocognitivos, alteración de pruebas hepáticas o nuevo inicio de diabetes⁵⁴.

En un metaanálisis más reciente de 12 estudios clínicos con 53.486 pacientes (intervención 27.674 vs. placebo 25.812) con efecto significativo en el MACE y un NNT promedio de 36; alirocumab redujo el riesgo de MACE, evento cerebrovascular y revascularización coronaria con un NNT medio de 37, 319 y 107, respectivamente. Los resultados de evolocumab son similares con NNT de 32 para MACE, 78 para infarto, 267 para enfermedad cerebrovascular y 65 para para revascularización coronaria⁵⁵.

Un metaanálisis de 34 estudios con 270.288 pacientes demostró que una disminución más intensa del nivel del c-LDL se asoció con una mayor reducción en la mortalidad cardiovascular y todas las causas de mortalidad en pacientes con un c-LDL basal elevado⁵⁶. Publicaciones recientes demuestran que la reducción del riesgo por cada 1 mmol/L de c-LDL es del 22% (IC 95% = -32%, -13%) en comparación con los pacientes con un c-LDL basal promedio por debajo de 100 mg/dl, donde efecto es una disminu-

ción del riesgo solo del 8% (IC 95% = -22%, +9%)¹⁹. Esto concuerda con los datos del ODYSSEY OUTCOMES en un análisis no preespecificado, que si bien no provee conclusiones definitivas, evidencia la importancia del nivel de c-LDL en el impacto que tienen los inhibidores de la PCSK9 en la RAR; en este estudio, pacientes con c-LDL inicial ≥ 100 mg/dl tuvieron un NNT de 29 para prevenir un evento en comparación con un NNT de 125 en sujetos con c-LDL por debajo de este nivel¹⁹⁻⁴³.

LDL muy bajo

En los últimos años se han debatido con gran intensidad las preguntas sobre cuál es el nivel óptimo del colesterol y qué tan bajo puede llegar a ser el c-LDL⁵⁷. Para responder estos interrogantes es preciso dirigirse a algunos hechos de la biología, como que el valor promedio de c-LDL en recién nacidos es 30 mg/dl, que los individuos que han crecido con un plan de alimentación bajo en grasas mantienen el c-LDL entre 50 a 80 mg/dl, que otros mamíferos que no hacen placas ateroscleróticas usualmente tienen valores bajos de colesterol y que es suficiente con tener un c-LDL de 25 mg/dl para cumplir las funciones fisiológicas del mismo⁵⁷.

La premisa actual sobre el manejo del c-LDL que indica que “mientras más bajo es mejor” se sustenta en ensayos clínicos controlados recientes, como FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES, que evidencian disminución notable de los eventos cardiovasculares mayores con valores muy bajos de c-LDL⁵⁷⁻⁵⁹.

Tabla 3. Programas clínicos de inclisiran

Población	Inclisiran Programas ORION-VICTORION
Eficacia y seguridad	ORION-1-ORION-10-ORION-11
Seguridad	ORION-6 (Hepática) - ORION-7 (Renal)
HF homocigota	ORION-2-ORION-5 - ORION-13 (Adolescentes)
HF heterocigota	ORION-9-ORION-16 (Adolescentes)
Largo plazo	ORION-3-ORION-8-VICTORION-PEDS-OLE
Prevención primaria	ORION-17-VICTORION-1PREVENT
Síndrome coronario agudo reciente	VICTORION-INCEPTION
Efectos sobre la placa	VICTORION-PLAQUE
Tratamiento inicial	VICTORION-INICIATE
Monoterapia	VICTORION-MONO
Vida real, eficacia, adherencia, preferencia y calidad de vida	VICTORION-REAL-VICTORION-DIFFERENCE VICTORION-SPIRIT-VICTORION-IMPLEMENT
Desenlaces cardiovasculares	ORION-4-VICTORION-2 PREVENT

Fuente: elaboración propia.

Un análisis preestipulado de FOURIER a las cuatro semanas de la aleatorización clasificó en cinco estratos el valor alcanzado del c-LDL determinando que el 10% logró niveles ≤ 20 mg/dl, 31% entre 20 a 50%, 13% entre 51 a 70 mg/dl, 29% entre 70 a 100 mg/dl y 17% ≥ 100 mg/dl. En la mediana de seguimiento en 2.2 años se encontró que los pacientes tratados con evolocumab que tenían valores de c-LDL ≤ 20 mg/dl tuvieron una disminución del riesgo relativo del 24% en comparación con solo el 3% observado en pacientes del estrato más alto con c-LDL > 100 mg/dl. La reducción del riesgo se extendió incluso hasta niveles tan bajos de c-LDL como 8 mg/dl. Sin embargo, una de las conclusiones más importantes es que no se encontraron diferencias en los eventos preestipulados de seguridad para pacientes con umbrales de colesterol tan bajos^{58,60,61}.

En el anterior subanálisis se encontró un sesgo de confusión porque la asociación fue posterior a la aleatorización, de modo que se publicó otra evaluación de FOURIER teniendo como punto de corte la reducción del c-LDL < 40 mg/dl con comparaciones de grupos aleatorios y según la magnitud de la disminución; se encontró que, a medida que el nivel de c-LDL era menor a 93 mg/dl, se alcanzaba un promedio < 40 mg/dl que variaba desde 0 a 38% cuando el c-LDL inicial era de 58 mg/dl, observándose un beneficio constante independientemente de cuán bajo fuera el c-LDL inicial y asociado a reducciones en el riesgo de eventos del MACE⁶².

La evidencia es consecuente pues estos hallazgos se han confirmado en el estudio de extensión de etiqueta abierta FOURIER OLE en 8.6 años de seguimiento máximo, donde también se determinó una disminución significativa del riesgo para los desenlaces primarios y secundarios sin aumento de efectos adversos en pacientes con c-LDL ≤ 20 mg/dl⁶³.

En cuanto al ODYSSEY OUTCOMES, utilizando la técnica del Propensity Score Matching (PSM) para el análisis de los datos, se clasificó a los pacientes tratados con alirocumab según el valor del c-LDL al cuarto mes de la aleatorización en varios estratos correspondientes a < 25 mg/dl, entre 25 a 50 mg/dl o > 50 mg/dl para hacer el emparejamiento con los sujetos en placebo. Los resultados del PSM mostraron que en pacientes con c-LDL < 25 mg/dl la reducción del riesgo del 26% (0.74; IC 95% = 0.62-0.89; RAR = 0.92) fue muy similar a la de pacientes con c-LDL entre 25 a 50 mg/dl (0.74; IC 95% = 0.64-0.87; RAR = 1.05); sin embargo, este efecto no se observó en los pacientes con valores de c-LDL > 50 mg/dl, en quienes el descenso del riesgo fue limitado (0.87; IC 95% = 0.73-1.04; RAR = 0.62). En este análisis tampoco se encontraron problemas de seguridad para eventos seleccionados por el PSM en individuos con c-LDL muy bajo, es decir < 15 mg/dl⁵⁹.

Incluisan no cuenta, hasta el momento, con desenlaces clínicos disponibles pero el conglomerado de los estudios ORION 9, 10 y 11 reporta que el 29.5% lograron valores de c-LDL < 25 mg/dl en cualquier momento de la evaluación y el 14% lo hicieron al día 540 de la aleatorización; en cuanto a la seguridad solo se ha reportado un ligero aumento de los episodios de bronquitis y de las reacciones en el sitio de aplicación⁵².

El tema que más dudas genera en la práctica clínica es la seguridad de tener niveles tan bajos de colesterol; inicialmente se publicó un cúmulo de datos de 14 estudios fases 2 y 3 del programa ODYSSEY con alirocumab que incluyó 839 pacientes con al menos dos mediciones consecutivas de c-LDL < 25 mg/dl, y 314 pacientes con c-LDL < 15 mg/dl en un seguimiento a 104 semanas; la tasa de eventos adversos fue similar en ambos grupos incluyendo los eventos neurológicos y neurocognitivos, aunque se observó mayor incidencia de cataratas en los sujetos con c-LDL < 25 mg/dl, pero sin diferencias con el grupo placebo⁶⁴. Luego se publicó el estudio EB-BINGHAUS para evaluación específica de la función cognitiva en 1.204 pacientes con evolocumab en una mediana de seguimiento de 19 meses, y se encontró que no hubo diferencias en el aspecto cognitivo atribuibles a niveles muy bajos de colesterol^{65,66}.

Efecto legado

El seguimiento de los pacientes FOURIER con evolocumab en un estudio de extensión de etiqueta abierta fue publicado después de una media de cinco años bajo el nombre de FOURIER OLE, en el que los individuos que habían estado en placebo fueron cambiados al inhibidor de la PCSK9 y se observó una reducción marcada de los niveles de c-LDL a la semana 260. Tanto el grupo con uso crónico de evolocumab como el grupo que había estado inicialmente en placebo tuvieron una reducción del 15% en el desenlace primario compuesto de muerte cardiovascular, evento cerebrovascular, angina inestable y necesidad de revascularización; sin embargo, el efecto legado se evidenció en los pacientes que iniciaron tempranamente el evolocumab al asociarse a un beneficio acumulado cardiovascular incluyendo la muerte cardiovascular por los años subsecuentes⁶⁷.

El mecanismo del efecto legado no se ha descrito por completo; sin embargo, se han propuesto mecanismos pleiotrópicos, de memoria metabólica, asociados a variantes genéticas y a mutaciones con pérdida de la función del gen codificador de PCSK9, efecto sobre la longitud de los telómeros, entre otras⁶⁸. La memoria metabólica parece conferir ventajas a largo plazo porque la exposición a bajos niveles de c-LDL se asocia con una reducción tres veces mayor del riesgo de enfermedad cardiovascular por

unidad de reducción del c-LDL en comparación con reducciones de c-LDL de corto plazo cuando ya existe aterosclerosis⁶⁸.

Efectos en otras lipoproteínas

Publicaciones recientes indican que sujetos tratados con estatinas con c-LDL bajo y con elevación del colesterol no-HDL y de la ApoB tienen un aumento del riesgo de muerte en el 23% y del riesgo de infarto en el 81% de los casos, por lo que se consideran excelentes marcadores del riesgo residual⁶⁹. Alirocumab ha demostrado efectos positivos sobre las lipoproteínas aterogénicas en un conjunto de diez estudios fase III en los que se evidenció una reducción de la ApoB entre el 35 al 55% y del colesterol no HDL entre el 38 al 54%⁷⁰.

En el ODYSSEY OUTCOMES se estratificó a los pacientes con alirocumab según los niveles de ApoB al cuarto mes a ≤ 75 mg/dl, entre 75 a 90 mg/dl o ≥ 90 mg/dl y se logró una reducción del MACE a través de todos los estratos, siendo mayor el efecto en los sujetos con valores basales muy altos. El nivel de ApoB al cuarto mes de intervención también fue estratificado a ≤ 35 mg/dl, entre 35 a 50 mg/dl o ≥ 50 mg/dl para el análisis por PSM que reporta una disminución en la incidencia del MACE a 2.41, 3.09 y 4.26 eventos por 100 pacientes año, respectivamente. Esto sugiere que disminuir los niveles de ApoB con el inhibidor de la PCSK9 ≤ 35 mg/dl contribuye a reducir el riesgo residual atribuible a los lípidos⁷¹.

En cuanto a la Lp(a), se ha considerado un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular y un marcador de riesgo residual; sin embargo, no hay terapias farmacológicas específicas para intervenir sobre esta lipoproteína. La evidencia disponible indica que la modificación de estilos de vida no disminuye la Lp(a), las estatinas pueden aumentarla y los inhibidores de la PCSK9 tienen un efecto modesto al lograr una reducción del 20 al 30%; se espera que olpasiran y pelacarsen, terapias dirigidas contra la Lp(a), estén disponibles en los próximos años⁷².

Por otra parte, un análisis preespecificado del ODYSSEY OUTCOMES ha demostrado que en pacientes con síndrome coronario agudo reciente en tratamiento óptimo con estatinas con c-LDL cercano a 70 mg/dl que tiene niveles de Lp(a) basal superiores a la mediana que corresponde a 13.7 mg/dl, la terapia con inhibidores de la PSCK9 provee un beneficio clínico adicional⁷³. La reducción de 1 mg/dl en los niveles de Lp(a) con alirocumab se asocia con un HR de 0.994 (IC 95% = 0.990-0.999)⁶³. Se considera que la Lp(a) podría ser útil para identificar aquellos pacientes con dosis máxima tolerada de estatinas que podrían tener mayores ventajas si reciben alirocumab^{63,73}.

En lo que concierne al evolocumab, un subanálisis del FOURIER encontró que este fármaco reduce la Lp(a) de forma significativa en un 26.9% a la semana 48 de tratamiento; los pacientes con Lp(a) por encima de la mediana tienen una reducción del riesgo de muerte por enfermedad coronaria, infarto o revascularización urgente de 23 vs. 7% que se logra en los sujetos con Lp(a) igual o menor a la mediana⁷⁴.

Conclusiones

En términos prácticos, es imperiosa la necesidad de utilizar medicamentos más potentes para lograr la reducción de los valores de c-LDL, principalmente en poblaciones de alto riesgo y muy alto riesgo, en monoterapia (para el caso de intolerantes al tratamiento con estatinas) o en terapia combinada (en asociación con estatinas y ezetimiba), para obtener reducciones superiores al 50% del valor de c-LDL inicial (esperado con estatinas de alta potencia), que busca disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores aproximadamente entre un 15 a un 20%, y el desarrollo de eventos recurrentes. Independiente de la forma de reducción utilizada, la disminución de los valores de LDL tiene una asociación lineal con la disminución de eventos cardiovasculares, y el uso de terapias combinadas que incluyan la inhibición de la PCSK9, se traduce en valores ostensiblemente más bajos de c-LDL de forma segura y eficiente, así como la reducción de otras lipoproteínas aterogénicas (Lp(a), colesterol no HDL y ApoB).

Financiamiento

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Conflictos de intereses

Los autores declaran haber recibido honorarios de empresas relacionadas con los fármacos descritos en el texto derivados de: Research Support, Consulting and honoraria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

Bibliografía

1. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(25):2372-425.
2. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The global burden of cardiovascular diseases and risk: A compass for future health. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(25):2361-71.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
4. Patel KV, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual framework for addressing residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in the era of precision medicine. *Circulation.* 2018;137(24):2551-3.
5. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, et al. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin Investig Arter.* 2019;31(2):75-88.
6. 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.* 2010;376(9753):1670-81.
7. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370(9602):1829-39.
8. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012;307(23):2499-506.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-96.
11. Gimeno Orna JA, Ortez Toro JJ, Peteiro Miranda CM. Evaluation and management of residual cardiovascular risk in patients with diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(4):279-88.
12. Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, Santos RD, Villar R, Lorenzatti A, et al. Latin American Consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(1):99-112.
13. Mantilla Morató T, Millán Núñez-Cortés J. Concepto y componentes del riesgo residual. *Clin Investig Arter.* 2012;24:8-13.
14. Shapiro MD, Fazio S. Biologic bases of residual risk of cardiovascular events: A flawed concept. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(17):1831-5.
15. Vargas-Uricoechea H, Ruiz AJ, Gómez EA, Román-González A, Castillo J, Merchán A, et al. Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. Asociación Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;7(Supl 1):1-36.
16. Wong ND. Residual risk after treatment of patients with atherosclerotic cardiovascular disease with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 monoclonal antibody therapy (from the Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk Trial). *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1220-2.
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.* 2015;372(25):2387-97.
18. Alkhaili M. Mechanistic insights to target atherosclerosis residual risk. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100432.
19. Werba JP, Vigo LM, Veglia F, Marenzi G, Tremoli E, Baldassarre D. Trials in «True» dyslipidemic patients are urged to reconsider comprehensive lipid management as a means to reduce residual cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(5):960-7.
20. Tada H. Personalized medicine beyond Low-Density Lipoprotein cholesterol to combat residual risk for coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(11):1130-2.
21. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devilliers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
22. Seid 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 U S A.* 2003;100(3):928-33.
23. Liu C, Chen J, Chen H, Zhang T, He D, Luo Q, et al. PCSK9 Inhibition: From current advances to evolving future. *Cells.* 2022;11(19):2972.
24. Hajer R. PCSK 9 Inhibitors: A short history and a new era of lipid-lowering therapy. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc.* 2019;20(2):74-5.
25. Piper DE, Jackson S, Liu Q, Romanow WG, Shetterly S, Thibault ST, et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol. *Struct Lond Engl.* 1993. 2007;15(5):545-52.
26. Jaworski K, Jankowski P, Kosior DA. PCSK9 inhibitors - from discovery of a single mutation to a groundbreaking therapy of lipid disorders in one decade. *Arch Med Sci AMS.* 2017;13(4):914-29.
27. Yurtseven E, Ural D, Baysal K, Tokgozoglu L. An update on the role of PCSK9 in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(9):909-18.
28. Lo Surdo P, Bottomley MJ, Calzetta A, Settembre EC, Cirillo A, Pandit S, et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. *EMBO Rep.* 2011;12(12):1300-5.
29. Katzmeh JL, Gouni-Berthold I, Laufs U. PCSK9 inhibition: Insights from clinical trials and future prospects. *Front Physiol.* 2020;11:595819.
30. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh M. A comprehensive review of PCSK9 inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2022;27:10742484221100108.
31. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2017;17:10-5.
32. Nambi V, Agha A. Inclisiran: A game changer in a changing game? *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1194-6.
33. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: an update of clinical data. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(7):611-21.
34. Parikh RR, Breve F, Magnusson P, Behzadi P, Pergolizzi J. Use of monoclonal antibody-based proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. *Cureus.* 2022;14(6):e25641.
35. Pokhrel B, Yuet WC, Levine SN. PCSK9 Inhibitors. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 20 Mar 2023]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448100/>.
36. Ridker PM, Revkin J, Amarencio P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of Bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1527-39.
37. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary atherosclerotic plaque regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(1):66-82.

38. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
39. Murphy SA, Pedersen TR, Gacioglu ZA, Ceska R, Ezhev MV, Connolly DL, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor Evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A prespecified analysis from the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):613-9.
40. Orringer CE. PCSK9 inhibition for acute arterial events: more than LDL lowering. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4830-2.
41. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4821-9.
42. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, 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(5):682-9.
43. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
44. German CA, Shapiro MD. Small interfering ARN therapeutic Inclisiran: A new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2020;34(1):1-9.
45. Arnold N, Koenig W. PCSK9 Inhibitor wars: How does inclisiran fit in with current monoclonal antibody inhibitor therapy? Considerations for patient selection. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(11):1657-67.
46. Libby P, Tokgozoglu L. Chasing LDL cholesterol to the bottom — PCSK9 in perspective. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1(6):554-61.
47. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol.* 2018;14(6):433-42.
48. Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol.* 2021;17(5):769-77.
49. Nishikido T. Clinical potential of inclisiran for patients with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):20.
50. Samuel E, Watford M, Egolum UO, Ombengi DN, Ling H, Cates DW. Inclisiran: A First-in-Class ARNpi therapy for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Ann Pharmacother.* 2023;57(3):317-24.
51. Raaij FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-30.
52. Wright RS, Ray KK, Raaij FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of Inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182-93.
53. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):109-19.
54. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;ehz430.
55. Wang HF, Mao YC, Xu XY, Zhao SY, Han DD, Ge SY, et al. Effect of alirocumab and evolocumab on all-cause mortality and major cardiovascular events: A meta-analysis focusing on the number needed to treat. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1016802.
56. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association between baseline LDL-C Level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(15):1566-79.
57. Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri MA. Low-Density Lipoprotein cholesterol level cannot be too low: Considerations from clinical trials, human genetics, and biology. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(6):489-98.
58. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gacioglu ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1962-71.
59. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Clinical efficacy and safety of Alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: A propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation.* 2021;143(11):1109-22.
60. Hovingh GK, Boekholdt SM, Stroes ES. Very low LDL-cholesterol concentrations achieved: which target is next? *Lancet.* 2017;390(10106):1930-1.
61. Huynh K. Lipids: Very low achieved LDL-cholesterol levels improve cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):630-1.
62. Marston NA, Giugliano RP, Park JG, Ruzza A, Sever PS, Keech AC, et al. Cardiovascular benefit of lowering Low-Density Lipoprotein cholesterol below 40 mg/dl. *Circulation.* 2021;144(21):1732-4.
63. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, et al. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: An analysis of FOURIER-OLE. *Circulation.* 2023;10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399.
64. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low Low-Density Lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: Pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):471-82.
65. Gencer B, Mach F, Guo J, Im K, Ruzza A, Wang H, et al. Cognition after lowering LDL-Cholesterol with Evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2283-93.
66. Giugliano RP, Sabatine MS, Ott BR. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1997.
67. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation.* 2022;146(15):1109-19.
68. Kostis JB, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis WJ. The legacy effect in treating hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25(4):291-8.
69. Johannessen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1439-50.
70. Henry RR, Müller-Wieland D, Taub PR, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A, et al. Effect of alirocumab on lipids and lipoproteins in individuals with metabolic syndrome without diabetes: Pooled data from 10 phase 3 trials. *Diabetes Metab.* 2018;20(7):1632-41.
71. Hagström E, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Danesh J, et al. Apolipoprotein B, residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of Alirocumab. *Circulation.* 2022;146(9):657-72.
72. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarragh RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, et al. Lipoprotein (a): An update on a marker of residual risk and associated clinical manifestations. *Am J Cardiol.* 2020;126:94-102.
73. Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW, et al. Lipoprotein(a) and benefit of PCSK9 Inhibition in patients with nominally controlled LDL cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(5):421-33.
74. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation.* 2019;139(12):1483-92.