



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

VOL 85 SUPLEMENTO 6  
DICIEMBRE 2017

## **Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

**ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

HERNÁN C. DOVAL  
Hospital Italiano de Buenos Aires

### Director Adjunto

RAÚL BORRACCI  
Universidad Austral

### Editor Consultor

CARLOS D. TAJER  
Hospital El Cruce

### Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN  
Cardiodiagnóstico Investigaciones  
Médicas de Buenos Aires

LUCIANO LUCAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE  
IMECC / Clínica Independencia

JORGE TRAININI  
Hospital Presidente Perón  
JORGE THIERER  
CEMIC

### Delegado por la SAC

GRACIELA GIMENO  
Hospital Argerich

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

ANÍBAL ARIAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
DARIO DI TORO  
Hospital Gral de Agudos  
Dr. Cosme Argerich

MÓNICA DÍAZ  
Hospital Pirovano  
ALBERTO FERNÁNDEZ  
Sanatorio Modelo de Quilmes  
RICARDO LEVIN  
Universidad de Vanderbilt / Universidad  
Abierta Interamericana

JULIO MANUEL LEWKOWICZ  
Sanatorio Güemes  
RICARDO SARMIENTO  
Htal. El Cruce

### Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)  
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)  
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of  
Medicine  
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)  
Queen's University, Kingston  
BAZÁN, MANUEL (CUBA)  
INCOR, La Habana  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital  
Clinic, University of Barcelona, Barcelona  
CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)  
British Heart Foundation, St. George's University of  
London

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)  
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,  
Paris  
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)  
UCSD Medical Center, San Diego, California

DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)  
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,  
Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis  
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta  
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)  
Wake Forest University School of Medicine, Winston-  
Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)  
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust  
and Imperial College London  
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)  
The Mount Sinai Medical Center, New York

HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)  
Department of Cardiovascular Surgery, Valdecilla  
University Hospital, Santander  
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)  
Department of Cardiology, A Coruña University  
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)  
St George's University of London, Cardiovascular  
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London  
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)  
Aurora Cardiovascular Services

KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)  
Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de  
Investigación La Paz, Madrid  
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)  
European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,  
Switzerland

MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig  
MOSS, ARTHUR (EE.UU.)  
University of Rochester Medical Center, New York

NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger

NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)  
James A Haley Veterans Hospital and the University  
of South Florida, Tampa, Florida  
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)  
Massachusetts General Hospital

PANZA, JULIO (EE.UU.)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa

PINSKI, SÉRGIO (EE.UU.)  
Cleveland Clinic Florida  
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
STOLF, NOEDIR (BRASIL)  
Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of  
Medicine of University of São Paulo

THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)  
Ochsner Clinical School-The University of  
Louisiana School of Medicine, New Orleans  
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)  
Università di Milano, Milan

ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### COMISIÓN DIRECTIVA

#### Presidente

MIGUEL A. GONZÁLEZ

#### Vicepresidente 1°

RICARDO A. MIGLIORE

#### Vicepresidente 2°

MARCELO RODRÍGUEZ

#### Secretario

HÉCTOR DESCHLE

#### Tesorero

ERNERSTO DURONTO

#### Prosecretario

CLAUDIO HIGA

#### Protesorero

PABLO G. STUTZBACH

#### Vocales Titulares

VERÓNICA I. VOLBERG  
MARCELO V. BOSCARÓ  
FEDERICO A. LÓPEZ BULLÓ  
GRACIELA GIMENO

#### Vocal Suplentes

FÉLIX L. PINTOR  
LILIA B. SCHIAVI  
JOSÉ GANT LÓPEZ  
MARÍA PÍA MARTURANO

#### Presidente Anterior

DANIEL H. BERROCAL

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

### VOL 85 N° 6 DICIEMBRE 2017

#### Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar  
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

#### Producción gráfica y editorial e imprenta

Estudio Sigma S.R.L.: José E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702  
e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: \$ 1000 - Exterior: 300 dólares



# Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

**Director:** Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>

**Sub-Director:** Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

**Secretario:** Dr. Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup>

#### Vocales

Dr. Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

Dr. Gastón Procopio

Dr. Mario Cesar Spennato

Dr. Horacio Medina de Chazal

Dr. Mariano Giorgi<sup>MTSAC</sup>

Dra. Antonela Costa Varsi

#### Comité Asesor

Dr. Mariano Falconi<sup>MTSAC</sup>

Dr. Ernesto Duronto<sup>MTSAC</sup>

Dr. Eduardo Sampó<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*

# Recomendaciones para el uso de inhibidores de PCSK9. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología

## DIRECTOR

Dr. Gustavo A. Giunta

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Dr. Mario Boskis  
Dr. Pablo Corral  
Dr. Alejandro Di Cío  
Dr. Mariano Giorgi

Dr. Ricardo Iglesias  
Dr. Augusto Lavallo Cobo  
Dr. Martín Lobo  
Dr. Alfredo Lozada

Dra. María Pía Marturano  
Dr. Walter Masson  
Dr. Roberto Peidro  
Dr. Daniel Siniawski

## COMITÉ REVISOR

Dr. Carlos Boissonnet  
Dr. Miguel González

Dr. Jorge Lerman  
Dr. Ricardo Rey  
Dra. Laura Schreier

## 1. INTRODUCCIÓN

A pesar de nuestros mayores esfuerzos en reducir el riesgo cardiovascular (RCVC), la tasa de eventos vasculares continúa siendo elevada en nuestro medio y en el mundo. Disminuir el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha sido una estrategia altamente exitosa para este fin. En tal sentido, la utilización de estatinas se ha generalizado, y también la administración de ezetimibe como alternativa para lograr metas terapéuticas; ambas drogas constituyen nuestro principal arsenal farmacológico actual. Sin embargo, el desarrollo y la utilización de nuevos fármacos, entre ellos los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), surgen como nuevas opciones de tratamiento.

La Sociedad Argentina de Cardiología ha convocado a un grupo de expertos de sus consejos de científicos: Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica Tiburcio A. Padilla, Consejo de Aterosclerosis y Trombosis Prof. Dr. Pedro Cossio, y Consejo de Epidemiología y Prevención Vascular Dr. Mario A. Ciruzzi para la redacción de un documento de posición sobre el uso apropiado los iPCSK9 en nuestro medio. Los consejos seleccionaron a los integrantes por su experiencia tanto en el área de lípidos y aterosclerosis, como en la cardiología clínica. Un comité revisor, independiente del comité de redacción, dio aval final al documento. Para las recomendaciones se han establecido las categorías vigentes del área de Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología para la redacción de estos documentos (1):

Clase de recomendación de acuerdo con la siguiente clasificación:

- CLASE I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- CLASE II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
  - CLASE IIa: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia. CLASE IIb: utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
  - CLASE III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general acerca de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

Nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y magnitud del efecto.
- Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluados.
- Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.

Es intención de todo el grupo de trabajo que el lector entienda la enfermedad ateromatosa como **multifactorial**. Este fenómeno está ampliamente consolidado en la literatura, mostrando la importancia que tienen

los diferentes factores y marcadores de RCVC en la incidencia de nuevos eventos. Por lo tanto, reducir eventos cardiovasculares no puede centrarse solamente en la reducción de los niveles de cLDL, ya que esto resultará poco útil en el paciente que persista con hipertensión arterial, obesidad o sobrepeso, inactividad física, hábito tabáquico o falta de control de glucemia, entre otros factores. Conseguir **todos** los objetivos de tratamiento es fundamental para lograr el máximo cuidado de nuestros pacientes.

## 2. LA IMPORTANCIA DEL COLESTEROL LDL Y LAS METAS TERAPÉUTICAS

Los eventos clave en la iniciación de la enfermedad ateromatosa son la retención y la acumulación de lipoproteínas ricas en colesterol en la íntima arterial, en localizaciones predispuestas a la formación de placas (2,4). No cualquier lipoproteína va a cumplir este papel fisiopatológico; las que contienen apoproteína B100 [LDL, VLDL, remanentes, IDL y Lp(a)], están particularmente comprometidas en este suceso temprano (4). En situación de ayuno, alrededor del 90% de la masa de apoproteína B está contenida en las LDL. En la medida en que aumenta la concentración de LDL, la posibilidad de retención en las paredes arteriales aumenta también, favoreciendo el depósito, la iniciación y progresión de la aterosclerosis.

La relación entre enfermedad arterial y cLDL se ha demostrado congruentemente por un amplio cuerpo de información científica. Este vínculo está sustentado por la evidencia que surge de las observaciones de los trastornos del metabolismo lipídico (p. ej., la hipercolesterolemia familiar)(5-6), los estudios de cohorte prospectivo (7-8), los estudios de aleatorización mendeliana (9,11) y los ensayos clínicos controlados (12,13). Abarcando así todos los elementos de la medicina basada en la evidencia se ha establecido la relación causal entre la concentración de LDL y la enfermedad cardiovascular(14). Este hecho nos permite entender la razón de nuestras estrategias para prevenir eventos cardiovasculares con medicación hipolipemiente con impacto importante en la reducción de cLDL.

En la práctica clínica, estos resultados se traducen en la selección de objetivos terapéuticos de concentración plasmática de cLDL. Acorde con ellos, según el riesgo individual de un paciente, será nuestro objetivo de cLDL(15). La selección de los niveles de cLDL se basa esencialmente en la concentración de cLDL alcanzada por las ramas de tratamiento de ensayos clínicos aleatorizados. Este es un tema de constante discusión y revisión, ya que dichos valores también estarán influenciados por la congruencia entre los estudios y la costo-efectividad de los tratamientos. Existe una importante variación interindividual en la respuesta a la dieta y la medicación hipolipemiente (16), lo cual justifica, además, la selección y el ajuste de una dosis adecuada para cada paciente acorde con los objetivos terapéuticos seleccionados. En los últimos años se ha dado un debate importante, al sugerirse el uso exclusivo de estatinas en dosis fijas, excluyendo otros hipolipemiantes y cuestionando las metas terapéuticas de cLDL (17). Sin embargo, la publicación de estudios que demuestran la reducción del riesgo asociada a la disminución del cLDL por fármacos diferentes de las estatinas dio por cerrado este tema (18,19). Por último, cabe destacar el reciente metaanálisis de Silverman y cols. (20). En este estudio se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se comparan diferentes esquemas hipolipemiantes. Se observó que por cada mmol de reducción de cLDL (1 mmol = 38,7 mg/dL), el riesgo relativo para la reducción de eventos CVC era de 0,77 (IC95% 0,71-0,84;  $p < 0,001$ ) para las estatinas y de 0,75 (IC95% 0,66-0,86;  $p = 0,002$ ) para otros tratamientos hipolipemiantes (ezetimibe, secuestradores de ácidos biliares, *bypass* ileal y dieta). No hubo significancia estadística entre las estatinas y las otras estrategias hipolipemiantes sobre el efecto de reducción de RCVC ( $p = 0,74$ ), mostrando que la reducción de cLDL se vincula con la reducción de RCVC, independientemente del esquema hipolipemiente elegido. Además, este trabajo demostró la estrecha relación entre cLDL alcanzado y RCVC, tanto en prevención primaria (1,5% menor incidencia de eventos por cada 1 mmol/L menor de concentración de cLDL alcanzado;  $p < 0,001$ ) como en prevención secundaria (4,6% menor incidencia de eventos por cada 1 mmol/L menor concentración de cLDL alcanzado;  $p < 0,001$ ). Estos resultados, en conjunto, sustentan las diferentes estrategias para reducir el cLDL y la selección de objetivos de cLDL como elementos útiles en la toma de decisión en nuestros pacientes ya que, al margen del fármaco utilizado, los niveles de cLDL alcanzados están íntimamente relacionados con el riesgo.

## 3. UNA NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA: LOS iPCSK9

### Mecanismo de acción

La identificación y el descubrimiento de la PCSK9 ocurrió en el año 2003 como resultado de la investigación realizada con familias con hipercolesterolemia familiar (HF) (21). El aumento de la producción de PCSK9 se asocia con una disminución en la actividad del receptor de LDL, lo que deriva en elevaciones en los niveles de cLDL. Se demostró que las reducciones en la producción de PCSK9 debidas a mutaciones con pérdida de función están asociadas con niveles reducidos de cLDL y disminución del RCVC (22).

El gen de PCSK9 se encuentra en el cromosoma 1p32.3 y se expresa principalmente en el hígado y el intestino delgado, que desempeñan un papel clave en la síntesis y la regulación del colesterol. La PCSK9 también se expresa

en el riñón y el cerebro. Sintetizado en el retículo endoplasmático como un precursor de ~ 72 kDa, la proteína PCSK9 experimenta una escisión autocatalítica, que es esencial para su transporte y secreción (23). La PCSK9 circulante se une al receptor de LDL (rLDL) en la membrana celular de los hepatocitos. Esto modifica el rLDL de su vía normal de reciclado a la superficie de la célula y en su lugar, lo dirige a degradación lisosomal. Por lo tanto, la PCSK9 circulante reduce el número de rLDL de superficie hepática y aumenta los niveles plasmáticos de cLDL (24).

### Efecto sobre el perfil lipídico

Uno de los aspectos más destacados de los iPCSK9 es la eficacia demostrada en cuanto a la reducción de las subfracciones lipoproteicas. Diferentes metaanálisis y estudios de revisión han informado una disminución marcada en todas las lipoproteínas aterogénicas, paralela a la disminución e inhibición de la PCSK9 (25,26).

En promedio, se afirma que la utilización de los iPCSK9 versus placebo logra una disminución del cLDL del 55%, del colesterol total del 36%, del colesterol no unido a lipoproteína de alta densidad (no HDL) del 52%, de la apolipoproteína B (ApoB) del 46%, de la lipoproteína (a) [Lp(a)] del 30% y de los triglicéridos (TG) del 16%. Se informa también un aumento del colesterol unido a lipoproteína de alta densidad del 7% y de la apolipoproteína A (ApoA1) del 6% (25,26).

Por otro lado, cuando se asociaron con estatinas, los iPCSK9 alcanzaron los siguientes porcentajes: disminución de cLDL del 70%, CT 46%, ApoB 53%, Lp(a) del 25% y TG del 46%. Además, se registró un aumento del cHDL del 11% y de la ApoA1 de un 6%. La eficacia demostrada por los iPCSK9 no parece estar influenciada por edad, sexo, índice de masa corporal, enfermedades concomitantes como la diabetes, ni por la intensidad del tratamiento con estatinas o niveles basales de cLDL, cHDL y TG (25,26).

### Impacto clínico de los iPCSK9

El estudio recientemente publicado con evolocumab denominado *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in study participants with Elevated Risk (FOURIER)* es el primer ensayo con resultados de eventos clínicos prospectivo realizado con un inhibidor de PCSK9 para mostrar beneficio cardiovascular (19). En este ensayo de prevención secundaria, 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de cLDL de más de 70 mg/dL recibieron tratamiento con estatinas de alta o moderada intensidad, fueron asignados al azar a evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) versus placebo. A las 48 semanas, los participantes en el estudio con evolocumab habían logrado una media de cLDL de 30 mg/dL; esta magnitud de reducción se mantuvo durante una duración mediana de seguimiento de 26 meses, con 42% de los pacientes alcanzando cLDL de menos de 25 mg/dL. Esto se tradujo en una reducción del riesgo relativo del 15% (intervalo de confianza del 95% 1/4 8-21%,  $P < 0,001$ ) para el criterio de valoración compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio [IM], accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) y el 20% (intervalo de confianza del 95% 1/4 12-27%,  $P < 0,001$ ) para el criterio de valoración secundario clave (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) con un número necesario para tratar de 74 participantes a fin de prevenir un punto final compuesto durante 2 años. La eficacia para el criterio de valoración primario no varió de acuerdo con el régimen de dosificación de evolocumab utilizado o con el nivel de cLDL basal. La magnitud del beneficio con evolocumab en el estudio FOURIER basado en el descenso de cLDL por mg/dL es en gran medida consistente con los beneficios cardiovasculares documentados en el análisis combinado de ensayos anteriores con estatinas. Por lo tanto, los resultados del ensayo FOURIER refuerzan y amplían la hipótesis “cuanto más bajo, mejor” al demostrar los beneficios cardiovasculares de disminuir el cLDL a niveles inferiores a los de cualquier estudio previo.

Es importante destacar que los resultados positivos de este valioso ensayo refuerzan la consideración clínica de los inhibidores de PCSK9 en el manejo de la prevención secundaria y confirman clínicamente los hallazgos del estudio *Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV)*, que evidenció una reducción del volumen de la placa aterosclerótica coronaria en el ultrasonido intravascular a los 18 meses de tratamiento con evolocumab (27).

En el estudio EBBINGHAUSS, que incluyó 1204 participantes del estudio FOURIER (618 en tratamiento con placebo y 586 recibiendo evolocumab), se observó que la reducción de cLDL o el uso de evolocumab no estuvieron asociados a deterioro neurocognitivo (EBBINGHAUSS). Se evaluó a estos pacientes por medio de una batería de pruebas automáticas neuropsicológicas (CANTAB, [www.cambridgecognition.com](http://www.cambridgecognition.com)), las cuales se realizaron durante la etapa de *screening* (tamizaje), al ingreso, en la semana 24, anualmente y al finalizar el estudio. Durante los 19 meses de seguimiento no se observó que los pacientes tratados con evolocumab tuvieran deterioro en las pruebas CANTAB. A su vez, en este estudio se comparó un grupo de pacientes que llegaban a niveles de cLDL  $< 25$  mg/dL, los cuales no presentaron aumento del deterioro de las funciones cognitivas evidenciado por las pruebas. Si bien podemos decir que carecemos de seguimiento alejado, estos datos se suman al conocimiento del margen de seguridad de los iPCSK9 (28).

Futuros estudios con otro anticuerpo monoclonal dirigido contra la PCSK9 como el alirocumab próximo a presentarse ubicarán y reforzarán esta estrategia terapéutica, a fin de disminuir el riesgo cardiovascular ateroesclerótico (29).

Por último, es importante destacar la reciente suspensión de los estudios SPIRE I y SPIRE II. Ambos fueron diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de bococizumab en la prevención de eventos cardiovasculares. Este iPCSK9 es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado, a diferencia de evolocumab y alirocumab, que son anticuerpos monoclonales completamente humanos. Se piensa que, por esta razón, el efecto a largo plazo de bococizumab estuvo reducido en un 10-15%, ya que generó desarrollo de anticuerpos antidroga. Esto no se ha observado con alirocumab o evolocumab (30,31).

#### 4. CONSIDERACIONES CLÍNICAS PARA LA UTILIZACIÓN DE LOS iPCSK9

La inclusión de un nuevo fármaco en nuestro esquema de tratamiento orientado a la prevención cardiovascular merece una serie de consideraciones clínicas. Por tal motivo, se detallan a continuación conceptos que el médico debe tener en cuenta antes de la utilización de estos fármacos.

##### a) La hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario del metabolismo lipídico, que cursa con niveles elevados de cLDL. Por su gravedad, esta patología ha sido foco de múltiples estudios con iPCSK9 y se considera que estos fármacos serán una gran herramienta en el manejo de la HF. Diversos estudios muestran que esta enfermedad se encuentra subdiagnosticada y subtratada; por este motivo la difusión y el conocimiento de la HF son prioritarios (5). La forma heterocigota se asocia a niveles de colesterol total entre 350 y 550 mg/dL, y el desarrollo de enfermedad cardiovascular se manifiesta entre la 3.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> década de la vida (32,33). Por otro lado, los portadores de HF homocigota tienen niveles de colesterol total superiores a 550 mg/dL, con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en la 1.<sup>a</sup> o 2.<sup>a</sup> década de la vida (6).

La HF es la enfermedad monogénica más frecuente en los seres humanos, superando otros cuadros clínicos clásicamente descriptos (34). La prevalencia de HF se ha calculado en una diversidad de estudios: se considera inicialmente entre 1:500 y 1:2000 para la forma heterocigota y de 1:1.000.000 para la homocigota. La mayor accesibilidad a los estudios genéticos, que mejoraron la precisión diagnóstica de la enfermedad, reveló una prevalencia aún mayor, acercándose a una relación de 1:200 (5). En la Argentina, el estudio de Corral y cols. mostró una prevalencia de HF de 1:187 en el Partido de General Pueyrredón, implementando criterios clínicos para el diagnóstico (35).

La HF está vinculada a la mutación en el gen del receptor para LDL en el 95% de los casos. Este receptor es el principal responsable de la captación de lipoproteínas LDL, y su actividad es determinante en la concentración plasmática del cLDL. En un porcentaje minoritario, la mutación del gen de la apolipoproteína B 100 (ligando del receptor LDL) o las mutaciones del gen de la PCSK9 (que interviene en la degradación del receptor de LDL) también pueden generar el fenotipo de HF. Asimismo otros genes han sido vinculados a la presencia de esta patología. Tales mutaciones reducirán la habilidad del receptor de ingresar LDL de la sangre hacia las células, conduciendo a niveles de cLDL aumentados desde etapas muy tempranas del desarrollo. La exposición a niveles elevados de cLDL durante toda la vida lleva a estos pacientes a desarrollar enfermedad coronaria en forma prematura (36). En los estudios iniciales, los portadores de HF menores de 40 años mostraron 100 veces más riesgo de padecer un evento cardiovascular que la población general (37). Khera y cols. demostraron que la presencia de signos clínicos de HF y mutación genética eleva 11,6 veces el riesgo de padecer un evento cardiovascular (38). En líneas generales, la edad promedio de aparición de un primer evento cardiovascular es de 44 años: el 93% de los pacientes sufrirá un evento cardiovascular a lo largo de su vida y el 69% de ellos presentará uno o más infartos agudos de miocardio (39). Es por este riesgo elevado y la oportunidad de reducirlo con el uso apropiado de hipolipemiantes que esta patología debería ser conocida entre los profesionales de la salud comprometidos con la prevención cardiovascular.

Existen varios esquemas diagnósticos para determinar la presencia de HF. Si bien la forma homocigota no generará dificultades diagnósticas (Tabla 1) (6), la HF heterocigota requiere más atención. En la Tabla 2 se muestran los criterios diagnósticos de Dutch Lipid Clinics Network (DLCN), que puede servir como referencia para detectar a los pacientes con HF (40). También se han propuesto otros puntajes diagnósticos (37, 41).

Como sucede en otros escenarios clínicos, existen factores de riesgo asociados a la HF que incrementarán aún más el RCVC de estos pacientes. Entre ellos se destaca la asociación de HF con diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial y tabaquismo (42,43). Además, deben tenerse en cuenta en esta población los niveles de lipoproteína (a) [Lp(a)], que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (44-46).

Por la gravedad de esta dislipidemia y su refractariedad a los tratamientos habituales, múltiples estudios han evaluado los iPCSK9 con resultados alentadores, demostrando que estas drogas son útiles para el tratamiento de la HF, y determinaron una población en la cual debe considerarse el empleo de estos nuevos fármacos (47,48).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos hipercolesterolemia familiar homocigota

Confirmación genética de mutación de ambos alelos de los genes LDLR, APOB, PCSK9 o LDLRAP1
Ó
cLDL > 500 mg/dL sin tratamiento o > 300 mg/dL* asociados a:
1) xantoma tendinoso y/o cutáneo antes de los 10 años, o
2) valores de cLDL consistentes con HFHe en ambos padres.

**Tabla 2.** Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar (DLCN)

Criterio	Puntaje
<b>1. Historia familiar</b>	
a) Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular prematura (hombre antes de los 55 años o mujer antes de los 60 años)	1
b) Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95	1
c) Familiar de primer grado con xantoma tendinoso o arco corneal	2
d) Familiar de primer grado, menor de 18 años con cLDL > percentil 95	2
<b>2. Historia clínica</b>	
a) Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombre antes de los 55 años o mujer antes de los 60 años)	2
b) Paciente con enfermedad cerebrovascular o periférica prematura (hombre antes de los 55 años o mujer antes de los 60 años)	1
<b>3. Examen físico</b>	
a) Xantoma tendinoso	6
b) Arco corneal menor de 45 años	4
<b>4. Niveles de cLDL</b>	
a) cLDL > 325 mg/dL	8
b) cLDL entre 251 y 325 mg/dL	5
c) cLDL entre 191 y 250 mg/dL	3
d) cLDL entre 155 y 190 mg/dL	1
<b>5. Análisis de ADN</b>	
a) Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Debe seleccionarse solo el puntaje máximo de cada categoría. El diagnóstico se basa en la suma de puntos:	
HF definitiva: > 8 puntos	
HF probable: 6-8 puntos	
HF posible: 3-5 puntos	

### b) Subutilización de estatinas

Las estatinas, inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, tienen un efecto importante en la reducción del cLDL. Por todo lo expuesto, esto les brinda un papel muy importante en la prevención cardiovascular. Existe amplia evidencia que respalda la utilización de dosis altas de estatinas, con la consiguiente disminución de eventos cardiovasculares (49). Diferentes documentos, en nuestro medio y en el mundo, recomiendan el uso de estos fármacos para reducir el cLDL y en consecuencia el RCVC (50,51). El uso apropiado está siendo revisado en un documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (Masson y cols.).

Sin embargo, existe una subutilización tanto de las estatinas como de sus dosis altas. En el estudio PURE, que incluyó a 153.996 pacientes de diferentes regiones del mundo, se observó que, en pacientes del mismo estrato económico de la Argentina, la utilización de estatinas en prevención secundaria fue del 17,6%, con mayor uso en zonas urbanas que rurales, mientras que en países de altos ingresos *per cápita* su utilización fue del 66% (52).

En el registro EUROASPIRE IV, el empleo de estatinas en prevención secundaria alcanzó el 85%, pero solamente en el 20% de los pacientes tratados se lograba un objetivo de cLDL menor de 70 mg/dL, lo que muestra que el empleo más frecuente de estatinas no implica un uso adecuado de estas (53).

En la Argentina, en el año 2016, se publicó el estudio COFEMA que mostró los resultados de una encuesta hecha a 598 médicos clínicos y cardiólogos acerca de la utilización de estatinas (54). De él se derivó que solo el 65% de los médicos cardiólogos utilizaba en su práctica diaria estatinas en altas dosis en prevención secundaria, mientras que entre los médicos no cardiólogos (principalmente especialistas en clínica médica) solo el 35% lo hacía.

Con la utilización de dosis altas de estatinas, aproximadamente el 60% de los pacientes alcanzarán un cLDL inferior a 70 mg/dL (16). El agregado de ezetimibe a estos pacientes podría alcanzar un 20% adicional de reducción de cLDL, brindando además beneficios clínicos. El estudio IMPROVE-IT demostró que la asociación de ezetimibe a una estatina reduce los eventos cardiovasculares en pacientes de prevención secundaria, con un descenso de 15 a 20% adicional de cLDL (18). En dos subestudios del IMPROVE-IT puede observarse que el beneficio es aún mayor en pacientes de riesgo más elevado, como son la subpoblación de diabéticos y de pacientes revascularizados previamente a través de *bypass* coronario (55,56).

Por último, otro factor para tener en cuenta al momento de analizar la falla en el alcance de las metas es la adherencia. El estudio FOCUS, que evaluó la adherencia a fármacos en 2118 pacientes de prevención secundaria (de los cuales casi el 25% fueron argentinos), mostró una adherencia a 9 meses de tan solo el 40% en el grupo correspondiente a nuestro país (57).

Cuando analizamos los estudios realizados con inhibidores de PCSK9, muchos de los pacientes podrían haber alcanzado la meta terapéutica si hubieran utilizado dosis altas de estatinas combinadas con ezetimibe con mayor frecuencia.

En el estudio de fase III ODISSEY LONG TERM con alirocumab, solo el 46% recibía estatinas en altas dosis (presumiblemente porque solo ese porcentaje de pacientes toleró las altas dosis) (58). El resto se encontraba medicado con estatinas en otras dosis, y solo el 14% de los sujetos recibía tratamiento adicional con ezetimibe, a pesar de tratarse de pacientes de alto riesgo cardiovascular (prevención secundaria o HF) y tener un cLDL basal de 122 mg/dL.

En el estudio OSLER con evolocumab, los pacientes presentaban riesgo cardiovascular elevado tanto en prevención primaria como secundaria, con un cLDL basal de 120 mg/dL (59). Únicamente el 27% recibía estatinas en altas dosis y tan solo el 13% ezetimibe.

En el estudio FOURIER con evolocumab, los pacientes presentaban alto riesgo cardiovascular por ser de prevención secundaria (19). El 69% se encontraba bajo tratamiento con estatinas en altas dosis, con un LDL basal de 92 mg/dL. Solamente el 5% de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con ezetimibe.

Ninguno de los estudios con puntos finales clínicos con iPCSK9 fue diseñado para probar estos fármacos en pacientes con dosis máximas de estatinas asociadas a ezetimibe, probablemente debido a que, en el momento del diseño, el ezetimibe aún no había demostrado disminuir los eventos cardiovasculares agregado a las estatinas.

Por lo tanto, existen distintas barreras al alcance de las metas terapéuticas, desde la no utilización de fármacos recomendados, su utilización en dosis insuficientes, la falta de combinación con drogas que demostraron beneficio clínico y la falta de adherencia a los fármacos prescritos.

*Como estrategia, es racional intentar alcanzar las metas terapéuticas de cLDL para pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, mediante estatinas en altas dosis con el agregado de ezetimibe, como complemento de medidas higiénico-dietéticas y haciendo especial hincapié en la adherencia, antes de contemplar la utilización de los inhibidores de PCSK9. Esta estrategia podría disminuir más de un 60% el universo de pacientes elegibles para inhibidores de la PCSK9, siendo su utilización más costo-efectiva (60).*

### **c) Alternativas de manejo en intolerancia**

La presencia de efectos adversos constituye otra barrera en la utilización apropiada de estatinas (Masson y cols.). Es importante destacar que estas han demostrado tener un buen perfil de seguridad; sin embargo, no están exentas de efectos adversos. Además, la aparición de estos pone en riesgo la continuidad del tratamiento. En tal sentido, en un análisis reciente de pacientes luego de un evento coronario, se observó que la intolerancia a estatinas se asocia con un aumento en la aparición de eventos vasculares (infarto recurrente en 36% y eventos coronarios en 43%) (61).

Ante la aparición de eventos adversos, en particular musculares, deberían tenerse en cuenta algunas herramientas clínicas que pueden ayudar a lograr un tratamiento apropiado. En primer lugar, debería establecerse si existe una relación causal entre estos fármacos y los síntomas. La prueba de suspensión y reexposición, siempre que la situación clínica lo permita, puede ser de gran ayuda (62). Esta prueba debería evitarse en aquellos pacientes en los cuales la manifestación de intolerancia haya sido grave (p. ej., rabdomiólisis). Además, existen puntajes de evaluación de las molestias musculares que orientan en la definición de una relación real con las estatinas (63).

Es importante destacar que, si bien la coexistencia de dolores musculares y uso de estatinas es frecuente, estas drogas no siempre son las responsables de ese síntoma. Los estudios ODYSSEY ALTERNATIVE y GAUSS-3 reclutaron pacientes con fuerte historia de intolerancia a las estatinas para evaluar en esta población el uso de iPCSK9. El estudio ODYSSEY ALTERNATIVE tuvo 48,9% de informes de síntomas musculares en pacientes tratados con placebo durante el período *run-in* (64). Por otro lado, el estudio GAUSS-3 mostró en una fase *cross-over* entre estatinas y placebo que el 26,5% de los pacientes refirieron síntomas musculares con el placebo y no con la estatina (65). Por lo tanto, en estos estudios se objetivó la validez de la reexposición como prueba terapéutica valiosa, además de la importancia del efecto “nocebo”, que es totalmente dependiente del alerta del paciente sobre la eventual aparición de un efecto adverso (66). Por todo esto, deben tenerse en cuenta las herramientas

disponibles y las alternativas de manejo, para no privar a los pacientes de estrategias eficaces para reducir el riesgo, y dejarlos expuestos a la libre evolución de la enfermedad ateromatosa.

Al momento de presentar algún grado de intolerancia deben considerarse las interacciones farmacológicas. Entre ellas se destaca el uso concomitante con: ciclosporina, gemfibrozil, antibióticos macrólidos, colchicina, verapamilo, ácido fusídico, diltiazem, antifúngicos (azoles), inhibidores de proteasa (tratamiento de HIV o hepatitis C) y amiodarona. La presencia de patologías como hipotiroidismo, déficit de vitamina D, enfermedad renal o hepática severa, infecciones agudas y enfermedades neuromusculares agudas también puede precipitar la aparición de efectos adversos. Otros factores que asimismo influirían sobre la aparición de síntomas son el abuso de alcohol, el ejercicio excesivo, la edad avanzada, el bajo peso y el sexo femenino.

Ante las limitaciones de tolerancia, algunos estudios demuestran que una gran proporción de pacientes que mostraron intolerancia a alguna estatina, toleran y pueden continuar el tratamiento con otra estatina o utilizar otra dosis (67,68). Es por este motivo que debería considerarse rotar a una estatina diferente antes que descartar por completo el uso de estos fármacos. En situaciones en las cuales la tolerancia a atorvastatina y rosuvastatina limita el tratamiento, se puede considerar el uso de estatinas de menor vida media (simvastatina, fluvastatina, pravastatina).

Si bien todos los estudios que nos muestran el impacto de las estatinas las utilizan en régimen diario de administración, existe limitada evidencia de su uso en esquemas no convencionales (69). No están recomendadas para el uso sistemático, pero podría considerarse el uso en días alternos, como alternativa válida ante dificultades en la tolerancia a estos fármacos (62).

#### **d) El ezetimibe como herramienta hipolipemiante**

El ezetimibe es el único fármaco de la familia de los inhibidores de la absorción del colesterol (*Cholesterol Absorption Inhibitors* [CAIs]) disponible. Se trata de un CAI que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol biliar y dietario. El ezetimibe interactúa con el transportador intestinal de esteroides Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) disminuyendo la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroides y, por lo tanto, la carga de colesterol en los quilomicrones. Este mecanismo induce una mayor expresión de receptores LDL, reducción de los niveles plasmáticos de cLDL e inhibición de la aterosclerosis en modelos de investigación en animales (70-72).

La eficacia de ezetimibe fue evaluada en un análisis agrupado que incluyó 27 estudios y más de 21.000 sujetos. Demostró en forma consistente el mayor efecto hipolipemiante de la combinación ezetimibe/estatina comparado con la monoterapia con estatinas. La proporción de pacientes que lograron la meta de cLDL y apolipoproteína B fue significativamente mayor en los que recibieron la combinación de ambos fármacos. El beneficio terapéutico se observó en todos los subgrupos evaluados. Al compararse el agregado de placebo o ezetimibe al tratamiento previo con estatinas se observó una diferencia ajustada de 23% a favor del tratamiento combinado (73). Sin embargo, la respuesta hipolipemiante del ezetimibe es heterogénea y la variabilidad interindividual, marcada. Ciertos pacientes son hiperrespondedores y logran reducciones del cLDL sustancialmente mayores que el descenso promedio habitual (74,75).

Resulta importante resaltar que la eficacia de la combinación ezetimibe/estatina es mayor en los pacientes hiperrespondedores a las estatinas o en los que no obtienen las metas de cLDL recomendadas por las guías (76,77).

Con respecto al beneficio clínico del ezetimibe sobre la reducción de eventos ateroscleróticos, el estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) fue un estudio aleatorizado doble ciego que incluyó 9270 pacientes con insuficiencia renal crónica y que evaluó el uso de la combinación de ezetimibe 10 mg y simvastatina 20 mg comparado con placebo. Se observó una reducción de riesgo relativo del 17% (IC95% 10%-26%) en eventos cardiovasculares con una diferencia de cLDL entre grupos de 33 mg/dL (caída porcentual 32%) con un seguimiento medio de 4,9 años. El tratamiento con ezetimibe y simvastatina redujo un 28% los accidentes cerebrovasculares isquémicos y 27% los procedimientos de revascularización coronaria con una tendencia a una menor incidencia de infarto no fatal (78).

El estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) incluyó 18.144 pacientes hasta los 10 días posteriores de haber sufrido un síndrome coronario agudo, que fueron aleatorizados a recibir 40 mg de simvastatina/placebo o 40 mg de simvastatina combinada con 10 mg de ezetimibe (18). Luego de un seguimiento de 7 años se obtuvo una diferencia en el cLDL de 15,8 mg/dL entre grupos (69,5 en el grupo simvastatina/placebo y 53,7 mg/dL en el grupo simvastatina/ezetimibe). Se informó una reducción significativa del punto final primario del 6,6% ( $p = 0,016$ ) y reducción de riesgo relativo del 10% ( $p = 0,003$ ) en el punto final combinado compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. En el IMPROVE-IT se observó que la reducción proporcional de eventos cardiovasculares se ajustaba a la línea de regresión del metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*, por lo que se asume que los resultados deberían ser similares en pacientes con niveles más elevados de cLDL (49).

Los estudios SHARP e IMPROVE-IT demostraron la seguridad del ezetimibe pero sin constatar incremento en la tasa de eventos adversos musculares, hepáticos, litiasis vesicular, mortalidad de causa no cardiovascular y cáncer con respecto al placebo. Un subanálisis del estudio IMPROVE-IT evaluó el perfil de seguridad de la

combinación ezetimibe con 40 mg de simvastatina en 9 eventos preespecificados. La tasa de eventos adversos fue similar en los subgrupos analizados e independiente de la intensidad en la reducción del cLDL, incluso en los 971 pacientes que lograron niveles por debajo de 30 mg/dL (79).

Por la baja incidencia de efectos adversos y el impacto hipolipemiente asociado a estatinas, consideramos que el ezetimibe debería incluirse en todos los pacientes que sean potenciales candidatos a la indicación de inhibidores de la PCSK9.

**e) Costo-efectividad y definición de umbrales de utilización**

La costo-efectividad de los iPCSK9 es un tema de debate actual, con posturas desencontradas (80-82). Una evaluación de este tipo en nuestro medio aún no es posible, ya que la comercialización de estos fármacos no se ha iniciado.

Dado el costo que tienen en otros países, su utilización apropiada en nuestro medio no puede mantenerse ajena a este problema. Con esta visión, definir qué población de pacientes será más favorecida por los iPCSK9 es nuevamente un desafío. En tal sentido, en un metaanálisis de Robinson y cols., se observó que existe una reducción sensible del número necesario para tratar (NNT), en relación con los niveles de cLDL que presentan los pacientes antes de sumar un nuevo fármaco a su tratamiento (83). Sobre la base de esta información podría considerarse que los pacientes con mayores niveles de cLDL y mayor riesgo global serán los más beneficiados. Conclusiones parecidas han sido propuestas por otras sociedades científicas, donde el análisis de la costo-efectividad de estas drogas es un determinante del umbral de cLDL para la indicación (84). El grupo de trabajo decidió adoptar una estrategia semejante, concentrando la utilización de este recurso farmacológico en los pacientes de mayor riesgo, con un nivel mayor de cLDL. En la Tabla 3 se presentan las poblaciones de riesgo con el umbral propuesto para el agregado de un iPCSK9.

**Recomendaciones para la utilización**

A continuación se proponen las recomendaciones de utilización para los iPCSK9. Están dirigidas a los grupos de pacientes de alto riesgo: a) pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta (infarto agudo de miocardio [IAM], revascularización miocárdica, accidente cardiovascular [ACV] previo o enfermedad vascular periférica sintomática); b) portadores de hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe); c) portadores de hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) (Gráfico 1). Es importante resaltar que debe considerarse el manejo conjunto con profesionales experimentados en trastornos lipídicos para los casos de HF.

Recomendaciones:

1. Utilice una dosis adecuada de estatina para reducir el nivel de cLDL hasta lograr el nivel objetivo. Indicación clase I, nivel de evidencia A.

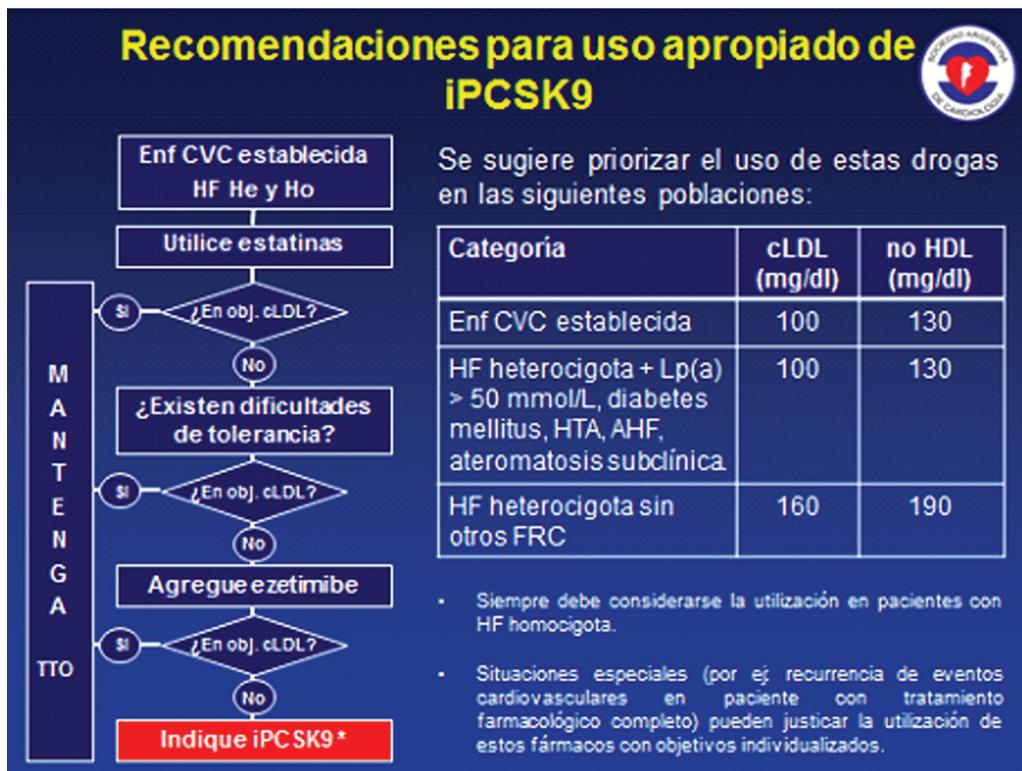


Fig. 1. Algoritmo de utilización de los iPCSK9

2. Aumente la dosis de estatina hasta el máximo tolerado por el paciente. Priorice el uso de estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día, rosuvastatina 20-40 mg/día). Indicación clase I, nivel de evidencia A.
3. ¿Existe intolerancia?
  - a) Prueba de suspensión y reexposición, para determinar relación causal con la administración de la estatina (evitar o manejar con máximo cuidado en cuadros de rabdomiólisis o miopatía severa). Utilice puntajes de valoración de síntomas musculares para definir la relación causal con la medicación concomitante. Indicación clase I, nivel de evidencia C.
  - b) Verifique la presencia de factores predisponentes: hipotiroidismo, déficit de vitamina D, polifarmacia, interacción farmacológica, etc. Indicación clase I, nivel de evidencia C.
  - c) Pruebe una segunda estatina. Considere estatinas de menor vida media (simvastatina, fluvastatina, pravastatina). Indicación clase I, nivel de evidencia C.
  - d) Solo en casos excepcionales puede indicarse la utilización de estatinas en regímenes no convencionales (p. ej., días alternos), entendiéndose que la evidencia científica sustenta el uso diario de estos fármacos. Indicación clase IIB, nivel de evidencia C.
4. Asocie ezetimibe 10 mg/día, si no se alcanza la meta terapéutica. Indicación clase I, nivel de evidencia A.
5. Considere la evaluación conjunta con profesionales habituados al manejo de dislipidemias. Indicación clase I, nivel de evidencia C.
6. Ante la persistencia de niveles elevados de cLDL considere el agregado de iPCSK9. Indicación clase I, nivel de evidencia A.
 

Se sugiere priorizar el uso de estos fármacos en las siguientes poblaciones:

  - Portador de enfermedad cardiovascular manifiesta con cLDL > 100 mg/dL, o no cHDL > 130 mg/dL.
  - HF heterocigota asociada a cualquiera de las siguientes:
    - a) Lp(a) > 50 mmol/L,
    - b) diabetes mellitus,
    - c) hipertensión arterial,
    - d) antecedentes heredofamiliares
    - e) ateromatosis subclínica,
 Cuando el cLDL sea > 100 mg/dL, o no HDL > 130.
  - HF heterocigota sin otros Factores de riesgo cardiovascular (FRC) con cLDL > 160 mg/dL.
  - Siempre debe considerarse la utilización en pacientes con HF homocigota (excepto rLDL nulo -/-, si se dispone de estudios genéticos).
  - Algunas situaciones especiales (p. ej., recurrencia de eventos cardiovasculares en paciente con tratamiento farmacológico completo) pueden justificar la utilización de estos fármacos con objetivos individualizados.

## 8. CONCLUSIONES

Los iPCSK9 constituyen un nuevo grupo de hipolipemiantes con impacto en la reducción del cLDL y eventos cardiovasculares. Su seguridad y eficacia han sido demostradas en ensayos clínicos que avalan su utilización, aunque la evidencia a largo plazo aún es escasa. Los estudios para publicar en los próximos años seguirán dándonos información acerca de estas cuestiones. Dada la expectativa sobre nuevas publicaciones que pueden influir sobre las conclusiones de este documento de posición, estas recomendaciones propuestas se revisarán en un tiempo prudencial, para ajustar los umbrales de utilización y reevaluar los grupos de riesgo/beneficio de estas drogas.

Esperamos que el presente documento sea una herramienta útil en la toma de decisión para nuestros pacientes y que ayude a contextualizar el uso clínico de estos nuevos fármacos en nuestro medio.

### Conflictos de interés

Dr. Mario Boskis	No refiere.
Dr. Pablo Corral	Raffo, Gador, Boehringer, Abbott, Teva, Sanofi, Amgen, Genzyme.
Dr. Alejandro Di Cío	No refiere.
Dr. Mariano Giorgi	Novartis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Merck Serono, Danone.
Dr. Gustavo Giunta	Raffo, Craveri.
Dr. Ricardo Iglesias	Raffo, Sanofi aventis, Amgen.
Dr. Augusto Lavalle Cobo	No refiere.
Dr. Martín Lobo	No refiere.
Dr. Alfredo Lozada	Raffo, Aegerion, Gador, Sanofi.
Dra. María Pía Marturano	No refiere.
Dr. Walter Masson	Sanofi aventis, Raffo, Pfizer.
Dr. Roberto Peidro	No refiere.
Dr. Daniel Siniawski	Merck, Raffo, Sanofi aventis.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. <http://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/08/reglamento-para-el-desarrollo-de-guias-clinicas.pdf>. (acceso 01/09/2017).
2. Camejo G, López A, Vegas H, Paoli H. The participation of aortic proteins in the formation of complexes between low density lipoproteins and intima-media extracts. *Atherosclerosis* 1975; 21:77-91.
3. Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulthe LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417:750-4.
4. Tabas I, Williams KJ, Bore'n J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007; 116:1832-44.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34:3478-90.
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, 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.
7. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-506.
8. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey 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; 370:1829-39.
9. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2631-9.
10. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL receptor gene decreases the risk of coronary artery disease: a Mendelian Randomisation Study. *PLoS One* 2008; 3:e2986.
11. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 39-50.
12. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, 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; 376:1670-81.
13. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388:2532-61.
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 1-14.
15. Lerman J, Zylbersztejn H, Krauss J, Szejfman, Sanchez R, Mele E y cols. Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84 (Suplemento 2).
16. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:485-94.
17. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, BaireyMerz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adult. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1-S45.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2387-97.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.
20. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316:1289-97.
21. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase I (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:928-33.
22. Abifadel M, Rabès J-P, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009; 30:520-9.
23. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:154-6.
24. Steinberg D, Witztum JL. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:9546-7.
25. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2015; 163:40-51.
26. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: A network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37:536-45.
27. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:2373-84.
28. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377:633-43.
29. 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; 168:682-9.
30. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376:1527-39.

31. Ridker PM, Tardif JC, Amarencu P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, et al. SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrugantibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017; 376:1517-26.
32. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 Jun; 5(3 Suppl):S46-51.
33. NICE Guideline in Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Act 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>. Acceso 25/10/17.
34. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36):2425-37.
35. Corral P, López GI, Cristaldi A, Tusedo J, Cacciagu L, Berg G, et al. High prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Argentina: results of the first Detection Program. *Atherosclerosis* 2016; 252:e-50.
36. Narverud I, Retterstol K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis* 2014; 235:299-309.
37. Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Br Med J* 1991; 303:893-6.
38. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2578-89.
39. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstol K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J* 2016; 37:1398-405.
40. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004; 4:59-65.
41. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization; 1999.
42. Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014; 233:219-23.
43. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Sáenz P, Muñiz O, et al. Spanish Familial Hypercholesterolaemia Group. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* 2008; 200:315-21.
44. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171:309-25.
45. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJ, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003; 107:1473-8.
46. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844-53.
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 hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015; 36:2996-3003.
48. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:331-40.
49. CTT Collaboration. 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; 376:1670-81.
50. Rey RH, Giunta G, Lorenzatti A, Manente D, Masson Juárez W, Scheirer L, et al. Actualización del consenso de prevención cardiovascular. Dislipidemias. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84(Supl.2):6-9.
51. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81.
52. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378:1231-43.
53. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr; 23(6):636-48.
54. Rosende A, Caniggia C, Cosuscelli J, Mirada M, Comtesse D, Charask A, et al. Approach on the Use of Statins in a Sample of Doctors from Argentina. The COFEMA Study. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84:534-40.
55. Giugliano RP Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients with versus without Diabetes: the IMPROVE-IT Trial. Presented at the European Society of Cardiology Congress, 30 August 2015, London, England Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/ezetimibe-reduces-cardiovascular-events-in-diabetics-with-recent-acute-coronary-syndrome>. (Accessed 10 August 2016).
56. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al; IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37:3576-84.
57. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, et al. A Polypill Strategy to Improve Adherence Results From the FOCUS Project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2071-82.
58. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489-99.
59. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500-9.
60. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, Heidenreich PA, Morris PB, Nasir K, et al. Estimation of Eligibility for PCSK9 Inhibitors and Associated Costs Based on the FOURIER Trial: Insights from the Department of Veterans Affairs. *Circulation*. published online May 2, 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028503>

61. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, 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.
62. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. 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.
63. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. The National Lipid Association's muscle safety expert panel an assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8(3 Suppl): S58-71.
64. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, 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.
65. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, 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.
66. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10:739-47.
67. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med* 2013; 158:526-34.
68. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166:597-603.
69. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Moriarty P, Lip GY, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Efficacy and Safety of Alternate-Day Versus Daily Dosing of Statins: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31:419-31.
70. Sehayek E. Genetic regulation of cholesterol absorption and plasma plant sterol levels: commonalities and differences. *J Lipid Res* 2003; 44:2030-8.
71. Davis HR Jr, Tershakovec AM, Tomassini JE, Musliner T. Intestinal sterol transporters and cholesterol absorption inhibition. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22:467-78.
72. Davis HR Jr, Lowe RS, Neff DR. Effects of ezetimibe on atherosclerosis in preclinical models. *Atherosclerosis* 2011; 215:266-78.
73. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012; 223:251-61.
74. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005; 4:16.
75. Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, et al. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015; 240:482-9.
76. Farnier M, Averno M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe[simvastatin 10]20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009; 63:547-59.
77. Reckless JP, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe[simvastatin 10]40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract* 2008; 62:539-54.
78. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92.
79. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 547-55.
80. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol* 2017. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3655.
81. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017. doi: 10.1093/ehjcvp/pxx010.
82. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, Lindgren P, Gandra SR, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. *Clin Ther* 2017; 39:771-786.e3.
83. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to Add Nonstatin Therapy. A Quantitative Approach. *JACC* 2016; 68:2413-21.
84. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarencio P, Belch JJJ, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017; 1-13.