

# El año 2015 en cardiología: prevención

M. John Chapman<sup>1,2</sup>, Stefan Blankenberg<sup>3</sup>, Ulf Landmesser<sup>4,5</sup>

Traducido y publicado con autorización.

European Heart Journal 2016;37:510-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv721



## Preámbulo

Resulta fundamental mejorar la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV), ya que la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía coronaria (ECC) sigue constituyendo la causa más común de muerte a nivel mundial, entrañando costos socioeconómicos inestimables. En el año 2015 se dieron enormes avances en la prevención de ECV en varios frentes. Los avances incluyen: (i) reducción de los eventos en pacientes de alto riesgo en la práctica general, gracias a la introducción de una estrategia integral para atenuar los factores de riesgo modificables, que abarcan el estilo de vida y los hábitos dietéticos; (ii) el estudio de imagenología híbrida que permite detectar aterosclerosis subclínica, con potencial mejora de la predicción de riesgo/tratamiento; (iii) la demostración clínica de que la ruptura de la placa culpable se observó solo en 50-77% de los pacientes con síndromes coronarios agudos; (iv) el surgimiento de las tecnologías 'ómicas' para identificar nuevos biofactores causales; (v) la validación en ensayos clínicos de la eficacia de los anticuerpos monoclonales dirigidos a la proproteína de la subilisina convertasa / kexina tipo 9 (PCSK9) para redu-

cir de forma importante los niveles de colesterol del tipo lipoproteína de baja densidad (LDL-C) en todo el espectro de pacientes con alto riesgo de ECV prematura, con hallazgos preliminares muy sugestivos de la reducción de los eventos cardiovasculares; (vi) reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en los pacientes diabéticos en el ensayo EMPA-REG OUTCOME con un agente hipoglicemiante, la empagliflozina, un inhibidor selectivo del co-transportador-2 sodio-glucosa (SGLAT-2); (vii) nuevas estrategias farmacoterapéuticas para un mejor control de la hipertensión surgen de los ensayos clínicos PATHWAY-2 y PATHWAY-3 que involucran el agregado de espirolactona en casos de hipertensión resistente y amiloride más hidroclorotiazida en pacientes hipertensos que necesitan diuréticos respectivamente; y finalmente (viii) una reducción de la mortalidad asociada con una presión arterial meta más baja de 120 mmHg en pacientes con alto riesgo cardiovascular en el ensayo SPRINT. Considerados en conjunto, estos avances auguran un buen futuro para el control de la dislipemia, hiperglicemia e hipertensión, y con ellos, una reducción progresiva

1. Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica (INSERM), Investigación sobre Dislipidemia y Aterosclerosis, Hospital de la Universidad Pitié-Salpêtrière, París FR-75651, Francia.

2. Universidad Pierre y Marie Curie, París, Francia.

3. Clínica de Cardiología, Centro Universitario del Corazón, Hamburgo, Centro Alemán para la Investigación Cardiovascular (DZHK), Hamburgo, Alemania.

4. Departamento de Cardiología, Charite Universitätsmedizin Berlin (CBF), Berlín, Alemania.

5. Centro Alemán para Investigación Cardiovascular (DZHK), Instituto de Salud de Berlín (BIH), Berlín, Alemania.

Recibido el 4 de noviembre de 2015; revisado el 17 de noviembre de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015

Las opiniones expresadas en este artículo no son necesariamente las de los editores del European Heart Journal o de la Sociedad Europea de Cardiología. Correspondencia: John Chapman. Correo electrónico: john.chapman@upmc.fr

Publicado en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. El Autor 2016. Por permisos por favor comunicarse con el correo electrónico: journals.permissions@oup.com.

de la enfermedad vascular aterosclerótica y eventos cardiovasculares asociados en pacientes de alto riesgo.

### Introducción

La prevención de ECV representa un enorme desafío para los profesionales de la salud a escala mundial. En efecto, según la base de datos de la Organización Mundial de la Salud en 2015 para la región Europea, y calculando las tasas de mortalidad normalizadas para la edad con la nueva población europea estándar, la ECV sigue siendo la causa más común de muerte entre los europeos, siendo responsable del 40% en hombres y 49% en mujeres, equivalente a >4 millones de muertes por año<sup>(1)</sup>. Mientras que la mortalidad debida a ECC y accidente cerebrovascular ha disminuido en términos generales en toda Europa en la última década, la ECC sigue representando la causa más común de muerte<sup>(1)</sup>. Es importante destacar que los datos poblacionales de morbilidad revelan que las tasas de hospitalización por enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular han aumentado; cuando se las considera en conjunto con las tasas siempre en aumento de intervenciones cardiovasculares, el mayor uso de medicaciones, y el aumento de las necesidades de rehabilitación por discapacidades, estos costos socioeconómicos abrumadores presentan una carga muy importante a los sistemas sanitarios en toda Europa<sup>(1)</sup>.

¿Cómo podemos encarar este desafío aparentemente imposible? Claramente el estilo de vida y la dieta representan nuestra primera línea de acción, tal como se recomienda en las guías recientes<sup>(2,3)</sup>, y la identificación y tratamiento tempranos de los factores de riesgo modificables son de vital importancia. Ciertamente, Avanzini y colaboradores<sup>(4)</sup> recientemente demostraron que con la aplicación de una estrategia preventiva personalizada e integral en >12.000 sujetos de alto riesgo en la práctica general pero con un control de factores de riesgo basal subóptimo, se logró una mejora gradual y significativa del perfil de riesgo cardiovascular global en un período de 5 años. Es así que la mejora del perfil de riesgo en el primer año (interviniendo sobre la inactividad física, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y dieta no saludable) se acompañaron de manera independiente y significativa con tasas más bajas de eventos cardiovasculares en los años ulteriores. Estos hallazgos son totalmente congruentes con las nuevas observaciones del estudio poblacional prospectivo EPIC-Norfolk, en el que incluso una pequeña mejora de los factores de riesgo modificables se acompañó de una reducción sustancial

de los eventos cardiovasculares<sup>(5)</sup>. Estos importantes hallazgos indican no sólo que es factible encarar un enfoque integrado para el control de los factores de riesgo modificables, sino que además, eso se puede lograr en la práctica general. Finalmente, las tecnologías imagenológicas para la detección de aterosclerosis subclínica pueden ser invaluableles al agregar valor a las estrategias de diagnóstico, estratificación de riesgo, e inicio temprano de la prevención (ver abajo).

El año 2015 ha sido un año con una cosecha excepcional, gracias a los importantes avances en nuestro conocimiento de la fisiopatología que constituye la base de los síndromes coronarios agudos (SCA), y de la epidemiología, diagnóstico y pronóstico de la ECV, reflejando así los esfuerzos concertados en nuestra búsqueda para evitar el flagelo mundial de la enfermedad vascular aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas. Dichos avances han ido en paralelo con el exitoso y rápido desarrollo de terapéuticas altamente eficaces e innovadoras para reducir marcadamente los niveles circulantes de LDL-C. De hecho, en el estudio de referencia INTERHEART de factores de riesgo para el primer infarto de miocardio en 52 países a nivel mundial, predominaba el colesterol aterogénico transportado como LDL, siendo responsable de la mayor parte del riesgo atribuible a las poblaciones<sup>(6)</sup>. En este contexto, es especialmente relevante que los hallazgos genéticos recientes, que involucran las estrategias de aleatorización mendeliana que integran exposición a riesgos durante toda la vida y por lo tanto acumulados, han consolidado la base de evidencia en cuanto al papel causal del LDL en la fisiopatología de la aterosclerosis y ECV (tabla 1)<sup>(7-9)</sup>. Además, el ensayo IMPROVE-IT<sup>(10)</sup> ha demostrado ahora que hay un mecanismo de disminución de LDL diferente del de las estatinas que se traduce en un beneficio clínico. En este ensayo (que involucró 18.144 pacientes internados por un SCA en el correr de 7 años), la inhibición de la absorción de colesterol intestinal mediada por ezetimibe logró una reducción mayor de LDL-C en pacientes tratados con estatinas, y se tradujo en una mejora moderada de los resultados cardiovasculares, a saber, una disminución de la tasa de eventos vasculares mayores de 7,2%. Los niveles basales de LDL-C fueron bajos (1,8 mmol/L o 70 mg/dl), con una reducción adicional de 24% al agregar ezetimibe a la simvastatina; en este contexto, el hecho que el beneficio cardiovascular sea proporcional al grado de reducción de LDL-C es de relevancia crítica<sup>(11)</sup>. No se modificó la mortalidad cardiovascular, un hallazgo que puede ser debido a diferentes factores, y particularmente subraya la necesidad de obtener datos de segui-

miento a largo plazo sobre el beneficio clínico después del ensayo. Ciertamente, es cada vez más evidente que tales seguimientos revelan beneficios heredados de la disminución del LDL con estatinas más allá del período activo de intervención en los ensayos aleatorizados controlados con placebo, normalmente con disminución en las tasas de mortalidad cardiovascular<sup>(12)</sup>.

Claramente, está apareciendo un nuevo paradigma en el que las terapias que reducen el LDL pueden alterar la evolución fisiopatológica de la enfermedad vascular aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas, posiblemente induciendo una estabilización de las lesiones, regresión de las lesiones, o ambos.

En esta selección condensada de los avances en la prevención de la ECV del último año, se destacan tres áreas clave. En primer lugar, la evolución desde el énfasis en la ruptura de la placa coronaria vulnerable a la erosión de la placa coronaria en el contexto de SCA, con relevancia en enfocar la búsqueda de las placas “vulnerables”<sup>(13)</sup>. Segundo, la aparición de metodologías moleculares avanzadas para la identificación de biomarcadores con potencial alto valor predictivo<sup>(14)</sup>. Tercero, el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos a PCSK9 para lograr una reducción marcada de los niveles de LDL-C, basado en la genética molecular de rasgos familiares para dismetabolismo del colesterol asociado a una aterosclerosis prematura<sup>(15)</sup>. Es importante destacar que los avances en las tres áreas son muy promisorios para lograr un impacto positivo en las pautas de cuidados para pacientes con alto riesgo de ECV.

### Imagenología de la placa y predicción del riesgo cardiovascular

Un estudio imagenológico híbrido desarrollado recientemente para evaluar la extensión sistémica de la enfermedad aterosclerótica en la carótida, aorta abdominal, iliofemoral y arterias coronarias en una población de edad mediana (estudio PESA, Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) reveló aterosclerosis subclínica en 63% de los participantes (71% hombres, 48% mujeres), involucrando tanto aquellos de bajo como alto riesgo<sup>(16)</sup>. Con un enfoque similar, el estudio Biolmage (A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population) evaluó el valor predictivo de la carga de placa carotídea (examinada por ultrasonografía 3D) y la calcificación arterial coronaria para la evaluación del riesgo cardiovascular en una población de ~6.000 adultos asintomáticos sometidos a imagenología vascular multimodal de ambas arte-

**Tabla 1.** Evidencia que el LDL es causal en la fisiopatología de la enfermedad vascular aterosclerótica y los eventos cardiovasculares

- Epidemiología de los factores de riesgo para infarto de miocardio
- Hipercolesterolemia familiar
- ECAs con estatinas y ezetimibe (inhibición de la absorción intestinal de colesterol)
- Genética molecular
  - Estudios de aleatorización mendelianos
  - Mutaciones y variantes de pérdida de función de PCSK9
  - Mutaciones con ganancia de función de PCSK9
- Retención arterial de lipoproteínas e implicación directa de LDL en acumulación de lípidos en las placas
- Reducción mediada por estatinas en los niveles circulantes de LDL-C con disminución concomitante de lípidos en la placa y aumento del contenido de matriz extracelular, lo que favorece la estabilización de la placa
- Regresión de la placa (reducción del volumen del ateroma) gracias a las estatinas

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

rias coronarias y carótidas. Ambos métodos imagenológicos sugirieron que la detección de una mayor carga de placa se acompañaba de eventos cardiovasculares adversos; además, ambos métodos imagenológicos mejoraron la predicción de riesgo cardiovascular en un grado similar<sup>(17)</sup>.

### Novedades en la patobiología de la placa coronaria y en los mecanismos que llevan a la progresión hacia un síndrome coronario agudo

En los últimos años, la ruptura de la placa aterosclerótica coronaria y ulterior formación de trombo han sido considerados en gran medida como el mecanismo que provoca el SCA. Ulteriormente, se utilizaron estudios imagenológicos para poner en evidencia la “placa vulnerable”. Los estudios imagenológicos intracoronarios de alta resolución que utilizan tomografía de coherencia óptica (OCT) han revelado actualmente que una proporción importante de SCA son provocados por erosión de la placa coronaria (en un capuchón fibroso intacto) y la ulterior formación de trombo intracoronario, además de los que clásicamente resultan de la ruptura de una placa coronaria de un fibroateroma vulnerable con capuchón delgado rico en lípidos<sup>(14)</sup>. Ciertamente,

Libby y Pasterkamp<sup>(13)</sup> han destacado esta consideración en una editorial titulada “Réquiem para la placa vulnerable”, en el que analizan diferentes patobiologías de placas que llevan a SCA. Además, Niccoli y colaboradores<sup>(18)</sup> describen que el SCA provocado por la erosión de la placa coronaria puede tener un mejor pronóstico que los debidos a ruptura de la placa coronaria, ya que dichos eventos parecen resultar de trombos tardíos, sugestivo de estímulos trombóticos menos intensos, dando así tiempo a que se disuelva el trombo por fibrinólisis espontánea. Finalmente, un metaanálisis de estudios recientes con OCT sugirió que la prevalencia media de la ruptura de la placa causante y el fibroateroma de capuchón delgado era casi 50% en los diferentes subgrupos clínicos de pacientes; es importante destacar que dichos eventos fueron más prominentes en el infarto miocárdico con elevación ST (70%-77%)<sup>(19)</sup>.

### **Metodologías innovadoras para la identificación de nuevos biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular**

Si bien los modelos actuales permiten el uso de ecuaciones de riesgo cada vez más precisas en la población general, sigue siendo un desafío predecir los eventos cardiovasculares fatales a nivel individual. Cada vez es más necesario contar con una estratificación de riesgo más precisa, idealmente basada en los factores causales, y una personalización tanto de la valoración de los factores de riesgo como del tratamiento. Se han empleado una serie de estrategias para buscar biomarcadores novedosos de ECV. Las técnicas no sesgadas, incluyendo la genómica, proteómica y metabolómica, todas utilizan el enfoque de los grandes datos para el descubrimiento de nuevos biomarcadores, pero hasta la fecha no han logrado cumplir con su promesa inicial, no estableciendo ningún nuevo biomarcador clínicamente útil en el cuidado cardiaco. Recientemente se analizó un score de riesgo genético en cohortes clínicas y datos de ensayos clínicos aleatorizados con estatinas, que puede identificar individuos con mayor riesgo de eventos de ECC, tanto incidentes como recurrentes. Los individuos con carga más alta de este riesgo genético fueron los que obtuvieron mayores beneficios clínicos relativos y absolutos de la terapia con estatinas<sup>(20)</sup>.

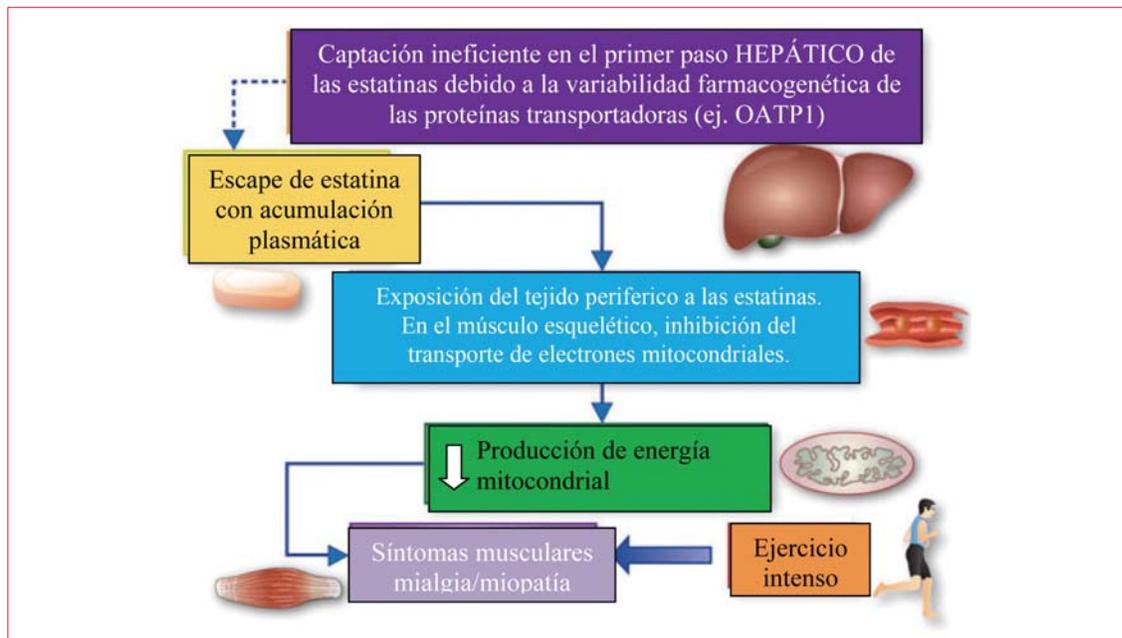
Una estrategia alternativa es concentrarse en proteínas conocidas que reflejan vías de mediación, para asegurar una mayor probabilidad de asociación con ECV, un enfoque que ahora se puede implementar a escala masiva utilizando las nuevas técnicas de inmunoensayo multiplex que permite

conservar el volumen de las muestras. Este enfoque arrojó resultados promisorios en individuos analizados con disglucemia<sup>(21)</sup>. Además, se considera que los ARN no codificantes, que incluyen micro ARNs, serían un potencial biomarcador, lo que podría respaldar el diagnóstico y pronóstico en diferentes afecciones cardiovasculares<sup>(22)</sup>. Independientemente de los enfoques en los que se utilizan grandes datos, podría ser atractivo contar con una valoración de un biomarcador único plasmático para mejorar los modelos de predicción de riesgo. Las técnicas sensibles para valorar las concentraciones bajas de troponina I podrían abrir el camino para mejorar la predicción del riesgo en la población general, utilizando un biomarcador cardioespecífico<sup>(22,23)</sup>. Ciertamente, en el estudio Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation in Type 2 Diabetes, la concentración de troponina T cardíaca de alta sensibilidad fue un predictor independiente de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular en pacientes que tenían diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica estable<sup>(24)</sup>. Sin embargo, es preciso desarrollar más estrategias para identificar biofactores causales en fluidos biológicos, células circulantes y tejidos, y es en este marco que resultan de buen augurio las tecnologías emergentes “ómicas” —metabolómica, lipidómica, proteómica, transcriptómica y ARNmómica—<sup>(14)</sup>.

### **Prevención de la enfermedad vascular aterosclerótica y de los eventos cardiovasculares en la dislipidemia**

#### **Intolerancia a las estatinas**

Tal como recomiendan las actuales guías europeas, las estatinas constituyen la terapia de primera línea en el manejo habitual de los pacientes dislipémicos con alto y muy alto riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria<sup>(23)</sup>. Mientras el metaanálisis del grupo “Cholesterol Treatment Trialists” (CTT) que analiza el uso de estatinas en ensayos controlados aleatorizados apoya claramente su eficacia clínica<sup>(11)</sup>, el perfil de los efectos adversos asociados con su uso se ha ido aclarando progresivamente para revelar no sólo que los síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE) predominan en los estudios observacionales, registros y en la práctica clínica (rango de prevalencia 7%-29%), sino que también que son la causa principal de la interrupción del tratamiento<sup>(25)</sup>. A esos efectos, el Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) presentó recientemente una guía clínica en forma de un diagrama de flujo para el manejo de pacientes con SMAE, y reconoció que la producción



**Figura 1.** Los síntomas musculares asociados con las estatinas son los efectos adversos predominantes entre los sujetos dislipémicos que interrumpen el tratamiento con estatinas. La evidencia disponible sugiere que la base fisiopatológica para los síntomas musculares asociados a las estatinas surge de una ineficiente captación de las estatinas por parte del hígado, es decir, un escape de estatinas, frecuentemente como resultado de una variación determinada genéticamente en la estructura de las proteínas del transportador de aniones orgánico, tales como el polipéptido 1 de transporte de aniones orgánicos codificados por el gen *SLCO1B1*. Por lo tanto, las formas variantes de la proteína pueden presentar una baja afinidad de unión para las estatinas. Bajo estas condiciones, la captación hepática de primer paso de las estatinas es incompleta, llevando a niveles elevados de estatinas en la circulación, con un tiempo de residencia prolongado. Con dosis altas de estatinas, su acumulación en el plasma se correlaciona con una mala respuesta de reducción de la lipoproteína de baja densidad-colesterol y una tendencia clara hacia un aumento de la frecuencia de los síntomas musculares asociados a las estatinas y a miopatía<sup>(25)</sup>. Como consecuencia, los tejidos periféricos como el músculo esquelético quedan expuestos a altas concentraciones de estatinas, con el potencial de aumentar la captación; hay varios mecanismos que parecen contribuir a la reducción de la producción de ATP inducida por estatinas y la función mitocondrial en las células musculares<sup>(25)</sup>. La alta demanda de producción de energía en el músculo, como ocurre en el ejercicio intenso, puede potenciar los síntomas musculares asociados a las estatinas.

de energía mitocondrial atenuada en el músculo esquelético jugaba un papel central en la fisiopatología de este síndrome; es de destacar que la captación ineficiente de las estatinas en el primer paso hepático puede ser la base del SMAE (figura 1)<sup>(25)</sup>. Es también importante destacar que el SMAE es un hecho central de la “intolerancia a las estatinas”, que también incluye eventos adversos a nivel del hígado, riñón, tejidos periféricos, y potencialmente sistema nervioso central, pero cuya frecuencia es marcadamente menor que la del SMAE<sup>(25)</sup>.

#### Variabilidad interindividual de la respuesta a la terapia con estatinas

La variabilidad interindividual en respuesta al tratamiento con estatinas había recibido poca atención hasta hace poco, cuando se divulgaron los resultados de un metaanálisis de la farmacogenética de los estudios de asociación de todo el genoma provenientes de ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales, que identifi-

caban la intervención de dos nuevos locus genéticos, *SORT1/CELSR2/PSRC1* y *SLCO1B1*, además de los de *APOE* y *LPA*, en la variación de la respuesta de LDL-C<sup>(26)</sup>. Estos hallazgos cobran importancia cuando se considera que una proporción importante de pacientes con ECC incidente responden menos a la terapia con estatinas, muestran mínimas reducciones de LDL-C, y lo más importante, muestran mayor progresión del ateroma comparado con quienes sí responden<sup>(27)</sup>. Bajo dichas circunstancias, se hace fundamental hacer un seguimiento de los niveles de LDL-C luego de iniciar las estatinas para garantizar que se logran los objetivos.

#### Hipercolesterolemia familiar

Es alarmante constatar que según la experiencia holandesa, la proporción de pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) que alcanzan los niveles meta de LDL-C con el tratamiento con estatinas apenas llega al 20%; dichos pacientes se caracterizan por presentar vasculopatía aterosclerótica pre-

matura y acelerada y ECC<sup>(28,29)</sup>. Es posible que esta situación sea debida a varias razones, algunas de las cuales surgen de los niveles basales de LDL-C sumamente elevados que se encuentran frecuentemente en estos pacientes. Por lo tanto, en la HF se suele usar la dosis máxima tolerada de una estatina, potencialmente en combinación con ezetimibe, en una asociación sinérgica<sup>(7,28-30)</sup>. Sin embargo, pese a las terapias disponibles actualmente, la HF en sus formas tanto homocigota como heterocigota es en gran medida subdiagnosticada y subtratada, como enfatiza el panel de consenso de HF de EAS<sup>(28,29)</sup>. Ciertamente, como consecuencia de la reciente revelación de los estudios genéticos poblacionales que indican que la HF es la condición metabólica hereditaria más común, con una frecuencia poblacional que cercana a 1:200 personas, se ha hecho un llamado a la acción, con la creación de registros de pacientes y grupos de apoyo de los pacientes con HF<sup>(28,31)</sup>. El subdiagnóstico de HF es especialmente importante en los niños y adolescentes, como enfatizaron recientemente Wiegman y colaboradores<sup>(31)</sup>. La evidencia en los niños con HF tratados con estatinas indica no sólo que la intervención con hipolipemiantes podría iniciarse de manera segura ya a los 8 años de edad, sino también que cuando se tratan precozmente, estos niños pueden tener una expectativa de vida normal<sup>(31)</sup>.

### Necesidad de innovación terapéutica: inhibición de PCSK9

De lo arriba descrito, resulta evidente que se siguen necesitando urgentemente terapias innovadoras para la reducción de lípidos, de ser posible siempre sobre la base de un tratamiento con estatinas, para lograr hacer realidad el excepcional cuerpo de evidencia sobre la reducción de los eventos cardiovasculares vinculados al descenso de LDL-C, para así ayudar a muchos pacientes dislipidémicos en alto riesgo. Entre estos se incluyen los que presentan HF, los pacientes en prevención secundaria y aquellos que no toleran las estatinas; otras poblaciones pueden incluir individuos con diabetes, enfermedad renal crónica (ERC) y con hipercolesterolemia no familiar<sup>(15)</sup>. Es en este contexto que se destaca la importancia de la reciente aprobación en EE.UU. y Europa de dos anticuerpos monoclonales humanizados contra PCSK9: alirocumab y evolocumab. Se encuentra en curso el desarrollo de un tercero, el bococizumab, que es parcialmente humanizado<sup>32</sup>. Todos son bien tolerados y tienen un perfil de seguridad satisfactorio<sup>(15,33-35)</sup>. Como se ejemplificara con alirocumab, estos anticuerpos actúan *in vivo* primariamente acelerando la tasa catabólica fraccional de LDL<sup>(36)</sup>. Un enfoque alternativo a la reduc-

ción de las concentraciones plasmáticas de PCSK9 consiste en la inhibición directa de su producción hepática. Un medicamento novedoso de interferencia con el ARN, el ALN-PCSSc (administrado como formulación subcutánea), ha demostrado la factibilidad de esta modalidad en estudios fase 1, dando lugar a una reducción dosis-dependiente de los niveles circulantes de PCSK9 de hasta  $\approx 80\%$ , y una reducción media de LDL-C de 40% durante períodos de 1 mes o más, con seguridad y tolerabilidad favorables<sup>(37)</sup>.

### Anticuerpos monoclonales contra PCSK9

La década requerida para el desarrollo de anticuerpos monoclonales para inhibir el PCSK9 ha sido impulsada por la idea genética y mecanicista sobre el papel de esta proteína en la regulación de la disponibilidad de los receptores de superficie de LDL principalmente en el hígado, su relación con la regulación de los niveles circulantes de LDL-C, y en última instancia con la morbimortalidad cardiovascular<sup>(38)</sup>. La remoción casi completa del PCSK9 plasmático gracias a su unión con anticuerpos lleva a una reducción altamente eficaz de LDL-C en el rango de 40%-70%, en función de la dosis, en todos los fenotipos de pacientes dislipémicos en monoterapia o recibiendo estatinas, con captación de complejos de LDL y anticuerpos por parte de las células del sistema retículo endotelial; la duración de la acción de estos anticuerpos depende de la dosis, tanto en el caso de alirocumab como evolocumab; ambos anticuerpos tienen farmacocinética (única dosis) y farmacodinamia parecidas<sup>(15,33,38)</sup>. Además, la reducción de LDL mediada por anti-PCSK9 tiene un efecto aditivo al de las estatinas y ezetimibe<sup>(15,33,38)</sup>. Es importante destacar que la eficacia de estos anticuerpos es independiente de la clase específica de mutación del receptor LDL (receptor negativo, defectuoso, no clasificado, o no se detecta mutación) en casos de HF heterocigoto<sup>(39)</sup>; este efecto atestigua el hecho que la acción de PCSK9 *in vivo* habitualmente produce una degradación prematura de una proporción importante de los receptores de LDL, una vía que se neutraliza fundamentalmente por el tratamiento con anticuerpos PCSK9<sup>(15)</sup>.

En el "Año en Cardiología 2014", De Backer y col. hicieron una revisión muy completa de los datos de los ensayos controlados aleatorizados fase III con alirocumab y evolocumab<sup>(40)</sup>; en nuevas revisiones se actualizan los ensayos clínicos 2015<sup>(15,38)</sup>. Recientemente, los ensayos ODYSSEY FH I y FH II (HF heterocigota) incluyeron la opción de, cuando no se lograba la meta de LDL-C con la dosis de inicio (75 mg cada 2 semanas) aumentar la dosis de anticuerpos a 150 mg cada 2 semanas. De esta manera, alre-

dedor de 59%-68% de los pacientes alcanzaban una meta de LDL-C de  $<1,8$  mmol/L (70 mg/dl) <sup>(41)</sup>. El 3,4% de los pacientes tratados con anticuerpos debieron suspender el tratamiento por la aparición de efectos adversos, versus el 6,1% de quienes recibieron placebo; mientras que se comunicaron reacciones en el lugar de inyección para 12,4% en HF I y 11,4% en HF II (contra 11,0% y 7,4%, respectivamente en grupo placebo), mostrando una tolerabilidad satisfactoria. Es importante que en términos generales estos hallazgos coinciden con los comunicados en los individuos con HF, heterocigotos, que se tratan con evolocumab en el ensayo RUTHERFORD-2, pese a tratarse de un esquema posológico claramente diferente del arriba descrito para alirocumab<sup>(39)</sup>; además, recientemente se han informado más datos novedosos sobre la HF homocigota en los ensayos TAUSSIG y TESLA (revisados de manera integral por Chapman y colaboradores<sup>(15)</sup>).

### **Seguridad de la inhibición de PCSK9: vitamina E, hormonas gonadales, función cognitiva, LDL-C muy bajo, y unión anti-droga o anticuerpos neutralizantes**

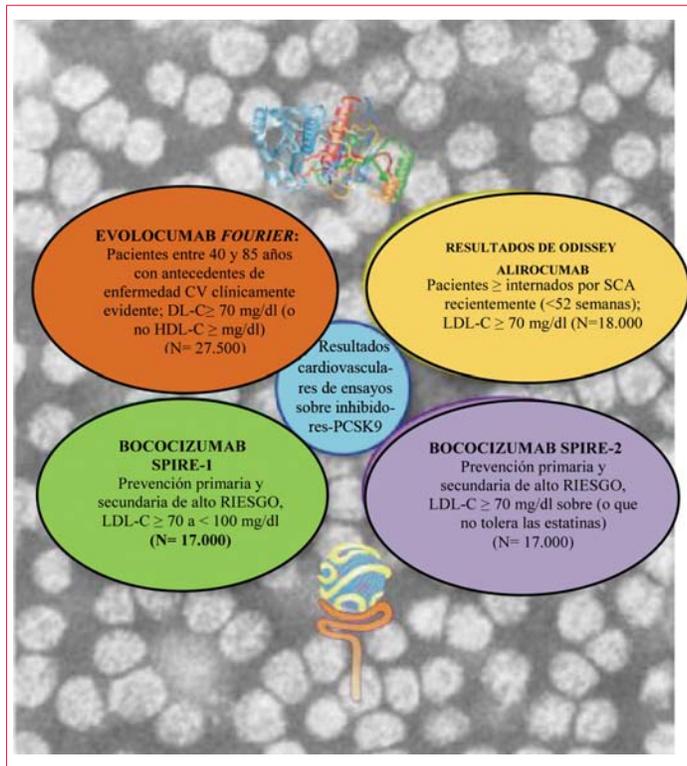
Como el metabolismo del LDL-C está íntimamente vinculado al transporte de las vitaminas lipofílicas y la esteroidogénesis, era fundamental brindar datos de seguridad en cuanto al posible impacto de estas novedosas terapias sobre los niveles de vitamina E y hormonas esteroideas<sup>(42)</sup>. Es así que en el estudio DESCARTES, un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo, se observó que el evolocumab, sumado a estatinas, no afectó los niveles hormonales gonadales luego de 52 semanas de tratamiento, mientras que los cambios en la vitamina E fueron paralelos a los de las lipoproteínas; los niveles de la vitamina E eritrocitaria no se vieron alterados<sup>(42)</sup>. De igual manera, los niveles de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y la relación cortisol/ACTH no cambiaron, aun cuando los niveles de LDL-C fueron muy bajos ( $<0,88$  mol/l o 15 mg/dl).

Dado que la terapia prolongada con estatinas se acompaña de diabetes de reciente instalación, particularmente en individuos con características de prediabetes y síndrome metabólico<sup>(43)</sup>, es fundamental excluir efectos potenciales de la inhibición de PCSK9 sobre la homeostasis de la glucosa. Los hallazgos recientes del ensayo OSLER, estudiando sujetos con alteración de la glicemia en ayunas, síndrome metabólico y diabetes tipo 2, demuestra convincentemente que la inhibición de PCSK9 (con evolocumab) no incidió sobre la glicemia en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)<sup>(44)</sup>. Los datos recientes con alirocumab igualmente in-

dican la falta de cualquier señal adversa sobre el control glicémico<sup>(45,46)</sup>.

Los médicos frecuentemente expresan de forma persistente dos inquietudes con respecto al descenso marcado de las concentraciones circulantes de LDL-C: en primer lugar, los niveles bajos de LDL-C pueden plantear una serie de problemas de seguridad; en segundo lugar, a raíz de las preocupaciones planteadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA), los niveles bajos de LDL-C resultantes del tratamiento con estatinas puede llevar a un deterioro de la función cognitiva. Es importante destacar que los pacientes que lograron niveles muy bajos de LDL-C recibiendo estatinas mostraron un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores<sup>(47)</sup>. Además, datos recientes del ensayo OSLER documentan la ausencia de cualquier señal de seguridad como una función de los niveles de LDL-C bajo tratamiento hasta de 0,65 mmol/l (25 mg/dl)<sup>(38)</sup>. De manera similar, el estudio ODYSSEY LONG TERM no mostró aumento en la incidencia de efectos adversos en pacientes que lograban niveles muy bajos de LDL-C ( $<0,65$  mmol/l o 25 mg/dl)<sup>(48)</sup>. Además, no se detectaron señales significativas con respecto a la función cognitiva hasta la fecha en los programas de ensayos clínicos ODYSSEY o PROFICIO<sup>(34,35)</sup>. Además, nuevos hallazgos de un estudio de aleatorización mendeliana que no apoyan la existencia de un vínculo causal entre los niveles bajos de LDL-C ( $<1,5$  mmol/l) y demencia, enfermedad de Parkinson, o epilepsia<sup>(49)</sup>. Pese a estos hallazgos, en el ensayo EBBINGHAUS -un subestudio del ensayo FOURIER- examinará el efecto sobre la función cognitiva de niveles bajos de LDL-C inducidos por el evolocumab, utilizando valoraciones objetivas<sup>(50)</sup>. Finalmente, los hallazgos combinados de los programas de ensayos clínicos ODYSSEY y PROFICIO han revelado hasta la fecha una muy baja incidencia de unión anti-droga o anticuerpos neutralizantes, que involucran a 0,1%-7,3% de los pacientes (corregido por placebo). La presencia de dichos anticuerpos habitualmente es pasajera<sup>(34,45,41)</sup>. Será esencial obtener los datos de seguimiento a largo plazo para evaluar plenamente esta pregunta clave, que puede también ser pertinente para instancias en las que pueda surgir una consideración para que los pacientes cambien de anticuerpos.

Se debe ser cauteloso cuando se considera la naturaleza de los “niveles muy bajos de LDL-C”. Habitualmente, dichos niveles se calculan sobre la base de la ecuación de Friedewald, y por lo tanto incluyen el contenido de colesterol presente en la lipoproteína (a) [Lp(a)], sobreestimando entonces el verdadero nivel de LDL-C. Sin embargo, en sujetos con ni-



**Figura 2.** Resumen esquemático de los ensayos cardiovasculares en curso para los tres anticuerpos monoclonales para la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; sobre un fondo de partículas LDL humanas visualizadas mediante microscopía electrónica con tinción negativa (derechos de autor: M.J.C.). La sección superior de la figura muestra una imagen bidimensional de la proteína PCSK9, mientras que la sección inferior muestra una imagen de una partícula de LDL unida al dominio de unión del receptor de LDL. En términos generales, en estos ensayos internacionales multicéntricos se incluirán alrededor de 70.000 pacientes dislipémicos de alto riesgo. Los objetivos primarios de estos ensayos que se espera se informen en el curso de 2016-17 son los siguientes: FOURIER: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, accidente cerebrovascular o revascularización coronaria, lo que ocurra primero<sup>(56)</sup>; ODYSSEY OUTCOMES: muerte por cardiopatía coronaria, todo infarto miocárdico no fatal, accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal, angina inestable que requiera hospitalización<sup>(57)</sup>; SPIRE 1 y SPIRE-2: evento cardiovascular mayor, objetivo compuesto que incluye muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por angina inestable que necesite revascularización urgente<sup>(54,55)</sup>. SCA, síndrome coronario agudo; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; HDL-C, colesterol lipoproteína de alta densidad; LDL-C, colesterol lipoproteína de baja densidad.

veles elevados de Lp(a) y “LDL muy bajo”, el LDL puede estar efectivamente ausente del plasma, y por lo tanto la lectura podría corresponder a Lp(a) colesterol; aun no se han determinado las implicancias clínicas de este hecho<sup>(51)</sup>. Bajo estas condiciones, el aislamiento de LDL con ultracentrífuga da una lectura exacta.

### Resultados de ensayos cardiovasculares

Es alentador que los análisis exploratorios de ODYSSEY LONG TERM (alirocumab, n=2.341) y

OSLER (evolocumab, n=4.465) indiquen una disminución en los resultados cardiovasculares de 50%-55% en periodos de tratamiento de hasta 78 semanas<sup>(44,48,52)</sup>. Además, un metaanálisis reciente de 24 ensayos de terapia con anticuerpos PCSK9 en el que participaron >10.000 pacientes, destacó una reducción de 55% de la mortalidad por todas las causas ( $p < 0,015$ ), con disminuciones similares en la mortalidad cardiovascular y el infarto de miocardio<sup>(53)</sup>. En conjunto, el programa que incluye los ensayos clínicos SPIRE para bococizumab<sup>(54,55)</sup>, el FOURIER (pacientes con antecedentes de ECV y un alto riesgo de eventos recurrentes)<sup>(56)</sup> y ODYSSEY OUTCOMES (pacientes recientemente hospitalizados para SCA)<sup>(57)</sup> involucran >70 000 pacientes dislipémicos de alto riesgo (figura 2). Si bien se prevé que los hallazgos confirmen las observaciones preliminares arriba analizadas, será esencial contar con una evaluación de la eficacia y tolerabilidad a largo plazo, y de la relación costo/beneficio de la inhibición de PCSK9. No deberíamos olvidar, sin embargo, que la trayectoria de la ECV con el tiempo no se limita a un único evento cardiovascular, y que el reducir el nivel de LDL-C otorga beneficios acumulados a largo plazo en las arterias, modificando la trayectoria fisiopatológica de la enfermedad vascular aterosclerótica<sup>(12)</sup>. Por lo tanto, una evaluación crítica de estos agentes debería integrar sus beneficios para la salud acumulados a largo plazo, tanto para el individuo como potencialmente para los sistemas sanitarios. Según esto, en la tabla 2 resumimos las perspectivas futuras para la inhibición de PCSK9.

### Más allá de la meta de LDL-C: lipoproteínas ricas en triglicéridos y lipoproteína (a)

Además del LDL-C, en virtud del marcado aumento del número de receptores de LDL, la inhibición de PCSK9 puede impactar sobre otros componentes del perfil lipídico aterogénico, incluyendo lipoproteínas ricas en triglicéridos y remanentes (TGRL); dicha acción puede igualmente modular niveles tanto de lipoproteína de alta densidad (HDL) como apolipoproteína (apo) AI por vía de mecanismos de remodelación intravascular. Tal como se ejemplificara con los primeros resultados del estudio OSLER, los niveles de TGRL aterogénicos están significativamente reducidos cuando se inhibe PCSK9, mientras que los de HDL/apoAI pueden aumentar<sup>(44)</sup>; se han hecho hallazgos similares en todos los estudios fase III de ODYSSEY<sup>(34)</sup>. Interesa especialmente obtener más información sobre estas acciones como función del perfil lipídico basal, ya que no podemos excluir la posibilidad de que puedan aumentar el beneficio clínico que se obtiene de reducir solo el LDL-C.

Llama la atención la falta de efecto terapéutico de las estatinas sobre un potente factor de riesgo lipídico aterotrombogénico, Lp(a), especialmente porque actualmente hay mucha evidencia que sugiere que se trata de un factor de riesgo causal independiente, genéticamente determinado para ECV prematura<sup>(58,59)</sup>. Además, los estudios de aleatorización mendeliana le atribuyen un papel clave a Lp(a) en la valvulopatía aórtica calcificada, una observación apoyada por las nuevas perspectivas mecanicistas íntimamente vinculadas a su contenido de fosfolípidos oxidados<sup>(60,61)</sup>. El hallazgo de que la inhibición de PCSK9 reduce los niveles circulantes de Lp(a) en hasta 35%<sup>(62,63)</sup> y que este efecto puede explicarse por lo menos parcialmente en la disponibilidad suprafisiológica de receptores de LDL para su catabolismo, representa un avance mecanicista importante<sup>(64)</sup>. Los estudios en curso sobre los resultados cardiovasculares para los inhibidores de PCSK9 pueden revelar si una reducción de Lp(a) contribuye a una reducción general de eventos. Por último, sin embargo, la respuesta a esta pregunta puede requerir un ensayo que involucre la inhibición “*anti-sense*”<sup>\*</sup> de la producción hepática de apo(a) en pacientes con alto riesgo cardiovascular que presenten niveles elevados de Lp(a); un escenario así ha ingresado en el terreno de las posibilidades con el nuevo desarrollo de ISIS-APO(a) Rx, gracias al cual se puede reducir las concentraciones de Lp(a) en hasta 80%, dependiendo de la dosis<sup>(65)</sup>.

\* “*anti-sense*”: antisentido: cadena de ADN que contiene la misma cadena de nucleótidos que el ARN mensajero

### Necesidades clínicas no satisfechas en la dislipemia: el horizonte terapéutico

Hasta la fecha, no se ha logrado satisfacer las necesidades clínicas de la hipertrigliceridemia moderada, por lo que son un objetivo central de nuestro radar terapéutico. En especial, interesa la dislipemia mixta altamente aterogénica que involucra niveles elevados de TGRL y un nivel subnormal de HDL-C, lo que constituye un perfil típico de la resistencia a la insulina<sup>(66,67)</sup>. La genética molecular claramente ha identificado la mayoría de dichos estados dislipídicos como poligénicos, sobre los cuales se superponen las influencias ambientales<sup>(66,68)</sup>. Sin embargo, a la luz de las nuevas perspectivas genéticas que indican que una mutación con pérdida de función de apoCIII lleva a una caída concomitante de los niveles de TGRL y del riesgo cardiovascular, la novedosa acción selectiva del gen apoCIII mediante inhibición “*anti-sense*” aporta un considerable optimismo a este campo<sup>(69)</sup>. Ciertamente, utilizando un protocolo de inyección semanal en los estudios fase II<sup>(69)</sup>

**Tabla 2.** Inhibición de PCSK9: perspectivas futuras

Resultados cardiovasculares de los ensayos fase III
Impacto sobre la enfermedad vascular aterosclerótica (ensayo de imagenología de Glasgow)
Impacto de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, remanentes y reducción de lipoproteína (a) y aumento de HDL/ apolipoproteína AI, sobre la progresión de la enfermedad y la reducción de los eventos cardiovasculares
Datos de seguridad a largo plazo, de la vida real, de la vigilancia post comercialización, incluyendo la seguridad de los niveles muy bajos de LDL-C, y posible frecuencia de anticuerpos neutralizantes o de unión anti-fármaco
Evaluación de la seguridad y eficacia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota con alto riesgo (ensayo HAUSER-RCT)
Evaluación de la eficacia en otras poblaciones de pacientes en alto riesgo, para incluir mujeres post menopáusicas, enfermedad renal crónica, diabetes tipo 1 y tipo 2, enfermedad arterial periférica y enfermedades autoinmunes
Uso de terapia de anticuerpos PCSK9 para amplificar y prolongar la reducción de LDL-C mediada por aferesis de LDL prolongada en pacientes con hipercolesterolemia familiar, con afectación severa, con la posibilidad de reducir la frecuencia de las sesiones de tratamiento de aferesis
Evaluación de costo-efectividad a largo plazo como una función del seguimiento de los pacientes a largo plazo en sistemas sanitarios individuales
HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; LDL-C: LDL Colesterol

se obtuvieron reducciones dependientes de la dosis que alcanzan ≈80% en pacientes hipertriglicéridémicos (triglicéridos basales —4,0-22,6 mmol/l o 350-2.000 mg/dl). No se identificaron problemas de seguridad.

Los pacientes con ERC tienen un alto riesgo cardiovascular<sup>3</sup>; los hallazgos preliminares sugieren que la inhibición de PCSK9 es tan eficaz para reducir LDL-C en aquellos con ERC moderada como en los que tienen una ERC leve o que no presentan ERC, y no hay evidencias que sugieran problemas de seguridad<sup>(70)</sup>.

### Prevención cardiovascular en los pacientes diabéticos

Luego de numerosos ensayos cardiovasculares realizados en los últimos años en pacientes con diabetes que sugieren que no hay reducción del riesgo a corto y mediano plazo con los agentes anti-hiperglicemiantes, el ensayo EMPA-REG OUTCOME co-

municó una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y global utilizando un inhibidor de SGLAT-2, empaglifozina en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular<sup>(71)</sup>. Estas observaciones tendrán un impacto importante en el manejo futuro de la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

### Perspectivas novedosas para un mejor control de la hipertensión

El estudio PATHWAY-2 ha sugerido que la espironolactona es una droga particularmente efectiva para asociar en el tratamiento de la hipertensión resistente<sup>(72)</sup>. Los resultados del estudio PATHWAY-3 avalan el uso en primera línea de amiloride más hidroclorotiazida en pacientes hipertensos que necesitan tratamiento con un diurético<sup>(73)</sup>. El estudio DENERHTN examinó 106 pacientes con hipertensión resistente bien definida y sugirió que la denervación renal más un tratamiento antihipertensivo escalonado normalizado (SSAHT, por su sigla en inglés) disminuía la presión arterial ambulatoria más que el SSAHT solo a los 6 meses<sup>(74)</sup>, despertando esperanzas en cuanto a que la denervación renal pudiera disminuir la presión arterial en pacientes bien seleccionados.

Es importante destacar que el estudio SPRINT<sup>(75)</sup> demostró que entre los pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares, pero sin diabetes, plantearse como meta una presión sistólica de <120 mmHg, comparado con <140 mmHg, arrojaría tasas más bajas de eventos cardiovasculares mayores fatales y no fatales y muerte por cualquier causa, si bien se observaron tasas significativamente más altas de algunos eventos adversos en el grupo de tratamiento intensivo. Este ensayo fue más grande que el estudio anterior ACCORD, donde se observó una tendencia hacia una menor frecuencia de eventos cardiovasculares al reducir la presión arterial más agresivamente.

### Resumen y conclusión

En el año 2015 se han visto grandes avances en el control de la dislipemia, la hiperglicemia y la hipertensión. Estos factores de riesgo ejercen su efecto nocivo a lo largo de todo el proceso aterogénico. Sin embargo, la dislipidemia puede ser un objetivo específico cuando se busca atenuar la progresión de las placas avanzadas. Es en este contexto que la marcada eficacia de la inhibición de PCSK9 para reducir los niveles de LDL-C por debajo del valor crítico de 1,8-2,1 mmol/l (70-80 mg/dl) requerido para detener la progresión de la

enfermedad en la mayoría de los pacientes, puede tener un interés terapéutico importante<sup>(76,77)</sup>. Ciertamente, con una reducción rápida de LDL-C a niveles muy bajos después de algún evento cardiovascular, ¿se podría lograr un agotamiento rápido de los lípidos y mejorar el contenido de la matriz fibrosa en las placas difusas del árbol arterial y con ello una estabilización irreversible —o por lo menos prolongada— de las placas con la ulterior reducción de los eventos cardiovasculares?

¿Podría una rápida atenuación de la dislipidemia por parte de los inhibidores de PCSK9 atenuar la erosión endotelial sobre placas complejas, disminuyendo indirectamente las complicaciones trombóticas? Estas preguntas plantean un reto para la cardiología, obligándonos a determinar las estrategias farmacoterapéuticas más eficaces para la prevención de la ECV. Finalmente, los primeros grandes datos de resultados cardiovasculares de la inhibición de SGLAT-2 tendrán un impacto importante sobre el futuro del tratamiento de la diabetes; y en la hipertensión, los estudios PATHWAY y SPRINT han brindado perspectivas valiosas en cuanto a la optimización del tratamiento.

### Contribuciones de los autores

M.J.C., S.B., y U.L. obtuvieron los datos, redactaron el manuscrito, e hicieron la revisión crítica del manuscrito en su contenido intelectual clave.

### Reconocimiento

Los autores están en deuda con Jane Stock por su asistencia con la documentación de la literatura.

**Conflictos de interés:** M.J.C. ha recibido fondos de investigación de CSL, Kowa, MSD, Pfizer y Randox Laboratories, y honorarios por participación en la Oficina de Oradores y Juntas Asesoras de Amgen, AstraZeneca, Kowa, Merck, Pfizer, Sanofi-Regeneron, y Unilever. U.L. ha recibido honorarios por conferencias o juntas asesoras o fondos de investigación de Roche, Sanofi, Amgen, MSD, Pfizer, Servier, Menarini, Astra, St Jude, Orbis&Neich, y Terumo. S.B. no declara ningún conflicto de interés. S.B. ha recibido fondos de investigación de Abbott, Abbott Diagnostics, Bayer, Boehringer Ingelheim, SIEMENS y Thermo Fisher. Ha recibido honorarios por conferencias de Abbott, Abbott Diagnostics, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Pfizer, Roche, SIEMENS Diagnostics, SIEMENS, Thermo Fisher y como miembro de las Juntas Asesoras y consultas para Boehringer Ingelheim, Bayer, Novartis, Roche y Thermo Fisher.

## Bibliografía

1. **Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M.** Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-705.
2. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33: 1635-701.
3. **Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.** ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
4. **Avanzini F, Marzona I, Baviera M, Barlera 5, Milani V, Caimi V, et al; Risk and Prevention Study Collaborative Group.** Improving cardiovascular prevention in general practice: Results of a comprehensive preventive strategy in subjects at high risk. *Eur J Prey Cardiol* 2015; pii: 2047487315613664. [Epub ahead of print].
5. **Lachman S, Peters RJ, Lenges MA, Mulligan AA, Luben RN, Wareham NJ, et al.** Ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular events in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prey Cardiol* 2015; pii: 2047487315602015. [Epub ahead of print].
6. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu 5, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
7. **Catapano AL, Ference BA.** IMPROVE-IT and genetics reaffirm the causal role of LDL in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015;241:498-501.
8. **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. *Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.
9. **Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD.** Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.
10. **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;372:2387-2397.
11. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 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.
12. **Packard CJ, Ford I.** Long term follow-up of lipid-lowering trials. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:572-9.
13. **Libby P, Pasterkamp G.** Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur Heart J* 2015;36: 2984-7.
14. **Hoefer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, Back M, Badimon L, Bochaton-Piallat ML, et al; ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology.** Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J* 2015; 36:2635-42.
15. **Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN.** PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26:511-20.
16. **Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al.** Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015;131:2104-13.
17. **Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al.** Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biomag study. *Am Coll Cardiol* 2015;65:1065-74.
18. **Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, Gramegna M, Refaat H, Scalone G, et al.** Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2015;36:1377-84.
19. **Iannaccone M, Quadri G, Taha S, D'Ascenzo F, Montefusco A, Omede' P, et al.** Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; doi: 10.1093/ehjci/jev283.
20. **Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al.** Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385: 2264-71.

21. **Gerstein HC, Pare G, McQueen MJ, Haanel H, Lee SF, Pogue J, et al; ORIGIN Trial Investigators.** Identifying novel biomarkers for cardiovascular events or death in people with dysglycemia. *Circulation* 2015;132: 2297-304.
22. **Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al; MORGAM Investigators.** High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J* 2014;35:271-81.
23. **Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenberg S.** High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Orclulation* 2015;131:1851-60.
24. **Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group.** Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:610-20.
25. **Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy.-European Athero-sclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Man-agement. *Eur HeartJ* 2015;36:1012-22.
26. **Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X Warren HR, et al.** Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide as-sociation studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Comm* 2014;5:5068.
27. **Kataoka Y, St John J, Wolski K, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, et al.** Atheroma progression in hyporesponders to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:990-5.
28. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Familial hypercholesterolaemia is under-diagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Athero-sclerosis Society. *Eur HeartJ* 2013; 34:3478-90.
29. **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 Hypercholesterol-aemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
30. **Fazio S.** The role of PCSK9 in intestinal lipoprotein metabolism: synergism of statin and ezetimibe. *Atherosclerosis Suppl* 2015;17C:23-6.
31. **Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gain-ing decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36: 2425-37.
32. **Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Rowchalk D, et al.** Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;115:1212-21.
33. **Dadu RT, Ballantyne CM.** Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563-75.
34. **Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.** The Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. 9 June 2015. Briefing document BLA 125559. Praluent (alirocumab) injection. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449867> (3 November 2015).
35. **Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.** The Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. June 10, 2015. Briefing document. Repatha (evolocumab) injection. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM450072.pdf> (3 November 2015).
36. **Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, Thomas T, Holleran S, Ramakrishnan S, et al.** Effects of a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, alirocumab, on lipid and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *Gradation* 2015;132:A18390 (abstract).
37. **Fitzgerald K, Kallend D, White S, Borodovsky A, Sutherland J, Bettencourt B, et al.** A phase 1, randomized, placebo-controlled, single ascending and multiple dose study of subcutaneously administered ALN-PCSSC in subjects with elevated low density lipoprotein cholesterol. *Eur HeartJ* 2015;36(Abtract supplement):309.
38. **Shimada YJ, Cannon C.** PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur HeartJ* 2015;36:2415-24.
39. **Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al; RUTHERFORD-2 Investiga-**

- tors. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-340.
40. **De Backer G, Kastelein JJ, Landmesser U.** The year in cardiology 2014: prevention. *Eur Heart J* 2015;36:214-8.
41. **Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al.** ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
42. **Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, et al.** Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels: results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study. *Circ Res* 2015;117:731-41.
43. **Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M.** Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015; 58:1109-17.
44. **Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators.** Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
45. **Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Muller-Wieland D, Henry RR, et al.** Alirocumab effect on glycemic measures in patients without diabetes at baseline. *Circulation* 2015;132:A16863 (abstract).
46. **Ginsberg HN, Farnier M, Robinson JG, Cannon CP, Sattar N, Baccara-Dinet MT, et al.** Efficacy and safety of alirocumab: pooled analyses of 1048 individuals with diabetes mellitus from five placebo-controlled Phase 3 studies of at least 52 weeks duration. *Circulation* 2015;132:A17070 (abstract).
47. **Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenaault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, et al.** Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
48. **Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators.** Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372: 1489-99.
49. **Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A.** Low PCSK9 and LDL cholesterol and risk of dementia, Parkinson's disease, and epilepsy—a Mendelian randomization study. *Circulation* 2015;132:A19109 (abstract).
50. **EBBINGHAUS: Evaluating PCSK9 Binding antibody Influence on cognitive Health in High cardiovascular Risk Subjects.** ClinicalTrials.gov Identifier NCT02207634. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634> (3 November 2015).
51. **Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S.** 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:169-178.
52. **Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, et al; OSLER Investigators.** Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129:234-43.
53. **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 Intern Med* 2015;163:40-51.
54. **SPIRE-1: The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615;RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01975376. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975376> (3 November 2015).
55. **SPIRE-2: The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615; RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01975389. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389> (3 November 2015).
56. **FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01764633. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633> (3 November 2015).
57. **ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727).** ClinicalTrials.gov Identifier NCT01663402. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402> (3 November 2015).
58. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren 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.

59. **Tsimikas S, Hall JL.** Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardio-vascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies.] *Am Coll Cardiol* 2012;60:716-21.
60. **Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bosse Y, Dumesnil JG, et al.** Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis.] *Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-1246.
61. **Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, Boulanger MC, Dahou A, Lepine JL, et al.** Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation* 2015;132: 677-90.
62. **Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al.** Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1278-88.
63. **Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, et al.** Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;114:711-5.
64. **Romagnuolo R, Scipione C, Boffa MB, Marcovina SM, Seidah NG, Koschinsky ML.** Lipoprotein(a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor.] *Biol Chem* 2015;290: 11649-62.
65. **Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al.** Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2010;386:1472-83.
66. **Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 655-66.
67. **Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
68. **Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D.** Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease.] *Am Coll Cardiol* 2014;64: 2525-40.
69. **Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al.** Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2015;373:438-47.
70. **Toth PP, Cannon CP, Kastelein JJ, Colhoun HM, Koren A, Louie MJ, et al.** Alirocumab LDL-C-lowering efficacy in patients with moderate CKD. *Circulation* 2015;132:A17086 (abstract).
71. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
72. **Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group.** Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, cross-over trial. *Lancet* 2015; doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
73. **Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al; British Hypertension Society's Prevention; Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group.** Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15) 00377-0.
74. **Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Mange M, Bobrie G, Delsart P, et al; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Investigators.** Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957-65.
75. **The SPRINT Research Group.** A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].
76. **Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al.** Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365: 2078-87.
77. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al; ASTEROID Investigators.** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.