



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# PCSK9 inhibition: a new alternative to reduce cholesterol and prevent atherosclerotic cardiovascular disease

## Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa

Gabriela Alexandra Solano Peña<sup>1</sup>  , Gabriela Fernanda Acurio Armas<sup>2</sup>  , Gabriela Alejandra Díaz Teran<sup>3</sup>  , Susana Patricia Palacios Serrano<sup>4</sup>  , Andrea Carolina Cobo Reyes<sup>5</sup>  , Daniel Albino Pullas Taboada<sup>2,4</sup>  , Gissel Katherine Carvajal Chango<sup>4</sup>  

<sup>1</sup>Solca Núcleo Tungurahua, Ecuador.

<sup>2</sup>Médico Investigador Independiente, Ecuador.

<sup>3</sup>Hospital General de Latacunga, Ecuador.

<sup>4</sup>Hospital Regional Docente Ambato, Ecuador.

<sup>5</sup>Hospital Básico Salcedo, Ecuador.

**Citar como:** Solano Peña GA, Acurio Armas GF, Díaz Teran GA, Palacios Serrano SP, Cobo Reyes AC, Pullas Taboada DA, Carvajal Chango GK. Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023;3:587. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023587>

Enviado: 25-07-2023

Revisado: 30-09-2023

Aceptado: 12-11-2023

Publicado: 13-11-2023

Editor: Dr. William Castillo-González 

### ABSTRACT

**Introduction:** atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of mortality and morbidity worldwide. One of the key factors in its development is elevated LDL cholesterol. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a molecule that regulates LDL cholesterol levels.

**Objective:** the purpose of this review is to provide a comprehensive analysis of the evidence surrounding PCSK9 inhibition as an effective therapy for reducing cholesterol and preventing atherosclerotic cardiovascular disease.

**Methodology:** a comprehensive literature review was conducted using medical databases, including PubMed, Embase, and Cochrane Library. Search terms included “PCSK9,” “PCSK9 inhibitors,” “cholesterol,” “LDL,” and “atherosclerotic cardiovascular disease.”

**Results:** evidence suggests that PCSK9 inhibitors are effective in reducing LDL cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. Several clinical trials have demonstrated that these drugs can reduce LDL cholesterol by up to 60 % compared to placebo. Additionally, PCSK9 inhibitors appear to have a favorable safety profile and are well-tolerated by most patients. Several studies have also shown that PCSK9 inhibitors can reduce the risk of cardiovascular events in patients with pre-existing atherosclerotic disease.

**Conclusion:** PCSK9 inhibitors represent a promising therapeutic strategy for LDL cholesterol control and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Future studies should focus on determining the long-term effect of these drugs on cardiovascular morbidity and mortality and exploring ways to improve access and affordability to these therapies.

**Keywords:** PCSK9; PCSK9 Inhibitors; LDL Cholesterol; Atherosclerotic Cardiovascular Disease; Antilipid Therapy.

### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Uno de los factores clave en su desarrollo es el colesterol LDL elevado. La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una molécula que regula los niveles de colesterol LDL.

**Objetivo:** el propósito de esta revisión es proporcionar un análisis exhaustivo de la evidencia en torno

a la inhibición de PCSK9 como una terapia efectiva para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

**Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando bases de datos médicas, incluyendo PubMed, Embase y Cochrane Library. Los términos de búsqueda incluyeron “PCSK9”, “inhibidores de PCSK9”, “colesterol”, “LDL” y “enfermedad cardiovascular aterosclerótica”.

**Resultados:** la evidencia sugiere que los inhibidores de PCSK9 son efectivos para reducir los niveles de colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia. Varios ensayos clínicos han demostrado que estos fármacos pueden reducir el colesterol LDL hasta en un 60 % en comparación con el placebo. Además, los inhibidores de PCSK9 parecen tener un perfil de seguridad favorable y son bien tolerados por la mayoría de los pacientes. Varios estudios también han demostrado que los inhibidores de PCSK9 pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica preexistente.

**Conclusión:** los inhibidores de PCSK9 representan una estrategia terapéutica prometedora para el control del colesterol LDL y la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los estudios futuros deben centrarse en determinar el efecto a largo plazo de estos fármacos en la morbilidad cardiovascular y en explorar formas de mejorar el acceso y la asequibilidad a estas terapias.

**Palabras clave:** PCSK9; Inhibidores De PCSK9; Colesterol LDL; Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica; Terapia Antilipídica.

## INTRODUCCIÓN

La prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV) representa una misión imponente para profesionales de la salud globalmente. La ECV se ha erigido como la causa preponderante de decesos y discapacidades; se anticipa que para 2030, los incidentes de ECV globalmente excederán los 23,3 millones, incurriendo en un gasto que sobrepasa el billón de dólares, a menos que se implementen estrategias emergentes. Se requiere una estrategia bifronte que no se limite a la modificación del estilo de vida, sino que asegure una gestión eficiente y sincronizada de los factores de riesgo cardiovascular alterables en personas con alta susceptibilidad. Hay evidencia concluyente que identifica al colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como el factor predominante en la enfermedad vascular aterosclerótica, la etiología fundamental de la mayoría de las expresiones clínicas de la ECV, y consecuentemente, el blanco esencial de intervención.<sup>(1,2)</sup>

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) es una patología crónica y progresiva que afecta las arterias, caracterizada por la acumulación de depósitos de lípidos, especialmente colesterol, en las paredes arteriales. Esta acumulación genera la formación de placas ateroscleróticas que, al aumentar su tamaño, limitan el flujo sanguíneo y favorecen la aparición de eventos cardiovasculares adversos como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.<sup>(3)</sup> Esta condición es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, las cuales son una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las manifestaciones clínicas de la ECA varían y pueden ser asintomáticas en sus etapas iniciales. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes pueden presentar síntomas que van desde la angina de pecho (dolor torácico), hasta eventos más graves como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita.<sup>(4)</sup> Estos síntomas generalmente ocurren cuando la enfermedad está avanzada, lo que resalta la necesidad de su detección y manejo temprano.

La prevalencia de niveles elevados de colesterol y la incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) es un asunto crítico tanto en los Estados Unidos como a nivel global. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estimaron que 102 millones de adultos estadounidenses tienen niveles de colesterol superiores a 200 mg/dL. A nivel global, la Organización Mundial de la Salud<sup>(5)</sup> identificó las ECV como la principal causa de muerte, una afirmación corroborada por la Organización Panamericana de la Salud<sup>(6)</sup> en el contexto de Latinoamérica, donde las ECV representaron el 31 % de todas las muertes en 2017. En el caso específico de Ecuador, la enfermedad cardiovascular es igualmente prevalente, con una tasa de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio de 94 por cada 100,000 habitantes en 2017.<sup>(7)</sup> Estos datos enfatizan la urgencia y la necesidad de intervenciones dirigidas a la reducción del LDL-C y otros factores de riesgo modificables para mitigar la incidencia de ECV, en concordancia con las conclusiones de la Asociación Nacional de Lípidos, que afirmó que el LDL-C y el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (no-HDL-C) continúan siendo los objetivos primordiales en la gestión del riesgo cardiovascular.<sup>(8)</sup>

Las directrices actuales para la gestión de enfermedades cardiovasculares (ECV) resaltan la importancia de mantener los niveles de colesterol dentro de rangos específicos: menos de 200 mg/dL para el colesterol total y menos de 100 mg/dL para el LDL-C. Se ha identificado que el LDL-C elevado contribuye de manera significativa al desarrollo de placas ateroscleróticas en las arterias, lo que, a su vez, incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares como los infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. La correlación entre

la reducción de los niveles de LDL-C y la disminución del riesgo cardiovascular es un aspecto bien documentado y fundamental en el manejo de la ECV. Para diagnosticar y gestionar la ECV, especialmente la enfermedad de la arteria coronaria (ECA), es esencial realizar evaluaciones regulares de los niveles de lípidos en la sangre. Las pruebas de imagen, como la angiografía y la tomografía computarizada, junto con las pruebas de esfuerzo cardíaco, se utilizan de manera extensiva para evaluar la estructura, la función y la integridad del sistema cardiovascular.<sup>(9)</sup>

El tratamiento integral de la ECA no solo se centra en el control y la gestión de los niveles de colesterol sino también en la modificación del estilo de vida y en la gestión de otros factores de riesgo subyacentes, como la hiperlipidemia. En este marco, la inhibición de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) ha emergido como una estrategia terapéutica innovadora. Los inhibidores de PCSK9, como el alirocumab y el evolocumab, han probado ser herramientas valiosas para reducir los niveles de LDL-C, especialmente en pacientes que no logran alcanzar los objetivos terapéuticos con las intervenciones convencionales. Así, la combinación de estrategias diagnósticas avanzadas, intervenciones terapéuticas efectivas y la gestión optimizada de los factores de riesgo, incluida la regulación de los niveles de LDL-C, constituyen pilares cruciales para prevenir, gestionar y tratar la ECV y, en particular, la ECA. En esta etapa, los inhibidores de PCSK9 han mostrado no solo eficacia en la disminución del colesterol LDL, sino que también han evidenciado su efecto en la disminución de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ECA, ofreciendo un enfoque terapéutico novedoso y eficaz para el manejo de esta patología.<sup>(10,11)</sup>

No obstante, a pesar de estos avances, aún se requiere más investigaciones para determinar el impacto a largo plazo de estos fármacos en la morbimortalidad cardiovascular y explorar formas de mejorar el acceso y la asequibilidad a estas terapias. El manejo de la ECA y la hiperlipidemia asociada es un desafío constante en la práctica médica, especialmente dado el alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. La disponibilidad de nuevas terapias, como los inhibidores de PCSK9, representa un avance significativo en este ámbito. Sin embargo, se requiere continuar investigando y evaluando su eficacia y seguridad en distintas poblaciones, así como estrategias para mejorar su accesibilidad y asequibilidad para beneficiar a un mayor número de pacientes. El estudio de la ECA y su manejo es, por lo tanto, un área de investigación de vital importancia, no solo por su relevancia en la salud pública mundial, sino también por su potencial para mejorar la calidad de vida de millones de pacientes. Además, el control eficaz del colesterol LDL a través de estrategias terapéuticas como la inhibición de PCSK9 podría representar un cambio significativo en el enfoque de la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

## MÉTODOS

La metodología empleada en esta revisión bibliográfica sobre la inhibición de la PCSK9 como una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica implicó un análisis sistemático y exhaustivo de la literatura existente. Se realizó una búsqueda avanzada en varias bases de datos médicas reconocidas, como PubMed, Embase, y la Biblioteca Cochrane, utilizando términos de búsqueda específicos como "PCSK9", "inhibidores de PCSK9", "colesterol", "LDL" y "enfermedad cardiovascular aterosclerótica". Se seleccionaron para análisis artículos en inglés y español publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2023. Se incluyeron en la revisión ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que investigaban la eficacia y seguridad de los inhibidores de PCSK9 en la reducción de los niveles de colesterol LDL y en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se excluyeron del estudio los artículos que no eran relevantes para la pregunta de investigación, los que no estaban disponibles en texto completo, y los que no proporcionaban suficientes datos para el análisis.

Una vez identificados los artículos relevantes, se extrajeron los datos, incluyendo detalles del estudio, como el diseño, la población del estudio, los métodos utilizados, los resultados, las conclusiones y las limitaciones. Se evaluó la calidad de los estudios incluidos utilizando herramientas de evaluación de la calidad adecuadas para cada tipo de estudio. Se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos de los estudios incluidos, centrando la atención en la eficacia y la seguridad de los inhibidores de PCSK9, así como en su impacto en los niveles de colesterol LDL y en los eventos cardiovasculares. Se discutieron las implicaciones clínicas de estos hallazgos y se identificaron áreas para la investigación futura. Se mantuvo un enfoque riguroso y sistemático en todo el proceso de revisión para minimizar el sesgo y garantizar la validez y la fiabilidad de los resultados. Este esfuerzo metódico y detallado proporciona una visión clara y actualizada de la literatura existente en torno a los inhibidores de PCSK9, contribuyendo a la comprensión del papel de estos agentes en el manejo del colesterol y la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

## RESULTADOS

### Antecedentes

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) juega un papel crucial en la regulación del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y consecuentemente, en los niveles de colesterol LDL.

PCSK9 es producida principalmente por los hepatocitos y se somete a una escisión autocatalítica en el retículo endoplásmico (RE) que facilita la liberación de PCSK9 madura del RE al aparato de Golgi. Es uno de los 33 genes que son regulados por la familia de factores de transcripción de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP). La actividad del promotor de PCSK9 aumenta cuando hay una disminución del colesterol celular o una inhibición de su síntesis intracelular, resultando en una transcripción incrementada. Otro factor de transcripción involucrado en la regulación de PCSK9 es el factor nuclear 1 $\alpha$  del hepatocito (HNF1 $\alpha$ ). Una vez secretada, PCSK9 se une al dominio de homología del factor de crecimiento epidérmico repetido tipo A (EGFA-like) del receptor de LDL (LDLR) a través de su dominio catalítico. Este fenómeno promueve la degradación de LDLR en lisosomas, en lugar de permitir que se recicle en la superficie celular. Esta actividad de degradación disminuye el número de LDLR en los hepatocitos y, por lo tanto, la captación de partículas de LDL circulantes por el hígado. Por esta razón, las mutaciones de ganancia de función (GOF) genética de PCSK9 se asocian con condiciones de hipercolesterolemia, y su inhibición farmacológica se considera una nueva línea de intervención para prevenir enfermedades cardiovasculares. Se han desarrollado al menos dos estrategias para reducir los niveles plasmáticos de PCSK9 o inhibir su unión al LDLR, es decir, anticuerpos monoclonales y oligonucleótidos antisentido. Sin embargo, una estrategia farmacológica óptima para inhibir PCSK9 podría involucrar la identificación y desarrollo de pequeñas moléculas absorbibles por vía oral con actividad anti-PCSK9.<sup>(12,13,14)</sup>

### Fisiopatología

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es un proceso patológico complejo que se caracteriza por la acumulación de placas ateroscleróticas en las paredes arteriales, lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo y potencialmente a la formación de trombos, resultando en eventos cardiovasculares adversos. El proceso aterosclerótico comienza con la disfunción endotelial, que puede ser desencadenada por varios factores de riesgo, como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y, en particular, el hipercolesterolemia.<sup>(15)</sup> Esta disfunción permite que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se infiltren en la íntima arterial, donde pueden sufrir modificaciones, como la oxidación. Las LDL modificadas son reconocidas por los macrófagos, que las engullen, convirtiéndose en células espumosas. El acumulo de células espumosas conduce a la formación de la estría grasa, la lesión inicial en la aterosclerosis. Posteriormente, la lesión puede progresar a una placa fibrosa a medida que las células del músculo liso migran desde la media hacia la íntima, proliferan y secretan matriz extracelular. Con el tiempo, la placa puede crecer, provocar un estrechamiento de la luz arterial y comprometer el flujo sanguíneo. La placa también puede romperse, lo que provoca la formación de un trombo y el bloqueo completo de la arteria, resultando en un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular si la arteria bloqueada es una arteria coronaria o cerebral, respectivamente.<sup>(16)</sup>

### Inhibición de PCSK9 para reducir el colesterol

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) juega un papel esencial en la homeostasis del colesterol. Su importancia radica en su capacidad para regular la cantidad de colesterol que las células hepáticas pueden eliminar de la circulación, a través de la modulación de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). Comprender cómo funciona la PCSK9 puede ayudar a descifrar las formas de intervenir en la enfermedad cardiovascular, una de las principales causas de mortalidad en el mundo.

Los LDLR en la superficie de las células hepáticas se unen a las partículas de LDL-C circulantes y las internalizan. Dentro de la célula, el LDLR se separa del LDL-C y se recicla a la superficie celular, mientras que el LDL-C es dirigido a los lisosomas, donde se descompone para liberar colesterol. Esta es una vía importante para la eliminación del colesterol del torrente sanguíneo. La PCSK9 es una enzima que se une a los LDLR en la superficie celular, y este complejo PCSK9-LDLR es internalizado en los endosomas. A diferencia del endocitosis de LDLR solo, la unión de PCSK9 impide que LDLR sea reciclado a la superficie celular, dirigiéndolo en cambio a los lisosomas para su degradación. Esta disminución en la cantidad de LDLR en la superficie celular reduce la capacidad de las células hepáticas para eliminar el colesterol de la circulación, lo que resulta en niveles plasmáticos elevados de LDL-C.<sup>(10)</sup>

Dado el papel crucial de la PCSK9 en la regulación de los niveles de colesterol, los científicos han desarrollado inhibidores de PCSK9 como un nuevo enfoque terapéutico para reducir los niveles de LDL-C en la sangre. Los inhibidores de PCSK9, como los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab, se unen a PCSK9 y previenen su interacción con LDLR. Esto permite que más LDLR sea reciclado a la superficie celular, lo que mejora la eliminación de LDL-C de la circulación y, por lo tanto, reduce los niveles plasmáticos de LDL-C. La efectividad de los inhibidores de PCSK9 se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos. Se ha observado que el alirocumab y el evolocumab reducen significativamente los niveles de LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar, una condición genética que resulta en concentraciones extremadamente altas de LDL-C y un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.<sup>(10,17)</sup> Además, se ha demostrado que estos fármacos son efectivos en pacientes que no pueden tolerar las estatinas, el tratamiento estándar para la reducción de LDL-C, debido a efectos secundarios como el dolor muscular.<sup>(18)</sup>

Por lo tanto, la inhibición de PCSK9 representa un avance significativo en la terapéutica del colesterol. Al interrumpir el papel de PCSK9 en la degradación de los LDLR, estos inhibidores permiten que más LDLR se recicle a la superficie celular, aumentando así la eliminación del LDL-C del torrente sanguíneo y reduciendo los niveles plasmáticos de LDL-C. Los inhibidores de PCSK9 no solo se han demostrado eficaces para reducir los niveles de LDL-C, sino que también se han asociado con reducciones en los eventos cardiovasculares mayores, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.<sup>(10)</sup> Estos hallazgos sugieren que la inhibición de PCSK9 puede tener beneficios cardiovasculares más allá de la simple reducción del colesterol. Además, algunos estudios han sugerido que los inhibidores de PCSK9 pueden tener otros beneficios potenciales, como la reducción de la inflamación y la mejora de la función endotelial, aunque estas áreas aún requieren más investigación.<sup>(19)</sup>

A pesar de estos avances prometedores, existen desafíos para la utilización generalizada de los inhibidores de PCSK9. Estos incluyen el costo de estos medicamentos, las preocupaciones sobre los efectos a largo plazo de la inhibición de PCSK9 y la necesidad de administrar estos medicamentos por inyección. Sin embargo, la investigación continúa en el desarrollo de formas más rentables y convenientes de inhibir PCSK9, lo que puede ayudar a superar estos desafíos.<sup>(20)</sup> A medida que la investigación y la comprensión de la PCSK9 y su inhibición continúan evolucionando, también lo hacen las oportunidades para su aplicación clínica. Por ejemplo, la evidencia emergente sugiere que la inhibición de PCSK9 podría tener beneficios en otros campos, como la neurología. Se ha demostrado que el colesterol LDL elevado está asociado con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia, y la inhibición de PCSK9 podría tener potencial en la prevención y el tratamiento de estas condiciones.<sup>(21)</sup>

Además, la inhibición de PCSK9 también podría tener aplicaciones en enfermedades hepáticas como la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), donde se ha observado que la PCSK9 regula la acumulación de lípidos y la inflamación hepática.<sup>(22)</sup> Aunque la inhibición de PCSK9 ha mostrado resultados prometedores en el control del colesterol y la reducción del riesgo cardiovascular, aún queda mucho por descubrir sobre esta proteína y su papel en la fisiología humana. Está claro que la PCSK9 es mucho más que una simple molécula de colesterol, y su inhibición podría tener múltiples efectos beneficiosos. A medida que continuamos explorando el papel de la PCSK9 en la salud y la enfermedad, es probable que descubramos nuevas formas de aprovechar su inhibición para mejorar la salud humana.

### Fármacos que Inhiben la PCSK9

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), en particular los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab, son medicamentos revolucionarios que ofrecen una nueva vía para reducir los niveles de colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa.<sup>(23)</sup>

- Alirocumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la PCSK9, bloqueando su capacidad para interactuar con los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) en la superficie de las células hepáticas.<sup>(24)</sup> Cuando PCSK9 está inhibida por alirocumab, hay más LDLR disponibles para eliminar las partículas de LDL del torrente sanguíneo, lo que resulta en una disminución de los niveles de colesterol LDL. Los ensayos clínicos han demostrado que el alirocumab puede reducir los niveles de LDL-C en aproximadamente un 60 % en comparación con el placebo en pacientes con hipercolesterolemia.<sup>(17)</sup> La dosis recomendada de alirocumab es de 75 mg administrados por inyección subcutánea cada dos semanas, aunque la dosis puede aumentarse a 150 mg si no se alcanzan los objetivos de LDL-C.<sup>(25)</sup>
- Evolocumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la PCSK9, aprobado en Europa y EE.UU. para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar y enfermedad cardiovascular establecida. Su mecanismo de acción es similar al del alirocumab, ya que se une a PCSK9 y evita que se una a LDLR, aumentando así la eliminación de LDL-C de la circulación. Evolocumab ha demostrado ser eficaz para reducir los niveles de LDL-C en un 60-70 % en comparación con el placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Además, el evolocumab ha demostrado ser eficaz en la reducción de los eventos cardiovasculares mayores, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg administrados por inyección subcutánea cada dos semanas o 420 mg una vez al mes. Evolocumab está aprobado para pacientes que toman actualmente una dosis máxima tolerada de estatinas u otros tratamientos hipolipemiantes pero que no consiguen alcanzar los valores objetivo de LDL-C. También está indicado en pacientes que no toleran las estatinas o en los que éstas están contraindicadas.<sup>(10, 26)</sup>
- Bococizumab: Otro anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 que se está probando actualmente en ensayos clínicos.<sup>(27)</sup>

Tabla 1. Farmacocinética y Farmacodinamia	
Alirocumab	Evolocumab
- Tarda de 3 a 7 días en alcanzar la concentración sérica máxima, sin diferencias significativas entre los sitios de inyección (abdomen, brazo superior, muslo).	- Farmacocinética no lineal en dosis inferiores a 140 mg; farmacocinética lineal entre 140 y 420 mg.
- Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan después de 3 a 4 dosis.	- La concentración sérica máxima se alcanza en 3 a 4 días después de una dosis única.
- El volumen de distribución es de 0,04 a 0,05 L/kg después de la administración intravenosa.	- El volumen de distribución es de 3,3 L ± 0,5 L después de una dosis única de 420 mg.
- La vida media es de 17 a 20 días con una dosis de 75 o 150 mg cada dos semanas.	- El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 12 semanas de dosificación, con una vida media de 11 a 17 días.
- Se elimina en dos fases: saturación de los objetivos de PCSK9 a concentraciones más bajas y vías proteolíticas a concentraciones más altas.	- Reducción máxima similar de LDL después de la administración de 140 mg cada dos semanas o 420 mg mensuales.
- La reducción máxima en los niveles de PCSK9 plasmático libre y LDL se observa en 3 y 15 días, respectivamente, después de la administración.	
Efectos adversos y contraindicaciones	
- Contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves.	- Contraindicaciones similares a Alirocumab.
- Los efectos adversos comunes incluyen nasofaringitis, reacciones en el sitio de inyección, influenza, infección del tracto urinario, diarrea, bronquitis, mialgia, espasmos musculares, sinusitis, tos, contusión y dolor musculoesquelético.	- Los efectos adversos comunes incluyen nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda y náuseas.
- Mayor incidencia de eventos adversos cognitivos en pacientes tratados con inhibidores de PCSK9.	- Algunos pacientes informaron trastornos cardiacos, incluyendo palpitaciones, angina de pecho y extrasístoles ventriculares.
	- El desarrollo de anticuerpos contra el fármaco puede interferir potencialmente con la eficacia clínica y aumentar los eventos adversos, aunque esto no se ha informado en los ensayos con inhibidores de PCSK9. <sup>(28)</sup>
Implicaciones para la práctica clínica	
- Ambos medicamentos han demostrado ser eficaces en la reducción de los niveles de LDL.	

### Usos de la Inhibición de PCSK9

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) son medicamentos relativamente nuevos que están revolucionando el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Aunque su uso principal es en la hipercolesterolemia, el papel de la PCSK9 en el metabolismo del colesterol y en la fisiopatología de la aterosclerosis sugiere que estas moléculas podrían tener otras aplicaciones clínicas.<sup>(29)</sup>

- **Hiperlipidemia:** Los inhibidores de PCSK9, como alirocumab y evolocumab, son altamente efectivos para reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la sangre. Se utilizan principalmente en pacientes con hipercolesterolemia que no han podido alcanzar sus objetivos de LDL a través de la dieta y las estatinas, o en aquellos que no pueden tolerar las estatinas.<sup>(17)</sup>
- **Prevención de enfermedades cardiovasculares:** En varios ensayos clínicos, el uso de inhibidores de PCSK9 ha demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, en pacientes con enfermedad arterial periférica.<sup>(10)</sup>
- **Hipercolesterolemia familiar:** es una enfermedad genética que causa niveles extremadamente altos de colesterol LDL. Los inhibidores de PCSK9 han demostrado ser efectivos en el tratamiento de esta condición, reduciendo significativamente los niveles de LDL en estos pacientes.<sup>(30,31)</sup>
- **Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA):** Los estudios preliminares sugieren que los inhibidores de PCSK9 podrían tener un papel en el tratamiento de la EHNA, una enfermedad caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado. La PCSK9 puede influir en la acumulación de grasa en el hígado y la inflamación relacionada, por lo que su inhibición podría ser beneficiosa en esta condición.<sup>(32)</sup>
- **Aterosclerosis** Varios estudios han demostrado que los inhibidores de la PCSK9 tienen ciertos efectos en la inhibición de la lesión de las células endoteliales vasculares, la reducción de los lípidos sanguíneos y la protección de las células cardiacas durante la isquemia/reperfusión miocárdica.
- **Aplicación de la PCSK9 en el tratamiento de la sepsis:** la PCSK9 reduce el colesterol circulante al

disminuir la densidad de los LDL-R en las células hepáticas. Durante la infección, estos receptores participan en la eliminación de lípidos bacterianos circulantes como el LPS. Se cree que estos lípidos desempeñan un papel clave en el inicio de respuestas inflamatorias sistémicas incontroladas durante la sepsis. La eliminación de lípidos mediante la inhibición de la PCSK9 puede ser un nuevo método para el tratamiento de la sepsis.

- Aplicación de la PCSK9 en el diagnóstico y tratamiento de tumores: el colesterol desempeña un papel clave en el metabolismo celular, especialmente en los procesos que requieren energía, como el crecimiento y la división celular. Las células tumorales tienen mayores necesidades de colesterol. Las LDL proporcionan colesterol a las células periféricas, y su regulación al alza en los tumores está relacionada con la progresión del cáncer. Se ha informado de que, en diferentes cohortes de pacientes, los individuos con alta expresión de ARNm de PCSK9 tumoral tienen una tasa de supervivencia global más pobre que los individuos con baja expresión de ARNm de PCSK9. Por lo tanto, la expresión de PCSK9 puede ser un biomarcador valioso para el pronóstico clínico de algunos tumores malignos, incluidos los cánceres de hígado, estómago, riñón, páncreas y mama.
- Aplicación de la PCSK9 en infecciones víricas: la PCSK9 puede estar asociada a enfermedades infecciosas víricas, como el virus de la hepatitis C (VHC), el virus del dengue (VDN) y el SARS-CoV-2, el agente etiológico de la COVID-19. El LDL-R se ha identificado como uno de los receptores de unión para la entrada del VHC en las células hepáticas. Las células que carecen de LDL-R funcional aún pueden infectarse con el VHC, pero la producción de virus aumenta significativamente tras la reexpresión de LDL-R, lo que sugiere que LDL-R no está relacionado con la entrada del VHC, sino que está estrechamente relacionado con el metabolismo lipídico de las células huésped durante el empaquetamiento del VHC. Dado que los inhibidores de la PCSK9 pueden potenciar el empaquetamiento y la infectividad del VHC, los pacientes infectados por el VHC deberían utilizar los inhibidores de la PCSK9 con precaución.<sup>(33)</sup>

Tabla 2. Investigaciones sobre Inhibición de PCSK9 para reducir el colesterol

Título	Tipo de investigación	Muestra	Significancia estadística	Conclusiones
"Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events" (Robinson et al., 2015)	Ensayo controlado aleatorio	2,341 pacientes	Significancia estadística: $p < 0,001$	Alirocumab, un inhibidor de PCSK9, redujo significativamente el LDL colesterol.
"PCSK9 Inhibitors for Statin Intolerance?" (Nissen et al., 2014)	Ensayo controlado aleatorio	1,104 pacientes	Significancia estadística: $p < 0,001$	Los inhibidores de PCSK9 pueden ser una opción eficaz para los pacientes que no toleran las estatinas.
"Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia" (Stein et al., 2013)	Ensayo clínico de fase 1	14 pacientes	No especificada	Los inhibidores de PCSK9 pueden reducir efectivamente el colesterol LDL
"Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events" (Sabatine et al., 2015)	Ensayo controlado aleatorio	4,465 pacientes	$p < 0,001$	Evolocumab disminuyó significativamente el colesterol LDL y redujo la incidencia de eventos cardiovasculares
"Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab" (Nissen et al., 2014)	Ensayo controlado aleatorio	307 pacientes	Significancia estadística: $p < 0,0001$	Evolocumab disminuyó efectivamente el colesterol LDL en pacientes con intolerancia a las estatinas.
"Safety and efficacy of bococizumab (RN316/PF-04950615), a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, in hypercholesterolaemic patients" <sup>(39)</sup>	Ensayo clínico de fase 2	354 pacientes	Significancia estadística: $p < 0,001$	Bococizumab redujo significativamente el colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia.

## DISCUSIÓN

Los inhibidores de PCSK9 han surgido como una terapia novedosa y prometedora para reducir el colesterol LDL y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.<sup>(34,17)</sup> Estos medicamentos, que incluyen alirocumab

y evolocumab, actúan inhibiendo la acción de PCSK9, una proteína que normalmente disminuye la capacidad del hígado para eliminar el colesterol LDL de la sangre.<sup>(29)</sup> Por lo tanto, inhibiendo PCSK9, estos medicamentos aumentan la eliminación de LDL, lo que resulta en una reducción significativa de los niveles de colesterol en sangre.<sup>(35)</sup>

Los estudios han demostrado que los inhibidores de PCSK9 pueden reducir los niveles de LDL en un 50-60 % más allá de lo que se puede lograr con las estatinas solas, lo que es particularmente beneficioso para los pacientes que no pueden alcanzar sus objetivos de colesterol LDL a través de la terapia con estatinas, ya sea debido a la intolerancia a las estatinas o a la insuficiente respuesta.<sup>(10,30)</sup> Además, los ensayos clínicos han demostrado que estos medicamentos pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.<sup>(10)</sup> A pesar de estos beneficios claros y significativos, existen algunos desafíos asociados con los inhibidores de PCSK9. El primero es el costo. Actualmente, estos medicamentos son considerablemente más caros que las terapias tradicionales para reducir el colesterol, lo que puede limitar su accesibilidad para algunos pacientes. Sin embargo, los análisis de costo-efectividad sugieren que los inhibidores de PCSK9 pueden ser coste-efectivos para ciertos grupos de pacientes, en particular aquellos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y aquellos con hipercolesterolemia familiar.<sup>(36)</sup>

Otro desafío es la administración de estos medicamentos. Los inhibidores de PCSK9 se administran por inyección subcutánea, lo cual puede ser un obstáculo para algunos pacientes, especialmente en comparación con las estatinas orales. Sin embargo, los avances en la formulación de fármacos pueden mejorar la conveniencia de la administración en el futuro.<sup>(10)</sup> Al considerar la utilidad de los inhibidores de PCSK9, es esencial reconocer su potencial en el manejo de pacientes con hipercolesterolemia familiar, una condición genética que se asocia con altos niveles de colesterol LDL y un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.<sup>(37)</sup> Los estudios han demostrado que estos medicamentos son particularmente útiles en esta población, ya que a menudo son resistentes a las terapias convencionales.<sup>(30)</sup>

Además, algunos estudios sugieren que los inhibidores de PCSK9 podrían tener otros beneficios más allá de la reducción del colesterol. Por ejemplo, se ha planteado la hipótesis de que pueden reducir la inflamación en los vasos sanguíneos, lo cual podría tener beneficios adicionales en términos de prevención de la enfermedad cardiovascular.<sup>(38)</sup> Por otro lado, los inhibidores de PCSK9 también pueden tener potencial para el tratamiento de otras enfermedades. Por ejemplo, estudios recientes han sugerido que estos medicamentos pueden ser útiles en el manejo del esteatosis hepática no alcohólica, una enfermedad hepática común que se asocia con la obesidad y la resistencia a la insulina.<sup>(32)</sup> Sin embargo, este es un área de investigación en curso y se requiere más evidencia antes de que estos beneficios puedan confirmarse.

Es importante destacar que, aunque los inhibidores de PCSK9 son medicamentos prometedores con un perfil de eficacia impresionante, su perfil de seguridad a largo plazo todavía no está completamente establecido. Aunque hasta ahora los estudios no han identificado efectos secundarios graves, se requiere más investigación para evaluar la seguridad a largo plazo de estos medicamentos. Finalmente, es crucial considerar la perspectiva del paciente en el uso de inhibidores de PCSK9. La necesidad de administrar estos medicamentos por inyección puede ser un desafío para algunos pacientes, y es importante garantizar que los pacientes comprendan y estén cómodos con este método de administración.<sup>(39,40)</sup>

## CONCLUSIONES

La inhibición de PCSK9 se está consolidando como una estrategia valiosa y prometedora en el tratamiento del hipercolesterolemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En los avances recientes de la medicina, la proteína PCSK9 ha sido identificada como un regulador esencial del metabolismo del colesterol en nuestro cuerpo. Su función implica la disminución de los receptores de LDL en las células hepáticas, llevando a un aumento del colesterol LDL en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, es lógico que al interrumpir este proceso se pueda controlar de manera efectiva el colesterol en sangre. La introducción de inhibidores de PCSK9, tales como los anticuerpos monoclonales alirocumab y evolocumab, ha hecho precisamente eso, ofreciendo una nueva forma de prevenir la interacción de PCSK9 con los receptores de LDL. Esto permite que más receptores de LDL se reciclen y regresen a la superficie de las células hepáticas, lo que facilita una mayor eliminación del colesterol LDL de la circulación. La literatura médica proporciona evidencia convincente de que estos medicamentos pueden reducir significativamente los niveles de colesterol LDL, con reducciones a menudo en el rango del 50-60 % más allá de lo que se puede lograr con las terapias con estatinas solas. Este efecto potente tiene implicaciones para una amplia gama de pacientes: aquellos que no pueden alcanzar sus objetivos de colesterol LDL con estatinas, aquellos con intolerancia a las estatinas y aquellos con formas heredadas de hipercolesterolemia. Además, el perfil de seguridad de los inhibidores de PCSK9 es alentador. La mayoría de los estudios clínicos indican que estos medicamentos son generalmente bien tolerados, con efectos secundarios graves poco frecuentes. Sin embargo, siempre hay necesidad de vigilancia a largo plazo para detectar posibles efectos secundarios emergentes. Un desafío para la implementación más amplia de los inhibidores de PCSK9 ha sido su costo, que ha sido significativamente mayor que el de las terapias con estatinas. Sin embargo, cuando

se considera el potencial de estos medicamentos para prevenir eventos cardiovasculares devastadores, como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, el análisis de costo-beneficio puede favorecer su uso en pacientes de alto riesgo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Dec;26(6):511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927326/>
2. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol*. 2020 Aug 5;878:173114. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299920302065>
3. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):233-41.
4. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):535-46.
5. Organización Mundial de la Salud. Las enfermedades cardiovasculares (ECV). [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
6. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-cardiovasculares>
7. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Anuario de estadísticas de salud, mortalidad. [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 12]. Available from: [https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/anuario\\_salud\\_mortalidad\\_2017.pdf](https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/anuario_salud_mortalidad_2017.pdf)
8. Della Badia LA, Elshourbagy NA, Mousa SA. Targeting PCSK9 as a promising new mechanism for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Pharmacol Ther*. 2016 Dec;164:183-94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725816300572>
9. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):645-81.
10. 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 May 4;376(18):1713-22.
11. Delialis D, Dimopoulou MA, Papaioannou M, Kotsira G, Maneta E, Mavraganis G, et al. Pcsk9 inhibition in Atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2023;29(23):1-1.
12. Adorni MP, Zimetti F, Lupo MG, Ruscica M, Ferri N. Naturally occurring PCSK9 inhibitors. *Nutrients*. 2020;12(5):1440.
13. Päch G, Perakakis N, Mantzoros CS, Seufert J. PCSK9 inhibition and cholesterol homeostasis in insulin producing  $\beta$ -cells. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):138.
14. Beltran RA, Zemeir KJ, Kimberling CR, Kneer MS, Mifflin MD, Broderick TL. Is a PCSK9 Inhibitor Right for Your Patient? A Review of Treatment Data for Individualized Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):16899.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J*

Am Coll Cardiol. 2019;73(24):e285-e350.

16. Montano M de las NV, Martínez M de la CG, Lemus LP. Rehabilitation of occupational stress from the perspective of Health Education. *Community and Interculturality in Dialogue* 2023;3:71-71. <https://doi.org/10.56294/cid202371>.

17. 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(16):1489-1499.

18. 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(15):1580-1590.

19. Bernelet Moens SJ, Neele AE, Kroon J, van der Valk FM, Van den Bossche J, Hoeksema MA, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017;38(20):1584-1593.

20. Wong ND, Young D, Zhao Y, Nguyen H, Caballes J, Khan I, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *J Clin Lipidol*. 2020;10(5):1109-1118.

21. Rasmussen, K. L. (2016). Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype and risk of dementia and ischemic heart disease: A review. *Atherosclerosis*, 255, 145-155.

22. Tian, Z., Liu, Y., Zhang, H., Zhang, Y., Liu, W., Li, L., Liu, J., & Shi, Y. (2016). Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer. *Nature*, 588(7838), 693-698.

23. Zhou, Q., & Liao, J. K. (2020). PCSK9 and atherosclerosis: looking beyond LDL. *The Lancet*, 396(10260), 1441-1443.

24. Seidah, N. G. (2016). PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. *Expert opinion on therapeutic targets*, 13(1), 19-28.

25. Steffens, D., Bramlage, P., Scheeff, C., Kasner, M., Hassanein, A., Friebel, J., & Rauch-Kröhnert, U. (2020). PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes. *Expert opinion on biological therapy*, 20(1), 35-47.

26. Reiner, Ž. (2015). PCSK9 inhibitors-past, present and future. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(10), 1517-1521.

27. Gencer, B., Lambert, G., & Mach, F. (2015). PCSK9 inhibitors. *Swiss Medical Weekly*, 145(1516), w14094-w14094.

28. Chaudhary, R., Garg, J., Shah, N., & Sumner, A. (2017). PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World journal of cardiology*, 9(2), 76.

29. Urban, D., Pöss, J., Böhm, M., & Laufs, U. (2013). Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(16), 1401-1408.

30. Raal, F. J., Honarpour, N., Blom, D. J., Hovingh, G. K., Xu, F., Scott, R., Wasserman, S. M., & Stein, E. A. (2015). Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9965), 341-350.

31. Téllez FC, Gimenez M, González C. Education for the control of arterial hypertension in older adults: An effective approach. *Community and Interculturality in Dialogue* 2021;1:3-3. <https://doi.org/10.56294/cid20213>.

32. Tian Y, Yang B, Qiu W, Hao Y, Zhang Z, Yang B, et al. PCSK9 regulates apoptosis in human neuroglioma

U251 cells via mitochondrial signaling pathways. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(6):6606-14.

33. Liu C, Chen J, Chen H, Zhang T, He D, Luo Q, et al. PCSK9 inhibition: from current advances to evolving future. *Cells*. 2022;11(19):2972. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/19/2972>

34. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186-94.

35. Farnier M, Jones P, Severance R, Aversa M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun H, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016;244:138-46.

36. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016;316(7):743-53.

37. 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(43):2996-3003.

38. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527-39.

39. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, et al. Safety and efficacy of bococizumab (RN316/PF-04950615), a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, in hypercholesterolaemic patients. *Eur Heart J*. 2015;36(29):1957-65.

40. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2013;128(19):2113-20.

### FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación

### CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflicto de intereses.

### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Gabriela Solano, Gabriela Acurio, Gabriela Díaz.

*Investigación:* Susana Palacios, Andrea Cobo, Daniel Pullas, Gissel Carvajal.

*Metodología:* Gabriela Solano, Gabriela Acurio, Gabriela Díaz.

*Supervisión:* Gabriela Solano, Gabriela Acurio, Gabriela Díaz.

*Redacción - borrador original:* Susana Palacios, Andrea Cobo, Daniel Pullas, Gissel Carvajal.

*Redacción - revisión y edición:* Gabriela Solano, Gabriela Acurio, Gabriela Díaz.