



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



# ¿Puede regresar la arteriosclerosis mediante la disminución extrema del colesterol? Respuestas a partir del estudio GLAGOV

Carlos Guijarro Herraiz

Unidad de Medicina Interna, Consulta de Riesgo Vascular, Hospital Universitario Fundación Alcorcón,  
Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Coronarias;  
Aterosclerosis;  
Colesterol unido a  
lipoproteínas de baja  
densidad;  
PCSK9;  
Evolocumab;  
Ecografía  
intravascular

### Resumen

La angiografía convencional ha facilitado la evaluación de la evolución de las estenosis coronarias en las últimas décadas del siglo xx. Con esta técnica se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas puede frenar la reducción de la luz vascular coronaria. La incorporación de la ecografía intravascular (IVUS) ha permitido una mejor evaluación de las lesiones ateroscleróticas de la pared de las coronarias. Mediante IVUS, se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas es capaz de hacer regresar las lesiones coronarias si se alcanzan valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) inferiores a 80 mg/dl. Se han obtenido resultados similares con el uso de ezetimiba. Recientemente se ha evaluado por primera vez el efecto de evolocumab, un anticuerpo humano frente a PCSK9, sobre las lesiones coronarias en el estudio GLAGOV. El evolocumab redujo significativamente, en torno al 60%, los valores de cLDL hasta cifras inferiores a 40 mg/dl en comparación con el placebo y demostró que dicho efecto se asocia a una regresión de las placas coronarias medidas con IVUS, que persiste hasta concentraciones finales de cLDL de 20 mg/dl. Evolocumab ha demostrado estos efectos protectores en ausencia de efectos secundarios significativos. Las implicaciones pronósticas favorables de la regresión de las lesiones ateroscleróticas, ya conocidas con las estatinas, han sido recientemente confirmadas para evolocumab en el estudio FOURIER.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Coronary arteries;  
Atherosclerosis;  
Low-density  
lipoprotein  
cholesterol;  
PCSK9;

### Can arteriosclerosis regress through extreme cholesterol lowering? Answers from the GLAGOV trial

#### Abstract

Conventional angiography allowed the evaluation of the development of coronary stenosis in the last decades of the twentieth century. This technique has demonstrated that lipid-lowering therapy with statins can halt the shrinking of the coronary lumen. The incorporation of intravascular ultrasound (IVUS) has improved the assessment of atherosclerotic lesions of the coronary artery

Correo electrónico: cguijarro@fhacorcon.es

Evolocumab;  
Intravascular  
ultrasound

wall. Through IVUS, it has been demonstrated that lipid-lowering with high-intensity statin therapy is able to induce regression of coronary lesions if low-density lipoprotein cholesterol levels (LDLc) are reduced to below 80 mg/dl. Similar results have been obtained with the use of ezetimibe. Recently, the effect of evolocumab, a human anti-PCSK9 antibody, has been evaluated in the GLAGOV trial. Evolocumab significantly reduced (by around 60%) LDLc levels to levels lower than 40 mg/dl as compared to placebo. This effect was associated with the regression of coronary plaques as demonstrated by IVUS and persisted down to final LDLc levels of 20 mg/dl. The protective effects of evolocumab were obtained in the absence of significant adverse effects. The favourable prognostic implications of the regression of atherosclerotic lesions, already known with statins, have recently been confirmed for evolocumab in the FOURIER trial.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La arteriosclerosis coronaria es un proceso evolutivo que se desarrolla a lo largo de décadas. Tradicionalmente se ha considerado a la arteriosclerosis como un proceso progresivo que conducía a una oclusión creciente de la luz vascular cuyo resultado final era la isquemia miocárdica. La demostración del hecho de que la mayoría de los episodios isquémicos coronarios no asentaba mayoritariamente sobre las zonas más estenóticas condujo al desarrollo del concepto de la placa vulnerable<sup>1</sup>. En efecto, el desarrollo de un trombo sobre la placa vulnerable es más importante en el desencadenamiento de los síndromes isquémicos que el grado de estenosis en una zona determinada. La angiografía convencional es capaz de demostrar únicamente el grado de estrechamiento luminal pero no informa de la naturaleza de la lesión en la propia pared vascular<sup>2</sup>.

La miniaturización de las sondas de ultrasonografía ha permitido su inclusión dentro de los catéteres que alcanzan las arterias coronarias. De este modo, el estudio ultrasonográfico intravascular (IVUS, *intravascular ultrasound*) ha permitido en los últimos años una mejor caracterización de las lesiones de la pared vascular<sup>2</sup>. Como se ilustra en la figura 1, el estu-

dio angiográfico convencional proporciona una imagen bidimensional que detecta exclusivamente el diámetro de luz vascular, sin proporcionar información sobre lesiones ateroscleróticas de la pared que no protruyen hacia el interior. La ecografía intracoronaria ofrece, por el contrario, una imagen tridimensional que permite la identificación y cuantificación de las placas de ateroma presentes en la pared vascular (fig. 2).

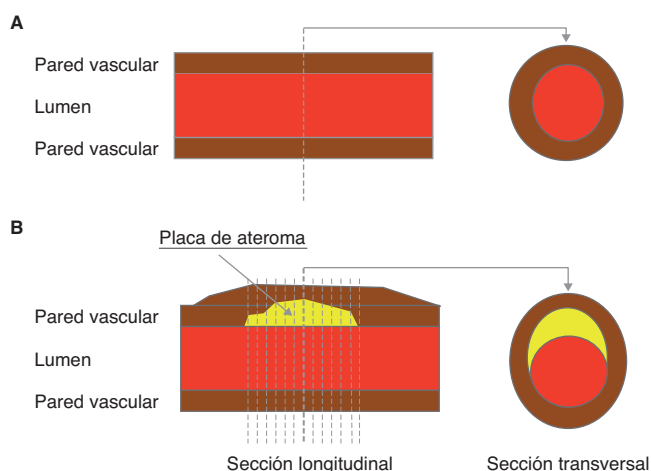
## Progresión y regresión de la placa coronaria

### Estudios con estatinas

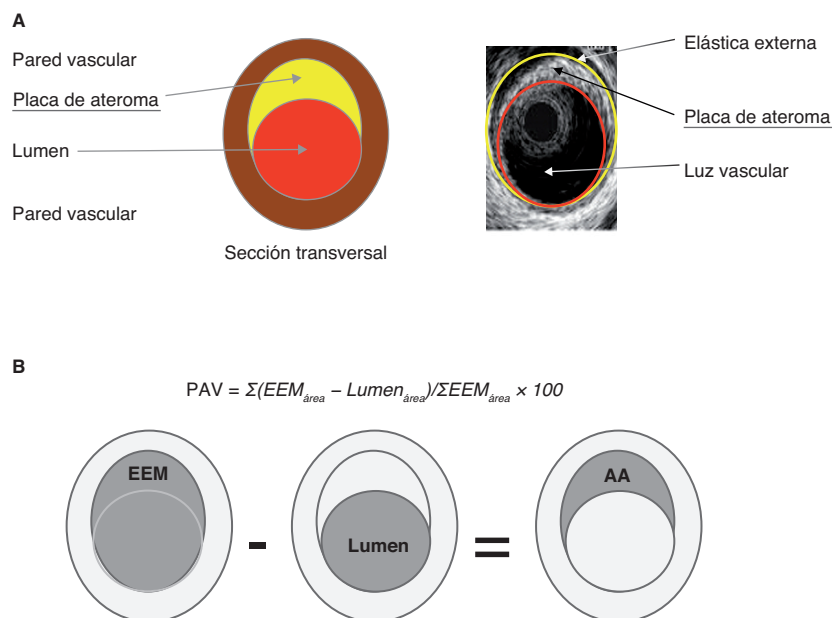
Diversos estudios ya clásicos han evaluado la progresión de las lesiones ateroscleróticas en estudios angiográficos y su relación con diversos tipos de tratamiento hipolipemiante. Los estudios angiográficos realizados a finales del siglo xx demostraron una relación entre la intensidad del tratamiento hipolipemiante, los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) alcanzados y el enlentecimiento de la progresión de la aterosclerosis en diversos estudios con estatinas<sup>3</sup> (fig. 3). Sin embargo, la reducción de los eventos vasculares observada con los tratamientos hipolipemiantes era netamente superior a la mejoría anatómica y demostraba las limitaciones de la angiografía convencional<sup>4</sup>.

La ultrasonografía coronaria se desarrolló cuando el tratamiento hipolipemiante ya estaba asentado en la prevención cardiovascular, por lo que no se dispone de estudios comparativos del tratamiento hipolipemiante frente a placebo con esta técnica. Sí disponemos, sin embargo, de comparaciones entre distintas intensidades de tratamiento hipolipemiante. De este modo, los estudios de tratamiento de alta intensidad con estatinas potentes han demostrado que, alcanzando valores de cLDL < 80 mg/dl, puede reducirse el volumen de la placa de ateroma<sup>5-8</sup> (fig. 4).

El estudio REVERSAL<sup>5</sup> evaluó el efecto del tratamiento con pravastatina 40 mg frente a atorvastatina 80 mg (dosis idénticas a las del célebre estudio PROVE-IT)<sup>9</sup> en 654 pacientes durante 18 meses en un estudio controlado doble ciego. Los pacientes partían de concentraciones de cLDL de 150 mg/dl y alcanzaron 110 mg/dl con pravastatina y 79 mg/dl con atorvastatina. Los pacientes asignados a pravastatina mostraron una progresión de las lesiones vasculares coronarias, mientras los pacientes tratados con atorvastatina no mostraron cambios significativos en el volumen de las placas ateroscleróticas.



**Figura 1** Esquema de arteria coronaria sin lesión aterosclerótica (A) y con placa (B). La angiografía convencional muestra una luz vascular idéntica en ambos casos y no detecta lesión alguna. La ultrasonografía coronaria puede detectar la presencia de ateroma en la pared, produzca o no estenosis de la luz vascular. La evaluación de múltiples secciones transversales permite una estimación del volumen total de ateroma (v. fig. 2).

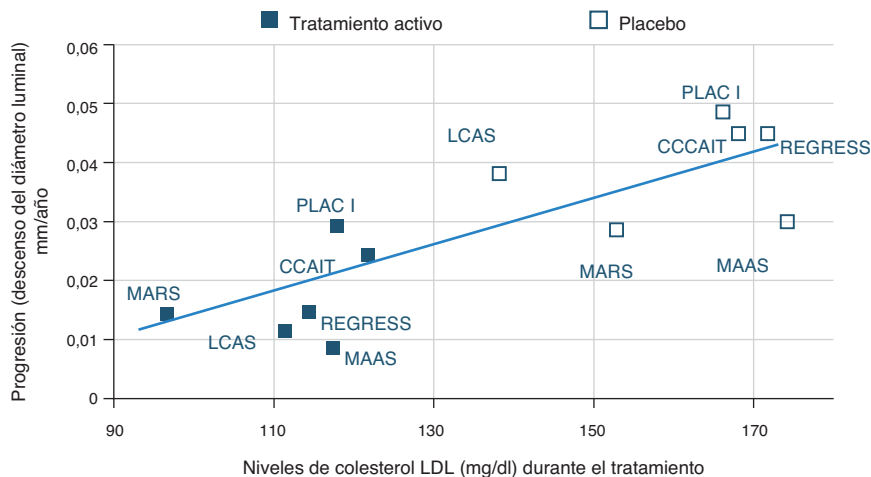


**Figura 2** Esquema de sección transversal de arteria coronaria (A) ilustrativo del estudio de lesiones vasculares mediante ecografía intravascular (B). Cálculo del volumen porcentual de ateroma (PAV) (C). En cada sección, el área de la luz vascular ( $Lumen_{\text{área}}$ ) se sustrae del área delimitada por la lámina elástica externa ( $EEM_{\text{área}}$ ), obteniendo el área de ateroma (AA) de cada imagen. El resultado se divide por EEM y se multiplica por 100 para calcular el porcentaje. El PAV es el sumatorio (integral) de las secciones evaluadas en los distintos cortes evaluados (v. fig. 1). Dado que en cada paciente se evalúan segmentos de coronarias de diferente longitud, con frecuencia se utiliza el volumen total de ateroma (TAV) normalizado, que corrige por el número de imágenes empleadas en cada paciente:  $TAV_{\text{normalizado}} = (EEM_{\text{área}} - Lumen_{\text{área}}) / \text{Número de imágenes del paciente} \times \text{Mediana del número de imágenes en la cohorte de pacientes evaluados}$ . Adaptada de la referencia 17.

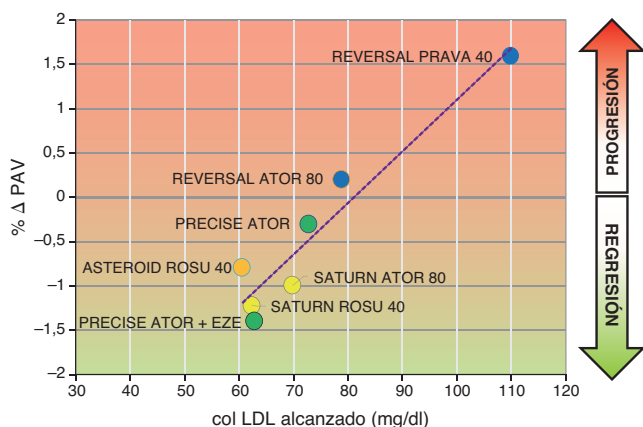
Con posterioridad, el estudio ASTEROID<sup>6</sup> evaluó el efecto de 40 mg de rosuvastatina durante 2 años en 507 pacientes con enfermedad coronaria. El tratamiento redujo un 53% los valores de cLDL y se alcanzó una media de 61 mg/dl. Los pacientes del estudio ASTEROID mostraron una mejoría en diversos parámetros angiográficos, como el porcentaje del

diámetro de estenosis y el mínimo diámetro luminal en los segmentos coronarios evaluados. De este modo, ha quedado patente que se puede hacer regresar las lesiones coronarias con reducciones de cLDL por debajo de 70 mg/dl.

El estudio SATURN<sup>7</sup> evaluó la evolución de las lesiones coronarias de 1.039 pacientes con 2 tratamientos hipolipemiantes



**Figura 3** Estudios angiográficos clásicos con estatinas. Relación entre el cambio en la luz vascular mínima y las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) durante el tratamiento. CCAIT: Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial; LCAS: Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study; MAAS: Multicentre Anti-Atheroma Study; MARS: Monitored Atherosclerosis Regression Study; PLAC I: Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries; REGRESS: Regression Growth Evaluation Statin Study. Adaptada de la referencia 3.



**Figura 4** Relación entre el cambio del volumen de la placa de ateroma coronario (%  $\Delta$  PAV) y los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) alcanzados en diversos ensayos clínicos: REVERSAL, SATURN, ASTEROID y PRECISE. ATOR: atorvastatina; EZE: ezetimiba; PRAVA: pravastatina; ROSU: rosuvastatina. Adaptada de las referencias 5-8.

de alta intensidad: atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 40 mg durante 104 semanas. Los pacientes tratados con atorvastatina alcanzaron valores de cLDL de 70 mg/dl y los tratados con rosuvastatina de 63 mg/dl ( $p < 0,001$ ). En ambos grupos se produjo un descenso en torno al 1% del volumen de la placa de ateroma medida mediante IVUS. El efecto fue ligeramente superior en los pacientes tratados con rosuvastatina ( $-1,22$  frente a  $-0,99\%$ ), si bien no alcanzó la significación estadística en la variable principal de eficacia ( $p = 0,17$ ). En la variable secundaria de eficacia (volumen total de ateroma normalizado) sí se alcanzó una diferencia significativa ( $-6,39$  frente a  $-4,42 \mu\text{l}$ ;  $p = 0,01$ ).

Tomados en conjunto, los estudios muestran que el tratamiento intensivo con estatinas puede inducir la regresión de las placas ateromatosas si se alcanzan valores de cLDL inferiores a 70-80 mg/dl. La regresión de las lesiones vasculares es un indicador de mejora del pronóstico coronario a largo plazo<sup>10</sup>. En efecto, estos resultados son coherentes con la reducción de eventos vasculares en pacientes que reciben un tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas<sup>11</sup>.

### Estudios con ezetimiba

El estudio PRECISE-IVUS<sup>8</sup> evaluó el efecto sobre las lesiones coronarias de la adición de ezetimiba sobre un tratamiento de base con atorvastatina en 246 pacientes japoneses sometidos a angioplastia coronaria tras 9-12 meses de seguimiento. El tratamiento con ezetimiba redujo los valores de cLDL hasta 63 mg/dl frente a 73 mg/dl en los pacientes en monoterapia con atorvastatina ( $p < 0,001$ ). Ambos grupos de pacientes mostraron una reducción del tamaño de las placas ateromatosas. El grupo tratado con ezetimiba presentó una mayor reducción absoluta del volumen de ateroma ( $-1,4$  frente a  $-0,3\%$ ;  $p < 0,001$ ; fig. 4).

El estudio PRECISE-IVUS muestra que el efecto antiateroscleroso del tratamiento hipolipemiante se mantiene al menos hasta unos valores de cLDL en torno a 60 mg/dl y —de modo especialmente importante— este efecto no está res-

tringido al grupo farmacológico de las estatinas. Tal como se ha demostrado recientemente en el estudio IMPROVE-IT<sup>12</sup>, el efecto hipolipemiante de la adición de ezetimiba sobre un tratamiento de base con estatinas se traduce en una reducción de eventos vasculares.

Es oportuno destacar que los estudios de genética mendeliana muestran que los descensos de cLDL asociados a menor síntesis (polimorfismos de HMG-CoA reductasa), o menor absorción de colesterol (polimorfismos de NPC1L1), se correlacionan con una menor tasa de eventos cardiovasculares<sup>13</sup>. Hay disponibles fármacos seguros sobre estas dianas terapéuticas (estatinas y ezetimiba respectivamente) que han demostrado consistentemente una reducción de las concentraciones de cLDL, regresión de la placa ateromatosa y prevención de las complicaciones cardiovasculares<sup>14</sup>.

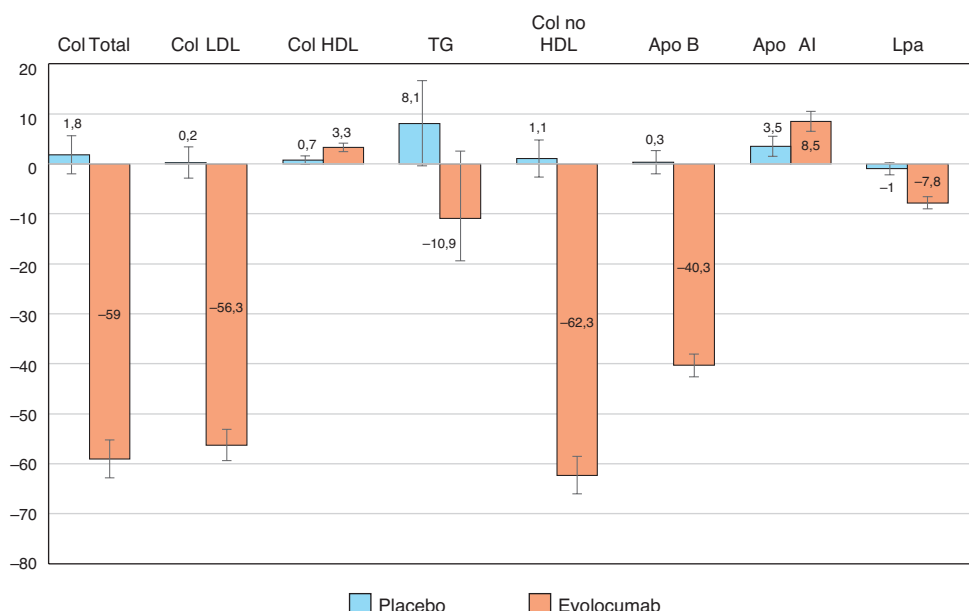
Es notable señalar que las alteraciones del colesterol circulante atribuibles a polimorfismos en PCSK9 (proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9) muestran también una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares coherente con la reducción del cLDL de modo análogo a HMG-CoA reductasa y NPC1L1<sup>15</sup>. Se plantea pues si los fármacos que pueden bloquear la acción de PCSK9, como evolocumab, pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de las lesiones aterosclerosas y reducir las complicaciones cardiovasculares en coherencia con su potente acción hipolipemiante<sup>16</sup>.

### PCSK9. Estudio GLAGOV

En el estudio GLAGOV se ha abordado recientemente el efecto del tratamiento hipolipemiante con evolocumab en la evolución de las placas ateromatosas coronarias evaluadas mediante IVUS<sup>17,18</sup>. Evolocumab es un anticuerpo humano anti-PCSK9 que ha demostrado un potente efecto hipolipemiante de modo aislado o en combinación con otros fármacos con una excelente tolerancia<sup>19-27</sup>. GLAGOV incluyó 968 pacientes provenientes de 197 centros con enfermedad coronaria demostrada y lesiones coronarias con un grado de estenosis entre el 25 y el 50%. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 420 mg subcutáneos mensuales de evolocumab o el correspondiente placebo hasta completar un seguimiento de 78 semanas. Todos los pacientes recibían tratamiento de base con estatinas. La variable principal de valoración fue el cambio en el volumen porcentual de ateroma (PAV) al final del estudio. Se evaluaron asimismo otros parámetros de la placa mediante IVUS: la evolución del perfil lipídico y la seguridad. Se obtuvieron imágenes de IVUS que permitieron una evaluación adecuada en 846 pacientes que estaban distribuidos igualmente en ambos grupos.

### Eficacia hipolipemiante

En el inicio del estudio, todos los pacientes estaban en tratamiento con estatinas: un 58,9% de alta intensidad<sup>17</sup>. La cifra de cLDL basal fue de  $92,5 \pm 27,2$  mg/dl. Durante el tratamiento, los pacientes asignados a evolocumab presentaron un cLDL medio de 36,6 mg/dl frente a 93 mg/dl en el grupo placebo, lo que supuso una diferencia media entre ambos grupos de 56,3 mg/dl a lo largo del estudio. Otros cambios lipídicos se resumen en la figura 5.

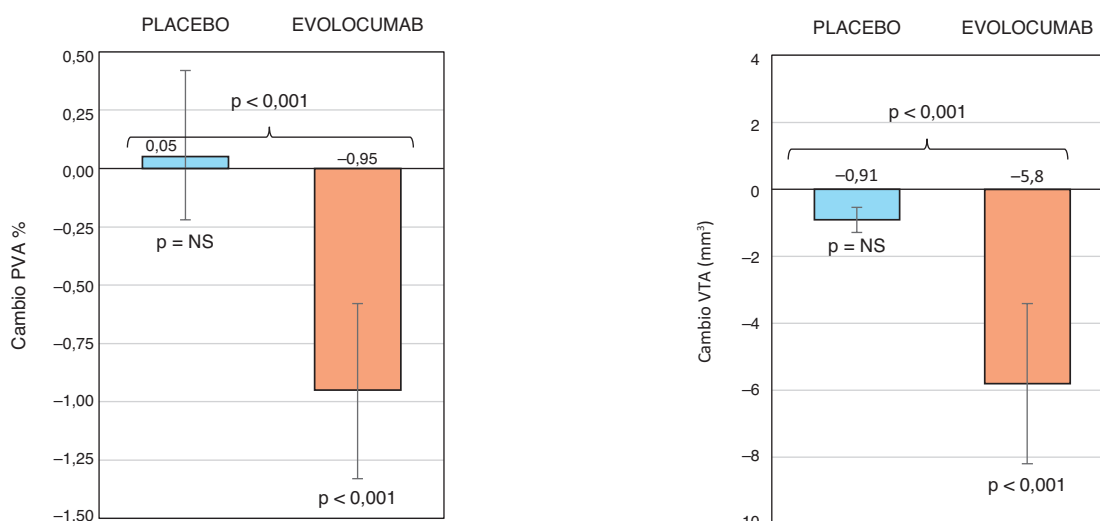


**Figura 5** Principales cambios lipídicos en el estudio GLAGOV. Se muestra el cambio absoluto y el intervalo de confianza del 95% de los valores basales de distintos parámetros lipídicos (todos en mg/dl) tras el tratamiento con evolocumab (420 mg mensuales) o placebo ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones). Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; Lp(a): lipoproteína(a); TG: triglicéridos. Adaptada de la referencia 17.

### Efectos sobre la ateromatosis coronaria

Los principales cambios en las medidas de ateroesclerosis coronaria se reflejan en la figura 6<sup>17</sup>. La principal variable de eficacia —el PAV— no se modificó en el grupo placebo (0,05%;  $p = 0,78$  comparado con la medida basal) y se redujo en un 0,95% en el grupo de evolocumab ( $p < 0,001$  comparado con la medida basal) y en un -1,0% (intervalo de confianza [IC]

del 95%, -1,8 a -0,64%) en comparación con el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). De modo similar, no hubo cambios significativos en el grupo placebo en la variable secundaria de eficacia, el volumen total de ateroma (TAV), (-0,9  $\mu$ l;  $p = 0,45$  comparado con la medida basal) y se redujo 5,8  $\mu$ l en el grupo de evolocumab frente a la medida basal ( $p < 0,001$ ) y 4,9  $\mu$ l frente al grupo placebo (IC del 95%, -7,3 a -2,5;  $p < 0,001$ ). En coherencia con estos resultados, se



**Figura 6** Efecto de evolocumab sobre las lesiones ateroescleróticas medidas mediante ultrasonografía coronaria en el estudio GLAGOV. Los pacientes asignados a placebo no experimentaron cambios significativos. Los pacientes tratados con evolocumab mostraron una reducción de las lesiones ateroescleróticas (cambio en el % de PAV [volumen de la placa de ateroma]; cambio en el TAV [volumen total de ateroma]) en comparación con la situación basal y en comparación con el grupo placebo ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones). NS: no significativo. Adaptada de la referencia 17.

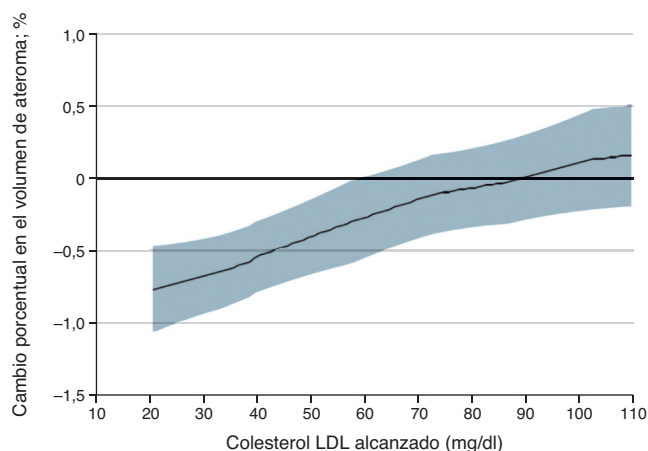


demostró regresión del PAV y en el TAV en más pacientes tratados con evolocumab que con placebo (64,3 frente a 47,3%;  $p < 0,001$  y 61,5 frente a 48,9%;  $p < 0,001$  respectivamente). Aunque todos los pacientes del estudio recibían tratamiento con estatinas, los pacientes que no recibieron evolocumab no mostraron reducción significativa de las placas ateromatosas coronarias. Este resultado no es sorprendente, pues los pacientes en el grupo placebo mostraron a lo largo del seguimiento un cLDL en torno a 93 mg/dl, siendo preciso un descenso por debajo de 70-80 mg/dl para obtener regresión de acuerdo con los resultados de estudios previos con estatinas (fig. 4).

Por otro lado, es interesante destacar que ninguno de los análisis de subgrupos mostró ninguna interacción significativa entre el efecto de evolocumab y múltiples variables clínicas relevantes. En otras palabras, el efecto antiateromatoso de evolocumab fue similar para hombres, mujeres, distintos grupos de edad, uso de estatinas y diferentes factores de riesgo vascular.

Por tanto, el estudio GLAGOV demuestra que el tratamiento hipolipemiante intensivo puede reducir la placa ateromatosa al alcanzar cifras de cLDL inferiores a 40 mg/dl, mientras los estudios previos llegaban apenas a la vecindad de 60 mg/dl (fig. 4). Adicionalmente, muestra que el efecto protector del tratamiento hipolipemiante no es exclusivo de estatinas (y ezetimiba), sino que puede alcanzarse con el bloqueo de PCSK9 con anticuerpos como evolocumab.

Un análisis exploratorio evaluó si el efecto protector se extendía también a pacientes que partían con un cLDL inferior a 70 mg/dl<sup>17</sup>. También en este subgrupo de pacientes, con un control del cLDL considerado “óptimo” según las guías de tratamiento más exigentes, es posible obtener regresión de la placa coronaria con el tratamiento con evolocumab. De hecho, un análisis de regresión muestra que existe una relación lineal entre los valores de cLDL alcanzados y la regresión del volumen de ateroma que se extiende hasta valores de cLDL de 20 mg/dl (fig. 7).



**Figura 7** Asociación entre el valor alcanzado de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el cambio porcentual en el volumen de ateroma en todos los pacientes con ecografía intravascular (análisis *post-hoc*). Se muestra la curva de regresión local (LOESS) y el intervalo de confianza del 95% truncada en los valores de 20 y 110 mg/dl debido al escaso número de casos fuera de este rango. Adaptada de la referencia 17.

## Efectos secundarios y complicaciones vasculares

El estudio GLAGOV se diseñó para medir la evolución de las placas aterosclerosas con IVUS<sup>17,18</sup>. No obstante, a modo exploratorio se evaluaron también los eventos vasculares en ambos grupos de tratamiento. Aunque el estudio no tenía poder para detectar diferencias de eventos, los pacientes asignados a evolocumab presentaron una tasa inferior de complicaciones cardiovasculares (12,2 frente a 15,3%), infartos de miocardio no fatales (2,1 frente a 2,9%) y revascularizaciones coronarias (10,3 frente a 13,6%) que los pacientes del grupo placebo.

Finalmente, el tratamiento con evolocumab en general fue bien tolerado, con diferencias no significativas en efectos adversos: reacciones locales en el lugar de inyección (0,4 frente a 0,0%), mialgia (7,0 frente a 5,8%) y eventos neurocognitivos (1,4 frente a 1,2%).

Estos hallazgos consolidan a los inhibidores de PCSK9 como nuevas opciones dentro del arsenal de tratamiento hipolipemiante en pacientes de alto riesgo vascular<sup>28,29</sup>.

## Conclusiones

En resumen, el estudio GLAGOV muestra por primera vez que una reducción de los valores de cLDL por debajo de 40 mg/dl mediante el bloqueo de PCSK9 con evolocumab (sobre un tratamiento de base con estatinas) induce regresión de las placas ateromatosas coronarias medidas mediante IVUS en pacientes coronarios. El efecto protector fue homogéneo en todos los subgrupos analizados y se mantuvo hasta valores de cLDL de 20 mg/dl. El estudio GLAGOV ratifica la intensa eficacia hipolipemiante de evolocumab, sostenida en el tiempo, y con ausencia de efectos secundarios significativos. Los pacientes tratados con evolocumab presentaron una tasa inferior de eventos cardiovasculares. No obstante, el estudio GLAGOV no tiene potencia estadística para evaluar adecuadamente este extremo. El efecto del tratamiento con evolocumab sobre las complicaciones cardiovasculares ha sido evaluado en el estudio FOURIER<sup>30</sup>, que se describe extensamente en otro capítulo de este número<sup>31</sup>.

## Financiación

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

## Conflicto de intereses

El autor declara haber participado en seminarios/docencia/ponencias y reuniones de asesoría científica con los laboratorios Amgen, Ferrer, MSD, Pfizer y Sanofi.

## Bibliografía

1. Corti R, Farkouh ME, Badimon JJ. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2002;113:668-80.

2. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103:604-16.
3. Ballantyne CM, Herd JA, Dunn JK, Jones PH, Farmer JA, Gotto AM Jr. Effects of lipid lowering therapy on progression of coronary and carotid artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:354-61.
4. Ballantyne CM. Clinical trial endpoints: angiograms, events, and plaque instability. *Am J Cardiol*. 1998;82(6A):5M-11M.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
6. 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.
7. 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.
8. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495-507.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
10. Ndrepepa G, Iijima R, Kufner S, Braun S, Cassese S, Byrne RA, et al. Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis. *Am Heart J*. 2016;177:9-16.
11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
13. 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 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1552-61.
14. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97.
15. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:2144-53.
16. Guijarro C, Ruilope LM. Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducción del riesgo vascular. Proteína convertasa subtilisina / Kexina tipo 9 (PCSK9): una nueva diana terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:67-9.
17. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.
18. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJP, Ballantyne CM, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J*. 2016;176:83-92.
19. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
20. Krittanawong C, Kitai T, Zhang H, Sun T. Cardiovascular Safety of Evolocumab: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:645-6.
21. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809-19.
22. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:1580-90.
23. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Somaratne R, et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:403-10.
24. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:280-90.
25. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331-40.
26. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:331-40.
27. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:341-50.
28. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Invest Arterioscl*. 2016;28:164-5.
29. Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw480. [Epub ahead of print]
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
31. López Miranda J. Nuevos escenarios en el manejo del riesgo cardiovascular mediante el bloqueo de PCSK9 con evolocumab. Las evidencias del estudio FOURIER. *Clin Invest Arterioscl*. 2017;29 Supl 1:16-23.