



Eje PCSK9-receptor de LDL y resultados clínicos en la insuficiencia cardiaca: un subanálisis del estudio BIOSTAT-CHF

Antoni Bayes-Genis, MD, PhD,^{a,b} Julio Núñez, MD, PhD,^{c,d,e} Faiez Zannad, MD, PhD,^f João Pedro Ferreira, MD, PhD,^{f,g} Stefan D. Anker, MD, PhD,^{h,i} John G. Cleland, MD,^j Kenneth Dickstein, MD,^k Gerasimos Filippatos, MD,^l Chim C. Lang, MD,^m Leong L. Ng, MD,^{n,o} Piotr Ponikowski, MD,^p Nilesh J. Samani, MD,^{n,o} Dirk J. van Veldhuisen, MD,^q Aeilko H. Zwinderman, MD,^r Marco Metra, MD,^s Josep Lupón, MD, PhD,^{a,b} Adriaan A. Voors, MD^r

RESUMEN

ANTECEDENTES La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) se une al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), con lo que impide su reciclaje. La PCSK9 es un predictor del riesgo y una diana biológica en la progresión de la aterosclerosis.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar si el eje PCSK9-LDLR podía predecir el riesgo en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC).

MÉTODOS El estudio BIOSTAT-CHF (*Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) es un estudio multicéntrico, multinacional, prospectivo, observacional, en el que se incluyeron pacientes con signos y/o síntomas de agravamiento de la IC. Las variables de valoración principales fueron la mortalidad por cualquier causa y la combinación de la mortalidad y las hospitalizaciones por IC no programadas. Aplicamos una regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar el efecto ajustado simultáneo de la PCSK9 y el LDLR sobre ambos parámetros de valoración al añadir estos datos a las puntuaciones de riesgo previamente validadas del BIOSTAT-CHF.

RESULTADOS En este estudio se incluyeron 2174 pacientes (media de edad: 68 ± 12 años; 53,2% con antecedentes de cardiopatía isquémica). La mediana (rango intercuartílico) de los niveles de PCSK9 y de LDLR fue de 1,81 U/ml (1,45 a 2,18) y 2,98 U/ml (2,45 a 3,53), respectivamente. Durante el seguimiento, se registraron 569 muertes (26,2%) y 896 (41,2%) eventos de la variable de valoración combinada. Un análisis multivariable, en el que se incluyeron como covariables las puntuaciones de riesgo del BIOSTAT-CHF, el LDLR y el tratamiento con estatinas, mostró una asociación lineal positiva de los niveles de PCSK9 con el riesgo de mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 1,24, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,04 a 1,49; p = 0,020) y con la variable de valoración combinada (HR: 1,21; IC del 95%: 1,05 a 1,40, p = 0,010). Un análisis similar para el LDLR puso de manifiesto una asociación negativa con la mortalidad (HR: 0,86; IC del 95%: 0,76 a 0,98; p = 0,025) y con la variable de valoración combinada (HR: 0,92; IC del 95%: 0,83 a 1,01, p = 0,087). La inclusión de la PCSK9 y el LDLR mejoró el rendimiento de la puntuación de riesgo.

CONCLUSIONES El eje PCSK9-LDLR presentó una asociación con los resultados clínicos en los pacientes con IC. En futuros estudios deberá evaluarse si la inhibición de la PCSK9 puede aportar un mejor resultado clínico en la IC. (J Am Coll Cardiol 2017;70:2128–36) © 2017 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aInstitut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ^bDepartamento de Medicina, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España; ^cDepartamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria, Valencia, España; ^dDepartamento de Medicina, Universitat de València, València, España; ^eCIBERCV, Madrid, España; ^fINSERM, Centre d'Investigation Clinique Plurithématique, INSERM U1116, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, French Clinical Research Infrastructure Network and Investigation Network Initiative-Cardiovascular and Renal Clinical Trialists, Nancy, Francia; ^gDepartment of Physiology and Cardiothoracic Surgery, Cardiovascular Research and Development Unit, Faculty of Medicine, University of Porto, Oporto, Portugal; ^hDivision of Cardiology and Metabolism-Heart Failure, Cachexia & Sarcopenia, Department of Cardiology, and Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Charité University Medicine, Berlín, Alemania; ⁱDepartment of Cardiology and Pneumology, University Medicine Göttingen, y DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Göttingen, Alemania; ^jNational Heart & Lung Institute, Royal Brompton & Harefield Hospitals, Imperial College, Londres, Reino Unido; ^kUniversity of Bergen, Stavanger University Hospital, Stavanger,

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****IC**, intervalo de confianza**IC**, insuficiencia cardiaca**HR**, hazard ratio**MDI**, mejora de discriminación integrada**RIC**, rango intercuartílico**LDLR**, receptor de lipoproteínas de baja densidad**FEVI**, fracción de eyección ventricular izquierda**MRN**, mejora de reclasificación neta**NT-proBNP**, péptido natriurético tipo B aminoterminal**PCSK9**, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

A lo largo de las 3 últimas décadas se han realizado avances importantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) abordando 2 vías principales que están activadas en este trastorno, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático (1–5). No obstante, la IC continúa siendo un síndrome con una elevada morbilidad y mortalidad, una mala calidad de vida y unos costes elevados de asistencia sanitaria (6).

El abordaje de otras vías alternativas que intervienen en el síndrome de IC parece el siguiente paso lógico. Una de estas vías es la progresión de la aterosclerosis; sin embargo, la administración de estatinas en la IC ha producido unos resultados con-

vertidos. De hecho, los 2 ensayos aleatorizados principales en los que se estudió el efecto de un tratamiento con estatinas en los pacientes con IC crónica no mostraron una evidencia suficiente de un efecto beneficioso (7,8). Sin embargo, al menos en el estudio *Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure*, la variable de valoración secundaria de hospitalizaciones por IC se redujo de forma significativa con rosuvastatina (7). Además, algunas publicaciones basadas en datos de la práctica clínica real han señalado una asociación positiva entre las estatinas y los resultados clínicos (9).

Una nueva diana biológica para el tratamiento de la progresión de la aterosclerosis es la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (10,11). La PCSK9,

que es secretada al plasma por el hígado, se une al receptor de lipoproteínas de baja densidad (receptor de LDL [LDLR]) en la superficie de los hepatocitos. Dicha unión impide el reciclaje del LDLR y potencia su degradación en los endosomas y los lisosomas, lo cual da lugar a una reducción de la eliminación del colesterol-LDL (12). Los recientes estudios de GLAVOV (13) y de FOURIER (14) han demostrado que la inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales podría reducir la carga de enfermedad aterosclerótica y los eventos cardiovasculares.

No se conoce el potencial de la PCSK9 como diana biológica en la IC. Nuestra hipótesis en este estudio es que, de manera similar a lo que se ha observado en los pacientes con enfermedad coronaria, los niveles elevados de PCSK9 en la IC se asocian a los resultados clínicos. En consecuencia, intentamos descifrar la utilidad del eje PCSK9-LDLR en la predicción del riesgo en los pacientes con IC de la cohorte del estudio multicéntrico BIOSTAT-CHF (*Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) (15).

MÉTODOS

COHORTE DEL ESTUDIO BIOSTAT-CHF. El estudio BIOSTAT-CHF fue un estudio multicéntrico, multinacional, prospectivo, observacional, en el que se incluyeron 2516 pacientes con signos y/o síntomas de agravamiento de la IC de 69 centros de 11 países europeos. El período de reclutamiento fue de 24 meses (de diciembre de 2010 a diciembre de 2012) (15). La mediana de seguimiento fue de 21 meses (rango intercuartílico [RIC]: 15 a

Noruega; ¹National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Department of Cardiology, Heart Failure Unit, Athens University Hospital Attikon, Atenas, Grecia; ²School of Medicine Centre for Cardiovascular and Lung Biology, Division of Medical Sciences, University of Dundee, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee, Reino Unido; ³Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Glenfield Hospital, Leicester, Reino Unido; ⁴National Institute for Health Research, Leicester Biomedical Research Centre, Glenfield Hospital, Leicester, Reino Unido; ⁵Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Polonia, y Cardiology Department, Military Hospital, Breslavia, Polonia; ⁶Department of Cardiology, University of Groningen, Groningen, Países Bajos; ⁷Department of Epidemiology, Biostatistics & Bioinformatics, Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; y ⁸Cardiology, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia Italia.

Este proyecto fue financiado por una subvención de la Comisión Europea (FP7-242209-BIOSTAT-CHF; EudraCT 2010-020808-29). El Dr. Bayes-Genis ha contado con financiación de subvenciones del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014-59892), Fundació La Marató de TV3 (201512, 201516), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403) y AdvanceCat 2014-2020; y ha recibido pagos por formar parte de consejos y gastos de viaje de Novartis, Roche Diagnostics y Critical Diagnostics. El Dr. Núñez ha recibido pagos por formar parte de consejos y gastos de viaje de Novartis, Roche Diagnostics, Abbott, Rovi y Vifor. El Dr. Voors ha recibido pagos por consultoría y/o subvenciones de investigación de Alere, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardio3Biosciences, Celladon, GlaxoSmithKline, Merck/Merck Sharp & Dohme, Novartis, Servier, Stealth Peptides, Singulex, Sphingotec, Trevena, Vifor y ZS Pharma. El Dr. Anker ha recibido subvenciones de Vifor y Abbott Vascular; y pagos por consultoría o conferencias de Vifor, Bayer, Boehringer Ingelheim, Brahms, Janssen, Novartis, Servier, Stealth Peptides y ASTRA. El Dr. Filippatos ha recibido pagos por formar parte de comités y/o subvenciones de investigación de Novartis, Bayer, Vifor y Servier. El Dr. Lang ha recibido pagos por consultoría y/o subvenciones de investigación de Amgen, Astra Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis y Servier. El Dr. van Veldhuisen ha recibido pagos por formar parte de consejos o gastos de viaje de Novartis, Johnson & Johnson y Vifor. El Dr. Metra ha recibido honorarios por consultoría de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Novartis, Relypsa, Servier, Stealth Therapeutics y Trevena; y pagos por conferencias de Abbott Vascular y Servier. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. Los Drs. Bayes-Genis y Núñez contribuyeron por igual en este trabajo.

Original recibido el 18 de junio de 2017; original revisado recibido el 21 de agosto de 2017, aceptado el 22 de agosto de 2017.

27 meses). Los comités de ética de los centros participantes aprobaron el estudio, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en él.

Los pacientes aptos para el estudio, los criterios de exclusión y las características de la cohorte del estudio BIOSTAT-CHF se han descrito ya en otra publicación (15). De forma resumida, la mayoría de los pacientes fueron hospitalizados por una IC aguda; los demás acudieron a clínicas ambulatorias por un agravamiento de los signos y/o síntomas de IC. Aproximadamente la mitad de los pacientes se encontraban en la clase funcional III de la *New York Heart Association*. Se extrajeron muestras de sangre en el plazo de unos días tras el episodio de agravamiento de la IC (en el hospital o ambulatoriamente).

Se registraron todas las muertes y las hospitalizaciones. Las variables de valoración principales de interés fueron el tiempo hasta la muerte por cualquier causa y el tiempo hasta el evento de la variable combinada formada por la muerte y la hospitalización por IC no programada.

MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LA PCSK9 Y DEL RECEPTOR DE LDL. Las determinaciones de la PCSK9 y el LDLR se realizaron con el empleo del panel Proseek Multiplex CVDIII (Olink Proteomics AB, Uppsala, Suecia) siguiendo las instrucciones del fabricante. La tecnología *Proximity Extension Assay* utilizada para el protocolo de Proseek Multiplex se ha descrito detalladamente con anterioridad (16). De forma resumida, se utilizan pares de sondas de anticuerpos marcados con oligonucleótidos que se unen a las proteínas a las que van dirigidas; si las 2 sondas llegan a estar en estrecha proximidad, se producirá una hibridación de los oligonucleótidos formando pares. La adición de una ADN-polimerasa conduce a un evento de polimerización del ADN dependiente de la proximidad, lo cual genera una secuencia diana de reacción en cadena de polimerasa específica. La secuencia de ADN resultante es detectada y cuantificada luego con el empleo de un instrumento de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real microfluídico (Biomark HD, Fluidigm). A continuación se realiza un control de calidad y una normalización con el empleo de un control de extensión interno y un control interplacas, con objeto de introducir un ajuste para la variación intra e interanalítica. La lectura final del ensayo se presenta mediante valores de expresión de proteína normalizados (NPX), que son una unidad arbitraria en una escala \log_2 , en la que un valor elevado corresponde a una expresión de proteína más alta. Todos los datos de validación del ensayo (por ejemplo, límites de detección, datos de precisión intra e interanalítica) pueden consultarse en la página web del fabricante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se expresan en forma de media \pm DE o de mediana (RIC) según la distribución de la variable. Las variables discretas se presentan en forma de porcentajes. Las características

iniciales de los diversos cuartiles de PCSK9 y LDLR se compararon con un análisis de la varianza, una prueba de Kruskal-Wallis o una prueba de X^2 según fuera apropiado.

Se evaluó la correlación bivalente de las 2 exposiciones con el coeficiente de correlación de Spearman. Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal multivariable para determinar la asociación del LDLR con la PCSK9 al tiempo que se introducía un ajuste respecto a edad, sexo, cardiopatía isquémica, colesterol-LDL, colesterol-HDL y filtración glomerular estimada.

Se utilizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar el efecto ajustado simultáneo de la PCSK9 y el LDLR sobre la mortalidad por cualquier causa y sobre la variable combinada de mortalidad y hospitalización por IC. Cada uno de estos modelos incluyó como covariables el uso de estatinas y los terciles de la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF derivada anteriormente (17). De forma resumida, se calculó la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF para cada variable de valoración mediante la probabilidad de alcanzar la variable de valoración a los 2 años de seguimiento. La puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF para la mortalidad incluyó como factores la edad, el nitrógeno de urea en sangre, el péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), la hemoglobina en suero y el uso de betabloqueantes. La puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF para la variable de valoración combinada incluía como factores la edad, la hospitalización previa por IC, la presencia de edema, la presión arterial sistólica y la filtración glomerular estimada (17). Los resultados se expresan en forma de *hazard ratios* (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. El supuesto de proporcionalidad, evaluado con los residuos de Schoenfeld, se cumplió en todos los modelos. En un análisis de sensibilidad, se añadió el colesterol-LDL como covariable adicional a los modelos pronósticos previos.

Se determinaron las medidas del rendimiento por medio del Δ del estadístico C, la mejora de discriminación integrada (MDI) y la mejora de reclasificación neta (MRN) (%). Con objeto de equipararlos al ámbito de aplicación de la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF, estos índices se calcularon a un horizonte de 2 años. Se presentan dos variaciones del análisis: 1) Se compara la PCSK9, el LDLR y el uso de estatinas frente a la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF sola; y 2) se contrasta la PCSK9 con el LDLR, el uso de estatinas y la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF (18).

Establecimos un valor de p bilateral $< 0,05$ como umbral para la significación estadística. Para el análisis principal se utilizó el programa informático Stata 14.2 (Stata Statistical Software, versión 14, 2015, StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Los análisis de reclasificación del riesgo se realizaron en el programa R (versión 3.4.0, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) con los módulos *survIDINRI* y *SurvC1*.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 2174 pacientes (figura 1 online). La media de edad de la muestra fue de 68 ± 12 años; 581 (49,7%) eran mujeres; 1156 (53,2%) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica; y 1727 (88,8%) presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 40\%$ (un 4,5% tenían un valor de FEVI *mid-range* y un 6,7% presentaban una FEVI preservada). La mediana (RIC) de los valores de PCSK9, LDLR y NT-proBNP fue de 1,81 U/ml (1,45 a 2,18), 2,98 U/ml (2,45 a 3,53) y 4148 pg/ml (2330 a 8136), respectivamente. Los valores iniciales de PCSK9 y LDLR en los diversos cuartiles se muestran en las tablas 1 y 2. En términos generales, los pacientes que se encontraban en los cuartiles superiores de PCSK9 presentaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y de antecedentes de revascularización coronaria y unos valores más altos de creatinina (tabla 1). En cambio, las variables indirectas indicativas de la gravedad de la enfermedad mostraban una relación inversa con los cuartiles del LDLR. De hecho, los pacientes que se encontraban en los cuartiles inferiores del LDLR eran de mayor edad, incluían una mayor frecuencia de varones y presentaban porcentajes más elevados de antecedentes de insuficiencia renal y fibrila-

ción auricular. De igual modo, los pacientes de los cuartiles inferiores del LDLR tenían unas concentraciones inferiores de hemoglobina y unos valores más elevados de NT-proBNP (tabla 2). Por lo que respecta a la medicación, hubo un mayor porcentaje de pacientes tratados con estatinas en los cuartiles superiores de los 2 parámetros estudiados (tablas 1 y 2). Las categorías de la FEVI establecidas según la definición de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (1) tenían una distribución similar en los diversos cuartiles de PCSK9 y LDLR ($p = 0,365$ y $p = 0,193$, respectivamente).

PREDICTORES DE LA PCSK9 CIRCULANTE. En la figura 2 online se muestran los predictores identificados de los niveles de PCSK9 circulante. El valor de la R^2 ajustada del modelo fue de 0,422. Se presenta un examen más detallado de la correlación positiva entre la PCSK9 y el LDLR en la figura 3 online ($r = 0,59$, $p < 0,001$). Los análisis exploratorios realizados en los diversos cuartiles del NT-proBNP con la PCSK9 y el LDLR no mostraron diferencias pronósticas respecto a la mortalidad por cualquier causa o la variable de valoración combinada.

VARIABLE DE VALORACIÓN DE MORTALIDAD. Durante una mediana de seguimiento de 1,78 años (RIC: 1,29 a 2,25 años), se registraron 569 muertes (26,2%). Un aná-

TABLA 1 Características demográficas, clínicas, analíticas y terapéuticas en relación con los cuartiles de la PCSK9

	PCSK9				Valor de p
	Primer cuartil (0,59-1,45 U/ml) (n = 544)	Segundo cuartil (1,45-1,81 U/ml) (n = 543)	Tercer cuartil (1,81-2,18 U/ml) (n = 544)	Cuarto cuartil (2,18-5,43 U/ml) (n = 543)	
Edad, años	69 \pm 12	69 \pm 13	67 \pm 12	68 \pm 12	0,08
Varones	413 (75,9)	401 (73,8)	391 (71,9)	388 (71,5)	0,32
Cardiopatía isquémica	273 (50,7)	273 (51,3)	277 (52,7)	333 (61,8)	0,001
Miocardiopatía dilatada	167 (30,7)	186 (34,3)	157 (28,9)	156 (28,7)	0,17
Hipertensión	347 (63,8)	322 (59,3)	323 (59,4)	355 (65,4)	0,09
Diabetes mellitus	173 (31,8)	172 (31,7)	171 (31,4)	185 (34,1)	0,77
Insuficiencia renal	162 (29,8)	153 (28,2)	131 (24,1)	169 (31,1)	0,06
Fibrilación auricular	243 (44,7)	266 (49,0)	254 (46,7)	228 (42,0)	0,12
Frecuencia cardiaca, latidos/min	81 \pm 19	80 \pm 20	79 \pm 20	80 \pm 19	0,67
FEVI, %*	32 \pm 11	30 \pm 10	31 \pm 10	31 \pm 11	0,28
Analítica					
Hemoglobina, g/dl	13,0 \pm 1,9	13,1 \pm 1,8	13,2 \pm 1,9	13,4 \pm 2,0	0,07
Creatinina sérica, mg/dl	1,28 \pm 0,52	1,27 \pm 0,53	1,27 \pm 0,67	1,38 \pm 0,74	0,008
NT-proBNP, ng/l	3975 (2288-7751)	4654 (2364-8475)	3784 (2242-8105)	3949 (2360-8000)	0,61
C-LDL, mmol/l†	2,54 \pm 0,99	2,50 \pm 0,98	2,65 \pm 1,11	2,67 \pm 1,14	0,21
Tratamiento					
Diuréticos	543 (99,8)	543 (100,0)	544 (100,0)	542 (99,8)	0,57
ARM	270 (49,6)	290 (53,4)	300 (55,1)	282 (51,9)	0,31
Betabloqueantes	454 (83,5)	451 (83,1)	443 (81,4)	459 (84,5)	0,59
IECA/ARA	390 (71,7)	387 (71,3)	383 (70,4)	399 (73,5)	0,72
Estatinas	257 (47,3)	251 (46,1)	301 (55,3)	340 (62,2)	< 0,001

Los valores corresponden a media \pm DE, n (%), o mediana (rango intercuartiles). U/ml son unas unidades arbitrarias para la expresión de la proteína normalizada (véase una información más detallada en Métodos). * Datos disponibles en 1946 pacientes. † Datos disponibles en 1000 pacientes.

IECA = inhibidores de enzima de conversión de la angiotensina; ARA II = antagonista de los receptores de angiotensina 2; RIC = rango intercuartílico; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; PCSK9 = proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; NT-proBNP = péptido natriurético tipo B aminoterminal; DE = desviación estándar.

TABLA 2 Características demográficas, clínicas, analíticas y terapéuticas en relación con los cuartiles del LDLR

	LDLR				Valor de p
	Primer cuartil (0,07-2,44 U/ml) (n = 544)	Segundo cuartil (2,45-2,98 U/ml) (n = 543)	Tercer cuartil (2,98-3,53 U/ml) (n = 544)	Cuarto cuartil (3,53-7,48 U/ml) (n = 543)	
Edad, años	70 ± 12	69 ± 12	68 ± 12	66 ± 12	< 0,001
Varones	425 (78,1)	409 (75,3)	397 (73,0)	362 (66,7)	< 0,001
Cardiopatía isquémica	280 (52,3)	295 (55,5)	288 (54,0)	293 (54,8)	0,76
Miocardopatía dilatada	154 (28,3)	161 (29,7)	163 (30,0)	188 (34,6)	0,12
Hipertensión	349 (64,2)	314 (57,8)	327 (60,1)	357 (65,7)	0,03
Diabetes mellitus	167 (30,7)	162 (29,8)	177 (32,5)	195 (35,9)	0,15
Insuficiencia renal	180 (33,1)	153 (28,2)	136 (25,0)	146 (26,9)	0,02
Fibrilación auricular	285 (52,4)	259 (47,7)	250 (46,0)	197 (36,3)	< 0,001
Frecuencia cardiaca, latidos/min	80 ± 19	80 ± 20	81 ± 21	80 ± 19	0,94
FEVI, %*	31 ± 11	30 ± 11	31 ± 11	31 ± 10	0,50
Analítica					
Hemoglobina, g/dl	12,8 ± 1,9	13,2 ± 1,9	13,2 ± 1,9	13,5 ± 1,9	< 0,001
Creatinina sérica, mg/dl	1,32 ± 0,59	1,28 ± 0,71	1,31 ± 0,60	1,29 ± 0,58	0,66
NT-proBNP, ng/l	4339 (2420-8068)	5302 (2767-9449)	3632 (2358-7340)	3499 (1775-7337)	< 0,001
Tratamiento					
Diuréticos	543 (99,8)	543 (100,0)	544 (100,0)	542 (99,8)	0,57
ARM	297 (54,6)	299 (55,1)	277 (50,9)	269 (49,5)	0,18
Betabloqueantes	440 (80,9)	462 (85,1)	448 (82,4)	457 (84,2)	0,25
IECA/ARA	396 (72,8)	383 (70,5)	382 (70,2)	398 (73,3)	0,58
Estatinas	268 (49,9)	279 (51,3)	278 (51,1)	324 (59,7)	0,003

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartiles). U/ml son unas unidades arbitrarias para la expresión de la proteína normalizada (véase una información más detallada en Métodos). * Datos disponibles en 1946 pacientes.
LDLR = receptor de lipoproteínas de baja densidad; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

lisis multivariante en el que se incluyeron como covariables la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF para la mortalidad, el LDLR y el tratamiento con estatinas, reveló la existencia de una asociación lineal positiva entre la PCSK9 y el riesgo de mortalidad ($p = 0,020$) (**figura 1A**). Un análisis similar mostró una asociación lineal negativa

entre el LDLR y la mortalidad ($p = 0,025$) (**figura 1B**). Los valores estimados de HR obtenidos en el modelo de regresión se indican en la **tabla 3**. Dado que los niveles de PCSK9 y de LDLR mostraban una alta correlación, excluimos 1 variable de exposición cada vez con objeto de valorar, para la otra, si la multicolinealidad cambiaba

FIGURA 1 Análisis multivariables de la mortalidad por cualquier causa

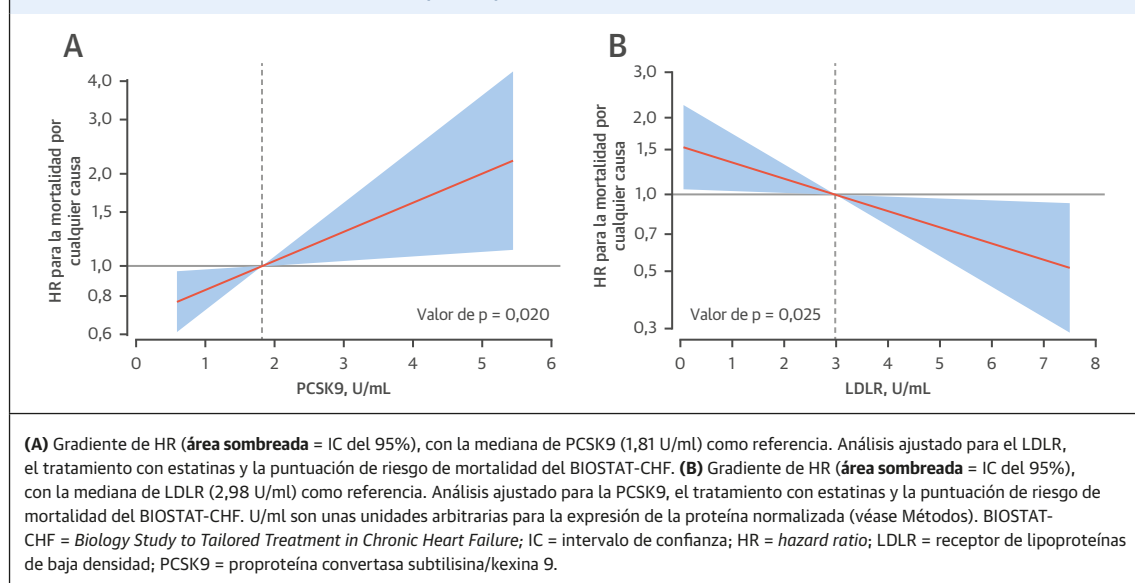


TABLA 3 Modelo de regresión para la mortalidad por cualquier causa y para la variable de valoración combinada formada por la mortalidad y la hospitalización relacionada con la IC

Variable de valoración	HR	IC del 95%	Valor de p
Mortalidad por cualquier causa			
PCSK9	1,24	1,04-1,49	0,020
LDLR	0,86	0,76-0,98	0,025
Estatinas	1,03	0,87-1,22	0,725
Puntuación de riesgo*			< 0,001†
Tercil 1	1,00		
Tercil 2	2,35	1,76-3,13	< 0,001
Tercil 3	6,41	4,92-8,36	< 0,001
Mortalidad/hospitalización relacionada con la IC			
PCSK9	1,21	1,05-1,40	0,011
LDLR	0,92	0,83-1,01	0,087
Estatinas	1,25	1,09-1,42	0,001
Puntuación de riesgo‡			< 0,001†
Tercil 1	1,00		
Tercil 2	2,87	2,32-3,56	< 0,001
Tercil 3	6,13	5,00-7,52	< 0,001

* La puntuación del BIOSTAT-CHF para la mortalidad incluye lo siguiente: edad, nitrógeno de urea en sangre, NT-pro-BNP, hemoglobina en suero y uso de betabloqueantes. † Valor de p ómnibus. ‡ La puntuación del BIOSTAT-CHF para la variable de mortalidad/rehospitalización relacionada con la IC incluye lo siguiente: edad, hospitalización previa relacionada con la IC, presencia de edema, presión arterial sistólica y filtración glomerular estimada.
IC = intervalo de confianza; IC = insuficiencia cardiaca; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

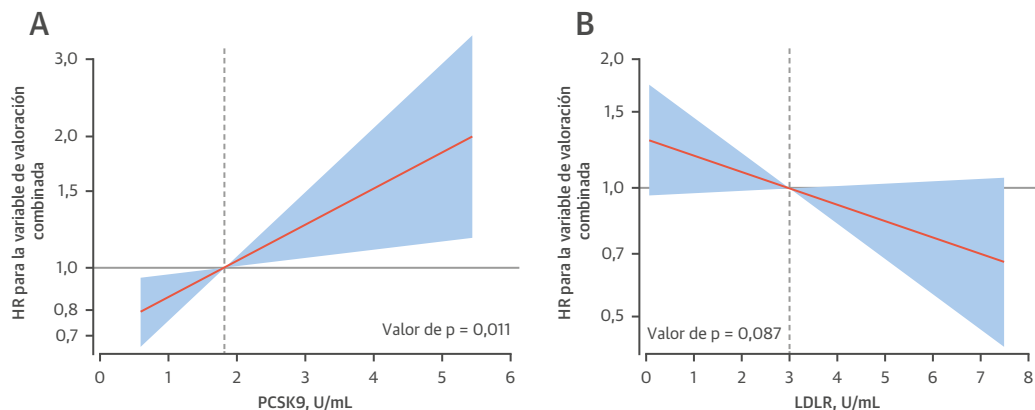
artificialmente en el sentido del efecto. Bajo esta premisa, se confirmó una asociación positiva respecto a la mortalidad por cualquier causa para la PCSK9 y una asociación negativa para el LDLR (resultados no mostrados). De hecho, las trayectorias lineales de las dos variables mostraban sentidos contrarios, con un riesgo creciente al

aumentar los niveles de PCSK9 y un riesgo inferior con los niveles más altos de LDLR (**figura 1**).

Se analizaron con carácter exploratorio varias interacciones, todas ellas con resultados negativos: cuartiles de PCSK9 frente a LDLR ($p = 0,388$); cuartiles de LDLR frente a PCSK9 ($p = 0,143$); estatinas frente a PCSK9 ($p = 0,432$); estatinas frente a LDLR ($p = 0,860$); cardiopatía isquémica frente a PCSK9 ($p = 0,271$); y cardiopatía isquémica frente a LDLR ($p = 0,079$).

El valor añadido de aumento de rendimiento con la inclusión de la PCSK9, el LDLR y el tratamiento con estatinas respecto a la puntuación de riesgo del BIOSTAT se confirmó por el Δ del estadístico C (0,0120 [0,002 a 0,022]; $p = 0,019$), la MDI (0,3 [0,0 a 1,1]) y la MRN (6,0 [0,0 a 11,9]). De forma análoga, la PCSK9 produjo un reclasificación del riesgo mejor que la del LDLR, el tratamiento con estatinas y la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF, según indicaba la MDI (0,6 [0,1 a 1,8]) y la MRN (11,0 [1,0 a 18,3]).

VARIABLE DE VALORACIÓN COMBINADA. Tras una mediana de seguimiento de 1,53 años (RIC: 0,67 a 2,15 años), determinamos 896 (41,2%) eventos de la variable de valoración combinada (muerte u hospitalización relacionada con la IC). En un contexto multivariable, la PCSK9 mostró una asociación lineal y positiva con el riesgo de la variable de valoración combinada ($p = 0,011$) (**figura 2A**), que era independiente del efecto de la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF para la variable de valoración combinada, el LDLR y el tratamiento con estatinas; sin embargo, el LDLR mostró una asociación negativa pero en el límite de la significación ($p = 0,087$) (**figura 2B**). Los

FIGURA 2 Análisis multivariables para la variable de valoración combinada (mortalidad u hospitalización relacionada con la IC)

(A) Gradiente de HR (área sombreada = IC del 95%), con la mediana de PCSK9 (1,81 U/ml) como referencia. Análisis ajustado para el LDLR, el tratamiento con estatinas y la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF para la variable de valoración combinada. **(B)** Gradiente de HR (área sombreada = IC del 95%), con la mediana de LDLR (2,98 U/ml) como referencia. Análisis ajustado para la PCSK9, el tratamiento con estatinas y la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF para la variable de valoración combinada. U/ml son unas unidades arbitrarias para la expresión de la proteína normalizada (véase Métodos). IC = insuficiencia cardiaca; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

valores estimados de HR obtenidos en el modelo de regresión se indican en la **tabla 3**. El sentido del efecto tanto para la PCSK9 como para el LDLR se confirmó excluyendo una de estas dos variables cada vez para descartar cambios debidos a la multicolinealidad.

Se analizaron con carácter exploratorio varias interacciones, todas ellas con resultados negativos: cuartiles de PCSK9 frente a LDLR (p = 0,200); cuartiles de LDLR frente a PCSK9 (p = 0,929); estatinas frente a PCSK9 (p = 0,485); estatinas frente a LDLR (p = 0,403); cardiopatía isquémica frente a PCSK9 (p = 0,170); y cardiopatía isquémica frente a LDLR (p = 0,211).

El valor añadido de aumento de rendimiento con la inclusión de la PCSK9, el LDLR y el tratamiento con estatinas respecto a la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF se confirmó por el Δ del estadístico C (0,014 [0,006 a 0,022]; p < 0,001), la MDI (0,8 [0,2 a 1,8]) y la MRN (10,8 [2,9 a 15,0]). De forma análoga, la PCSK9 produjo una reclasificación del riesgo mejor que la del LDLR, el tratamiento con estatinas y la puntuación de riesgo del BIOSTAT-CHF, según indicaba la MDI (0,6 [0,0 a 1,5]) y la MRN (9,8 [0,4 a 17,7]).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En un análisis de sensibilidad en el que se agregó el colesterol-LDL plasmático como covariable adicional, los resultados fueron coherentes con los del análisis principal, a pesar de la reducción del tamaño de la muestra (n = 1000) como consecuencia de la falta de valores de colesterol-LDL. Los niveles circulantes de PCSK9 y LDLR mostraron una asociación independiente con el riesgo de mortalidad y con la variable de valoración combinada (tabla 1 online).

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en el que se muestra una asociación del eje PCSK9-LDLR con un mal resultado clínico en pacientes con IC. Nuestro subanálisis de la cohorte del estudio BIOSTAT-CHF indicó que la PCSK9 soluble muestra una asociación positiva con la mortalidad por cualquier causa y con la variable de valoración combinada formada por la mortalidad o las rehospitalizaciones relacionadas con la IC en los pacientes con un agravamiento de la IC. En cambio, tal como es de prever desde un punto de vista patobiológico, el LDLR circulante mostró una asociación inversa con esas dos mismas variables de valoración. Tiene interés señalar que el valor predictivo de la PCSK9 mejoró tras un ajuste respecto a los factores pronósticos tradicionales y respecto al LDLR soluble.

El valor predictivo de las concentraciones de PCSK9 circulante se ha descrito anteriormente en otros contextos clínicos de la patología cardiovascular (19,20). En el contexto de la IC, un análisis multivariable exhaustivo con las puntuaciones de riesgo del BIOSTAT-CHF validadas mostró que un valor superior de PCSK9 se asociaba a un aumento de la incidencia de la variable de valoración combinada; esta relación era independiente del colesterol-LDL sérico, el uso de estatinas o la etiología isquémica de la IC. Así pues, la PCSK9 puede considerarse un predictor del riesgo en todo el espectro de la enfermedad cardiovascular, desde la dislipidemia asintomática hasta la aterosclerosis subclínica y clínica, y en la IC, según lo indicado por nuestros resultados (**ilustración central**).

La PCSK9 secretada puede seguir 2 posibles caminos: el primero consiste en unirse de inmediato a los LDLR en

ILUSTRACIÓN CENTRAL PCSK9 en el espectro de las enfermedades cardiovasculares

ESPECTRO CARDIOVASCULAR				
	Dislipidemia	Ateroma asintomático	Cardiopatía isquémica sintomática	Insuficiencia cardiaca
PCSK9 circulante	✓	✓	✓	✓
PCSK9 y resultados clínicos	—	—	✓	✓
Valor de la inhibición de la PCSK9	✓	✓	✓	?

Bayes-Genis, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(17):2128-36.

En la insuficiencia cardiaca, aportamos una evidencia indicativa de que unos niveles elevados de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), asociados a un mal resultado clínico. No hay evidencias para la inhibición de la PCSK9 en la insuficiencia cardiaca.

el hígado, y el segundo es el paso a la circulación sistémica (12). Una vez establecida la unión, el complejo PCSK9/LDLR sufre una endocitosis, es llevado a los lisosomas y es degradado (21). La presencia de PCSK9 potencia la degradación del LDLR; en consecuencia, esta vía reduce la abundancia de LDLR en la superficie celular (22). En el plasma, la PCSK9 circulante puede unirse a los LDLR en las membranas de diversos órganos, como el hígado, el intestino, los riñones, los pulmones, el páncreas y los tejidos adiposos (23–27). En el presente estudio, la capacidad de predicción del riesgo de la PCSK9 y del LDLR fue opuesta al incluirlos en modelos multivariantes completos, y sus concentraciones circulantes mostraron una correlación positiva significativa. Esta observación puede reflejar la complejidad ya conocida del eje PCSK9-LDLR (28). De hecho, Tavori *et al.* (28) han señalado que, además del mecanismo de acción directo (la PCSK9 lleva al final del ciclo de vida del LDLR), existen interacciones más complejas entre la PCSK9, el LDLR y los niveles plasmáticos de lipoproteínas, como las siguientes: 1) la presencia de una regulación tanto paralela como recíproca del LDLR de la superficie y de la PCSK9 del plasma; 2) una correlación entre los niveles de PCSK9 y de colesterol-LDL que depende, no solamente del hecho de que la PCSK9 elimine los LDLR hepáticos, sino también de que hasta un 40% de la PCSK9 plasmática esté asociada físicamente con LDL; y 3) una asociación entre la producción de PCSK9 plasmática y el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

A pesar de los numerosos avances que se han producido en el tratamiento de la IC, que permiten bloquear el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC continúan siendo inaceptablemente elevadas (29). Nuestra observación de que la PCSK9 podría predecir el riesgo en el IC puede servir de base para el diseño de estudios prospectivos que tengan como objetivo inhibir la PCSK9, ya sea con anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos para la PCSK9, ya con la administración de microARNs de interferencia que se unan de manera específica e inhiban la traslación de los ARNs mensajeros de la PCSK9 (13,14,30).

En los pacientes con síndromes coronarios agudos, el posible beneficio del tratamiento con anticuerpos dirigidos a la PCSK9 podría ser doble, puesto que podrían reducir el colesterol-LDL y estabilizar las placas (10). De hecho, la PCSK9 tiene un efecto adverso sobre las placas coronarias, a través de diversas vías, como la oxidación de las LDL proinflamatorias y la modificación directa de la composición de la placa. Además, la PCSK9 se asocia a la respuesta inflamatoria, que se basa en gran parte en la expresión de genes proinflamatorios mediada por el factor κ B nuclear, incluidos los genes de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión (31,32). La vía del factor

nuclear κ B inducida por la PCSK9 puede producir una regulación al alza de la expresión de factor tisular, lo cual aumenta el substrato trombótico en las placas de aterosclerosis (33). En el contexto de la IC, parece razonable plantear la hipótesis de que la estabilización de la placa, conjuntamente con las reducciones del estado protrombótico y del estado proinflamatorio, obtenidas con la inhibición de la PCSK9, pudiera constituir un nuevo camino de tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad, cuando el tratamiento médico óptimo actual resulta insuficiente. No está claro si esta estrategia será útil en todas las etiologías de la IC o solamente en las que tienen un origen isquémico; esta cuestión deberá investigarse en futuros ensayos clínicos prospectivos y bien diseñados.

En dos ensayos clínicos aleatorizados en los que se exploró la reducción de los niveles de colesterol con rosuvastatina en pacientes con IC no se demostró un efecto beneficioso claro (7,8). La rosuvastatina es una estatina hidrófila, que depende de un transporte activo al interior de los hepatocitos para ejercer su efecto y tiene una mala penetración en los tejidos extrahepáticos; por consiguiente, tiene menos riesgo de causar efectos adversos pero también una captación muy baja en el músculo cardiaco. No se han realizado estudios aleatorizados con estatinas lipófilas (simvastatina, atorvastatina), que tienden a alcanzar niveles de exposición superiores en los tejidos no hepáticos, presentan una captación muy elevada en el músculo cardiaco y se ha demostrado que aportan un cierto beneficio en situaciones de práctica clínica real (9,34). Las guías actuales no recomiendan el uso de estatinas en pacientes con IC (1). No se ha esclarecido todavía por completo si la interferencia en la vía de acción relacionada con el colesterol puede ser o no beneficiosa en determinados pacientes con IC seleccionados (35).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, los datos que se presentan aquí son válidos para los pacientes con un agravamiento de la IC, principalmente por una reducción de la FEVI. Queda por determinar si la PCSK9 soluble es también un buen predictor en los pacientes con IC crónica estable. Los datos existentes obtenidos en ratones en el contexto de la enfermedad coronaria indicaron que la concentración plasmática de PCSK9 estaba elevada sobre todo en las primeras horas siguientes al síndrome coronario agudo (36). La segunda limitación fue que el método de análisis utilizado para determinar la PCSK9 y el LDLR se diseñó tan solo con fines de investigación y no puede recomendarse su uso en la práctica clínica. No obstante, ambas variables de exposición se determinaron con la tecnología proteómica más moderna de que actualmente se dispone y que está bien validada (16). La última limitación fue que las mutaciones genéticas que podrían determinar los niveles de PCSK9

no se evaluaron en los pacientes incluidos en el ensayo BIOSTAT-CHF. Las mutaciones de ganancia de función de la PCSK9 se han asociado a un aumento de la gravedad de la aterosclerosis coronaria (37).

CONCLUSIONES

El eje PCSK9-LDLR se ha investigado con gran rapidez tras el descubrimiento de la terapia dirigida en la dislipidemia y la aterosclerosis coronaria. Presentamos aquí la primera evidencia de la intervención de la PCSK9 en la IC. De hecho, hubo una asociación positiva del riesgo de IC con los niveles de PCSK9 circulante, y una asociación negativa con el LDLR en los pacientes con un agravamiento de la IC. Serán necesarios nuevos estudios para comprender mejor el funcionamiento del eje PCSK9-LDLR en la IC y evaluar si la inhibición o silenciamiento de la PCSK9 podría proporcionar un mejor resultado en la IC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Antoni Bayes-Genis, Heart Institute, Hospital Universitari Ger-

mans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona (Barcelona), España. Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

La PCSK9, que se une al LDLR e impide su reciclaje, es un predictor del riesgo y una diana terapéutica en los pacientes con aterosclerosis. El riesgo de progresión de la insuficiencia cardíaca se asocia también a los niveles circulantes de PCSK9 y muestra una asociación inversa con los niveles de LDLR.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: La investigación futura deberá determinar si los resultados clínicos en los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden mejorar con una inhibición de la PCSK9 obtenida con anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos o mediante ARN de interferencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
4. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
6. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-17.
7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
8. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
9. Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc* 2012;87:555-60.
10. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;164:600-7.
11. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014;114:1022-36.
12. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J* 2015;36:2415-24.
13. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-84.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
15. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al. A systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2016;18:716-26.
16. Assarsson E, Lundberg M, Holmquist G, et al. Homogenous 96-plex PEA Immunoassay exhibiting high sensitivity, specificity, and excellent scalability. *PLoS One* 2014;9:e95195.
17. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:627-34.
18. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable Model-building: A Pragmatic Approach to Regression Analysis Based on Fractional Polynomials for Modelling Continuous Variables*. Chichester, UK: Wiley; 2008.
19. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasezmzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One* 2014;9:e106294.
20. Cheng J, Oemrawsingh R, Garcia-Garcia H, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation and cardiovascular outcome. In: Cheng JM, Boersma H, editors. *Coronary Artery Disease: From Atherosclerosis to Cardiogenic Shock*. Rotterdam, Netherlands: Erasmus University Rotterdam, 2015: 221-38.
21. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem* 2007;282:18602-12.
22. Poirier S, Mayer G, Benjanne S, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *J Biol Chem* 2008;283:2363-72.
23. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest* 2006;116:2995-3005.

24. Schmidt RJ, Beyer TP, Bensch WR, et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370:634-40.
25. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2069-74.
26. Tavori H, Rashid S, Fazio S. On the function and homeostasis of PCSK9: reciprocal interaction with LDLR and additional lipid effects. *Atherosclerosis* 2014;238:264-70.
27. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017;38:1883-90.
28. Tavori H, Rashid S, Fazio S. On the function and homeostasis of PCSK9: reciprocal interaction with LDLR and additional lipid effects. *Atherosclerosis* 2015;238:264-70.
29. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695-702.
30. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-40.
31. Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc Res* 2015;107:556-67.
32. Tang Z, Jiang L, Peng J, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF-kappa B activation in THP-1-derived macrophages. *Int J Mol Med* 2012;30:931-8.
33. Orthner CL, Rodgers GM, Fitzgerald LA. Pyrrolidone dithiocarbamate abrogates tissue factor (TF) expression by endothelial cells: evidence implicating nuclear factorB in TF induction by diverse agonists. *Blood* 1995;86:436-43.
34. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic statin versus rosuvastatin (hydrophilic) treatment for heart failure: a meta-analysis and adjusted indirect comparison of randomised trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:177-88.
35. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933-40.
36. Zhang Y, Liu J, Li S, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression is transiently upregulated in the acute period of myocardial infarction in rat. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:192.
37. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.

PALABRAS CLAVE insuficiencia cardiaca, LDLR, receptor de lipoproteínas de baja densidad, PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras y una tabla complementarias en la versión de este artículo en línea.