

Infusiones de apoA1 en el síndrome coronario agudo: revisión literaria

ApoA1 infusions in acute coronary syndrome: literature review

Dr. Alan R. Sigal¹, Dr. Ricardo Rey¹, Dr. Juan P. Costabel¹

¹ Clínica de Lípidos y Cardiopatía isquémica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

A pesar de los avances en la terapéutica del síndrome coronario agudo y de la amplia disponibilidad de fármacos que modulan el riesgo cardiovascular, la persistencia de un riesgo elevado tras un episodio agudo sigue siendo motivo de gran preocupación. Se cree que un componente que contribuye a este riesgo es la disminución del flujo de colesterol tras un SCA, que podría aliviarse mediante infusiones de apolipoproteína A1 (apoA1), el principal constituyente de la lipoproteína de alta densidad (HDL), que facilita el transporte reverso de colesterol y ejerce potencialmente un efecto protector durante el vulnerable período postinfarto. A lo largo de los años se han investigado diversos tipos de infusiones de apoA1, que incluyen variantes genéticas como apoA1 Milano, formas humanas reconstituidas como CSL111 y CSL 112, miméticos de preβHDL como CER001, y péptidos orales como D y L4F. Sin embargo, estos ensayos, a excepción del CSL 112, se caracterizaron por el pequeño tamaño de las muestras y, en conjunto, no lograron demostrar beneficios clínicamente significativos. Un estudio reciente en el que participaron más de 18 000 pacientes con síndrome coronario agudo y en el que se examinó el CSL112 también arrojó resultados neutros en cuanto a la eficacia clínica. Este conjunto de pruebas coincide con los resultados de las intervenciones farmacológicas dirigidas a aumentar los niveles de HDL, que revelan una falta de eficacia constante en la reducción del riesgo cardiovascular residual a pesar de la justificación fisiopatológica subyacente.

PALABRAS CLAVE: apolipoproteína A, infarto, dislipidemia

Abstract

Despite the advancements in therapeutics for acute coronary syndrome and the widespread availability of drugs that modulate cardiovascular risk, the persistence of high risk following an acute event remains a significant concern. A component contributing to this risk is believed to be the decrease in cholesterol efflux after an ACS, which may be alleviated by infusions of Apolipoprotein A1 (apoA1), the primary constituent of high-density lipoprotein (HDL), which facilitates cholesterol efflux and potentially exerts a protective effect during the vulnerable post-infarction period. Various types of apoA1 infusions have been investigated over the years, including genetic variants such as apoA1 Milano, reconstituted human forms like CSL111 and CSL 112, preβ HDL mimetics such as CER001, and oral peptides such as D and L4F. However, these trials, except for CSL 112, were characterized by small sample sizes and collectively failed to demonstrate clinically significant benefits. A recent study involving over 18 000 post-acute coronary syndrome patients examining CSL112 also yielded neutral results regarding clinical efficacy. This body of evidence aligns with findings from pharmacological interventions aimed at boosting HDL levels, revealing a consistent lack of efficacy in reducing residual cardiovascular risk despite the underlying pathophysiological rationale.

KEYWORDS: apolipoprotein A1, coronary, dyslipidemias

INTRODUCCIÓN

Riesgo residual

Desde los fibrinolíticos a los *stents* liberadores de drogas de última generación, del clopidogrel a los

inhibidores P2Y12 más potentes, de la angioplastia guiada por angiografía a la optimizada por IVUS u OCT, son múltiples los avances tecnológicos y medicamentosos en la terapéutica del síndrome coronario agudo (SCA). El descenso agresivo de LDLc con estatinas de alta intensidad, ezetimibe,

ácido bempedoico y los inhibidores de PCSK9 también han permitido reducir sustancialmente el riesgo de padecer un nuevo evento cardíaco agudo luego de padecer un SCA. Sin embargo, a pesar de todos estos avances, sigue existiendo un sustancial riesgo cardiovascular posterior al SCA. Por ejemplo, en el estudio PROVE IT con estatinas de alta intensidad, se evidenció un 15% de eventos nuevos a 24 meses.¹ En el estudio ODDYSEY OUTCOMES con alirocumab, se encontraron 12.5% de nuevos eventos a 4 años a pesar del control estricto del LDL con inhibidores de PCSK9, sumado a estatinas de alta intensidad.² Interesantemente, más de la mitad de los eventos que ocurren dentro del año posterior al IAM, suceden dentro de los primeros 90 días, lo que sugiere la presencia de un período de particular vulnerabilidad.³

Fisiopatología de las HDL

Una de las teorías que podrían explicar este riesgo residual es la teoría del HDL. La función “ateroprotectiva” del HDL la hace particularmente atractiva como objetivo terapéutico para modular este riesgo, y tiene que ver primordialmente con su función de transporte reverso de colesterol. El inicio de este proceso empieza por la síntesis de HDL mediante la unión de colesterol, fosfolípidos y apoA1 mediante la ABCA1. El transportador ABCA1 le permite adquirir más colesterol a medida que circula, y de hecho su déficit constituye una enfermedad denominada enfermedad de Tangier en la cual los niveles plasmáticos de HDL son extremadamente bajos y presentan acumulación lipídica orgánica, aunque la asociación con riesgo cardiovascular es más dudosa. Otros transportadores como el ABCG1 también contribuyen a este proceso de captación de colesterol de las HDL. Una vez que capta dicho colesterol, debe devolverlo al hígado mediante el receptor SR-BI, aunque también puede hacerlo indirectamente a través de las LDL, luego de realizar el intercambio de colesterol por triglicéridos mediado por las CETP^{4,5} (Figura 1). Es decir, las HDL tienen la capacidad de cargar colesterol desde las arterias y llevarlo nuevamente al hígado, lo que constituye así el transporte reverso de colesterol. Estas no son las únicas propiedades ateroprotectivas de las HDL, ya que también se han descrito la prevención de la disfunción endotelial, la inhibición plaquetaria y la activación de la fibrinólisis, además

de la reducción de factores inflamatorios dentro de la pared arterial.^{6,7} Incluso, la reducción de exceso de colesterol de los macrófagos puede activar mecanismos génicos que inhiben su apoptosis e incluso pueden favorecer la salida de los mismos macrófagos de la pared arterial.^{8,9}

En cuanto a los efectos clínicos demostrables sobre la placa aterosclerótica, estudios de imágenes como el ARBITER 2 y el AFREGS, aunque ya algo antiguos, mostraron que el agregado de tratamiento para aumentar el HDL, en estos casos con niacina, en pacientes con estatinas, enfermedad cardiovascular y HDL bajo, se tradujo en reducción de espesor de íntima media carotídea y de regresión de lesiones coronarias con solo 1 año de tratamiento.^{10,11}

Experiencias con elevación farmacológica de HDL

El valor de HDL elevado como protector de riesgo cardiovascular era hasta hace poco difícil de cuestionar, desde el estudio Framingham a guías modernas de práctica clínica que lo han validado.¹²⁻¹⁴ Incluso en la era de estatinas, un metanálisis demostró que, en pacientes tratados con dicho fármaco, el HDL seguía siendo predictor inverso de riesgo cardiovascular.¹⁵

Por esto mismo es que se ha buscado elevar farmacológicamente el HDL por medio de diferentes estrategias, en la búsqueda de reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los resultados no han sido los esperados. Los primeros intentos con niacina en los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE no mostraron beneficio clínico a pesar del aumento de HDL generado.^{16,17} Un metanálisis que incluyó ensayos aleatorizados con niacina y fibratos demostró que, a pesar de aumentar HDL, en pacientes bajo tratamiento con estatinas no se trasladó en beneficio en MACE.¹⁸

Otra estrategia que tuvo mucho impulso fue la modulación de la CETP, que forma parte del mecanismo de transporte de colesterol de las HDL. Torcetrapib, el primero de ellos, se discontinuó por aumento de mortalidad en el estudio ILLUMINATE, debido a efectos *off target* sobre la aldosterona.¹⁹ Los siguientes fueron el dalcetrapib en el estudio Dal-OUTCOMES en el que se incluyeron 15 000 pacientes

posterior al SCA, el anacetrapib en el REVEAL con 30 000 pacientes con alto riesgo cardiovascular y el evacetrapib en el ACCELERATE en 12 000 pacientes con alto riesgo cardiovascular.²⁰⁻²² Estos últimos dos subieron el valor de HDL más de 100% y bajaron además LDL, mientras que el dalcetrapib solo 30% y sin impacto sobre LDL. El dalcetrapib y el evacetrapib se discontinuaron por falta de eficacia a los 2 años (el primero por no tener efecto sobre LDL, el segundo por poco seguimiento y pocos eventos, dado que esperaban un efecto mayor sobre el LDL), mientras que el anacetrapib fue el último en publicarse y mostró una reducción de 9% de riesgo relativo y 1% de riesgo absoluto en el compuesto de muerte cardiovascular, IAM o revascularizaciones, a expensas sobre todo de estos últimos, y recién a partir del año. El efecto fue modesto, y tampoco cumplió su punto final secundario que incluía ACV, además que luego se demostró que se acumulaba en tejido adiposo, por lo que nunca se buscó aprobación de la FDA ni de otras entidades para su uso. Un metanálisis de estos ensayos no encontró beneficio sobre MACE de estas drogas, aunque con una tendencia no significativa a menos IAM.²³

Tratamientos con apoA1

A raíz de los resultados persistentemente neutros de los tratamientos dirigidos a aumentar el HDL,

surge una hipótesis diferente: en lugar de aumentar el HDL, porque no modular su efecto mediante infusiones de apoA1, su componente principal. Bajo esta línea de pensamiento surgieron algunas experiencias que llegaron a trasladarse a ensayos clínicos aleatorizados en el contexto de SCA. En la Tabla 1 se puede ver resumidamente los resultados de todas estas experiencias.

1) ApoA1 Milano. Es una mutación natural de la apoA1, con una sustitución de cisteína por arginina en posición 173 m que genera en verdad bajos niveles de HDL en sangre, pero es ateroprotectiva.²⁴ Esta mutación lleva a que forme homodímeros o heterodímeros con apoA-II. Luego de ensayos en animales y con demostrada reducción de ateromatosis en ratones,²⁵ se realizó el primer ensayo clínico aleatorizado en 2003. Se aleatorizaron 57 pacientes posteriores al SCA a placebo vs. ETC-216 15mg/kg vs. ETC-216 45 mg/kg. Se les realizó un nuevo cateterismo con IVUS a los 14 días, y luego de 5 semanas de tratamiento, para ver reducción de volumen de placa de ateroma por IVUS. Demostró reducir, aunque modestamente, el volumen de ateroma.²⁶ Recién en 2018 saldría otro estudio aleatorizado con esta molécula, o más bien un mimético llamado MDCO-216, en una época con tratamiento estatínico más contemporáneo.

Se aleatorizaron 122 pacientes con SCA que tuvieran además un vaso con una lesión entre 20 y 50%, a placebo vs. 20 mg/kg de MDCO-216. El punto final primario fue la reducción de volumen de ateroma medido por IVUS a los 36 días, y la droga no demostró ser superior a placebo en este caso.²⁷

2) CSL 111: en 2007 se publicó el estudio ERASE con CSL-111, una HDL reconstituida formada por apoA1 humana combinada con fosfatidilcolina. Se aleatorizaron a 183 pacientes a recibir CSL111 o placebo posterior al SCA por 4 infusiones semanales, usando una dosis de 40 mg/kg y otra de 80 mg/kg. La dosis de 80 mg

Tabla 1. Resumen de ECRs con apoA1

Autor y año	Droga	Mecanismo	Pacientes	EP 1rio	Resultado
Nissen, 2003	ETC-216	ETC-216	57 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (%)	-1.06% (p = 0.02) vs. basal
Nicholls, 2018	MDCO-216	MDCO-216	122 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (%)	-0.21% (p = ns) vs. placebo
Tardif, 2007	CSL-111	CSL-111	183 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (%)	-3.4% (p < 0.01) vs. basal. p = 0.48 vs. placebo
Tardif, 2014	CER-001	CER-001	507 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (mm ³)	-1.5 mm ³ (p = ns) vs. placebo
Waksman, 2010	Delipidación HDL	Delipidación HDL	28 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (mm ³)	-12.2 mm ³ (p = ns) vs. placebo
Gibson, 2024	CSL-112	CSL-112	18219 posteriores al SCA	IAM, ACV o muerte CV a 90 días	4.8% vs. 5.2% (p = ns)

debió suspenderse por alteraciones severas del hepatograma. La dosis de 40 mg no demostró reducir el tamaño de ateroma o el volumen de la placa, aunque sí mejoró el índice de caracterización de la placa, teniendo también un leve y autolimitado aumento de transaminasas.²⁸

- 3) CER-001: es un mimético de pre β HDL, que contiene apoA1 y esfingomielina, hecho por bioingeniería. Contiene una carga negativa, característica de las HDL que no están transportando colesterol, es decir con capacidad de recibirlo. Un estudio en 2014 que aleatorizó más de 500 pacientes posterior al SCA a recibir esta droga en infusiones semanales no demostró reducir el tamaño total de ateroma medido por IVUS.²⁹ Sin embargo, un reanálisis posterior de segmentos arteriales pareados anatómicamente, con la dosis más baja utilizada (3 mg/kg), sugirió que podría haber un beneficio en reducción de tamaño de placa, sobre todo en placas de mayor tamaño. Además, Zheng en 2016 demostró un aumento del eflujo de colesterol del 13% con la infusión de CER-001.³⁰ Por estos motivos se llevó a cabo un nuevo estudio aleatorizado en pacientes posterior al SCA con la dosis de 3 mg/kg (Nicholls, 2018). Se aleatorizaron 262 pacientes, y recibieron 10 semanas de tratamiento por sobre el estándar. Nuevamente, no se demostró un beneficio en la reducción del tamaño o volumen de ateroma.³¹
- 4) CSL 112: demostró mejor perfil farmacodinámico con mayor eflujo de colesterol que las previamente mencionadas.³² Además, genera aumento de LCAT que es responsable de la esterificación del colesterol del HDL y le permite captar más colesterol. Esta esterificación está inhibida por la apoA1 milano y el componente fosfolipídico del CER 001 también. En estudio en fase 2b, la CSL 112 demostró que con una inyección duplica el apoA1 sérico, y genera un aumento de HDL y eflujo de colesterol, que disminuye al basal a los 5-7 días de la inyección.³³ Posterior a esto, se realizó un gran estudio multicéntrico aleatorizado, el AEGIS II, para estese utilizaron 4 infusiones semanales de 6 g de CSL 112 vs. placebo en 18 219 pacientes con síndrome coronario agudo, enfermedad coronaria multivaso, y otros factores

de riesgo adicionales. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, infarto o ACV a los 90 días. El estudio no encontró diferencias significativas en el punto final primario entre los dos grupos (4.8% vs. 5.2%, p 0.24). Tampoco se observaron diferencias a 180 o 365 días. Se vio una diferencia numérica en infartos en el seguimiento extendido, pero este mismo era un punto exploratorio por lo que no puede tomarse más que como una eventual hipótesis.³⁴

- 5) Menciones: delipidación selectiva de HDL mediante electroforesis, que transforma el α -HDL en pre β -HDL, que tiene mayor capacidad de captar colesterol, en paciente posterior al SCA. No demostró reducir volumen de placa de forma estadísticamente significativa. Fue bien tolerado.³⁵ L4F, un péptidomimético de apoA1, también conocido como APL180, en pacientes en prevención secundaria, aumentó significativamente los niveles de apoA1. Sin embargo, no mejoró ningún parámetro de función de HDL como el índice inflamatorio de HDL, o la actividad de paraoxonasa. Incluso, hubo un aumento de casi 50% de la PCR-US.³⁶ Otro ensayo aleatorizado con D-4F oral demostró reducción del índice inflamatorio de HDL en pacientes en prevención secundaria.³⁷

En el año 2021, previo a la salida del AEGIS II, un metanálisis incluyó a todas estas diferentes estrategias de infusión de apoA1 en el paciente posterior al SCA. Tomando 754 pacientes, esta terapéutica no logró disminuir el volumen total de ateroma, aunque tampoco se encontraron efectos adversos.³⁸

CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico modulador de HDL es atractivo desde un punto de vista fisiopatológico, con el objetivo de reducir el riesgo residual posterior al SCA. Sin embargo, tanto los tratamientos dirigidos a aumentar el HDL, como aquellos dirigidos a aumentar el eflujo de colesterol mediante infusiones de apoA1, han consistentemente demostrado efectos neutros, sin beneficio clínico. Esto llegó a su máxima expresión con el estudio AEGIS-II, que con la “mejor” molécula, la ventaja de experiencias

previas y con una cantidad de pacientes ampliamente mayor que los trabajos previos, no logró demostrar ningún beneficio clínico. Por el momento resulta llamativo que, más allá de la lógica fisiopatológica, estos tipos de tratamiento no tienen lugar en la práctica clínica actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet] 350(15):1495-504, 8 Apr 2004 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040583>.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet] 379(22):2097-107, 29 Nov 2018 [citado 7 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801174>
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet] 361(11):1045-57, 10 Sep 2009 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904327>.
4. Barter PJ, Rye KA. Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* [Internet] 17(4):399-403, Aug 2006 [citado 4 May 2024]. Disponible en: https://journals.lww.com/co-lipidology/fulltext/2006/08000/relationship_between_the_concentration_and.5.aspx.
5. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. *Circ Res* [Internet] 98(11):1352-64, 9 Jun 2006 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.RES.0000225982.01988.93>
6. Norata GD, Banfi C, Pirillo A, Tremoli E, Hamsten A, Catapano AL, et al. Oxidised-HDL3 induces the expression of PAI-1 in human endothelial cells. Role of p38MAPK activation and mRNA stabilization. *Br J Haematol* [Internet] 127(1):97-104, Oct 2004 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15384983/>.
7. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* [Internet] 95(8):764-72, 15 Oct 2004 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15486323/>.
8. Trogan E, Feig JE, Dogan S, Rothblat GH, Angeli V, Tacke F, et al. Gene expression changes in foam cells and the role of chemokine receptor CCR7 during atherosclerosis regression in ApoE-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 103(10):3781, 3 Mar 2006 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15450154/>.
9. Terasaka N, Wang N, Yvan-Charvet L, Tall AR. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 104(38):15093-8, 18 Sep 2007 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17846428/>.
10. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. *Circulation* [Internet] 110(23):3512-7, 7 Dec 2004 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000148955.19792.8D>.
11. Personius BE, Brown BG, Gotto AM Jr, Little OM, Whitney EJ. Effects of increasing HDL-C, lowering triglyceride and lowering LDL-C on "fixed" atherosclerotic coronary artery disease: AFREGS (the Armed Forces Regression Study) [abstract]. *Circulation* 98(suppl I):I-450-I-451, 1998.
12. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129 (suppl 2): S49-73, 2014.
13. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart

disease; the Framingham Study. *Ann Intern Med* 61: 888-99, 1964.

14. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 7: 484-525, 2013.

15. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 128:1504-12, 2013.

16. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* [Internet] 371(3):203-12, 17 Jul 2014 [citado 7 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1300955>.

17. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *New England Journal of Medicine* [Internet] 365(24):2255-67, 15 Dec 2011 [citado 7 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1107579>.

18. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* [Internet] 349, 18 Jul 2014 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g4379>.

19. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *New England Journal of Medicine* [Internet] 357(21):2109-22, 22 Nov 2007 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706628>.

20. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet] 367(22):2089-99, 29 Nov 2012 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1206797>.

21. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet] 377(13):1217-27, 28 Sep 2017 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706444>.

22. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet] 376(20):1933-42, 18 May 2017 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609581>.

23. Taheri H, Filion KB, Windle SB, Reynier P, Eisenberg MJ. Cardiovascular Prevention: Systematic Review Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Keywords Cholesteryl ester transfer protein inhibitors · High-density lipoproteins · Low-density lipoproteins · Cardiovascular events · Systematic review · Meta-analysis. *Cardiology* [Internet] 145:236-50, 2020 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: www.karger.com/crd.

24. Calabresi L, Sirtori CR, Paoletti R, Franceschini G. Recombinant apolipoprotein A-IMilano for the treatment of cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* [Internet] 8(2):163-7, Mar 2006 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-006-0054-4>.

25. Shah PK, Yano J, Reyes O, Chyu KY, Kaul S, Bisgaier CL, et al. High-Dose Recombinant Apolipoprotein A-IMilano Mobilizes Tissue Cholesterol and Rapidly Reduces Plaque Lipid and Macrophage Content in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* [Internet] 103(25):3047-50, 26 Jun 2001 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hc2501.092494>.

26. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet] 290(17):2292-300, 5 Nov 2003 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/197579>.

27. Nicholls SJ, Puri R, Ballantyne CM, Jukema JW, Kastelein JJP, Koenig W, et al. Effect of Infusion of High-Density Lipoprotein Mimetic Containing Recombinant Apolipoprotein A-I Milano on Coronary Disease in Patients With an Acute Coronary Syndrome in the MILANO-PILOT Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet] 3(9):806, 1 Sep 2018 [citado 1 May 2024]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6233637/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881559/).
28. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lespérance J, Heinonen TM, et al. Effects of Reconstituted High-Density Lipoprotein Infusions on Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet] 297(15):1675-82, 18 Apr 2007 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/206645>.
29. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, et al. Fast Track: Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J* [Internet] 35(46):3277, 12 Dec 2014 [citado 1 May 2024]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4258222/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263077/).
30. Zheng KH, van der Valk FM, Smits LP, Sandberg M, Dasseux JL, Baron R, et al. HDL mimetic CER-001 targets atherosclerotic plaques in patients. *Atherosclerosis* [Internet] 251:381-8, 1 Aug 2016 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263077/>.
31. Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, Merkely B, Nissen SE, Ray KK, et al. Effect of Serial Infusions of CER-001, a Pre- β High-Density Lipoprotein Mimetic, on Coronary Atherosclerosis in Patients Following Acute Coronary Syndromes in the CER-001 Atherosclerosis Regression Acute Coronary Syndrome Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet] 3(9):815-22, 1 Sep 2018 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2689023>.
32. Gibson CM, Korjian S, Tricoci P, Daaboul Y, Yee M, Jain P, et al. Safety and Tolerability of CSL112, a Reconstituted, Infusible, Plasma-Derived Apolipoprotein A-I, After Acute Myocardial Infarction: The AEGIS-I Trial (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I). *Circulation* [Internet] 134(24):1918-30, 13 Dec 2016 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881559/>.
33. Easton R, Gille A, D'Andrea D, Davis R, Wright SD, Shear C. A multiple ascending dose study of CSL112, an infused formulation of ApoA-I. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet] 54(3):301-10, 1 Mar 2014 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.194>
34. Gibson CM, Duffy D, Korjian S, Bahit MC, Chi G, Alexander JH, et al. Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* [Internet] 6 Apr 2024 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400969>.
35. Waksman R, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, et al. A First-in-Man, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Feasibility of Autologous Delipidated High-Density Lipoprotein Plasma Infusions in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 15;55(24):2727-35. Ene 2010.
36. Watson CE, Weissbach N, Kjems L, Ayalasomayajula S, Zhang Y, Chang I, et al. Treatment of patients with cardiovascular disease with L-4F, an apo-A1 mimetic, did not improve select biomarkers of HDL function. *J Lipid Res* [Internet] 52(2):361-73, Feb 2011 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068008/>.
37. Dunbar RL, Movva R, Bloedon LAT, Duffy D, Norris RB, Navab M, et al. Oral Apolipoprotein A-I Mimetic D-4F Lowers HDL-Inflammatory Index in High-Risk Patients: A First-in-Human Multiple-Dose, Randomized Controlled Trial. *ClinTranslSci* [Internet] 10(6):455, 1 Nov 2017 [citado 4 May 2024]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5673907/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881559/).
38. Abudukeremu A, Huang C, Li H, Sun R, Liu X, Wu X, et al. Efficacy and Safety of High-Density Lipoprotein/Apolipoprotein A1 Replacement Therapy in Humans and Mice With Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front*