



## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) en la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con ictus isquémico: Documento de consenso y aplicaciones prácticas

A. Gil-Núñez<sup>a,b,\*</sup>, J. Masjuan<sup>b</sup>, J. Montaner<sup>c</sup>, M. Castellanos<sup>d</sup>, T. Segura<sup>e</sup>, P. Cardona<sup>f</sup>, J.I. Tembl<sup>g</sup>, F. Purroy<sup>h</sup>, J. Arenillas<sup>i</sup> y E. Palacio<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Sección Neurología Vascular-Centro de Ictus, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica A Coruña, La Coruña, España

<sup>e</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>f</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

<sup>g</sup> Servicio de Neurología, Hospital La Fe, Valencia, España

<sup>h</sup> Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Lérida, España

<sup>i</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Valladolid, Valladolid, España

<sup>j</sup> Servicio de Neurología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

Recibido el 22 de junio de 2020; aceptado el 5 de noviembre de 2020

Accesible en línea el 6 de enero de 2021

## PALABRAS CLAVE

Colesterol LDL;  
Dislipemia;  
Enfermedad cerebrovascular;  
Ictus;  
Prevención secundaria

## Resumen

**Introducción:** Los pacientes, tras un ictus o un ataque isquémico transitorio, presentan un riesgo muy elevado de sufrir nuevos episodios vasculares. La reducción del nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) reduce la incidencia de nuevos episodios, si bien una proporción importante de pacientes no alcanza los objetivos terapéuticos recomendados con los tratamientos hipolipemiantes actuales. El objetivo de este documento de consenso es actualizar el papel de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9; alirocumab y evolocumab) en la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con ictus isquémico previo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gilnuneza@gmail.com](mailto:gilnuneza@gmail.com) (A. Gil-Núñez).

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica para identificar las principales evidencias sobre el uso de iPCSK9 en estos pacientes y los objetivos terapéuticos recomendados de cLDL. Los resultados se discutieron en 2 reuniones de consenso, que constituyeron la base para la elaboración del documento.

**Conclusiones:** Los iPCSK9 son eficaces en la reducción del riesgo vascular en prevención secundaria y, específicamente, evolocumab ha demostrado esta reducción en pacientes con ictus isquémico previo. Ambos fármacos han demostrado un buen perfil de seguridad, incluso en pacientes que alcanzaron un nivel de cLDL < 20 mg/dL. En este sentido, en el subestudio de episodios neurocognitivos con evolocumab no se observó ninguna señal de empeoramiento de la función cognitiva en pacientes con nivel muy bajo de cLDL. Con base en estas evidencias, en el documento se presentan recomendaciones prácticas sobre el uso de iPCSK9 para la prevención secundaria y seguimiento de episodios vasculares en pacientes con ictus isquémico previo.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

LDL cholesterol;  
Dyslipidemia;  
Cerebrovascular  
disease;  
Stroke;  
Secondary prevention

## Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in secondary prevention of vascular events in patients with stroke: Consensus document and practice guidance

### Abstract

**Introduction:** Patients with history of stroke or transient ischaemic attack present considerable risk of future vascular events. Reducing levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol decreases the incidence of new vascular events, although in a substantial number of patients, the currently available lipid-lowering therapies fail to achieve the therapeutic goals recommended in clinical guidelines. The aim of this consensus statement is to provide updated information on the role of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors alirocumab and evolocumab in the secondary prevention of vascular events in patients with history of ischaemic stroke.

**Methods:** A literature review was performed to identify the main evidence on the use of PCSK9 inhibitors in these patients and the recommended therapeutic targets of LDL cholesterol. The results were discussed in 2 consensus meetings that constituted the basis for the drafting of the document.

**Conclusions:** PCSK9 inhibitors are effective in reducing vascular risk in secondary prevention; evolocumab specifically has achieved this reduction in patients with history of ischaemic stroke. Moreover, both alirocumab and evolocumab present good safety profiles, even in patients achieving LDL cholesterol levels < 20 mg/dL, and no signs of cognitive impairment have been observed in patients treated with evolocumab who achieved very low levels of LDL cholesterol. In the light of this evidence, we provide practical recommendations about the use of PCSK9 inhibitors in secondary prevention of vascular events in patients with history of ischaemic stroke and follow-up of these patients.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares son una de las causas más frecuentes de morbilidad, discapacidad y mortalidad en Europa<sup>1,2</sup>. En España, constituyen la segunda causa de muerte más frecuente<sup>3</sup>. Además, los pacientes que han presentado un ictus tienen un riesgo elevado de nuevos episodios vasculares, incluyendo ictus recurrente<sup>2,4,5</sup>. En un metaanálisis de 13 estudios y 9.115 pacientes que sobrevivieron a un primer ictus, se observó un riesgo acumulativo de ictus recurrente del 3, 11, 26 y 39% a 30 días y a 1, 5 y 10 años, respectivamente<sup>5</sup>. La recurrencia de ictus se asocia además con un peor pronóstico, mayor

incidencia de discapacidad y dependencia funcional y elevada mortalidad<sup>4,6</sup>.

El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es un factor de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica ampliamente reconocido<sup>7,8</sup>. Puesto que la enfermedad aterosclerótica es una de las principales causas de ictus isquémico, el control de la dislipemia, sobre todo del nivel elevado de cLDL, es un factor de riesgo modificable clave que abordar en la prevención primaria y secundaria de ictus isquémico<sup>1,4,9</sup>. Está demostrado que la reducción del nivel de cLDL con los diversos tratamientos hipolipemiantes va ligada a una menor incidencia de episodios vasculares, incluyendo ictus isquémico<sup>8,10-12</sup>. Respecto a la prevención

secundaria, la reducción del cLDL también se asocia a una reducción del riesgo de episodios vasculares en pacientes con historia de ictus previo<sup>13-15</sup>. Además, la evidencia disponible indica que, a mayor reducción del cLDL, menor es el riesgo de episodios vasculares, incluido el ictus<sup>4,10,12,16-18</sup>. Recientemente, se han reportado los resultados de un estudio en el que pacientes con ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) y evidencia de enfermedad arterioesclerótica, fueron aleatorizados a un objetivo de cLDL < 70 mg/dL o a un objetivo de entre 90 y 110 mg/dL<sup>17</sup>. El objetivo primario compuesto de episodios vasculares mayores (ictus isquémico, infarto de miocardio, nuevos síntomas que requirieron revascularización urgente coronaria o carotídea, o muerte por causas vasculares) ocurrió significativamente en menos pacientes en el grupo de nivel bajo de cLDL en comparación con el grupo de nivel más alto (8,5 vs. 10,9%; HR 0,78; IC: 0,61-0,98;  $p=0,04$ ). En este sentido, en un metaanálisis que incluyó 23 estudios aleatorizados de terapias hipolipemiantes, se observó una reducción del 23,5% del riesgo relativo de ictus por cada reducción de 1 mmol/L (39 mg/dL) en el nivel de cLDL<sup>18</sup>. Esta asociación entre nivel de cLDL y riesgo de ictus fue lineal desde niveles elevados de cLDL hasta niveles muy bajos y resultó consistente entre estudios de prevención primaria y secundaria.

A pesar de ello, los datos disponibles sobre el grado de control de la dislipemia en la prevención vascular secundaria de pacientes con ictus previo en Europa y España muestran que un porcentaje sustancial de estos pacientes tienen un control pobre del nivel de cLDL<sup>4,19</sup>. Datos del módulo específico de ictus del estudio EUROASPIRE III mostraron que, de los 881 pacientes con historia de ictus que fueron entrevistados 550 días después del episodio, solo el 34,4% habían alcanzado el objetivo terapéutico de cLDL, a pesar de que el 56,8% recibían tratamiento con estatinas<sup>19</sup>. En este mismo sentido, el reciente EUROASPIRE V confirma que en Europa la mayoría de los pacientes en prevención secundaria de episodios vasculares no alcanza los objetivos terapéuticos de cLDL<sup>20</sup>. En España, varios estudios han demostrado que el grado de control de los factores de riesgo vascular en la prevención secundaria de ictus, incluyendo la dislipemia, es bajo e insuficiente<sup>4,21-23</sup>. Según la última encuesta de salud realizada en nuestro país sobre factores de riesgo y enfermedad vascular, el 83,0% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular tiene un nivel de cLDL inferior a 130 mg/dL; mientras que solo el 56,5% muestra un nivel de cLDL < 100 mg/dL<sup>24</sup>.

Históricamente, las estatinas han sido el principal pilar del tratamiento hipolipemiantes para la prevención vascular<sup>25-27</sup>. Sin embargo, en aquellos pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas, o que demuestran intolerancia a estos fármacos, es necesario un tratamiento hipolipemiantes adicional<sup>25-28</sup>. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son fármacos hipolipemiantes que alcanzan reducciones significativas del cLDL en pacientes en tratamiento hipolipemiantes estándar, con un buen perfil de seguridad<sup>18,28,29</sup>. En España se han comercializado 2 iPCSK9, los anticuerpos monoclonales evolocumab y alirocumab, ambos con indicación para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, dislipemia mixta y enfermedad vascular aterosclerótica establecida<sup>25,30,31</sup>. Los datos

del estudio FOURIER demostraron que añadir evolocumab a un tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica establecida reduce significativamente el riesgo de nuevos episodios vasculares<sup>8</sup>. Alirocumab también ha demostrado en el ensayo ODYSSEY Outcomes que reduce el riesgo de episodios vasculares isquémicos recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo previo<sup>32</sup>. Además, un subanálisis del FOURIER en 5.337 pacientes con historia de ictus previo ha confirmado que evolocumab también reduce el riesgo vascular en este subgrupo de pacientes<sup>15</sup>. En consecuencia, las indicaciones de los iPCSK9 han sido recientemente ampliadas para incluir la reducción del riesgo vascular en adultos con enfermedad vascular establecida<sup>27,28</sup>.

Los resultados de eficacia y seguridad de los iPCSK9<sup>8,32</sup>, junto con las nuevas evidencias sobre los beneficios y seguridad de un nivel bajo de cLDL<sup>7,8,12,28,32,33</sup>, han propiciado la revisión de numerosas guías de práctica clínica de reducción de riesgo vascular y control de la dislipemia para posicionar a los iPCSK9 en el arsenal terapéutico y revisar los objetivos terapéuticos en pacientes de alto riesgo o enfermedad vascular establecida<sup>1,25,26,34-41</sup>. Por tanto, se considera oportuna la elaboración de un documento desde el campo de la neurología, con el objetivo de aportar recomendaciones prácticas sobre el uso iPCSK9 para la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con ictus isquémico previo, que refleje tanto la evidencia disponible como la opinión y experiencia clínica de los autores.

## Metodología

El presente documento refleja el trabajo realizado por un grupo de neurólogos expertos durante una sesión participativa celebrada en Madrid el 28 de noviembre de 2018. Previamente, se predefinieron los objetivos del documento, la metodología y la dinámica de trabajo. Durante la reunión, se llevó a cabo un debate ordenado con participación de todos los expertos, en el que se definió la información que incluir en cada uno de los puntos del documento y los perfiles de pacientes prioritarios con ictus isquémico que pueden beneficiarse más del tratamiento con iPCSK9, y se establecieron los objetivos terapéuticos para cada perfil.

Tras la sesión, los autores elaboraron un borrador del documento con el apoyo de un redactor médico profesional. Para identificar la evidencia necesaria para su redacción, se realizó una revisión bibliográfica entre noviembre de 2018 y enero de 2019, con la base de datos MEDLINE y se incluyeron los estudios relevantes publicados en inglés o español. Tras 2 rondas de revisión del borrador hechas por los autores, se celebró una segunda reunión participativa (3 de diciembre de 2019, en Madrid) con el objetivo de discutir e incorporar las nuevas evidencias relevantes aparecidas durante la elaboración del documento, así como para aprobar de manera definitiva el consenso del grupo con relación a los perfiles de pacientes y los objetivos terapéuticos. Tras la reunión, se incorporaron los cambios en una última versión del documento, que se envió a todos los autores para su aprobación final.

## Mecanismo de acción e indicaciones de los iPCSK9

La PCSK9 es una proteína sintetizada principalmente en el hígado<sup>27</sup> que participa en la regulación del metabolismo del cLDL<sup>25,27</sup>. En condiciones normales, los receptores de cLDL en la superficie de los hepatocitos captan el cLDL circulante y se internan hacia el citoplasma mediante endocitosis. En el endosoma, el cLDL se separa del receptor y, mientras que el cLDL es degradado, el receptor es reciclado a la superficie celular<sup>25,27,42,43</sup>. Cuando la PCSK9 se une al receptor de cLDL, el complejo proteína-receptor sufre el mismo proceso de endocitosis; sin embargo, la PCSK9 no permite que el receptor se recicle en la superficie del hepatocito, lo que disminuye la captación del cLDL circulante<sup>26,27,42,43</sup> (fig. 1). Además, la PCSK9 parece aumentar la degradación intracelular de los receptores de cLDL, incluso antes de que estos lleguen a ser secretados<sup>27</sup>. La inhibición de la PCSK9 mediante anticuerpos monoclonales bloquea la acción de esta proteína, al evitar su unión al receptor de cLDL, y permite que estos receptores se reciclen, con la consiguiente reducción del cLDL circulante<sup>27,42</sup>. Los iPCSK9 tienen un efecto rápido y potente sobre el nivel de cLDL, con una supresión máxima de la PCSK9 circulante que se observa a las 4-8 h tras la administración del anticuerpo, y con reducciones del nivel de cLDL de ~60% en pacientes con hipercolesterolemia<sup>8,27</sup>. En comparación con placebo y el tratamiento hipolipemiantes convencional, los iPCSK9 también se han asociado con un aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una reducción del colesterol total, triglicéridos y de lipoproteína (a)<sup>42,44,45</sup>. Asimismo, se ha señalado que los iPCSK9 tienen un efecto sinérgico al de las estatinas, ya que estas, además de aumentar la expresión de los receptores de cLDL, aumentan la expresión de PCSK9 en los hepatocitos<sup>43,46,47</sup>.

Las indicaciones aprobadas para evolocumab y alirocumab<sup>30,31</sup> aparecen resumidas en la tabla 1. Ambos iPCSK9 se administran por vía subcutánea<sup>30,31</sup>.

## iPCSK9 en la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con ictus

El efecto de los iPCSK9 sobre la reducción del riesgo vascular se ha evaluado en 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, FOURIER (evolocumab) y ODYSSEY Outcomes (alirocumab), cuyas principales características y resultados se resumen en la tabla 2<sup>8,29,32,41</sup>. Estos 2 ensayos evaluaron la eficacia y seguridad de iPCSK9 en pacientes con enfermedad vascular y nivel elevado de cLDL o colesterol no HDL a pesar de un tratamiento con estatinas de intensidad alta o moderada. Evolocumab y alirocumab redujeron el nivel de cLDL basal frente a placebo en aproximadamente un 60%. En ambos ensayos se alcanzó el objetivo primario de eficacia, con reducciones significativas del 15% del riesgo de episodios vasculares vs. placebo, incluyendo muerte de origen vascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable en el caso del estudio FOURIER, y muerte por enfermedad coronaria, infarto

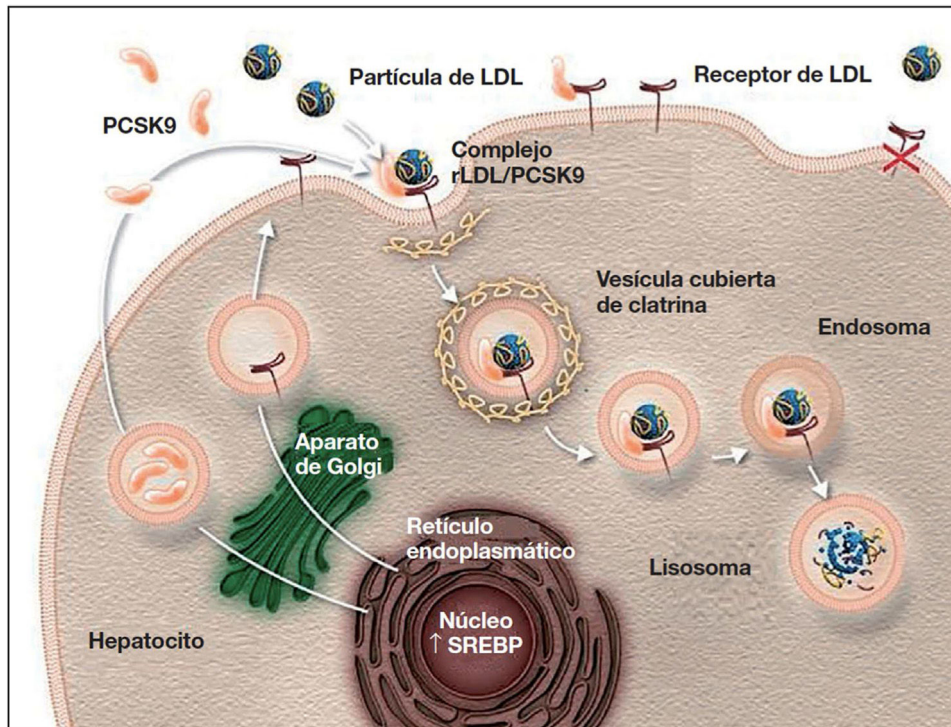
de miocardio no mortal, ictus isquémico mortal o no mortal u hospitalización por angina inestable en el estudio ODYSSEY Outcomes<sup>8,32</sup>.

En el ODYSSEY Outcomes, todos los pacientes incluidos debían tener historia de hospitalización por síndrome coronario agudo en el año anterior y en el FOURIER se estableció como criterio de inclusión la presencia de enfermedad vascular aterosclerótica establecida, incluyendo infarto de miocardio, ictus no hemorrágico o enfermedad arterial periférica<sup>8,32</sup>. En el estudio ODYSSEY Outcomes, el 3,2% de los pacientes en cada grupo tenía historia de ictus, si bien no se realizaron análisis específicos en este subgrupo de 611 pacientes<sup>32</sup>. Por otro lado, en el estudio FOURIER, el 19,4% (n=5.337) de los pacientes tenían historia de ictus no hemorrágico previo, lo que ha permitido evaluar el efecto del tratamiento con evolocumab sobre el riesgo vascular en este subgrupo<sup>8,15</sup>. Los niveles basales de cLDL y cHDL de estos pacientes con historia de ictus en el ensayo FOURIER fueron de 97,5 y 47,8 mg/dL, respectivamente. Evolocumab alcanzó en este subgrupo una reducción significativa del cLDL del 56% vs. placebo (similar a lo observado en la población global), con una reducción absoluta de 53 mg/dL, hasta obtener una mediana de cLDL de 29 mg/dL (vs. 89 mg/dL en el grupo placebo,  $p < 0,001$ ), sin datos de problemas de seguridad<sup>15</sup>. Asimismo, el objetivo primario de eficacia en la reducción de nuevos episodios vasculares también se alcanzó en este subgrupo de pacientes con ictus, con una reducción significativa del 15% del riesgo de sufrir un nuevo episodio, incluyendo muerte de origen vascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable ( $p = 0,047$ ). Por tanto, el tratamiento con evolocumab parece tener un efecto beneficioso y una seguridad similar en pacientes con ictus previo y en pacientes con historia de otras enfermedades vasculares<sup>15</sup>. Tal y como se ha comentado, los resultados del estudio FOURIER han dado lugar a una nueva indicación de evolocumab para la reducción del riesgo vascular en adultos con enfermedad aterosclerótica establecida, incluyendo pacientes con ictus previo<sup>31</sup>.

Puesto que el riesgo de ictus recurrente persiste a medio y largo plazo en aquellos pacientes que ya han presentado un primer ictus<sup>9</sup>, es importante que los tratamientos hipolipemiantes utilizados en prevención secundaria sean eficaces en el futuro. En este sentido, tanto alirocumab como evolocumab han demostrado reducciones de cLDL sostenidas en el tiempo en los ensayos clínicos<sup>8,32</sup>, aunque aún es necesario recabar datos a más largo plazo con estos fármacos. Evolocumab ha demostrado una reducción sostenida del cLDL del 58% respecto al nivel basal tras 5 años de tratamiento, sin nuevas señales de seguridad<sup>48</sup>.

La adherencia es otro aspecto clave en cualquier tratamiento utilizado en prevención secundaria, ya que la falta de adherencia al tratamiento preventivo se asocia a peores resultados clínicos<sup>49,50</sup>. La adherencia a los iPCSK9 en los ensayos clínicos ha sido elevada<sup>49,51,52</sup>, con una adherencia a evolocumab del 79% tras 44 meses de tratamiento, superior a los datos de adherencia de otros tratamientos hipolipemiantes, incluyendo las estatinas<sup>52</sup>. Aunque la información en vida real es limitada, los datos disponibles hasta ahora indican una adherencia satisfactoria a los iPCSK9<sup>50</sup>.





**Figura 1** Papel de PCSK9 en la degradación de los receptores de cLDL<sup>79</sup>. Autorizado por Amgen Inc.

## La seguridad del nivel bajo de cLDL

Existe una relación directa entre el nivel de cLDL y el riesgo de episodios vasculares<sup>41,53</sup>. Los datos publicados con relación al tratamiento con estatinas<sup>11</sup>, ezetimiba + estatinas<sup>12</sup> e iPCSK9<sup>7,8,32,52</sup> han confirmado que, cuanto más bajo es el nivel de cLDL, menor es el riesgo de sufrir episodios vasculares, en lo que se ha denominado el concepto de «cuanto más bajo, mejor» o la «hipótesis de cLDL cero»<sup>28,33,53</sup>. Esta teoría ha tomado especial fuerza tras la disponibilidad de los iPCSK9 y los resultados de los estudios FOURIER y ODYSSEY, en los que se han alcanzado niveles de cLDL aún más bajos a los obtenidos con estatinas o estatinas + ezetimiba, con un beneficio añadido al reducir aún más el riesgo de sufrir nuevos episodios<sup>7,8,32,53,54</sup>.

La principal preocupación de los médicos a la hora de manejar a pacientes que alcanzan un nivel bajo o muy bajo de cLDL es la seguridad asociada a estos niveles. Los estudios iniciales con estatinas señalaron una posible relación entre nivel bajo de cLDL y un aumento del riesgo de hemorragia cerebral<sup>13</sup>. Un único estudio prospectivo encontró un mayor riesgo de hemorragia cerebral en aquellos pacientes con nivel de cLDL < 70 mg/dL en comparación con pacientes con un cLDL entre 70-99 mg/dL<sup>55</sup>. Sin embargo, las limitaciones metodológicas del estudio dificultan la extrapolación de los resultados a otras poblaciones, ya que este se realizó en una cohorte de pacientes con factores de riesgo vascular procedentes de una población concreta en China (el riesgo de hemorragia cerebral es mayor en poblaciones orientales que en caucásicas)<sup>56</sup>, y no se incluyeron datos como el nivel de control de la hipertensión arterial o pruebas de neuroimagen

que permitieran clasificar esta población en cuanto a riesgo hemorrágico<sup>55</sup>.

Por el contrario, varios estudios, así como las guías 2019 para el manejo de la dislipemia de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis (ESC/EAS), ponen en duda la asociación entre un nivel bajo de cLDL y un aumento del riesgo de hemorragia cerebral<sup>9,11,17,18,28,57</sup>. El estudio IMPROVE-IT no demostró ninguna relación significativa entre el riesgo de hemorragia cerebral y el uso de la terapia hipolipemiente más intensa con ezetimiba + estatina<sup>12</sup>. En el mencionado estudio de pacientes con ictus o AIT aleatorizados a un objetivo de cLDL < 70 mg/dL o de entre 90 y 110 mg/dL, no se hallaron diferencias entre ambos grupos con relación a la incidencia de hemorragia intracranial<sup>17</sup>. Tampoco en el reciente metaanálisis de estudios aleatorizados de terapias hipolipemientes (>222.000 pacientes) se ha observado asociación entre nivel bajo de cLDL y un mayor riesgo de ictus hemorrágico<sup>18</sup>. En este sentido, en los estudios con iPCSK9 recientemente publicados no se ha demostrado un incremento del riesgo de hemorragia cerebral, ni siquiera en pacientes que alcanzaron un nivel muy bajo de cLDL<sup>7,8,28,32,54</sup>. En el ensayo FOURIER, no se observaron nuevos problemas de seguridad en el 25% de los pacientes tratados con evolocumab que alcanzaron un nivel de cLDL < 20 mg/dL<sup>31</sup> ni tampoco en el 10% de los pacientes que llegaron a cLDL < 10 mg/dL<sup>7,58</sup>. De forma similar, análisis agrupados de los ensayos de alirocumab notificaron que un 37 y un 9% de los pacientes alcanzaron un nivel de cLDL < 25 y < 15 mg/dL, respectivamente, sin mostrar nuevos problemas de seguridad<sup>41,59</sup>. A pesar de que es necesario

**Tabla 1** Indicaciones de los iPCSK9 aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento y financiadas por el Sistema Nacional de Salud

|  | Evolocumab   | Alirocumab  |
|--|--|---|
| Indicaciones aprobadas por la EMA <sup>30,31</sup> | <p>1. Hipercolesterolemia y dislipemia mixta<br/>Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipemia mixta, como complemento a la dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar el nivel objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatina</li> <li>- Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas</li> </ul> <p>2. Hipercolesterolemia familiar homocigótica<br/>Adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes</p> <p>3. Enfermedad vascular aterosclerótica establecida<br/>Adultos con enfermedad vascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo vascular disminuyendo el nivel de cLDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes</li> <li>- Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas</li> </ul> | <p>1. Adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de cLDL con la dosis máxima tolerada de una estatina</li> <li>- En monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a las estatinas, o en los que se contraíndique el uso de una estatina</li> </ul> <p>2. Enfermedad vascular aterosclerótica establecida<br/>Adultos con enfermedad vascular aterosclerótica establecida para reducir el riesgo vascular, disminuyendo el nivel de cLDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En combinación con la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes</li> <li>- Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a estatinas o a los que se les ha contraíndicado una estatina</li> </ul> |

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EMA: Agencia Europea del Medicamento; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SNS: Sistema Nacional de Salud.

seguir vigilando la seguridad de estos fármacos<sup>36</sup>, el perfil de seguridad a largo plazo de los iPCSK9 no muestra nuevos hallazgos, con un seguimiento de hasta 5 años en el caso de evolocumab<sup>32,60</sup>.

Existe cierta evidencia que ha asociado el uso de estatinas al desarrollo de déficits neurocognitivos, aunque estos resultados no han sido consistentes y, recientemente, se ha indicado que no existe tal asociación<sup>61</sup>. Al principio, se postuló también una posible relación entre el uso de iPCSK9 y efectos adversos cognitivos<sup>41,62</sup>, pero los ensayos FOURIER y ODYSSEY Outcomes, que incluyeron un mayor número de pacientes, así como los datos de metaanálisis, no han demostrado ninguna relación al respecto<sup>7,32,41,58,62-64</sup>. Los resultados del estudio EBBINGHAUS, un subestudio del FOURIER que evaluó específicamente el rendimiento cognitivo en 1.204 pacientes, demostraron que no existe ninguna relación entre el tratamiento con evolocumab y la función cognitiva, incluso en aquellos pacientes con nivel de cLDL más bajo<sup>7,62</sup>.

Algunos datos publicados señalan que las estatinas aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, en especial en pacientes con prediabetes<sup>65</sup>. Sin embargo, ni el estudio

IMPROVE-IT con ezetimiba<sup>12,28</sup> ni los ensayos clínicos con iPCSK9<sup>28,32,58,59,65</sup> han demostrado una asociación entre el uso de estas medicaciones y el nivel bajo de cLDL y el desarrollo de diabetes. Un nivel de cLDL < 25 mg/dL no se asoció con un riesgo de desarrollar diabetes en pacientes tratados con alirocumab<sup>59</sup>. En un subestudio del ensayo FOURIER, evolocumab no aumentó el riesgo de diabetes de nueva aparición ni alteró el nivel de glucemia, incluso en pacientes con prediabetes, además de mostrar una eficacia y seguridad consistente tanto en pacientes con diabetes como en pacientes no diabéticos<sup>65</sup>. Tampoco se ha observado riesgo de diabetes de nueva aparición en aquellos pacientes que alcanzaron un nivel muy bajo de cLDL < 20 mg/dL<sup>7,52</sup>.

Por último, ni el ensayo IMPROVE-IT ni los ensayos con iPCSK9 han mostrado que estos fármacos tengan efectos secundarios relevantes ni a nivel muscular ni a nivel hepático<sup>7,8,12,32,58</sup>. En este sentido, no es necesario ningún ajuste de dosis con los iPCSK9 en pacientes con insuficiencia hepática leve (evolocumab) o leve a moderada (alirocumab), ni tampoco en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada<sup>30,31</sup>.

**Tabla 2** Principales características y resultados de eficacia de los ensayos clínicos aleatorizados FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES

|                                    | FOURIER (evolocumab) <sup>8</sup>   | ODYSSEY OUTCOMES (alirocumab) <sup>32</sup>  |
|------------------------------------|---|--|
| Diseño del estudio                 | Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo<br>Aleatorización 1:1<br>Evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes) o placebo, ambos por vía subcutánea   | Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo<br>Aleatorización 1:1<br>Alirocumab (75 mg cada 2 semanas) o placebo, ambos por vía subcutánea<br>La dosis de alirocumab fue ajustada para alcanzar un nivel de cLDL de 25-50 mg/dL  |
| Principales criterios de inclusión | 40-85 años, enfermedad vascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus no hemorrágico, enfermedad arterial periférica), cLDL $\geq$ 70 mg/dL o colesterol no HDL $\geq$ 100 mg/dL en tratamiento optimizado con estatinas <sup>a</sup>  | $\geq$ 40 años, hospitalización por síndrome coronario agudo (infarto de miocardio o angina inestable), cLDL $\geq$ 70 mg/dL o colesterol no HDL $\geq$ 100 mg/dL o apolipoproteína B $\geq$ 80 mg/dL, en tratamiento con estatinas de alta intensidad <sup>b</sup>  |
| Objetivos principales del estudio  | Primario: variable compuesta de episodios vasculares (muerte vascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable)<br>Secundario: variable compuesta de MACE (muerte vascular, infarto de miocardio o ictus)   | Primario: variable compuesta de episodios vasculares (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal, ictus isquémico mortal o no mortal u hospitalización por angina inestable)  |
| Principales resultados de eficacia | N = 27.564; evolocumab, n = 13.1784; placebo, n = 13.780<br>Historia previa de:<br>- Infarto de miocardio: 81,1%<br>- Ictus no hemorrágico: 19,4%<br>- Enfermedad arterial periférica: 13,2%<br>Seguimiento (mediana): 2,2 años<br>A las 48 semanas<br>Evolocumab:<br>- Redujo el nivel de cLDL en un 59% en comparación con placebo ( $p < 0,001$ ; mediana basal cLDL, 92 mg/dL; mediana cLDL a la semana 48, 30 mg/dL) a las 48 semanas de tratamiento<br>- Redujo el riesgo del objetivo primario en un 15% ( <i>hazard ratio</i> : 0,85; $p < 0,001$ )<br>- Redujo el riesgo del objetivo secundario en un 20% ( <i>hazard ratio</i> : 0,80; $p < 0,001$ ) | N = 18.924; alirocumab, n = 9.462; placebo, n = 9.462<br>Historia previa de:<br>- Infarto de miocardio: 83,0%<br>- Angina inestable: 16,8%<br>- Ictus: 3,2%<br>- Enfermedad arterial periférica: 4,0%<br>Seguimiento (mediana): 2,8 años<br>Alirocumab:<br>- Redujo los niveles de cLDL en un 61% respecto a placebo a los 12 meses de tratamiento<br>- Redujo el riesgo del objetivo primario en un 15% ( <i>hazard ratio</i> , 0,85; $p < 0,001$ ) |

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; MACE: episodios cardiovasculares mayores.

<sup>a</sup> Definido como estatinas de alta intensidad (preferentemente) o al menos atorvastatina a 20 mg/día o equivalente, con o sin ezetimiba.

<sup>b</sup> Definido como tratamiento estable con atorvastatina a 40-80 mg/día, rosuvastatina a 20-40 mg/día o la dosis máxima tolerada de estatinas.

## Recomendaciones sobre la seguridad de los niveles bajos de cLDL

No se considera que existan niveles excesivamente bajos de cLDL.

No se considera que existan hallazgos de seguridad relevantes asociados a un nivel bajo de cLDL.

No se recomienda modificar la pauta hipolipemiantes en pacientes que alcancen el nivel objetivo de cLDL indicado, excepto si aparecen efectos secundarios.

Una vez se ha iniciado tratamiento con iPCSK9, el tratamiento hipolipemiantes no debe modificarse y su eficacia debe ser evaluada en la siguiente determinación del nivel de cLDL.

## Perfiles de pacientes con ictus isquémico que pueden obtener un mayor beneficio del tratamiento con iPCSK9 en prevención secundaria y objetivos terapéuticos

Con base en la evidencia disponible, las guías de práctica clínica<sup>1,37-39,57,66</sup> y la experiencia clínica de los autores de este documento, a continuación se recogen los perfiles de pacientes con ictus isquémico que podrían obtener un mayor beneficio del tratamiento con iPCSK9 en prevención secundaria, así como los objetivos terapéuticos (cLDL) para dichos perfiles.

## Recomendaciones sobre el uso de iPCSK9 en prevención secundaria en pacientes con historia previa de ictus isquémico

La administración de iPCSK9 para reducir el riesgo de episodios vasculares estará indicada en todos los pacientes con ictus isquémico de cualquier etiología (según clasificación TOAST)<sup>67</sup> con nivel de cLDL >100 mg/dL, en tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, en pacientes intolerantes a las estatinas y en pacientes en los que las estatinas están contraindicadas (con base en las directrices del informe de posicionamiento terapéutico)<sup>68,69</sup>.

## Recomendaciones sobre el momento de inicio del tratamiento con iPCSK9

En línea con las recomendaciones generales de las guías europeas de dislipemia<sup>57</sup>, se recomienda la adición de un iPCSK9 si tras 4-6 semanas (periodo adaptable según práctica clínica) de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas no se alcanza el nivel objetivo de cLDL.

La [figura 2](#) presenta los objetivos terapéuticos de cLDL recomendados en diferentes perfiles de pacientes con historia de ictus isquémico o AIT, en función de su origen (aterotrombótico o no aterotrombótico) y la presencia de factores que impliquen un riesgo vascular alto o muy alto. En ictus isquémicos de etiología infrecuente sin relación con disfunción endotelial o ateromatosis, como por ejemplo los asociados a mixoma cardiaco, disección arterial o fuente embólica de riesgo incierto, no es necesario realizar un control lipídico intensivo.

## Pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de origen aterotrombótico

Este grupo engloba a los pacientes diagnosticados con ictus isquémico o AIT de origen aterotrombótico que continúan teniendo cLDL >100 mg/dL a pesar de un tratamiento hipolipemiantes óptimo, así como a aquellos que cumplen estas características y que son intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas. Estos pacientes presentan un riesgo muy elevado de nuevos episodios aterotrombóticos, incluyendo ictus recurrente<sup>38</sup>. Las guías del Colegio Americano de Cardiología (ACC) establecen un objetivo de cLDL <70 mg/dL para pacientes con enfermedad vascular aterotrombótica establecida<sup>39</sup>. Por su parte, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) establece un objetivo terapéutico más ambicioso, cLDL <55 mg/dL, para pacientes con riesgo vascular extremo, grupo en el que se incluyen los siguientes pacientes: 1) enfermedad vascular aterotrombótica establecida progresiva a pesar de haber alcanzado un nivel de cLDL <70 mg/dL; 2) enfermedad vascular establecida y diabetes mellitus, enfermedad renal crónica de grado 3/4 o hipercolesterolemia familiar heterocigótica y 3) pacientes con historia de enfermedad vascular aterotrombótica prematura (<55 años en hombres, <65 años en mujeres)<sup>37</sup>. En las guías de manejo de dislipemia de la ESC/EAS 2019, se clasifica el riesgo vascular en 4 categorías (muy alto, alto, moderado y bajo) en

función de la presencia de ciertas entidades clínicas y factores de riesgo ([tabla 3](#))<sup>57</sup>. En este sentido, los pacientes con ictus isquémico o AIT de origen aterotrombótico se incluyen en la categoría de riesgo vascular muy alto, recomendándose para estos pacientes en prevención secundaria reducir el cLDL  $\geq$  50% desde el nivel basal y un objetivo terapéutico de cLDL <55 mg/dL<sup>57</sup>. Todas las guías mencionadas recomiendan añadir iPCSK9 al tratamiento hipolipemiantes oral si el tratamiento con estatinas ( $\pm$ ezetimiba) no permite alcanzar el objetivo deseado o si existe intolerancia o contraindicación a las estatinas<sup>37,39,57</sup>. El plan europeo de acción para ictus 2018-2030 también recomienda el uso de tratamiento hipolipemiantes adicional, incluidos los iPCSK9, en pacientes con ictus previo que no tengan buen control lipídico con el tratamiento hipolipemiantes estándar<sup>1</sup>.

## Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos para este grupo de pacientes

Con base en la evidencia descrita, los autores de este documento recomiendan para estos pacientes alcanzar una reducción del cLDL  $\geq$  50% desde el nivel basal y un objetivo terapéutico de cLDL <55 mg/dL.

## Pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio de origen no aterotrombótico y con un perfil de muy alto riesgo vascular

Se incluye a los pacientes diagnosticados con ictus isquémico o AIT de origen no aterotrombótico que presentan al menos un factor que implique un muy alto riesgo vascular y que continúan teniendo cLDL >100 mg/dL a pesar de un tratamiento hipolipemiantes óptimo, o que son intolerantes o muestran contraindicación a las estatinas.

En la [tabla 3](#) se presentan los factores que determinan que el paciente se considere como de muy alto riesgo vascular, según las guías de la ESC/EAS<sup>57</sup>. A pesar pues de no tener un ictus de etiología aterotrombótica<sup>67</sup>, los pacientes incluidos en este grupo tienen un riesgo muy elevado de nuevo episodio vascular y, en consecuencia, se recomienda para ellos los mismos objetivos terapéuticos que para los pacientes con ictus isquémico o AIT de origen aterotrombótico<sup>57</sup>.

Los autores de este documento recomiendan para estos pacientes alcanzar una reducción del cLDL  $\geq$  50% desde el nivel basal y un objetivo terapéutico de cLDL <55 mg/dL.

## Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos para este grupo de pacientes

Si este objetivo no se alcanza con dosis máximas toleradas de estatinas, se recomienda añadir medicaciones hipolipemiantes adicionales, incluyendo iPCSK9. Alirocumab y evolocumab se han asociado a reducciones del riesgo vascular en diferentes subgrupos de pacientes con  $\geq$ 1 de los factores de muy alto riesgo vascular indicados, así como en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>8,32</sup>. La eficacia de evolocumab para reducir el riesgo vascular también se ha demostrado en pacientes con múltiples infartos de miocardio previos o enfermedad coronaria multivaso<sup>70</sup>. Asimismo,



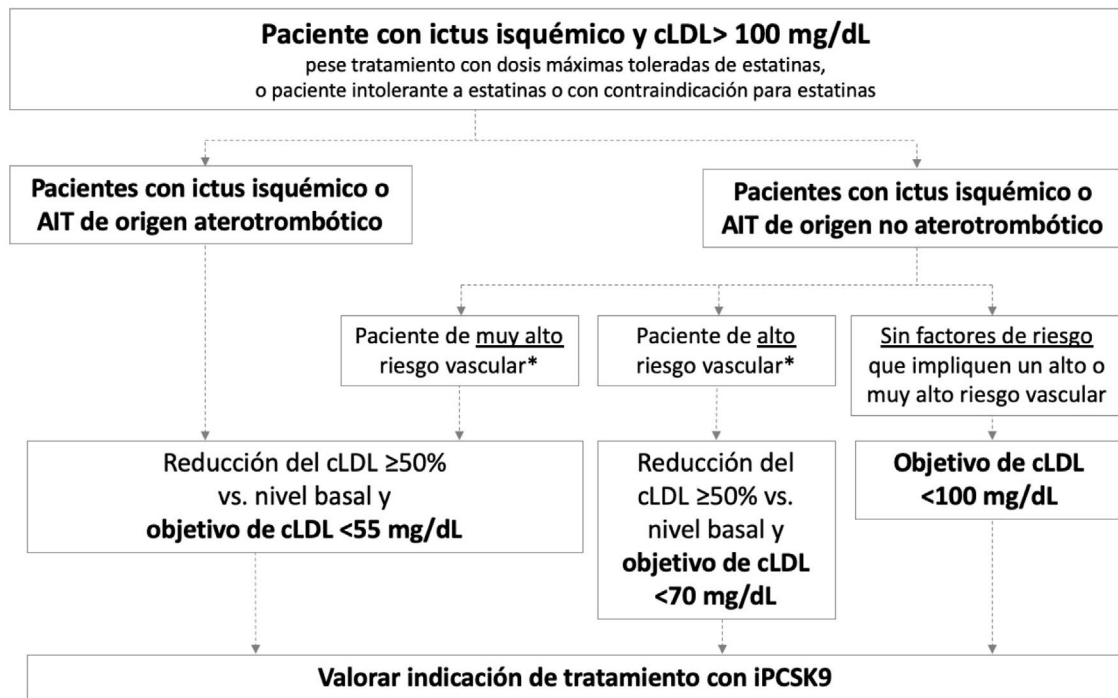


Figura 2 Objetivos terapéuticos de cLDL recomendados en pacientes con ictus isquémico (tabla 3).

AIT: ataque isquémico transitorio; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

Tabla 3 categorías de riesgo vascular de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis (ESC/EAS)

Categorías de riesgo

|          |   |
|----------|---|
| Muy alto | ECV documentada: IAM, SCA, angina, ictus o AIT, enfermedad arterial periférica, revascularización coronaria o arterial<br>DM con LOD (p.ej. proteinuria), DM con 3 o más FRCV graves asociados (tabaquismo, dislipemia e hipertensión), o DM tipo 1 de más de 20 años de duración<br>ERC estadio IV (TFGe < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )<br>SCORE calculado ≥10% |
| Alto     | Hipercolesterolemia familiar con ECV o un FRCV grave asociado<br>Un FRCV grave muy elevado; esto es, dislipemia marcada (colesterol total >300 mg/dL, cLDL >190 mg/dL) o hipertensión grave (180/110 mmHg)<br>DM con un FRCV grave o de más de 10 años de duración<br>ERC estadio III (TFGe 30-59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )<br>SCORE calculado ≥5% y <10%        |
| Moderado | Hipercolesterolemia familiar sin ECV o sin FRCV<br>SCORE calculado ≥1% y <5%  |
| Bajo     | SCORE < 1%  |

AIT: ataque isquémico transitorio; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; LOD: lesión de órgano diana; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

Adaptado de Mach et al.<sup>57</sup>.

evolocumab ha demostrado favorecer la regresión de la placa de ateroma tras 78 semanas de tratamiento en pacientes con enfermedad coronaria, incluso en pacientes que partían de un nivel basal de cLDL < 70 mg/dL<sup>71</sup>. Adicionalmente, evolocumab ha demostrado una reducción del riesgo de episodios vasculares mayores y episodios mayores asociados a las extremidades en un subgrupo de pacientes del ensayo FOURIER con enfermedad arterial periférica

sintomática, en los que se observó un beneficio progresivo hasta un nivel de cLDL < 10 mg/dL<sup>72</sup>. Como ya se ha indicado, evolocumab también ha disminuido el riesgo vascular en pacientes con historia de ictus isquémico previo<sup>15</sup>. La diabetes es uno de los factores de riesgo vascular más comunes y tanto evolocumab como alirocumab han demostrado su eficacia y seguridad en la reducción del riesgo vascular en este grupo de pacientes<sup>65,73</sup>.

**Tabla 4** Checklist de prevención secundaria en pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio previo

Medidas en prevención secundaria para controlar los factores de riesgo modificables:

Dieta: promover la ingesta de una dieta saludable rica en fruta y verdura  
 Consumo de alcohol: moderar el consumo de alcohol  
 Tabaquismo: recomendar el cese del tabaquismo  
 Consumo de drogas: cesar el consumo de estas sustancias  
 Obesidad: recomendar un plan de control de peso y aumentar el ejercicio físico  
 Sedentarismo: recomendar aumentar el ejercicio físico  
 Hipertensión: abordar de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica  
 Dislipemia: tratar de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica  
 Se recomienda usar cLDL como el principal objetivo terapéutico  
 Se recomienda que el especialista continúe el seguimiento del paciente hasta que se alcance el objetivo terapéutico de cLDL  
 Realizar analíticas de control cada 8 ( $\pm$ 4) semanas<sup>66</sup> hasta que se alcance el objetivo terapéutico  
 Parámetros mínimos en el perfil lipídico: colesterol total, cLDL, cHDL, triglicéridos, lipoproteína(a)  
 Fibrilación auricular: abordar de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el uso de anticoagulantes  
 Diabetes mellitus: abordar de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica  
 Diagnóstico y manejo específico de otras enfermedades concomitantes: enfermedad renal, enfermedad cardíaca, enfermedad arterial periférica, etc.

AIT: ataque isquémico transitorio; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

### Pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio de origen no aterotrombótico y con un perfil de alto riesgo vascular

Se trata de pacientes con ictus isquémico o AIT de origen no aterotrombótico y con al menos un factor que implique un alto riesgo vascular, que continúan con un nivel de cLDL >100 mg/dL a pesar de un tratamiento hipolipemiantes con estatinas óptimo o que son intolerantes o muestran contraindicación a las estatinas.

La [tabla 3](#) presenta los factores de riesgo que permiten categorizar a estos pacientes como de alto riesgo vascular. Para esta categoría, las guías de la ESC/EAS recomiendan reducir el cLDL al menos a la mitad con respecto al nivel inicial, así como alcanzar un nivel <70 mg/dL.

Los autores de este documento recomiendan para estos pacientes una reducción del cLDL  $\geq$  50% desde el nivel basal y un objetivo terapéutico de cLDL < 70 mg/dL.

### Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos para este grupo de pacientes

#### Pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio de origen no aterotrombótico que no presenten un perfil de alto o muy alto riesgo vascular

En este grupo se englobarían el resto de los pacientes con historia de ictus isquémico o AIT de origen no aterotrombótico que no tienen ninguno de los factores presentes en la [tabla 3](#) que impliquen un alto o muy alto riesgo vascular (y que, por tanto, no entran dentro de los grupos descritos en los apartados anteriores).

El objetivo terapéutico recomendado por los autores es de cLDL < 100 mg/dL.

### Recomendaciones sobre los objetivos terapéuticos para este grupo de pacientes

La administración de iPCSK9 para reducir el riesgo vascular está indicada en aquellos pacientes que encajan en este perfil con nivel de cLDL >100 mg/dL en tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas y en pacientes intolerantes o con contraindicación a las estatinas.

### Prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con ictus isquémico: el papel del especialista en el control lipídico

El marco de acción europeo para la prevención de ictus 2018-2030 incluye la prevención secundaria como uno de los pilares del plan<sup>1</sup>. Se reconoce que dicha prevención es aplicable a prácticamente todos los pacientes que han sufrido un ictus o AIT y que puede llegar a reducir la recurrencia de ictus en hasta un 80%. La prevención secundaria engloba la reducción del riesgo de sufrir nuevos ictus, AIT u otras enfermedades vasculares, así como la reducción de complicaciones, como el deterioro cognitivo y la demencia, la ansiedad o trastornos anímicos, la fatiga o una mala calidad de vida<sup>1</sup>. A pesar de ello, la prevención secundaria representa, en general, un área de mejora en el manejo de los pacientes con ictus<sup>1</sup>, lo que también sucede en nuestro país<sup>4,21-23</sup>.

## Recomendaciones sobre el papel del especialista en la prevención secundaria en pacientes con ictus

Sería recomendable que las unidades de ictus tuvieran una mayor implicación en el seguimiento inicial de la prevención secundaria de los pacientes con historia de ictus o AIT hasta que se alcance el objetivo terapéutico de cLDL.

Es necesario seguir concienciando a los neurólogos de la importancia y consecuencias de un nivel elevado de cLDL y de un buen control lipídico en estos pacientes.

Es importante que los especialistas trabajen con la administración de cada centro hospitalario, así como con equipos multidisciplinares y médicos de atención primaria, para incorporar progresivamente el uso de los iPCSK9 en los protocolos de prevención secundaria en pacientes con ictus isquémico previo y riesgo vascular elevado.

Adicionalmente, la [tabla 4](#) presenta una lista de aquellos puntos que se recomienda abordar en la prevención secundaria de pacientes con historia de ictus isquémico o AIT previo<sup>1,4,9</sup>.

## Aspectos farmacoeconómicos relacionados con el uso de iPCSK9 en la prevención secundaria en pacientes con ictus isquémico

Teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas de evolocumab y alirocumab, se estima que hasta un 80% de los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica serían candidatos a recibir iPCSK9 en prevención secundaria en Europa<sup>35</sup>. Hasta la fecha, se han publicado 2 estudios de coste-efectividad sobre el uso de evolocumab en el contexto de nuestro Sistema Nacional de Salud<sup>74,75</sup>, con resultados dispares.

Villa et al.<sup>74</sup> utilizaron un modelo Markov para evaluar el coste-efectividad de evolocumab+estatinas vs. estatinas, suponiendo un tratamiento de por vida en 2 grupos de pacientes con cLDL >100 mg/dL y con hipercolesterolemia familiar con o sin episodio vascular previo o con historia previa de episodio vascular (prevención secundaria). Se observó que, aunque el coste de evolocumab era superior, las mayores reducciones de cLDL y riesgo vascular de por vida asociadas a evolocumab tenían una gran influencia sobre la razón de coste-efectividad incremental, y se concluyó que evolocumab podía ser una opción coste-efectiva para los pacientes de estos 2 grupos que continúan teniendo un elevado riesgo vascular a pesar de recibir la máxima dosis tolerada de estatinas<sup>74</sup>.

En el segundo estudio se utilizaron un árbol de decisión y una simulación a 10 años mediante un modelo Markov para realizar un análisis de impacto presupuestario desde la perspectiva del sistema sanitario público español<sup>75</sup>, a partir de los datos del FOURIER. La conclusión fue que evolocumab se asocia a una menor frecuencia de episodios vasculares, pero resulta ineficiente desde un punto de vista farmacoeconómico<sup>75</sup>. Sin embargo, hay que destacar que las conclusiones de este estudio han sido cuestionadas debido a la metodología seguida y a algunas de las suposiciones

utilizadas en él<sup>76</sup>. En consecuencia, parece necesario seguir investigando los aspectos farmacoeconómicos del uso de iPCSK9 en la práctica clínica y contextualizarlos en función de los resultados clínicos, incluyendo el riesgo vascular absoluto y el nivel absoluto de cLDL, factores determinantes del número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un episodio vascular<sup>36</sup>. Además, es importante considerar el impacto de estos tratamientos de por vida<sup>36</sup>. Asimismo, en el ámbito de la prevención secundaria, sería importante contextualizar el coste de los iPCSK9 en comparación con el coste asociado con los ictus recurrentes, que habitualmente provocan mayor discapacidad, dependencia funcional y morbimortalidad, y, por ello, mayores costes sanitarios y sociales, en comparación con un primer ictus<sup>77</sup>.

El estudio CONOCES ha investigado el coste real por paciente y año asociado a los pacientes con ictus que son tratados en una unidad de ictus en España<sup>78</sup>: es de 27.711€, con más de 2/3 del coste correspondientes a costes directos no relacionados con el sistema sanitario, relativos al cuidado informal de estos pacientes<sup>78</sup>.

## Siguientes pasos

Es importante promover la realización de nuevos estudios que investiguen el uso de iPCSK9 en prevención secundaria en pacientes con ictus en España, que evalúen su efecto en los diferentes subtipos de ictus isquémico, así como la eficacia y seguridad a largo plazo y el impacto sobre la discapacidad y la mortalidad vascular.

Hasta la fecha, el uso de iPCSK9 en prevención secundaria de ictus se ha limitado a la fase crónica; sin embargo, estos fármacos reducen el nivel de cLDL de forma muy rápida (1-2 semanas tras la primera dosis de fármaco)<sup>8,32</sup>, por lo que sería interesante evaluar específicamente su uso en la fase aguda de ictus isquémico en los pacientes de alto riesgo seleccionados.

## Conclusiones

En el presente documento de consenso de neurólogos expertos se revisa de forma práctica la evidencia disponible sobre el uso de iPCSK9 en la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con ictus isquémico previo, con el propósito de orientar al neurólogo acerca de aquellos perfiles de pacientes que pueden beneficiarse más del tratamiento con iPCSK9, así como los objetivos terapéuticos de cLDL. Las recomendaciones recogidas proceden de las opiniones y experiencia de los expertos y, aunque estas se basan en la evidencia disponible, es necesario resaltar que solo una pequeña parte de esta proviene de estudios clínicos específicamente diseñados en pacientes con historia de ictus (principal limitación del documento). Por ello, los expertos consideran imprescindible abordar ensayos clínicos en los que se incluyan pacientes con ictus de etiologías claramente definidas, que proporcionen evidencia científica sobre los subtipos de ictus que podrán beneficiarse de estos fármacos en mayor medida. A modo de resumen, la [tabla 5](#) presenta los mensajes clave del artículo.

**Tabla 5** Conclusiones clave del documento de consenso sobre el uso de iPCSK9 en prevención secundaria en pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio

La prevención secundaria es fundamental en cualquier paciente con ictus o AIT

Con base en las recomendaciones recogidas en diferentes guías clínicas (ESC/EAS AACE), los autores de este documento recomiendan un objetivo terapéutico (cLDL) de <55 mg/dL para los pacientes con ictus isquémico o AIT de origen aterotrombótico, así como para los pacientes con ictus isquémico o AIT de origen no aterotrombótico pero que presentan un muy alto riesgo vascular. Para los pacientes con ictus isquémico o AIT de origen no aterotrombótico con alto riesgo vascular, se recomienda un objetivo de cLDL < 70 mg/dL. En pacientes con ictus isquémico o AIT de origen no aterotrombótico sin factores de muy alto o alto riesgo vascular, se recomienda un objetivo de cLDL < 100 mg/dL.

Ambos iPCSK9, evolocumab y alirocumab, disminuyeron en sus respectivos estudios (FOURIER y ODISEY OUTCOMES) el nivel de cLDL en hasta un 60% aproximadamente en pacientes con régimen basal de estatinas de intensidad alta o moderada.

Los iPCSK9 han demostrado una reducción significativa del riesgo de episodios vasculares en pacientes con enfermedad vascular y niveles elevados de cLDL o colesterol no-HDL a pesar de un tratamiento con estatinas de intensidad alta o moderada.

Los iPCSK9 están indicados en prevención secundaria para reducir el riesgo vascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida.

Con la evidencia disponible hasta la fecha, no se considera que exista un nivel excesivamente bajo de cLDL, ni que existan hallazgos de seguridad relevantes asociados a nivel bajo de cLDL, por lo que no se recomienda modificar la pauta hipolipemiantes en pacientes que alcancen el nivel objetivo de cLDL, excepto si aparecen efectos secundarios.

La administración de iPCSK9 para reducir el riesgo de episodios vasculares es recomendable en todos los pacientes con ictus isquémico de cualquier etiología con nivel de cLDL >100 mg/dL, en tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, en pacientes intolerantes a las estatinas y en pacientes en los que las estatinas están contraindicadas (según las directrices del IPT).

Los iPCSK9 han demostrado un perfil de seguridad favorable, incluso en pacientes con nivel bajo de cLDL y en pacientes con diabetes mellitus. No se han asociado a un mayor riesgo de problemas musculares, hepatobiliares, hemorragia cerebral o afectación cognitiva.

Sería recomendable que el neurólogo realizara el seguimiento del control lipídico en pacientes con ictus en prevención secundaria hasta que se alcance el objetivo terapéutico de cLDL.

Es imprescindible la realización de ensayos clínicos en los que se incluyan pacientes con ictus de etiologías claramente definidas, que proporcionen evidencia científica sobre los subtipos de ictus que podrán beneficiarse de estos fármacos en mayor medida.

AIT: ataque isquémico transitorio; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; IPT: informe de posicionamiento terapéutico.

## Financiación

Este proyecto ha contado con el apoyo logístico de Amgen SA. Las opiniones, interpretaciones y conclusiones expresadas en este artículo corresponden exclusivamente a sus autores.

## Conflicto de intereses

AGN ha recibido honorarios en concepto de asesoría científica o conferencias de AGA Medical Corporation, Almirall, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Daiichi Sankyo, Esteve, Ferrer, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay y Uriach. JM, MC, JFA y FP han recibido honorarios como consultores de Amgen. TS ha recibido honorarios de Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim y Bayer en concepto de asesoría

científica y conferencias médicas. EP ha recibido honorarios de laboratorios Esteve, Rovi, MSD y Amgen en concepto de asesoría científica y conferencias. PC ha recibido honorarios de Amgen, Boehringer Ingelheim, Daichii-Saycho y laboratorios Ferrer. JT ha recibido honorarios de Amgen, Allergan y Zambón Pharma en concepto de asesoría científica y conferencias. MC ha recibido honorarios de Amgen, Boehringer-Ingelheim, Daichii Sankyo y Allergan en concepto de asesoría científica y conferencias médicas.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido por parte de Amgen SA para la realización de este proyecto y a Ogilvy Health y Paula Martín Vaquero, PhD, por el apoyo metodológico y la asistencia editorial y de redacción médica para la elaboración de este documento de consenso.



## Bibliografía

- Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action plan for stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J.* 2018;3:309–36, <http://dx.doi.org/10.1177/2396987318808719>.
- Fernandez-Cadenas I, Mendioroz M, Giralto D, Nafria C, Garcia E, Carrera C, et al. GRECOS Project (Genotyping Recurrence Risk of Stroke): The use of genetics to predict the vascular recurrence after stroke. *Stroke.* 2017;48:1147–53, <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.116.014322>.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2016. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/edcm\\_2016.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf).
- Armario P, Pinto X, Soler C, Cardona P. [Secondary prevention of ischemic non cardioembolic stroke] [artículo en español]. *Clin Investig Arterioscler.* 2015;27:287–300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.01.006>.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2011;42:1489–94, <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.110.602615>.
- Clua-Espuny JL, Pinol-Moreno JL, Gil-Guillen VF, Orozco-Beltran D, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. [Primary and secondary cardiovascular prevention results in patients with stroke: Relapse risk and associated survival (Ebrictus study)] [artículo en español]. *Rev Neurol.* 2012;54:81–92, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.5402.2011464>.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: A prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1962–71, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32290-0).
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Tsivgoulis G, Safouris A, Kim DE, Alexandrov AV. Recent advances in primary and secondary prevention of atherosclerotic stroke. *J Stroke.* 2018;20:145–66, <http://dx.doi.org/10.5853/jos.201800773>.
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009;8:453–63, [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70058-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70058-4).
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5).
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–59, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061894>.
- Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2017;136:2440–50, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.029095>.
- Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Keech AC, Murphy MS, Sabatine MS, et al. FOURIER - Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk – Focus on cerebrovascular disease presented at the ESC Conference; Barcelona; Spain;. 2017. Disponible en: <http://www.timi.org/uploads/FOURIER Stroke at ESC 3.pdf>.
- De Caterina R, Salvatore T, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: Insights from IMPROVE-IT. *Atherosclerosis.* 2016;248:216–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.024>.
- Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtani J, Béjot Y, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>.
- Shin J, Chung JW, Jang HS, Lee J, Hong KS, Bang OY, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319830503>, 2047487319830503;.
- Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: Data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1354–62, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487314546825>.
- Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:824–35, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487318825350>.
- Blanco M, Vivancos-Mora J, Castillo J. [Compliance with the measures for preventing vascular risk factors in hospitalised patients with acute stroke. Analysis of a national multi-centre registry: EPICES registry (III)] [artículo en español]. *Rev Neurol.* 2012;54:523–9, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.5409.2012213>.
- Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. [Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain] [artículo en español]. *Clin Investig Arterioscler.* 2013;25:211–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.10.006>.
- De la Sierra A, Pinto X, Guisjarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J, et al. prevalence treatment, and control of hypercholesterolemia in high cardiovascular risk patients: Evidences from a systematic literature review in Spain. *Adv Ther.* 2015;32, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0252-y944-61>.
- Subdirección General de Información Sanitaria. Indicadores clínicos en Atención Primaria 2016. Factores de riesgo y enfermedad cardiovascular. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/BDCAP-Indic\\_clinic\\_Cardiovasc\\_2016.pdf](https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/BDCAP-Indic_clinic_Cardiovasc_2016.pdf).
- Anguita Sanchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, Garcia-Moll Marimon X, Gomez Doblas JJ, Gonzalez-Juanatey JR, et al. Challenges in oral lipid-lowering therapy: Position document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:1083–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.05.033>.
- Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, García-Moll Marimón X, Gómez Doblas JJ, González-Juanatey JR, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiente oral: Identificación de pacientes prioritarios en el ámbito de la enfermedad coronaria: Sociedad Española de Cardiología;. 2016. Disponible en: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/protocolos/necesidades-no-cubiertas-con-el-tratamiento-hipolipemiente-oral-identificacion-de-pacientes-prioritarios-en-el-ambito-de-la-enfermedad-coronaria.pdf>.

27. Hess CN, Low Wang CC, Hiatt WR. PCSK9 inhibitors: Mechanisms of action metabolic effects, and clinical outcomes. *Annu Rev Med*. 2018;69:133–45, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-042716-091351>.
28. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Plana N, Vila A, Garcia-Gil M, et al. Number of patients eligible for PCSK9 inhibitors based on real-world data from 2.5 million patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71:1010–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.03.003>.
29. Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 - A journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2018;379:2161–2, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1813758>.
30. Praluent. SPC 2018. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx\\_132812\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_es.pdf).
31. Repatha. SPC [en línea]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/repatha-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/repatha-epar-product-information_es.pdf).
32. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
33. Lüscher TF. «The lower the better» revisited: Low-density lipoprotein and lipoprotein(a). *Eur Heart J*. 2017;39:2509–12, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy444>.
34. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, et al. [Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9] [artículo en español]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:164–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.02.001>.
35. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gien 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*. 2017;38:2245–55, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw480>.
36. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJF, Boren J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2018;39:1131–43, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx549>.
37. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1–87, <http://dx.doi.org/10.4158/ep171764.Appgl>.
38. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation*. 2018. Cir0000000000000625; 10.1161/cir.0000000000000625.
39. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC Expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1785–822, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>.
40. Sabatine MS, Giugliano RP. Low-density lipoprotein cholesterol treatment in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor era: Getting back on target. *JAMA Cardiol*. 2017;2:935–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2293>.
41. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:314–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.054>.
42. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol*. 2017;17(Supl.A):10–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(19\)30011-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(19)30011-1).
43. Bandyopadhyay D, Ashish K, Hajra A, Qureshi A, Ghosh RK. Cardiovascular outcomes of PCSK9 inhibitors: With special emphasis on its effect beyond LDL-cholesterol lowering. *J Lipids*. 2018;2018:3179201, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3179201>.
44. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:40–51, <http://dx.doi.org/10.7326/m14-2957>.
45. Shahreyar M, Salem SA, Nayyar M, George LK, Garg N, Koshy SKG. Hyperlipidemia: Management with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. *J Am Board Fam Med*. 2018;31:628–34, <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2018.04.170447>.
46. Byrne KH. Update on PCSK9 inhibitors. *Am Coll Cardiol*. 2016. Disponible en: <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/Meetings/2016/Course-PDFs/Core-Curriculum/Sat-Post/Sat-6-30-am-Byrne.pdf>.
47. Toklu B, Amirian J, Giugliano RP. Current indications, cost, and clinical use of anti-PCSK9 monoclonal antibodies. *Am Coll Cardiol*. 2016 [Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/05/18/14/34/current-indications-cost-and-clinical-use-of-anti-pcsk9-mono-clonal-antibodies>].
48. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. 118 - Final report of the OSLER-1 study: Long-term evolocumab for the treatment of hypercholesterolemia presented at the AHA Scientific Sessions; Chicago; IL; USA;. 2018. Disponible en: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/55340>.
49. Farnier M, Colhoun HM, Sasiela WJ, Edelberg JM, Asset G, Robinson JG. Long-term treatment adherence to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab in 6 ODYSSEY Phase III clinical studies with treatment duration of 1 to 2 years. *J Clin Lipidol*. 2017;11:986–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.016>.
50. Kosmas CE, Silverio D, Ovalle J, Montan PD, Guzman E. Patient adherence, compliance, and perspectives on evolocumab for the management of resistant hypercholesterolemia. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2263–6, <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.S149423>.
51. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>.
52. 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;2:598–607, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0747>.
53. Masana L. The zero-LDL hypothesis towards extremely low LDL concentrations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71:591–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.04.009>.
54. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglu SL, Lewis BS, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: Secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a

- randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1385–91, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3944>.
55. Ma C, Gurol ME, Huang Z, Lichtenstein AH, Wang X, Wang Y, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. *Neurology.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000007853>.
  56. Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: A systematic review. *Neurology.* 2013;81:264–72, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829fde3>.
  57. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019;1–78, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>, 00.
  58. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.004>.
  59. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: Pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.037>.
  60. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2132, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>.
  61. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V. The National Lipid Association's Safety Task Force: An assessment by the statin cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S5–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.013>.
  62. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>.
  63. Toth PP, Descamps O, Genest J, Sattar N, Preiss D, Dent R, et al. Pooled safety analysis of evolocumab in over 6000 patients from double-blind and open-label extension studies. *Circulation.* 2017;135:1819–31, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.025233>.
  64. Bajaj NS, Patel N, Kalra R, Ahmad A, Venkatraman A, Arora G, et al. Neurological effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Direct comparisons. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4:132–41, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjqcco/qcx037>.
  65. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: A prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941–50, [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30313-3).
  66. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999–3058, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
  67. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24:35–41, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
  68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
  69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
  70. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation.* 2018;138:756–66, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.034309>.
  71. 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 GLA-GOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:2373–84, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.
  72. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137:338–50, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.032235>.
  73. Leiter LA, Zamorano JL, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Lecorps G, Cannon CP, et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: A sub-analysis of ODYSSEY COMBO II. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:989–96, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12909>.
  74. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, Lindgren P, Gandra SR, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain. *Clin Ther.* 2017;39:771–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.02.011>, e3;.
  75. Oly de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sanchez JF, Matas Hoces A, Gonzalez-Outon J, Alegre del Rey EJ. Cost-effectiveness and budget impact of treatment with evolocumab versus statins and ezetimibe for hypercholesterolemia in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71:1027–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.05.003>.
  76. Escobar C, Barrios V. Cost-effectiveness of evolocumab. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71:1089, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.04.028>.
  77. Engel-Nitz NM, Sander SD, Harley C, Rey GG, Shah H. Costs and outcomes of noncardioembolic ischemic stroke in a managed care population. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:905–13, <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.S10851>.
  78. Alvarez-Sabin J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ.* 2017;18:449–58, <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-016-0799-9>.
  79. Pedro-Botet J, Badimon L. [PCSK9: Structure and function. PCSK9 and low-density lipoprotein receptor. Mutations and their effects] [artículo en español]. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28(Suppl 2):3–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0214-9168\(16\)30164-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0214-9168(16)30164-4).