



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Impacto de la pandemia por COVID-19 en el control lipídico de pacientes que inician inhibidores de la PCSK9



Jose Seijas-Amigo^{a,b,*}, Mónica Gayoso-Rey^c, María José Mauriz-Montero^d, Pedro Suarez-Artime^e, Antonia Casas-Martinez^f, María Dominguez-Guerra^g, Lara Gonzalez-Freire^h, Ana Estany-Gestalⁱ, Alberto Codero-Fort^{h,b}, Moisés Rodríguez-Mañero^{a,b}, Jose Ramón Gonzalez-Juanatey^{a,b} y e investigadores MEMOGAL

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^e Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^f Servicio de Farmacia, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, España

^g Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Ourense, Ourense, España ^h Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

ⁱ FIDIS-Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^h Hospital Universitario de San Juan de Alicante, España

Recibido el 2 de noviembre de 2021; aceptado el 11 de enero de 2022

Disponible en Internet el 3 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de la PCSK9;
Colesterol-LDL;
Eficacia-seguridad;
COVID-19

Resumen

Objetivos: El estudio MEMOGAL (NCT04319081) está dirigido a evaluar cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9). Se realiza primer análisis: 1) discutir el papel de los farmacéuticos hospitalarios durante de la pandemia, así como evaluar el impacto de la misma en el control lipídico; 2) análisis descriptivo; 3) eficacia en reducción de colesterol-LDL (c-LDL) de alirocumab y evolocumab; y 4) reportar seguridad de los iPCSK9. **Material y métodos:** Se trata de un análisis prospectivo en vida real de pacientes tratados por primera vez con iPCSK9 en la práctica clínica habitual e incluidos en su primera dispensación en las consultas de farmacia de 12 hospitales de Galicia desde mayo de 2020-abril de 2021. Los valores basales de c-LDL son los previos al inicio del tratamiento con iPCSK9 y como seguimiento los valores a los 6 meses.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.seijas.amigo@sergas.es (J. Seijas-Amigo).

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes. El 86,5% con enfermedad cardiovascular y un 53,9% intolerancia a las estatinas. Un 78,8% de los pacientes fueron tratados con estatinas de alta intensidad. Las estatinas más usadas fueron rosuvastatina (34,1%) y atorvastatina (20,5%). El nivel basal de c-LDL fue 148 mg/dl y de 71 mg/dl al seguimiento. Los pacientes tratados con alirocumab (n=43) presentaban valores basales de 144 mg/dl y de 73 mg/dl al seguimiento y con evolocumab (n=46) de 151 mg/dl basal y 69 mg/dl al seguimiento. La reducción de c-LDL fue para evolocumab 51,21% y alirocumab 51,05%. El 43,1% presentaba a los 6 meses valores > 70 mg/dl, el 19,4% entre 55 y 69 mg/dl y el 37,5% < 55 mg/dl. Los pacientes que obtuvieron una reducción > 50% de c-LDL fueron el 58,3%. Los eventos adversos presentados fueron: reacción en el lugar de inyección (n=2), mialgias (n=1), síntomas pseudogripales (n=1) y deterioro neurocognitivo (n=1).

Conclusiones: 1) A pesar de haber disminuido el número de prescripciones de iPCSK9 durante la pandemia, el control lipídico de estos pacientes no se ha visto afectado; 2) la mitad de los pacientes tratados con iPCSK9 se debe a intolerancia a estatinas y el 86% es en prevención secundaria; 3) se presentaron valores de reducción similares a los ensayos clínicos pivotales. A pesar de esto, un 39% del total y un 60% en doble terapia no alcanzaron las recomendaciones de las guías ESC/EAS (< 55 mg/dl y/o reducción > 50%). No hubo diferencias significativas entre evolocumab y alirocumab: 51,21% vs. 51,05% (p=0,972); y 4) no se observaron eventos de especial interés con el uso de estos fármacos. El posible deterioro cognitivo será analizado como variable principal una vez completado el estudio MEMOGAL.

© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

PCSK9 inhibitors;
LDL-cholesterol;
Effectiveness-safety;
COVID-19

Impact of the COVID-19 pandemic in the lipid control of the patients that start PCSK9 inhibitors

Abstract

Objectives: MEMOGAL study (NCT04319081) is aimed at evaluating changes in cognitive function in patients treated with PCSK9 inhibitors (PCSK9i). This is the first analysis: (1) discussion about the role of the Hospital Pharmacists during the pandemic, and also the assessment of the impact of COVID-19 in the lipid control; (2) descriptive analysis; (3) effectiveness in LDL cholesterol (LDL-c) reduction of alirocumab and evolocumab; (4) communicate PCSK9i safety.

Material and methods: It is a prospective Real-World Evidence analysis of patients that take PCSK9i for the first time in the usual clinical practice, and they are included after the first dispensation in the public pharmacy consultations of 12 Hospitals in Galicia from May 2020 to April 2021. Baseline values of LDL-c are the previous values before taking PCSK9 and the follow-up values are in 6 months time.

Results: 89 patients were included. 86.5% with cardiovascular disease and 53.9% with statin intolerances. 78.8% of the patients were treated with high intensity statins. Statins most used were rosuvastatin (34.1%) and atorvastatin (20.5%). Baseline value of LDL-c was 148 mg/dL and the follow-up value was 71 mg/dL. The baseline value of patients treated with alirocumab (N=43) was 144 mg/dL and 73 mg/dL in the follow-up. With evolocumab (N=46) was 151 mg/dL in baseline and 69 mg/dL in follow-up. The LDLc- reduction was 51.21% with evolocumab and 51.05% with alirocumab. 43.1% of the patients showed values >70 mg/dL in six month time; 19.4% between 69 mg/dL and 55 mg/dL and 37.5% <55 mg/dL. 58.3% of the patients achieved a reduction >50% of LDL-c. The adverse events were: injection point reaction (N=2), myalgias (N=1), flu-like symptoms (N=1) and neurocognitive worsening (N=1).

Conclusions: (1) Despite the number of prescriptions was reduced because of the pandemic, the lipid control was not affected. (2) Half of the patients treated with PCSK9i is due to statins intolerance and the 86% is for secondary prevention. (2) The reduction results were similar to pivotal clinical trials. Despite this, 39% of the total of the patients and 60% of patients with dual therapy did not reach the goal of ESC/EAS guidelines (< 55 mg/dL and/or reduction > 50%). There were not significant differences between evolocumab and alirocumab: 51.21% vs 51.05% (P= .972). (3) There were not any adverse events of special interest. The possible neurocognitive worsening will be studied as the primary endpoint once the MEMOGAL study has been completed. © 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las lipoproteínas de baja densidad o colesterol LDL (c-LDL) se asocian con aterosclerosis, la primera causa de enfermedad cardiovascular coronaria¹. La reducción del c-LDL ha sido fuertemente asociada a una reducción de la incidencia de la enfermedad cardiovascular, y se considera el objetivo principal para la prevención cardiovascular^{2,3}.

La PCSK9 pertenece a la familia de las subtilisinas de las serina-proteasas y se expresa sobre todo en el hígado.⁴ La PCSK9 participa en la regulación de los niveles de proteína del receptor de lipoproteínas de baja densidad (R-LDL). Una vez secretada en el plasma la PCSK9 se une directamente al R-LDL y estimula su degradación lisosómica tras la interiorización. El incremento en la degradación del R-LDL deriva en una menor reducción del c-LDL y, en consecuencia, mayores niveles de c-LDL circulante^{3,4}.

Se han desarrollado 2 anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9 (iPCSK9): alirocumab y evolocumab. Ambos han demostrado reducir los niveles de c-LDL un 50%, así como el riesgo de infarto^{5,6}, motivo por el cual se han autorizado en el tratamiento de hipercolesterolemia familiar (HF) o aterosclerosis cardiovascular que requiera un mayor descenso del c-LDL, a pesar de recibir estatinas a dosis máximas.

La actual pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 ha originado mundialmente una enorme crisis económica y social, pero sobre todo sanitaria. Los primeros casos fueron descritos a mediados de diciembre de 2019 y en el primer semestre de 2021 se contabilizaban 180 millones de casos y más de 4 millones de fallecidos⁷. Una de las principales complicaciones en pacientes hospitalizados por COVID-19 son las enfermedades cardiovasculares, que han mostrado un aumento tanto de las hospitalizaciones, como de las complicaciones intrahospitalarias y la mortalidad⁸, por lo que el seguimiento de este tipo de pacientes es indispensable a la hora de reducir posibles hospitalizaciones y complicaciones.

Las consultas externas de Farmacia Hospitalaria desempeñan una labor fundamental en el control de este tipo de pacientes. Uno de los objetivos de este artículo es evaluar el papel desempeñado por los farmacéuticos hospitalarios durante la pandemia, para así entender en qué modo la pandemia ha podido influir en la prescripción, dispensación de iPCSK9 y en el manejo de estos pacientes.

El estudio MEMOGAL (NCT04319081) es un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo dirigido a evaluar los cambios en la función cognitiva de pacientes tratados con iPCSK9⁹. Este estudio comenzó en mayo de 2020, en plena pandemia, y paralelamente a los objetivos del mismo se definieron una serie de puntos a analizar que se enumeran a continuación:

- 1) Discutir el papel de los farmacéuticos hospitalarios durante de la pandemia y evaluar el impacto de la misma en el control lipídico.
- 2) Indicaciones y frecuencia de prescripción de iPCSK9 durante la pandemia de la COVID-19 y análisis descriptivo de pacientes tratados con iPCSK9.
- 3) Valorar la eficacia en la reducción de c-LDL y diferencias entre alirocumab y evolocumab.
- 4) Reportar la seguridad de los iPCSK9.

Métodos

Se trata de un análisis observacional, multicéntrico, prospectivo con un diseño cuasiexperimental con información de vida real (*Real-World Evidence*) de pacientes tratados por primera vez con iPCSK9 en las condiciones actuales de financiación en las consultas externas de farmacia de 12 hospitales del Sistema Sanitario Público desde mayo de 2020-abril de 2021.

Los sujetos incluidos fueron pacientes con diagnóstico de HF homocigota o heterocigota y/o pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o arteriopatía periférica) en los que se prescribe por práctica clínica habitual y por primera vez evolocumab o alirocumab, que no alcancen c-LDL < 100 mg/dl tras haber recibido tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, o intolerancia a estatinas, y con adherencia terapéutica correcta a las estatinas ($\geq 80\%$ por registro de dispensación).

Los centros participantes fueron: Hospital Clínico Universitario de Santiago, Hospital Universitario de Ourense, Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo), Hospital Provincial de Pontevedra, Hospital Barco de Valdeorras, Hospital Virxe da Xunqueira (Cee), Hospital Arquitecto Maciño de Ferrol, Hospital Universitario de A Coruña, Hospital da Costa (Burela), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo) y Hospital Comarcal de Monforte.

Se tomaron como valores basales de c-LDL los previos al inicio del tratamiento con iPCSK9 una vez firmado el consentimiento informado y como seguimiento los valores a los 6 meses. El resto de variables del estudio se tomaron a través de la historia clínica electrónica previa firma de consentimiento informado y a través de entrevista directa con el paciente en las consultas de farmacia hospitalaria.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son presentadas como media o desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, y las cualitativas como frecuencia y porcentaje. Las diferencias entre los niveles de c-LDL se evaluaron mediante el test de Wilcoxon Sign. Además, se calcularon los porcentajes de reducción de c-LDL y se llevó a cabo el test «t» de Student para determinar las diferencias entre los pacientes que tomaban alirocumab y evolocumab.

La significación estadística se aceptó para $p < 0,05$. Todos los análisis fueron realizados con SPSS 19.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Resultados

Después del período más crítico en España, el primer confinamiento de la pandemia de marzo a abril de 2020, se incluyeron un total de 89 pacientes procedentes de hospitales gallegos durante el periodo de mayo de 2020 a abril de 2021 (edad media de 60,44 años; el 27% eran mujeres).

El ritmo de inclusión fue: mayo de 2020 5 pacientes; junio de 2020 6 pacientes; julio de 2020 10 pacientes; agosto de

Presión hospitalaria en Galicia: ingresados por covid en planta y UCI

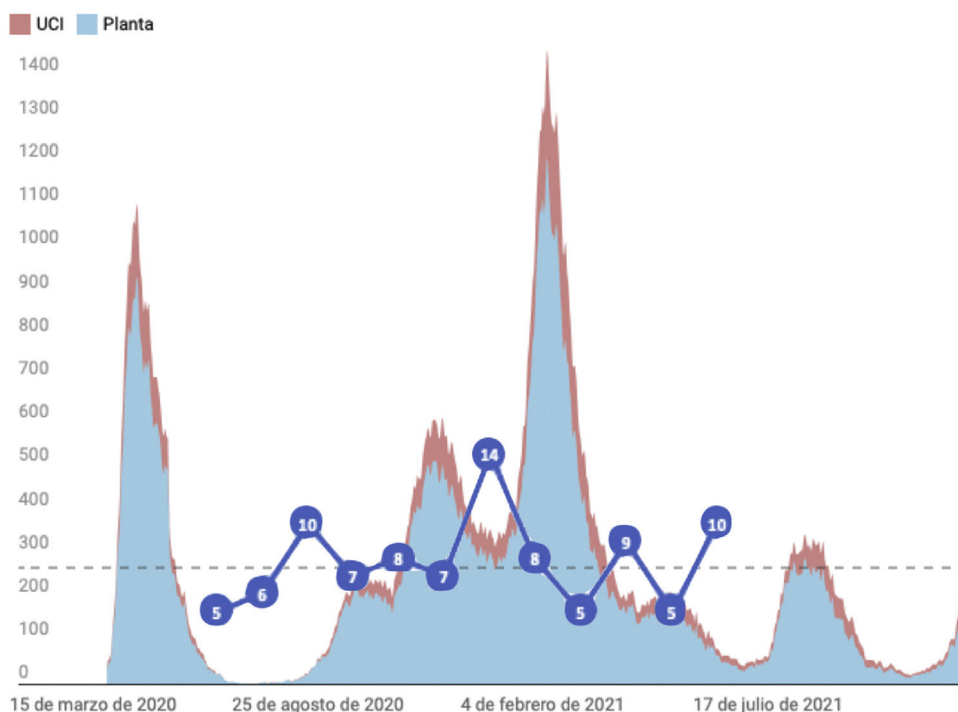


Figura 1 Inclusión de pacientes y casos de COVID-19 en hospitales gallegos.

2020 7 pacientes; septiembre de 2020 8 pacientes; octubre de 2020 7 pacientes; noviembre de 2020 14 pacientes; diciembre de 2020 8 pacientes; enero de 2021 5 pacientes; febrero de 2021 9 pacientes; marzo de 2021 5 pacientes; y abril de 2021 5 pacientes (fig. 1).

En la [tabla 1](#) se describen las características basales y demográficas de los pacientes y cambios en el c-LDL. A continuación se presentan las características más relevantes: el 25,8% presentaban HF, el 86,5% enfermedad cardiovascular y un 53,9% intolerancia a estatinas. Un 78,8% de los pacientes recibía tratamiento con estatinas de alta intensidad, un 19,2% de intensidad media y un 1,9% de baja intensidad. Un 62,9% estaba en tratamiento con ezetimiba.

El nivel basal del c-LDL fue 148 mg/dl y de 71 mg/dl al seguimiento (hasta 6 meses). Cuarenta y seis pacientes fueron tratados con evolocumab (51,7%) y 43 con alirocumab (49,3%). Los pacientes tratados con alirocumab presentaban valores basales de 144 mg/dl y de 73 mg/dl al seguimiento, y con evolocumab de 151 mg/dl basal y 69 mg/dl al seguimiento (fig. 2). La reducción de c-LDL fue de 51,14%, siendo para evolocumab 51,21% y alirocumab 51,05% (Figura 3). El 43,1% presentaba a los 6 meses valores > 70 mg/dl, el 19,4% presentaba valores entre 55 y 69 mg/dl y el 37,5% valores < 55 mg/dl. Los pacientes que obtuvieron una reducción > 50% de c-LDL fueron el 58,3%.

Los eventos adversos presentados fueron: reacción en el lugar de inyección (n=2), mialgias (n=1), síntomas pseudo-gripales (n=1) y deterioro neurocognitivo (n=1).

Discusión

En el presente estudio analizamos la prescripción de iPCSK9 y el control lipídico de los pacientes tratados con estos fármacos durante la pandemia por la COVID-19. Probablemente represente el primer estudio en vida real de pacientes tratados con iPCSK9 en este periodo de tiempo. Los resultados apreciados ponen de manifiesto que las prescripciones de iPCSK9 representan una pequeña proporción de pacientes, lo cual pueda ser debido a la disminución de consultas presenciales o a la no implantación de consultas telemáticas. No obstante, teniendo en cuenta también que nuestra población tratada con iPCSK9 es similar a todos los estudios realizados previamente^{6,10,12,13,20}, los resultados en términos de eficacia están acorde con los publicados en los ensayos clínicos pivotales y en vida real en situación de no COVID-19^{5,6,10,11}. Estas conclusiones pueden ser de relevancia a la hora de plantear políticas sanitarias en momentos de disminución de la actividad presencial en aras de hacer aplicables los resultados de fármacos con evidencia demostrada.

Pandemia y prescripción iPCSK9

Esto puede deberse fundamentalmente a la labor realizada por los profesionales sanitarios y el sistema de dispensación a domicilio¹⁴, que ha repercutido en una buena adherencia a todos los tratamientos iniciados en este período, lo que pone de manifiesto que la aplicación de estos recursos

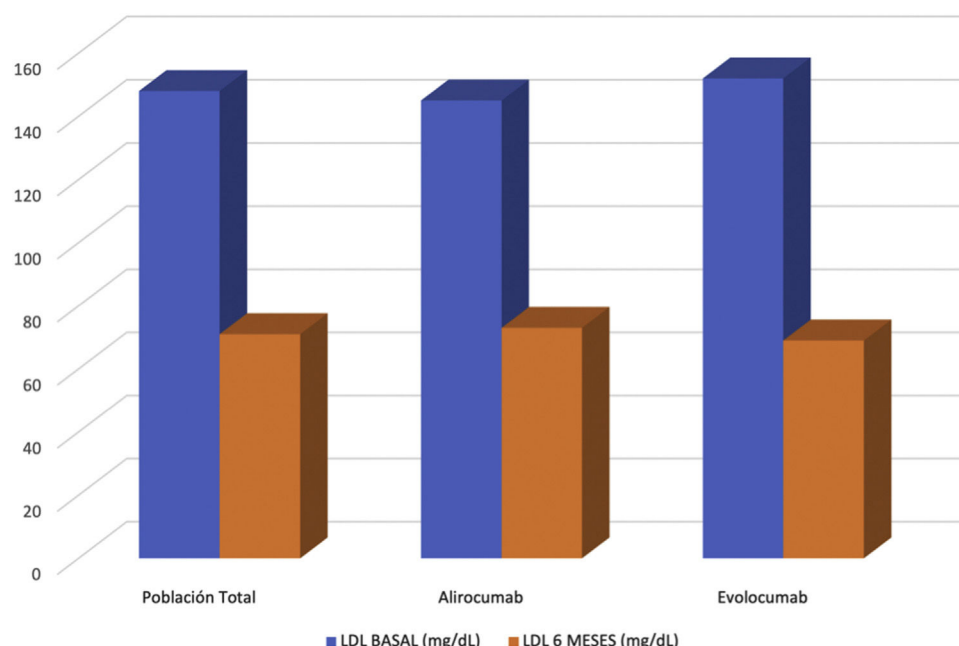


Figura 2 Nivel basal de LDL y al seguimiento.

sanitarios es efectiva en términos de eficacia y seguridad, y presumiblemente en términos de coste-eficacia^{15,16}.

Por otro lado, cabe destacar que por el número de inclusiones en el estudio por mes se puede intuir que en los períodos con más restricciones sanitarias, en concreto durante el período de mayor ingreso hospitalario, disminuyó el número de prescripciones de iPCSK9. Las curvas de contagios y de inclusiones son totalmente opuestas en ambas gráficas (figs. 1 y 2). Esto se puede deber al hecho de que se hayan suspendido o disminuido el número de consultas médicas presenciales y/o que la teleconsulta no se haya implantado de manera tan eficiente en las diferentes áreas sanitarias a la hora de prescribir estos fármacos^{17,30} (fig. 1).

Resultados de los iPCSK9

En el presente estudio más de la mitad de los pacientes presentaban intolerancia a estatinas y a un 86% se les prescribió los iPCSK9 en prevención secundaria, lo que destaca el gran número de pacientes con enfermedad cardiovascular y la importancia de estos fármacos en esta enfermedad^{1–3,5,6}, en la cual en estos momentos en España tan solo lo reciben un 0,89% de los pacientes a los 12 meses tras un síndrome coronario agudo¹⁸. Además, el uso de estatinas en monoterapia ha demostrado en muchos casos no ser suficiente para alcanzar los objetivos en este grupo de pacientes^{19–21}.

Los iPCSK9 reducen en torno al 50% del c-LDL de manera efectiva y segura^{5,6,10,11}. El evolocumab ha demostrado ser efectivo en HF homocigota²³. Alirocumab reduce la necesidad de aféresis de c-LDL en este tipo de pacientes, una de las pocas terapias efectivas para el control de c-LDL en HF²⁵. En otros estudios como el OSLER²⁶ y el ODYSSEY Long-term²⁷ también se demostró la eficacia de evolocumab y alirocumab en la reducción de c-LDL y eventos cardiovasculares mayores (MACE). Evolocumab y alirocumab muestran efectos similares en la reducción de c-LDL a dosis equipotentes^{5,6}.

Nuestros resultados están en concordancia con estos ensayos pivotales^{5,6} y muestran que no hay diferencias significativas en la media de porcentaje de reducción de c-LDL entre evolocumab y alirocumab: 51,21% vs. 51,05% ($p = 0,972$).

Las nuevas guías europeas de lípidos (*ESC guidelines*)²¹ recomiendan que los pacientes con HF o enfermedad cardiovascular deben reducir un 50% el c-LDL basal o marcar el objetivo < 55 mg/dL de c-LDL. También en enfermedad cardiovascular tras SCA el perfil lipídico debe de ser revaluado a las 4-6 semanas, y si los objetivos no se han alcanzado debería iniciarse iPCSK9 (nivel de evidencia I, clase B)²¹.

En el presente análisis los pacientes tratados con estatinas llevaban un 78% de alta intensidad, un 20% de intensidad media y 2% de intensidad baja, un porcentaje similar a la población estudiada en otros estudios previos de uso de estatinas en monoterapia en prevención secundaria, en los cuales se concluye que un 70% de los pacientes no alcanzan objetivos por debajo de 70 mg/dL de c-LDL y tan solo un 11% el objetivo de 50 mg/dL de c-LDL^{22,23}.

Nuestros resultados de uso de iPCSK9, tanto en monoterapia como en doble o triple terapia (estatinas y/o ezetimiba) fueron que el 43,1% de los pacientes presentaba valores por encima de 70 mg/dL de c-LDL en el seguimiento; el 19,4% de los pacientes entre 55 mg/dL y 69 mg/dL de c-LDL y un 37,5% del total de los pacientes presentaba valores por debajo de 55 mg/dL, por lo que hemos pasado de un 30% (en estudios previos^{22,23}) de pacientes que se encuentran por debajo de 70 mg/dL a un 60%, y también del 11% de pacientes que se encuentran por debajo de 55 mg/dL (en estudios previos^{22,23}) al 37% en esta población a estudio.

Como conclusión vemos cómo la adición de los iPCSK9 mejora los objetivos marcados por las guías, pero a pesar de ello todavía existe en torno a un 40% de los pacientes que no alcanzan la diana de reducción > 50% de c-LDL o < 55 mg/dL²¹. Esto sucede fundamentalmente en triple terapia de tratamiento (estatinas + ezetimibe + iPCSK9), sin embargo en

Tabla 1 Características basales y demográficas de los pacientes y cambios en c-LDL

Variables	Pacientes incluidos, n = 89
Características sociodemográficas	
Edad (años) ^a	60,44 ± 9,973
Sexo (mujer), n(%)	24 (27,0)
IMC (kg/m ²) ^a	28,47 (±4,531)
Historia médica previa, n (%)	
Hipercolesterolemia familiar	23 (25,8)
Enfermedad cardiovascular	77 (86,5)
Diabetes mellitus	18 (20,2)
Hipertensión	52 (58,4)
Intolerantes a estatinas	48 (53,9)
Tipo de estatinas, n (%)	
Atorvastatina	18 (20,5)
Rosuvastatina	30 (34,1)
Rosuvastatina	1 (1,1)
Piavastatina	4 (4,5)
Sin estatina	35 (39,8)
Potencia	
Potencia alta	41 (78,8)
Potencia media	10 (19,2)
Potencia baja	1 (1,9)
Ezetimiba	56 (62,9)
iPCSK9 (n,%)	
Evolocumab 140mg	46 (51,7)
Alirocumab 75 mg	33 (37,1)
Alirocumab 150 mg	10 (11,2)
Niveles de LDL (mg/dl)	
LDL basal (mg/dl) ^a	148 ± 53
LDL seguimiento (mg/dl) ^a	71 ± 4
Reducción de LDL (%)	51 ± 20
Alirocumab	
LDL basal (mg/dl) ^a	145 ± 43
LDL seguimiento (mg/dl) ^a	73 ± 36
Reducción de LDL (%)	51 ± 15
Evolocumab	
LDL basal (mg/dl) ^a	152 ± 62
LDL Seguimiento (mg/dl) ^a	69 ± 34
Reducción de LDL (%)	51 ± 234
Controles de LDL al seguimiento, n (%)	
> 70 mg/dl	31 (43,1)
55 a 69 mg/dl	14 (19,4)
< 55 mg/dl	27 (37,5)
Reducción > 50% basal	42 (58,3)
Pacientes en objetivos LDL, n (%)	44 (61,1)
EST + EZE + iPCSK9	26 (59,1)
EZE + iPCSK9	18 (40,9)

^a Los datos descriptivos empleados son media ± SD.

pacientes totalmente intolerantes a estatinas vemos cómo se incrementa el número de sujetos que no alcanzan estos objetivos hasta el 60%, con lo que podemos concluir y destacar la importancia de mantener las estatinas en la medida de lo posible.

El ácido bempedoico, que en el momento de publicar estos datos estaba en proceso de aprobación en España, desempeña un papel fundamental en estos pacientes. Se han publicado varios ensayos clínicos^{28,29} donde se evaluó la reducción de c-LDL a las 12 semanas. Se observó una reducción del 18% cuando se asocia a estatinas y una reducción del 25% cuando se usaba en monoterapia. La asociación ácido bempedoico más ezetimibe logra una reducción del 38%. Por todo esto, creemos que es una alternativa que podría ser muy eficaz en este tipo de pacientes que no toleran ninguna dosis de estatina y que no alcanzan las recomendaciones de las guías de dislipidemia.

Seguridad

En cuanto a la seguridad de estos fármacos la reducción excesiva de c-LDL se ha relacionado con la hipótesis de posibles cambios en la función cognitiva.

Actualmente no hay evidencias de este posible deterioro cognitivo por lo recogido hasta ahora en una única publicación: el subestudio EBBINGHAUS²⁷. En nuestro estudio los eventos adversos reportados fueron: reacción en el lugar de inyección (n = 2), mialgias (n = 1), síntomas pseudogripales (n = 1) y deterioro neurocognitivo (n = 1). El posible deterioro cognitivo está siendo estudiado como variable principal del estudio MEMOGAL⁹.

Como limitaciones cabe destacar un tamaño de muestra pequeño al tratarse de un análisis realizado en el período de la pandemia, donde posiblemente disminuyó el número de prescripciones de iPCSK9, por eso creemos que nuestros resultados aportarán una información muy importante de la situación actual de estos fármacos durante la pandemia.

Conclusiones

- 1) La pandemia de la COVID-19 ha tenido un impacto directo sobre la prescripción de iPCSK9, que se ha visto reducida en la población gallega. Pese a ello, los resultados en términos de eficacia y seguridad son similares a los estudios previos, probablemente por la labor de los profesionales sanitarios.
- 2) Más de la mitad de los pacientes tratados con iPCSK9 se debe a intolerancia a estatinas, y en el 86% es en prevención secundaria.
- 3) Estos pacientes presentan valores de reducción similares a los ensayos clínicos pivotales. A pesar de esto, un 39% del total de los pacientes en triple terapia y un 60% de los pacientes en doble terapia no alcanzaron las recomendaciones de las guías ESC/EAS. No hubo diferencias significativas en la media de porcentaje de reducción de c-LDL entre evolocumab y alirocumab: 51,21% vs. 51,05% (p = 0,972).
- 4) No se observaron eventos de especial interés con el uso de estos fármacos.

Aportación a la literatura científica

Este trabajo trata de aportar a la literatura científica datos novedosos e información sobre la situación actual de los pacientes tratados con iPCSK9 durante la pandemia de la COVID-19, en concreto los pacientes que iniciaron iPCSK9 por primera vez. Tratamos de aportar una visión de la situación actual en cuanto a prescripciones, adherencia a los tratamientos en el contexto de las restricciones sanitarias y diferentes estados de alarma y, sobre todo, cómo ha afectado en términos de eficacia y seguridad, y la manera en la que se ajustan estos resultados con las actuales guías de dislipidemias.

Por otro lado, queremos destacar el carácter multicéntrico, multidisciplinar y prospectivo del estudio.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses para ninguno de los autores.

Referencia no citada

24.

Agradecimientos

A la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS) y a todos los investigadores principales y subinvestigadores de los centros que participan en el estudio, pertenecientes a las consultas externas de farmacia de los hospitales públicos de Galicia, y al servicio de cardiología de Santiago y Alicante.

Anexo 1. Investigadores MEMOGAL

Natalia Perez-Rodriguez^j, María Anido-García^j, Laura Villaverde-Piñeiro^k, Concepción Castro-Rubines^l, Yveth Michelle Tajés-Gonzalez^l, Karina Lorenzo-Lorenzo^m, Cristina Casanova-Martínez^m, Diego Rodríguez-Penasⁿ, Iria Varela-Reyⁿ, Luis Margusino-Framiñán^o, Carlos Crespo-Diz^p, Irene Zarra-Ferroⁿ, Marisol Rodríguez-Cobosⁿ, Juan Rojo Valdésⁿ, Moisés Rodríguez-Mañero^{n,q}, Héctor Mozo-Peñalver^r, Esther Espino-Paisán^r, Ana Rodríguez-Vázquez^s, Jose Luis Rodríguez-Sánchez^t, María Jesús García-Verde^t, Alberto Cordero-Fort^{u,v}, Jose Ramón González-Juanatey^{n,q}

^j Servicio de Farmacia, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

^k Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos, España

^l Servicio de Farmacia, Hospital da Costa de Burela, Burela, España

^m Servicio de Farmacia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

ⁿ Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

ⁿ Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^o Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^p Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^q Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^r Servicio de Farmacia, Hospital do Barbanza, Ribeira, España

^s Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal de Valdeorras, O Barco de Valdeorras, España

^t Servicio de Farmacia, Hospital Virxe da Xunqueira, Cee, España

^u Servicio de Cardiología, Hospital San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, España

Bibliografía

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285–350, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
3. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
4. 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-Statins 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>.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>.
6. 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>.
7. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
8. Choudhry FA, Hamshere SM, Rathod K, Akhtar MM, Archbold AR, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1168–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.022>.
9. Seijas-Amigo J, Rodríguez-Penas D, Estany-Gestal A, Suárez-Artme P, Santamaría-Cadavid M, et al. Observational multicentre prospective study to assess changes in cognitive function

- in patients treated with PCSK9i. Study protocol. Farm Hosp. 2021;45:150–4, <http://dx.doi.org/10.7399/fh.11569>.
10. Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, Jones PH, Du Y, Hantton C, et al. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): Design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. Clin Cardiol. 2014;37:597–604, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22327>.
11. Rodríguez-Escobedo R, González-Martínez S, Díaz-Naya L, Suárez-Gutiérrez L, Fernández-Morera J, et al. Real-life efficacy and safety of PCSK9 inhibitors treatment: Experience in three hospital in Asturias. Semergen. 2021;47:369–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2021.03.008>.
12. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11:195–203, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.12.004>, e4.
13. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. Atherosclerosis. 2017;266:158–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013>.
14. Ley 3/2019, de 2 de julio, de ordenación farmacéutica de Galicia. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2019-13517>.
15. Ollendorf JDA, Pearson SD, Tice JA, Guzman D, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA. 2016;316:743–53, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11004>.
16. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol. 2017;2:1069–78, <http://dx.doi.org/10.1001/jamcardio.2017.2762>.
17. Ruiz-Romero V, Martínez Pillado M, Torres-Domínguez Y, Acón-Royo D, De Toro-Salas, et al. Evaluación de la satisfacción del paciente en la teleconsulta durante la pandemia por COVID-19. Rev Esp Salud Pública. 2021;95, e1-11.
18. Anguita Sánchez MB, Gómez Doblas JJ, Barrios Alonso V. Grado de control del cLDL tras un síndrome coronario agudo en España. ¿Se utilizan adecuadamente los recursos terapéuticos existentes? Rev Esp Cardiol. 2021;74:194–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.011>.
19. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos Estudio REPAR. Rev Esp Cardiol. 2016;69:931–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.013>.
20. Reiner Z, de Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018>.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41:111–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
22. Seijas Amigo J, Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Ibarrondo O, Itziar Oyagüez JM, et al. Análisis retrospectivo del grado de control lipídico y eventos coronarios en prevención secundaria en pacientes en vida real. Rev Esp Cardiol. 2020;73 Supl 1:189. Disponible en: <https://www.revescardiol.org/es-congresos-sec-2020-el-e-congreso-110-sesion-series-largas-cardiologia-la-importancia-5963-analisis-retrospectivo-del-grado-de-71388-pdf>.
23. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, Arno Hoes LR, et al. Eur J Prev Cardiol. 2019. Int J Cardiol. 2018;258:1–6. DOI: 10.1177/2047487318825350.
24. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2013;128:2113–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678.
25. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016;37:3588–95, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw388>.
26. Sabatine MS, Giugliano RP, 402 Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1500–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>.
27. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, 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>.
28. Ray KK, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. CLEAR Harmony Trial. N Engl J Med. 2019;380:1022–103.
29. Goldberg AC, Leiter LA, Erik SG, Stroes MD, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322:1780–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.16585>.
30. González-Juanatey JR, Rey-Aldana D, Cinza-Sanjurjo S, Portela-Romero M, López-Barreiro JL, et al. Programa de consulta electrónica universal (e-consulta) de un servicio de cardiología. Resultados a largo plazo. Rev Esp Cardiol. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.007>.