



ARTÍCULO ESPECIAL

# Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019



Juan Francisco Ascaso<sup>a</sup>, Fernando Civeira<sup>b</sup>, Carlos Guijarro<sup>c</sup>, José López Miranda<sup>d</sup>, Luis Masana<sup>e</sup>, José María Mostaza<sup>f</sup>, Juan Pedro-Botet<sup>g</sup>, Xavier Pintó<sup>h,\*</sup> y Pedro Valdivielso<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Hospital Clínico, Universidad de Valencia, CIBERDEM, Valencia, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBERCV, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

<sup>d</sup> Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Universidad de Córdoba, CIBEROBN, Córdoba, España

<sup>e</sup> Hospital Universitario de Reus, Universidad Rovira y Virgili, IISPV, CIBERDEM, Reus, Tarragona, España

<sup>f</sup> Hospital Carlos III, Madrid, España

<sup>g</sup> Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>h</sup> Hospital Universitario de Bellvitge-Idibell, Universidad de Barcelona, CIBEROBN, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>i</sup> Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

Recibido el 2 de abril de 2019; aceptado el 11 de abril de 2019

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2019

## PALABRAS CLAVE

Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9;  
Colesterol;  
Lipoproteínas de baja densidad;  
Tratamiento;  
Indicaciones clínicas;  
Hipercolesterolemia familiar;

**Resumen** Un grupo de expertos convocado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) se ha encargado de actualizar el documento de la SEA sobre las indicaciones de los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) en la práctica clínica publicadas en 2016. Esta actualización es necesaria porque en el periodo transcurrido hasta la actualidad se han publicado los resultados de los ensayos clínicos realizados a gran escala con iPCSK9 que demuestran que, además de su alta potencia para disminuir el colesterol aterogénico, disminuyen el riesgo de presentar episodios de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en los pacientes con enfermedad tanto estable como reciente, y con un alto grado de seguridad. La presente actualización aporta las recomendaciones y el nivel de evidencia para la prescripción de los iPCSK9 en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homo y heterocigota, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en prevención primaria en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Dichas recomendaciones se han

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [xpinto@bellvitgehospital.cat](mailto:xpinto@bellvitgehospital.cat) (X. Pintó).

Enfermedad cardiovascular;  
Documento de consenso;  
Número necesario a tratar

## KEYWORDS

Proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors;  
Colesterol;  
Low density lipoprotein;  
Treatment;  
Clinical indications;  
Familial hypercholesterolemia;  
Cardiovascular disease;  
Consensus document;  
Number needed to treat

establecido teniendo en cuenta la concentración de c-LDL, la situación clínica del paciente, los condicionantes de riesgo adicionales y la relación coste-efectividad de su utilización.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019

**Abstract** A group of experts convened by the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) has been in charge of updating the SEA document on the indications of PCSK9 inhibitors (PCSK9i) in clinical practice that was published in 2016. This update is justified by the fact that the data from clinical trials carried out on a large scale with PCSK9i have shown that in addition to their high potency to lower atherogenic cholesterol, they reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, both in patients with stable disease, and with recent disease, and with a high degree of security. This update provides the recommendations and level of evidence for the prescription of iPCSK9 in patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia, with atherosclerotic cardiovascular disease, and in primary prevention in patients with very high cardiovascular risk. These recommendations have been established taking into account the concentration of LDL-c, the clinical situation of the patient, the additional risk factors and the cost-effectiveness of their use.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) han supuesto un cambio sustancial en el manejo clínico de la hipercolesterolemia debido a su alta eficacia hipolipemiente y a sus efectos preventivos en la enfermedad isquémica de origen aterotrombótico<sup>1,2</sup>.

Los iPCSK9 han sido estudiados en un amplio programa de ensayos clínicos que han incluido a poblaciones con enfermedad cardiovascular (ECV), hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota y homocigota, dislipemia mixta y pacientes con intolerancia a estatinas. En todos ellos los iPCSK9 han demostrado un marcado efecto reductor del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), incluso superior al 60%, lo que ha permitido que la mayoría de los pacientes alcancen los objetivos terapéuticos. Dicho efecto hipocolesterolemizante se ha observado con independencia de la intensidad del tratamiento de base<sup>3</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) autorizaron en 2015 Praluent<sup>®</sup> y Repatha<sup>®</sup>, nombres registrados de alirocumab y evolocumab, respectivamente, los dos anticuerpos monoclonales dirigidos a inhibir PCSK9 disponibles en la actualidad.

En sus informes de posicionamiento terapéutico la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece que evolocumab y alirocumab se financiarán en pacientes con HF heterocigota y en pacientes con ECV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica), en ambos casos con concentraciones de c-LDL > 100 mg/dl y en

tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatina. Asimismo, están incluidos cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que presenten contraindicación o sean intolerantes a las estatinas, y cuyo c-LDL sea > 100 mg/dl. Además, evolocumab está financiado en pacientes con HF homocigota. Dadas las transferencias del Sistema Nacional de Salud a las comunidades autónomas, algunas de estas han añadido limitaciones a las indicadas por la AEMPS. Las más frecuentes son: comprobar los criterios en informes clínicos detallados, especialmente en la tipificación de la intolerancia a las estatinas, e incluir la administración de ezetimiba antes de autorizar la prescripción del iPCSK9. Después de la aprobación por las agencias reguladoras, las principales sociedades científicas implicadas en el tratamiento y control de las dislipemias establecieron las primeras indicaciones de uso de los iPCSK9. En la *tabla 1* se muestran las recomendaciones del *Expert Panel of the National Lipid Association*<sup>4</sup>, de la guía conjunta de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society*<sup>5,6</sup>, y la promovida por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) en 2016<sup>7</sup>.

En las primeras valoraciones no se disponía de los estudios de intervención con objetivos finales clínicos y las recomendaciones se establecieron en base a supuestos teóricos sobre la eficacia hipolipemiente y la esperable repercusión en la prevención cardiovascular de estos fármacos<sup>8,9</sup>. Los resultados de los estudios FOURIER con evolocumab<sup>1</sup>, Spire con bococizumab<sup>10</sup> y ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab<sup>2</sup> han aportado una evidencia científica robusta sobre el papel de los iPCSK9 en la prevención cardiovascular, recogida

**Tabla 1** Recomendaciones actuales de uso de iPCSK9 según las principales sociedades científicas de Estados Unidos de América, de Europa y de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Pacientes	Pretratamiento exigido	Criterios	Nivel colesterol LDL, mg/dl			
			NLA 2017 (7)	SC/EAS (8,9)		SEA 2016 (10)
				2017	2018	
ECVA (o DM con LOD <sup>a</sup> o 1 FRCV <sup>b</sup> ) <sup>*</sup>	Estatina dosis máxima tolerada (preferentemente atorvastatina/ rosuvastatina) + ezetimiba <sup>c</sup>	+ FRCV o progresión	≥70	>100	>100	>100
		Estable	≥70	>140	>140	>130
Hipercolesterolemia familiar		Severa con FRCV <sup>d</sup>	≥70 <sup>f,g</sup>	>175	>140	>130
		Sin FRCV	≥100 <sup>h</sup>	>200	>180	>160
Intolerantes estatinas	Ezetimiba	Véase más arriba <sup>e</sup>	Juicio clínico	Cualquiera de los anteriores		

DM, diabetes mellitus; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ESC/EAS, *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; FRCV, factor de riesgo cardiovascular; LOD, lesión de órgano diana; NLA, *National Lipid Association*; SEA, Sociedad Española de Arteriosclerosis.

<sup>\*</sup> Solo incluido en las guías europeas.

<sup>a</sup> Lesión de órgano diana, como, por ejemplo, proteinuria.

<sup>b</sup> Tabaquismo, hipercolesterolemia o hipertensión severas.

<sup>c</sup> Según la NLA: ± ezetimiba.

<sup>d</sup> Diabetes mellitus, lipoproteína(a) > 50 mg/dl, hipertensión severa, ECVA familiar precoz (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres).

<sup>e</sup> La NLA sólo considera los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (ECVA).

<sup>f</sup> Pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar heterocigota (colesterol LDL ≥190 mg/dl) de 40-79 años + FRCV.

<sup>g</sup> Pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigota.

<sup>h</sup> Pacientes con fenotipo de hipercolesterolemia familiar heterocigota (colesterol LDL ≥190 mg/dl) de 18-39 años + FRCV.

en las indicaciones aprobadas por la *European Medicines Agency*<sup>11,12</sup>

## Estudios de prevención cardiovascular con IPCSK9

En el estudio FOURIER<sup>1</sup> se incluyeron pacientes con ECV y factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados, que mantenían un c-LDL > 70 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas de alta intensidad en combinación, o no, con ezetimiba. Los pacientes fueron aleatorizados a evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) o placebo, con una mediana de seguimiento de 2,2 años. El 9,8% de los pacientes tratados con evolocumab y el 11,3% de los tratados con placebo presentaron una recurrencia isquémica (muerte por ECV, infarto agudo de miocardio [IAM], ictus, hospitalización por angina de pecho o revascularización coronaria) (*hazard ratio* [HR] 0,85; IC 95%: 0,79-0,92; p < 0,001). Dicho efecto preventivo se observó con independencia de la intensidad de la estatina basal y del valor inicial del c-LDL<sup>13</sup>. También se observó que cuanto más bajo era el c-LDL obtenido con el tratamiento, menor era la incidencia de ECV<sup>14</sup>. En el ODYSSEY OUTCOMES se incluyeron pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo en los 12 meses previos a su inclusión y que mantenían un c-LDL > 70 mg/dl, o un colesterol ligado a las lipoproteínas que no son de alta densidad (c-No HDL) > 100 mg/dl,

o una apolipoproteína B > 80 mg/dl) a pesar de un tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, asociadas o no a ezetimiba. Los pacientes fueron aleatorizados a alirocumab o placebo y seguidos durante una mediana de 2,8 años, titulando las dosis de alirocumab (75 o 150 mg/dl cada 2 semanas) para alcanzar un objetivo terapéutico de c-LDL entre 25 y 50 mg/dl. El 9,5% de los pacientes tratados con alirocumab y el 11,1% de los tratados con placebo presentaron una recurrencia isquémica (muerte por ECV, IAM, ictus u hospitalización por angina de pecho) (HR: 0,85; IC 95%: 0,78-0,93; p < 0,001). El efecto de alirocumab fue más acusado en el subgrupo preespecificado con un c-LDL ≥ 100 mg/dl (HR: 0,76; IC 95%: 0,65-0,87). Así mismo, el tratamiento con alirocumab se asoció a una menor incidencia de muerte por cualquier causa que el placebo (3,5% vs 4,1%; HR: 0,85; IC 95%: 0,73-0,98; p nominal = 0,026)<sup>2,15</sup>. Tanto el estudio FOURIER como el estudio ODYSSEY OUTCOMES demostraron que un descenso del c-LDL por debajo de 70 mg/dl, tanto a dosis fija como modulada para alcanzar objetivos lipídicos, permitía una reducción de las complicaciones cardiovasculares con un alto grado de seguridad. Los efectos beneficiosos fueron los esperados para el descenso del c-LDL alcanzado y la duración de los estudios. Un tercer iPCSK9, bococizumab, mostró un beneficio cardiovascular consistente con los resultados previos, pero su desarrollo fue interrumpido prematuramente al atenuarse la eficacia hipolipemiente por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes del fármaco al tratarse de un anticuerpo monoclonal «humanizado»<sup>10</sup>.

## Disminución del c-LDL y prevención cardiovascular

En los últimos lustros, de forma previa a la llegada de los iPCSK9, un gran número de ensayos clínicos aleatorizados habían demostrado la eficacia del tratamiento hipolipemiante con estatinas para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares. Ello se resume en los metaanálisis de los *Cholesterol Treatment Trialists'* (CTT)<sup>16,17</sup>. En los dos metaanálisis principales de este grupo se establece de modo consistente que el tratamiento con estatinas se asocia a una reducción de la morbilidad cardiovascular entre el 20 y el 25% por cada reducción del c-LDL de 1 mmol/l (38,7 mg/dl)<sup>16,17</sup>. Asimismo, se muestra que el tratamiento intensivo con estatinas se asocia a un efecto similar, manteniendo la relación antedicha de reducción de c-LDL y reducción de morbilidad cardiovascular. Del mismo modo, el estudio IMPROVE-IT demostró, por primera vez para un fármaco distinto a las estatinas, que ezetimiba inducía una reducción adicional del riesgo, consistente con lo predicho por el CTT<sup>18</sup>. Los análisis de la relación entre los niveles de colesterol alcanzados durante el tratamiento y la tasa de complicaciones cardiovasculares en los estudios con estatinas, ezetimiba e iPCSK9 muestran un beneficio que continúa progresivamente para descensos del c-LDL al menos hasta 30-40 mg/dl, sin que se haya detectado un umbral a partir del cual desaparezca el efecto beneficioso o se asista a un aumento de efectos secundarios<sup>13,19-21</sup>. Análisis recientes sugieren que el 70% de los pacientes con ECV establecida alcanzarían el objetivo de c-LDL < 70 mg/dl con estatinas a altas dosis, y esa cifra llegaría al 86% con la adición de ezetimiba<sup>22</sup>. No obstante, para algunos autores sería razonable considerar directamente la asociación de iPCSK9 en los pacientes tratados con estatinas cuyos niveles de c-LDL requieran descensos adicionales superiores al 20-25%<sup>23,24</sup>.

Atendiendo a los resultados de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES, parecería razonable tratar con iPCSK9 a todos los pacientes con ECV ateromatosa que no alcanzan el objetivo de c-LDL < 70 mg/dl con los tratamientos habituales. Sin embargo, es necesario seleccionar a los candidatos que tienen una mayor probabilidad de beneficiarse de este tratamiento para mejorar la eficiencia terapéutica. En base a estas premisas, presentamos unas recomendaciones actualizadas sobre el uso de los iPCSK9 que han sido elaboradas por un grupo de expertos de la SEA.

## Hipercolesterolemia familiar

La disminución del c-LDL es una prioridad en la HF. Sin embargo, como en otras poblaciones, la intensidad de la reducción debe establecerse teniendo en cuenta los beneficios de la intervención, los efectos secundarios de la misma y los costes de dicha reducción<sup>25</sup>. Dado que los efectos secundarios de los iPCSK9 son muy escasos, los beneficios de la intervención los podemos deducir en base a la reducción del c-LDL y el riesgo cardiovascular (RCV) basal. El número de sujetos a tratar para evitar un evento, es decir, el beneficio neto de la intervención, es el parámetro que hemos considerado fundamental para establecer la indicación de estos fármacos.

El presente documento aborda dos aspectos que a juicio del panel son claves: a) la definición de HF heterocigota

(HFhe) en sujetos con y sin tratamiento hipolipemiante, y b) los factores de riesgo de desarrollar un evento cardiovascular en sujetos con HFhe en tratamiento con estatinas.

## Definición de hipercolesterolemia familiar heterocigota a efectos de la indicación de iPCSK9

La definición más frecuentemente recomendada para el diagnóstico de HFhe es la propuesta por la *Dutch Lipid Clinics Network* (DLCN) y adoptada por la Sociedades Europeas de Arteriosclerosis y de Cardiología<sup>26</sup>. Sin embargo, esta definición es muy dependiente de la información clínica familiar, no siempre disponible, de criterios clínicos subjetivos como la presencia de xantomas tendinosos, y de información sobre los genes candidatos causantes de HFhe. Ya que el estudio genético no está a disposición de muchos pacientes, resulta discriminatorio utilizar unos criterios que ponen en situación de inferioridad a los pacientes sin esa información.

Recomendamos el diagnóstico clínico de HFhe para la indicación de iPCSK9 en base a *cualquiera* de las siguientes situaciones:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota con confirmación genética.
- Puntuación del sistema propuesto por la DLCN  $\geq 6$  puntos.
- Hipercolesterolemia primaria con un c-LDL  $\geq 220$  mg/dl (o c-LDL  $\geq 130$  mg/dl si está en tratamiento hipolipemiante de alta intensidad) e historia de hipercolesterolemia en familiar de primer grado<sup>27,28</sup>.

## Estratificación del riesgo en los pacientes con hipercolesterolemia familiar

La prevalencia de ECV en los pacientes con HFhe es entre 3 y 8 veces superior al de la población general<sup>29</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios para determinar la incidencia de ECV y los factores de riesgo que la modulan en pacientes con HFhe en tratamiento prolongado con estatinas. El estudio Montreal se basa en la asociación de variables clínicas y la prevalencia de eventos<sup>30</sup>. El estudio Safeheart ha mostrado en pacientes de nuestro medio la importancia de la presencia de factores de riesgo clásicos en los pacientes con HFhe a la hora de evaluar su riesgo y a partir de él se ha desarrollado una ecuación para el cálculo de riesgo en paciente con HF, aunque basado en un número escaso de eventos cardiovasculares<sup>31</sup>. Por otro lado, datos obtenidos de bases de datos muy amplias a partir de registros electrónicos permiten la estimación del riesgo de pacientes con fenotipo de HF con la fortaleza de basar sus cálculos en un amplio número de pacientes (Ramos et al., 2019, remitido para su publicación).

El Registro de Dislipemias de la SEA, con más de 3.000 pacientes con HFhe, es la fuente de información que hemos aplicado de forma preferencial en este documento. Este estudio analiza de forma prospectiva la aparición de eventos cardiovasculares en los pacientes con HFhe en tratamiento con estatinas. En la [tabla 2](#) se describen los factores de riesgo identificados en el Registro<sup>32</sup>. De los datos procedentes de este y otros estudios se demuestra que los pacientes con HFhe sin enfermedad vascular establecida y con al menos cuatro factores de riesgo asociados tienen un

**Tabla 2** Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con hipercolesterolemia familiar en tratamiento estable con estatinas de alta potencia a computar para la indicación de iPCSK9

**Factores detectados en el Registro de la SEA<sup>32</sup>**

Sexo masculino

Colesterol LDL > 250 mg/dl sin tratamiento

Hipertensión arterial

Diabetes

Tratamiento con estatinas inferior a 5 años<sup>a</sup>

Inicio de tratamiento con estatinas por encima de los 30 años<sup>a</sup>

Estudio genético positivo para HF

Obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)

**Otros factores<sup>30,31</sup>**

Tabaquismo activo

Concentración plasmática de Lp(a) > 50 mg/dl

<sup>a</sup> En ausencia de esta información se puede considerar la edad > 45 años en hombres y la posmenopausia en mujeres.

riesgo de complicaciones cardiovasculares futuras superior al 20%.

Finalmente, la prevalencia de diabetes está reducida en pacientes con HF<sup>33</sup>. No obstante, la coexistencia de DM e HF hace que el riesgo vascular se triplique (un aumento explicado, al menos en parte, por la concurrencia de otros factores de riesgo vascular)<sup>34</sup>.

### Hipercolesterolemia familiar homocigota

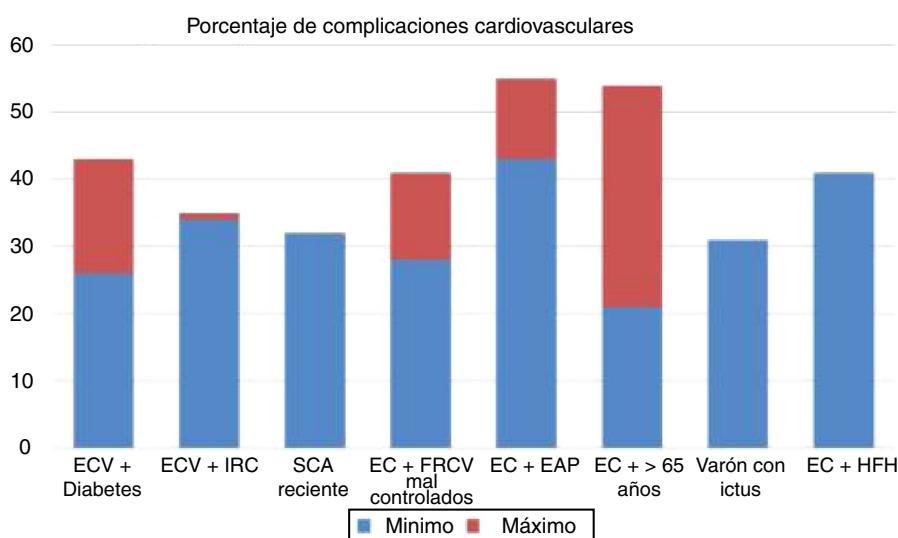
La forma homocigota de HF (HFho) es un trastorno infrecuente, y su prevalencia se calcula en 1/450.000 individuos. Las cifras de c-LDL son extremadamente elevadas y la afectación cardiovascular, muy precoz. La reducción de

c-LDL es una prioridad absoluta, pero los tratamientos actuales son muy poco eficaces, requiriéndose medidas extraordinarias como la aféresis de LDL. Evolocumab ha demostrado una capacidad de reducción del c-LDL en los pacientes con HFho de alrededor del 20%<sup>35</sup>. Aunque no disponemos, ni dispondremos, de estudios sobre el impacto de evolocumab en las complicaciones cardiovasculares, su uso está indicado en todos los pacientes con HFho a partir de los 14 años, excepto en los que tienen una doble mutación nula del receptor LDL.

### Prevención secundaria en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Estratificación del riesgo

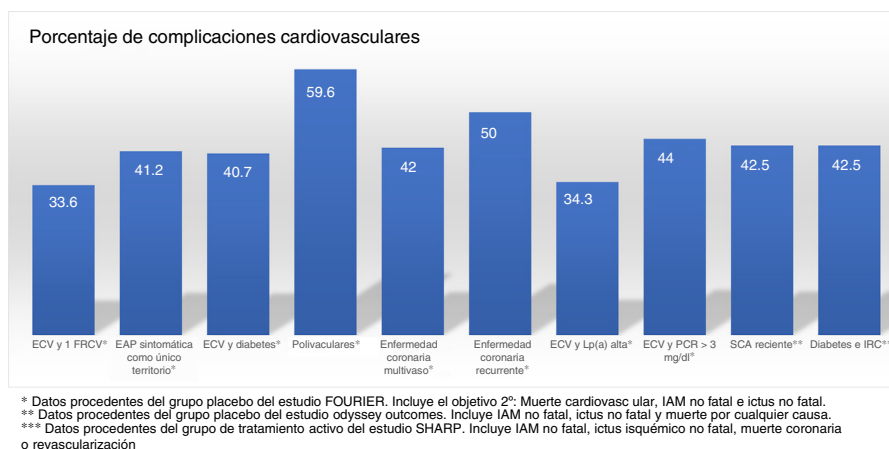
Los pacientes con enfermedad vascular ateromatosa establecida presentan un elevado riesgo de recurrencia. Por este motivo está indicado que todos ellos reciban tratamiento hipolipemiante intensivo, habitualmente con estatinas de alta potencia o combinaciones terapéuticas, con el objetivo de disminuir al menos un 50% su concentración de c-LDL y alcanzar un valor inferior a 70 mg/dl<sup>36</sup>. A pesar de ello, muchos pacientes mantienen cifras de c-LDL por encima de las recomendables y podrían beneficiarse del tratamiento con iPCSK9, fundamentalmente aquellos cuyo riesgo vascular persista extraordinariamente elevado y tengan niveles de c-LDL lejos del objetivo terapéutico.

Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados indican que, a pesar del tratamiento con estatinas, algunos subgrupos de pacientes muestran una tasa estimada de eventos superior al 30 y al 40% a los 10 años (fig. 1)<sup>37</sup>. Del mismo modo, algunos subgrupos de pacientes del grupo placebo de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES, a pesar del tratamiento con altas dosis de estatinas y algunos casos con ezetimiba, mantuvieron una alta tasa de complicaciones



**Figura 1** Tasa de complicaciones vasculares (infarto agudo de miocardio [IAM] no fatal + ictus no fatal + muerte cardiovascular) extrapolada a 10 años del grupo de tratamiento con estatinas en diversos estudios de intervención. EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota; IRC: insuficiencia renal crónica; SCA: síndrome coronario agudo.

Fuente: Robinson et al.<sup>37</sup>.



**Figura 2** Tasa de complicaciones cardiovasculares extrapolada a 10 años en los grupos y subgrupos placebo del estudio FOURIER, en el grupo placebo del Odyssey Outcomes y en el grupo de tratamiento activo del estudio SHARP. ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; Lp(a): lipoproteína (a); PCR: proteína C reactiva; SCA: síndrome coronario agudo; IRC: insuficiencia renal crónica.

cardiovasculares, por lo que siguen siendo pacientes de muy alto riesgo (fig. 2).

## Diabetes mellitus tipo 2

El riesgo de episodios isquémicos en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es 4-8 veces superior al encontrado en la población no diabética. Este riesgo tan elevado se mantiene tras ajustar por edad, sexo y otros factores clásicos de RCV. A su vez, las lesiones ateromatosas en la DM2 son más extensas, distales y precoces. Por ello se ha considerado a la DM2 como una situación de alto o muy alto RCV<sup>38</sup>, especialmente cuando se asocia a factores clásicos de RCV, si hay lesión de órgano diana (albuminuria, afectación retiniana o hipertrofia ventricular), si existe insuficiencia renal, si se observan placas de ateroma por cualquier método diagnóstico, y especialmente si existe ECV clínica en cualquier territorio.

En el paciente diabético se ha demostrado también una relación directa entre el descenso de los niveles de c-LDL y la reducción del riesgo de desarrollar ECV<sup>39-40</sup>.

El estudio FOURIER muestra, asimismo, un beneficio adicional en la reducción absoluta de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos (2,7 vs 1,6% a 3 años)<sup>41</sup>. No obstante, este beneficio se restringió a una menor necesidad de revascularizaciones, no existiendo diferencias en la variable combinada de IAM, ictus o muerte cardiovascular (reducción del riesgo absoluto [RRA] 2%)<sup>41</sup>. Así mismo, resultados preliminares del estudio ODYSSEY muestran que el tratamiento con alirocumab en pacientes diabéticos aporta un mayor beneficio que en la población global, dado su mayor riesgo basal (RRA en diabéticos 2,3% vs 1,6% en el conjunto del estudio), pudiéndose justificar su empleo con niveles de c-LDL inferiores a 100 mg/dl<sup>42</sup>. No obstante, esta recomendación deberá ser matizada con un análisis más detallado de este grupo de pacientes, ya que al analizar el subgrupo de pacientes del ODYSSEY con un c-LDL < 100 mg/dl no se demostró un beneficio en prevención cardiovascular<sup>2</sup>. En conjunto, ambos estudios, junto con la evidencia acumulada del riesgo

de los diabéticos, apoyan un tratamiento más intensivo en pacientes diabéticos, si bien la evidencia directa es limitada.

## Elevación de la lipoproteína (a)

La elevación de la lipoproteína (a) [Lp(a)] es un factor de riesgo vascular independiente, tanto en la población general como en la población con dislipemia, en especial con HF<sup>43</sup>, y en los pacientes con ECV establecida<sup>44</sup>. Existen formas de cardiopatía isquémica precoz con agregación familiar en las que la elevación de Lp(a) es el único factor de riesgo identificable. Una concentración de Lp(a) > 50 mg/dl (> 125 nmol/l) se asocia a un RCV elevado<sup>45</sup>. Los iPCSK9 han mostrado reducir los niveles de Lp(a) de forma significativa, alrededor del 25-30%<sup>46,47</sup>. Se desconoce si esta reducción de la Lp(a) contribuye a reducir eventos isquémicos. Sin embargo, el mayor riesgo basal de los pacientes con Lp(a) elevada hace que estos se beneficien de una reducción adicional de su concentración de c-LDL. En el estudio FOURIER la reducción absoluta del riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con una Lp(a) por encima de la mediana (> 37 mg/dl) fue del 2,9% (NNT a 3 años de 40; extrapolada a 5 años, de 24)<sup>44</sup>. Una concentración de Lp(a) situada en los cuartiles 3 y 4 de Lp(a) se asociaron a un aumento del riesgo del 17 y del 22% respecto al cuartil inferior, tras ajustar por otros factores de riesgo. Un subanálisis preliminar del estudio ODYSSEY OUTCOMES ha mostrado que el efecto reductor de alirocumab sobre las concentraciones de Lp(a) se asoció a un descenso de los eventos cardiovasculares de forma independiente a su acción sobre el c-LDL<sup>48</sup>.

## Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica en estadios avanzados es una condición de muy alto riesgo vascular. La prescripción de estatinas en monoterapia o asociadas a ezetimiba en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 tiene un

**Tabla 3** Número de pacientes que se necesita tratar (NNT) con iPCSK9 durante 5 años (asumiendo una reducción adicional del c-LDL del 60%) para evitar un evento cardiovascular mayor (IAM no fatal, ictus no fatal o muerte cardiovascular) en pacientes ya tratados con estatinas, en función del riesgo estimado a 10 años y de la cifra de c-LDL<sup>37</sup>

	Riesgo moderado (10-20% a 10 años)	Riesgo alto (20-30% a 10 años)	Riesgo muy alto (> 30% a 10 años)	Riesgo extremo (> 40% a 10 años)
C-LDL basal (mg/dL)	Número de pacientes a tratar (NNT) durante 5 años			
<b>190</b>	32	16	11	8
<b>160</b>	38	19	13	9
<b>130</b>	47	23	16	12
<b>100</b>	60	30	20	15
<b>70</b>	86	43	29	22

efecto preventivo frente a la ECV, mientras que este no se ha observado en pacientes ya en diálisis<sup>49</sup>.

En los estudios FOURIER y ODISSEY OUTCOMES se excluyeron los pacientes con filtrado glomerular estimado < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. Por ello, los pacientes con insuficiencia renal estadio 3 o menores de KDIGO<sup>50</sup> no tienen contraindicaciones para recibir estos fármacos. El empleo de iPCSK9 se ha mostrado seguro en formas leves de insuficiencia renal. Además, resultados preliminares del estudio FOURIER indican que evolocumab es eficaz en prevención cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (estadios 3 o inferiores), resultando en una mayor reducción del riesgo absoluto que en pacientes sin insuficiencia renal<sup>51</sup>. Si las complicaciones cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal, aún lo son más en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal. En el estudio SHARP<sup>52</sup>, la tasa de complicaciones cardiovasculares mayores (IAM no fatal, ictus isquémico no fatal, muerte coronaria o revascularización) en el grupo de tratamiento con simvastatina y ezetimiba fue del 11,3% (estimada a 10 años del 23,1%). Esta tasa en pacientes que además tenían DM2, se incrementó al 18,3% (estimada a 10 años del 37,3%). El efecto del alirocumab es similar en pacientes con insuficiencia renal moderada (estadio IIIa), sin aumento de efectos secundarios, pero no existen datos en relación con pacientes con IRC avanzada<sup>53</sup>.

### Indicaciones de utilización de los iPCSK9

Los iPCSK9 han demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con ECV ateromatosa y valores de c-LDL superiores a 70 mg/dL. Sin embargo, dado que son terapias costosas

que se deben mantener a largo plazo, creemos útil indicar dicho tratamiento a los pacientes que tienen una mayor probabilidad de beneficiarse, para limitar al máximo los tratamientos no eficaces y adecuar su coste a los recursos sanitarios.

En este sentido, los estudios coste-beneficio son muy dependientes de las asunciones de los modelos teóricos en que se basan<sup>54</sup>, lo que ha dado lugar a resultados controvertidos<sup>55-57</sup>. Adicionalmente, el coste de los iPCSK9 está siendo sometido a descuentos o revisiones a la baja, por lo que las estimaciones económicas actuales tienen un valor transitorio. Por otro lado, no se ha establecido en nuestro sistema nacional de salud un indicador de referencia para considerar coste-efectivo el uso de iPCSK9 por años de vida ajustados por discapacidad.

Diversos trabajos sugieren que serían necesarias reducciones de riesgo absoluto superiores al 1% anual (> 10% a 10 años, NNT < 20 a 5 años) para poder justificar el tratamiento con iPCSK9<sup>58-60</sup>. En este documento hemos utilizado un NNT a 5 años < 25 como referencia para las presentes recomendaciones.

Nuestras recomendaciones sobre el uso de los iPCSK9 buscan obtener el máximo beneficio tratando al menor número de pacientes, es decir, seleccionar las poblaciones donde el NNT para evitar un evento sea menor. En otros términos, elegir a los pacientes cuya reducción de riesgo absoluto sea máxima con el tratamiento. Ello es sinónimo de tratar a los pacientes con mayores concentraciones de c-LDL y con un riesgo basal más elevado, en especial si se unen ambas circunstancias.

Desde un punto teórico, si aceptamos que los iPCSK9 a su dosis máxima reducen el c-LDL un 60%, el NNT predicho a 5 años para evitar un evento cardiovascular mayor en función del RCV y del nivel de c-LDL en tratamiento hipolipemiente optimizado queda reflejado en la [tabla 3](#).

**Tabla 4** Reducción real del riesgo absoluto de eventos vasculares mayores y el número de pacientes que se necesita tratar (NNT) estimado a 5 años para los principales subgrupos del estudio FOURIER

Evento vascular mayor <sup>a</sup>	Reducción de riesgo absoluto de evento vascular mayor a los 5 años <sup>a</sup>	FOURIER global	NNT a 5 años		Referencia
			Estimación para c-LDL mayor de		
			100	130	
Global	3,3	30	28	<b>21</b>	1
Diabetes <sup>b</sup>	3,3	30	28	<b>21</b>	41
Lp(a) elevada	3,9	26	<b>23</b>	18	44
Insuficiencia renal crónica estadio $\geq 3$	4,2	<b>24</b>	22	17	51
Dos o más IAM previos	4,3	<b>23</b>	21	16	61
Enf. coronaria multivaso no revascularizable	5,7	<b>18</b>	16	12	61
Enf. arterial periférica sintomática aislada	5,8	<b>17</b>	16	12	62
Enf. arterial periférica asociada a enf. coronaria o cerebrovascular (multiterritorio)	8,0	<b>13</b>	11	9	62

c-LDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; NNT: *number needed to treat* (número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento vascular).

<sup>a</sup> Evento vascular mayor definido como la variable secundaria clave: IAM, ictus o muerte cardiovascular. Las estimaciones de beneficio para distintas concentraciones de c-LDL se han realizado a partir de las diferentes reducciones del c-LDL, asumiendo una reducción del  $\approx 55\%$  y que el beneficio clínico es proporcional a la reducción absoluta del c-LDL. Se resaltan en **negrita** las combinaciones de grupos clínicos con los niveles de c-LDL a partir de los cuales el NNT a 5 años es inferior a 25.

<sup>b</sup> La reducción de riesgo absoluto para el objetivo primario del estudio (que incluye hospitalización por angina inestable y revascularización) fue del 2,7 a 4 años, con un NNT de 20 a partir de c-LDL > 100.

**Tabla 5** Clasificación 'GRADE' de las recomendaciones

Nivel de la recomendación	Calidad de la Evidencia
<b>Intensa</b> Cuando los efectos deseables de una intervención superan claramente los efectos adversos	<b>Alta</b> Es muy improbable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto <i>ECA que demuestran efectos protectores con iPCSK9 en prevención secundaria (FOURIER / ODYSSEY OUTCOMES)</i>
<b>Débil</b> Cuando el balance riesgo / beneficio es menos evidente, ya sea por evidencias de baja calidad o porque la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables están estrechamente equilibrados: las recomendaciones débiles se vuelven obligatorias	<b>Moderada</b> Calidad moderada: es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la estimación del efecto o la confianza en la misma Análisis de subgrupos de los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES <i>Estudios epidemiológicos y de intervención no controlados en HF y extrapolación de beneficios potenciales</i>
	<b>Baja</b> Es muy probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en la estimación del efecto o en la confianza en la misma: cualquier estimación de efecto es muy incierta <i>Estimaciones de beneficios potenciales en grupos de pacientes que no han sido objeto de ECA a pesar de tener un riesgo vascular elevado: IRC; DM, prevención primaria que no sea HF</i>
	<b>Muy baja</b> Cualquier estimación del efecto es muy incierta

DM: diabetes mellitus; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; HF: hipercolesterolemia familiar; IRC: insuficiencia renal crónica.

Las poblaciones con un riesgo de eventos > 30% a pesar del tratamiento hipolipemiante optimizado, en este caso mediante el uso de estatinas, han sido extraídas a partir del grupo de tratamiento activo en ensayos clínicos con estos fármacos<sup>37</sup> y se resumen en la **figura 1**. En estos mismos estudios se ha observado que existen grupos de pacientes con un riesgo extrapolado a 10 años incluso > 40%. Del mismo

modo, datos del estudio ODYSSEY OUTCOMES y de subgrupos del estudio FOURIER<sup>1,61-63</sup> han validado estos hallazgos, indicando que existen subgrupos de pacientes con un riesgo de complicaciones cardiovasculares > 40% extrapolado a 10 años (**fig. 2**).

Respecto al tratamiento previo a la indicación de iPCSK9, los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES incluyeron



**Tabla 6** Recomendaciones y nivel de evidencia para la prescripción de iPCSK9 en relación con la situación clínica del paciente y las concentraciones de c-LDL

Situaciones clínicas	Condicionantes adicionales	c-LDL	Recomendación	Nivel de evidencia	Referencias
Hipercolesterolemia familiar homocigota	-	>100	Fuerte	Baja	35
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	< 4 Factores de riesgo asociados (Varones > 30 años, Mujeres > 45 años o menopausia precoz) <sup>1</sup>	>160	Fuerte	Baja	32
	4 o más Factores de riesgo asociados <sup>1</sup>	>130	Fuerte	Moderada	32
	Con diabetes	>100	Fuerte	Moderada	34
	Con enfermedad vascular arteriosclerótica	>70	Fuerte	Moderada	36
Prevención secundaria	Estable	>130	Fuerte	Fuerte	1,2
	Síndrome coronario agudo (< 1 año)	>100	Fuerte	Moderada	2
	Lp(a) > 50 mg/dl	>100	Fuerte	Moderada	44,48
	Diabetes + Factor de riesgo adicional	>100	Débil	Baja	41
	Más de 2 Factores de riesgo adicionales no controlados	>100	Débil	Baja	36
	Enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable	>70	Fuerte	Moderada	1,62
	EAP sintomática aislada o enfermedad polivascular (afectación de 2 o más territorios)	>70	Fuerte	Moderada	1,68,69
	Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes	>70	Débil	Baja	42
	Insuficiencia renal crónica estadio $\geq 3$ + 1FR	>70	Débil	Baja	1,2,51
Prevención primaria con riesgo muy alto	IRC $\geq 3b$ (no en diálisis) + diabetes mellitus	>130	Débil	Baja	51

EAP: enfermedad arterial periférica; IRC; insuficiencia renal crónica

pacientes en tratamiento con estatinas a dosis altas, en porcentajes diversos, y con una escasa proporción en tratamiento combinado con ezetimiba. La SEA recomienda que los pacientes candidatos a tratamiento con iPCSK9 estén previamente tratados con terapia hipolipemiente optimizada<sup>64</sup>, salvo en los pacientes con intolerancia a las estatinas. La diferencia en la eficacia de reducción adicional del c-LDL sobre el valor basal de una estatina a dosis máxima o en combinación con ezetimiba va del 50 al 60%<sup>65</sup>. Para este documento definimos como tratamiento hipolipemiente optimizado aquel que teóricamente produce una reducción de al menos un 50% del c-LDL y con una adherencia del 80%. El número de pacientes a tratar con iPCSK9 si siguieran un tratamiento optimizado se reduce a una tercera parte<sup>66</sup>.

### Metodología empleada para definir las recomendaciones de uso de iPCSK9

Para las recomendaciones hemos tomado como referencia directa de modo prioritario los resultados de los ensayos clínicos con iPCSK9 con objetivos de prevención de eventos cardiovasculares. A partir de estos ensayos hemos estratificado los beneficios basados en los análisis de subgrupos y

aproximado los potenciales beneficios para diferentes niveles de c-LDL de partida.

En ausencia de ensayos clínicos que demuestren el beneficio real del tratamiento, hemos desarrollado recomendaciones a partir de las estimaciones de riesgo y el beneficio esperable de la reducción del c-LDL con el uso de iPCSK9.

La [tabla 4](#) ofrece la reducción real del riesgo absoluto de eventos vasculares mayores y el NNT estimado a 5 años para los principales subgrupos del estudio FOURIER.

Para modular el posible beneficio del tratamiento según los niveles de c-LDL basales, se ha estimado el beneficio potencial asumiendo que el beneficio clínico se relaciona linealmente con la reducción absoluta del c-LDL cuando los resultados del estudio no permiten una estimación directa de un NNT < 25 a 5 años. De este modo, la combinación de los efectos beneficiosos en los subgrupos de alto riesgo relacionada con diferentes niveles de c-LDL de partida ofrece una estimación de los pacientes que alcanzan una mayor RRA y que, por tanto, serían prioritarios para el tratamiento con iPCSK9.

En algunos casos, como ocurre ante un mal control de otros factores de riesgo o ante una enfermedad recurrente a pesar de mantener un c-LDL controlado, ofrecemos una

recomendación débil basada en beneficios potenciales, en ausencia de una evidencia directa o de un análisis específico de subgrupos.

Para calificar las recomendaciones hemos tomado como referencia el consenso GRADE<sup>54,67</sup>. Las recomendaciones se identifican como fuertes si se considera poco probable que nuevos estudios cambien de modo apreciable el efecto del tratamiento con iPCSK9. Las recomendaciones débiles son aquellas en que se considera que el balance riesgo/beneficio está menos establecido y puede modificarse de modo apreciable con nuevos estudios (tabla 5). Hemos considerado la calidad de la evidencia como alta en las evaluaciones directas de los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY, moderadas para los análisis de subgrupos de estos ensayos y baja en caso de estimaciones de riesgo potencial no evaluadas directamente en los estudios. Para la HF hemos considerado la evidencia como moderada en los estudios epidemiológicos o de cohortes amplios con estos pacientes.

Las indicaciones que propone la SEA para la utilización de los iPCSK9, tomando en consideración un NNT a 5 años < 25, quedan resumidas en la tabla 6.

En resumen, los iPCSK9 son un nuevo grupo de fármacos con una acción hipolipemiente intensa que se ha traducido en una reducción de las complicaciones cardiovasculares en prevención secundaria, que ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, su alto coste y la ausencia de estudios a largo plazo aconsejan dirigir el uso de estos fármacos a los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio, es decir, los pacientes de alto riesgo vascular que mantienen un c-LDL elevado a pesar de un tratamiento hipolipemiente de alta intensidad. Las presentes recomendaciones quieren ser una referencia a la hora de identificar a los pacientes a los que el tratamiento con iPCSK9 les aporte un mayor beneficio potencial.

## Conflicto de intereses

Juan Francisco Ascaso ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Astra-Zeneca, MSD, Lilly, Novartis, Recordati, Esteve, Ferrer, Novonordisk, Danone, Praxis, Amgen, Sanofi y Mylan.

Fernando Civeira ha recibido honorarios por ponencias, formación o asesoría de los laboratorios AMGEN, Ferrer, Merck y Sanofi.

Carlos Guijarro ha recibido honorarios por ponencias, formación o asesoría de los laboratorios AMGEN, Ferrer, MSD, Rubió y Sanofi.

Jose López Miranda ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Astra-Zeneca, Esteve, Ferrer, Amgen y Sanofi.

Luis Masana ha recibido honorarios por conferencias y participación como consejero de Amgen, Sanofi, MSD, Mylan y Daichii.

José María Mostaza ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Ferrer, Pfizer, Amgen y Sanofi.

Juan Pedro-Botet ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Amgen, Astra-Zeneca, Esteve, Ferrer, MSD, Mylan, Rovi, Sanofi y Servier.

Xavier Pintó ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Esteve, Ferrer, Rubió, Amgen, Sanofi y Mylan.

Pedro Valdivielso ha recibido honorarios por asesoramiento o participación en comités científicos y conferencias de AMGEN, Sanofi, MSD, Ferrer y Almirall. Ha recibido ayudas para investigación de Ferrer.

## Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Patel RS, Scopelliti EM, Olugbile O. The role of PCSK9 inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 2018;52:1000–18.
4. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, Brown AS, Gotto AM, Ross JL, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2017;11:880–90.
5. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJJ, Borén 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 hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2018;39:1131–43.
6. Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38:2245–55.
7. 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. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28:164–5.
8. 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.
9. 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.
10. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527–39.
11. EMEA. Evolocumab [consultado 24 Feb 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/repatha-h-c-3766-ii-0017-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/repatha-h-c-3766-ii-0017-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
12. EMEA. Alirocumab [consultado 24 Feb 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42_en.pdf).
13. 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. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1385–91.
14. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, 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;390:1962–71.
15. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab reduces fatal and nonfatal cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:387–96.
16. 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.

17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
18. 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.
19. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, de Ferrari GM, Park J-G, Murphy SA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA Cardiol*. 2017;2:547–55.
20. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé J-C, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels — The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12:292–9.
21. Guijarro C. PCSK9 inhibitors, statins, low-density lipoprotein cholesterol, mevalonate pathway, and toxicity. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1168–9.
22. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:959–66.
23. 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*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
24. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, 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.
25. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–90.
26. Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, Plana N, Valdivielso P, Pedro-Botet J, et al. Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain. *Atherosclerosis: X* 2019;. 1 May 2019:100006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athx.2019.10006>.
27. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1187–93.
28. Ruel I, Aljenedil S, Sadri I, de Varennes E, Hegele RA, Couture P, et al. Imputation of baseline LDL cholesterol concentration in patients with familial hypercholesterolemia on statins or ezetimibe. *Clin Chem*. 2018;64:355–62.
29. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila A, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population — Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1013–22.
30. Paquette M, Brisson D, Dufour R, Khoury E, Gaudet D, Baass A. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1161–7.
31. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017;135:2133–44.
32. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Plana N, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.003>.
33. Climent E, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, Plana N, Sánchez R, Ros E, et al. Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep*. 2017;7:5596.
34. Paquette M, Bernard S, Ruel I, Blank DW, Genest J, Baass A. Diabetes is associated with an increased risk of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2019;13:123–8.
35. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: An interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:280–90.
36. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–74.
37. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJP, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412–21.
38. 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 — Executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23:479–97.
39. Carmena R, Ascaso JF. Tratamiento integral de la dislipidemia diabética: beneficios y nuevas alternativas terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:406–11.
40. Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B, Letierce A, Colhoun HM, del Prato S, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:70.
41. 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.
42. Ray KK, Colhoun H, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt D, Bittner V, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes — prespecified analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes*. 2018;67 Suppl 1, <http://dx.doi.org/10.2337/db18-6-LB>.
43. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1982–9.
44. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: Insights from the FOURIER trial. *Circulation*. 2018;139:1483–92.
45. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:177–92.
46. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with

- evolocumab: An analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res.* 2016;57:1086–96.
47. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, Minini P, Sasiela WJ, Edelberg J, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over  $\geq 1.5$  years (from the phase 3 ODYSSEY program). *Am J Cardiol.* 2017;119:40–6.
  48. Bittner V, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Frasz Z, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes: An analysis from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Atheroscler Suppl.* 2018;32:24–5.
  49. 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.
  50. KDIGO. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59.
  51. Charytan DM, Sabatine M, Pedersen TR, Im K, Pineda AL, Wasserman SM, et al. Efficacy and safety of evolocumab in CKD: Data from the FOURIER trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29 Suppl 68-69.
  52. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181–92.
  53. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93:1397–408.
  54. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008;336:1170–3.
  55. 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.
  56. 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.e3.
  57. Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón 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 (English Ed).* 2018;71:1027–35.
  58. Sabatine MS, Giugliano RP. Low-density lipoprotein cholesterol treatment in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor era. *JAMA Cardiol.* 2017;2:935–6.
  59. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: Economics and policy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2677–87.
  60. Jalloh MA, Doroudgar S, Ip EJ. What is the impact of the 2017 cochrane systematic review and meta-analysis that evaluated the use of PCSK9 inhibitors for lowering cardiovascular disease and mortality? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19: 739–41.
  61. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park J-G, Sever PS, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;138:131–40.
  62. 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: An analysis from FOURIER. *Circulation.* 2018;138:756–66.
  63. 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. *Circulation.* 2018;137:338–50.
  64. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the “high-intensity cholesterol-lowering therapy” strategy replace the “high-intensity statin therapy”? *Atherosclerosis.* 2015;240:161–2.
  65. Masana L. The Zero-LDL hypothesis. Towards extremely low LDL concentrations. *Rev Esp Cardiol (English Ed).* 2018;71:591–2.
  66. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Plana N, Vila A, García-Gil M, et al. Number of patients eligible for PCSK9 inhibitors based on real-world data from 2.5 million patients. *Rev Esp Cardiol (English Ed).* 2018;71:1010–7.
  67. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–6.
  68. 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. *Circulation.* 2018;137:338–50.
  69. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al., ODYSSEY OUTCOMES, Committees and Investigators. Patients with recent acute coronary syndrome and polyvascular disease derive large absolute benefit from alirocumab: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>.