

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

**Papel de los Inhibidores de Prooproteína Convertasa Subtilisina/Kexina de Tipo 9 en prevención secundaria cardiovascular en práctica clínica real.**

**AUTOR: SERNA GEA, JOSÉ.**

**TUTOR: JOSÉ MIGUEL SEGUÍ RIPOLL.**

**COTUTOR: AÍSA FORNOVI JUSTO.**

**Departamento y Área: Medicina Clínica.**

**Curso académico 2022 – 2023**

**Convocatoria de Junio**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi sincero agradecimiento al Dr. José Miguel Seguí y a la Dra. Aísa Fornovi por su apoyo y orientación que me brindaron durante todo el proceso de elaboración de mi Trabajo de Fin de Grado. Vuestra dedicación, paciencia y compromiso han sido fundamentales para que este proyecto se haya convertido en una realidad.

También me gustaría dar las gracias al Dr. Domingo Orozco por haberme brindado todas las herramientas necesarias para completar mi trabajo.

Y por último a la Dra. Consuelo Gea, mi madre, que me inculcó su amor por la medicina.



## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	1
RESUMEN.....	3
ABSTRACT .....	6
ABREVIATURAS .....	8
INTRODUCCIÓN .....	10
Prevención primaria.....	12
Prevención secundaria.....	13
Estatinas.....	15
Ezetimiba.....	15
Fijadores de ácidos biliares .....	16
IPCSK9 .....	16
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN .....	30
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	34
ANEXOS.....	40
Anexo 1: Tablas.....	40
Anexo 2: Código de Investigación Responsable. ....	45
Anexo 3: Variables recogidas en la base de datos (CRD).....	47

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular (ECV) es responsable de más de 120.000 muertes al año en España. El riesgo cardiovascular es la expresión del efecto combinado de una serie de factores de riesgo, algunos de ellos modificables como HTA, DM, tabaquismo, obesidad y c-LDL. Con la prevención secundaria de la ECV se pretende retrasar el progreso de la enfermedad y reducir eventos sucesivos cardiovasculares. La disminución relativa del riesgo de ECV está relacionada con la reducción absoluta del c-LDL. El objetivo terapéutico de c-LDL en pacientes con ECV establecida es de  $< 55$  mg/dl + una reducción del 50% en comparación con los valores basales. Para ello disponemos de varios hipolipemiantes: los inhibidores específicos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), fibratos, secuestradores de ácidos biliares, inhibidores selectivos de la absorción del colesterol (como ezetimiba) y los Inhibidores de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina de Tipo 9 (IPCSK9) que son los más recientes, y en ocasiones se convierten la única herramienta terapéutica eficaz para la consecución del objetivo de c-LDL. Nuestra hipótesis es que los IPCSK9 son efectivos para disminuir los niveles de c-LDL a valores objetivo (c-LDL  $\leq 55$  mg/dl + reducción 50%) en pacientes tratados con dosis máximas de estatinas y ezetimiba y con c-LDL  $> 100$  mg/dl.

**Objetivo:** Describir el papel que ejercen los IPCSK9 en la reducción de c-LDL en pacientes en prevención secundaria de evento cardiovascular, en la práctica clínica real.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, en el que participan 55 pacientes que se encontraban en prevención secundaria de evento cardiovascular con cifras de c-LDL  $> 100$  mg/dl que optan a tratamiento con IPCSK9. Se registran datos en

relación a sus factores de riesgo cardiovascular, valores de c-LDL previo y posterior a su inicio, eventos cardiovasculares acontecidos desde su inicio y eventos adversos.

**Resultados:** Se incluyen 53 pacientes, 37 hombres (69,81%) y 16 mujeres (30,19%). Se les realiza prescripción de IPCSK9 (alirocumab 75 mg y 150 mg y evolocumab 140 mg) con indicación de prevención secundaria de evento cardiovascular. Las prescripciones se realizan por parte de los Servicios de Endocrinología, Cardiología y Medicina Interna.

El 100% estaba recibiendo tratamiento con estatinas, y el 79,25% en combinación con ezetimiba.

La reducción media de c-LDL a las 8-12 semanas del inicio fue del 50,51%, consiguiendo un nivel de c-LDL < 100 mg/dl en el 83% de los pacientes, un 62,3% con c-LDL < 70 mg/dl, un 47,2% con c-LDL < 55 mg/dl.

Así mismo, 1 paciente (1,88%) presentó un ECV tras el inicio del tratamiento, debido a una enfermedad arterial periférica. Sólo 2 pacientes (3,77%) presentaron efectos secundarios.

**Conclusiones:** La respuesta al tratamiento con IPCSK9 en la práctica clínica real en prevención secundaria de evento cardiovascular ha sido de una reducción media del 51,99% de c-LDL. Sin embargo, un 52,8% de pacientes no consiguen las cifras objetivo de c-LDL < 55 mg/dl.

Se observa una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de c-LDL < 55 mg/dl, siendo esta mayor en hombres que en mujeres.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, colesterol LDL, prevención secundaria, inhibidores de PCSK9.



## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular disease (CVD) would be responsible for more than 120,000 deaths per year in Spain. Cardiovascular risk is the expression of the combined effect of a series of risk factors, some of which are modifiable, such as High blood pressure, Diabetes Mellitus, smoking, obesity and LDLc. Secondary prevention of CVD aims to delay disease progression and reduce subsequent cardiovascular events. The relative decrease in the risk of CVD is related to the absolute reduction in LDL-C. The therapeutic target for c-LDL in patients with established CVD is  $< 55$  mg/dl + a 50% reduction compared to baseline values. Several lipid-lowering agents are available: specific 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), fibrates, bile acid sequestrants, selective cholesterol absorption inhibitors (such as ezetimibe) and PCSK9 inhibitors (IPCSK9), which are the most recent and sometimes the only effective therapeutic tool for achieving the LDL-C targets. We hypothesize that IPCSK9 is effective in real clinical practice in lowering c-LDL levels to target values (c-LDL  $\leq 55$  mg/dl + 50% reduction) in patients treated with maximum doses of statins and ezetimibe and with c-LDL  $> 100$  mg/dl.

**Objective:** To describe the role of IPCSK9 in the reduction of LDL-C in patients in secondary prevention of cardiovascular events, in real clinical practice.

**Material and methods:** We have conducted a retrospective, observational study involving 55 patients undergoing secondary prevention of cardiovascular events with LDL-C levels  $> 100$  mg/dl who opted for treatment with IPCSK9. Data were collected on

their cardiovascular risk factors, pre- and post-initiation LDL-C values, cardiovascular events since initiation and adverse events.

**Results:** 53 patients were included, 37 men (69.81%) and 16 women (30.19%). They were prescribed IPCSK9 (alirocumab 75 mg and 150 mg and evolocumab 140 mg) with the indication of secondary prevention of cardiovascular events. The prescriptions were issued by the Endocrinology, Cardiology and Internal Medicine Departments.

All patients were receiving treatment with statins, and 79.25% with ezetimibe in combination.

The mean LDL-C reduction 8-12 weeks after initiation was 50.51%, achieving LDL-C < 100 mg/dl in 83% of patients, 62.3% with LDL-C < 70 mg/dl, 47.2% with LDL-C < 55 mg/dl.

Also, 1 (1.88%) patient developed CVD after the start of treatment, due to peripheral arterial disease. Only 2 patients (3.77%) had side effects.

**Conclusions:** The response to treatment with IPCSK9 in real clinical practice in secondary prevention of cardiovascular event has been a mean reduction of 51.99% of c-LDL. However, 52.8% of patients do not achieve the target c-LDL < 55 mg/dL.

A statistically significant difference was observed in the reduction of LDL-C <55 mg/dL, being greater in men than in women.

**Key words:** cardiovascular disease, LDL cholesterol, secondary prevention, PCSK9 inhibitors.



## ABREVIATURAS

**ESC:** Sociedad Europea de Cardiología.

**HTA:** Hipertensión Arterial.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad.

**C-LDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

**PCSK9:** Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

**IPCSK9:** Inhibidores de la Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

**ECV:** Enfermedad Cardiovascular.

**CV:** Cardiovascular.

**RCV:** Riesgo cardiovascular.

**EA:** Enfermedad Aterosclerótica.

**PA:** Presión Arterial.

**IC:** Insuficiencia Cardíaca.

**IMC:** Índice de Masa Corporal.

**DE:** Desviación Estándar.

**OR:** Odds Ratio.

**SCORE:** Systematic Coronary Risk Estimation.

**SCORE 2-OP:** Systematic Coronary Risk Estimation 2 Older Persons.

**MACE:** Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores.

**SNS:** Sistema Nacional de Salud.

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

**CRD:** Cuaderno Recogida de Datos.



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa de más de 17.5 millones de muertes anuales en todo el mundo, más de 4 millones en Europa, más mujeres (55%) que hombres (45%), aunque las muertes antes de los 65 años son más frecuentes en ellos. Solo en España en 2019, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), sería responsable de más de 120.000 muertes, suponiendo el 28,3% del total de defunciones, y de 80.482 hospitalizaciones, el 5,1% del total (1).

Esta enfermedad representa el 8% del gasto sanitario total en este país (1).

Cada año, aproximadamente 37 millones de personas en el mundo sufren un evento cardiovascular.

El riesgo cardiovascular (RCV) significa la probabilidad de que una persona desarrolle un evento cardiovascular aterosclerótico durante un período de tiempo determinado y es la expresión del efecto combinado de una serie de factores de riesgo (2).

Ante la relevancia de esta enfermedad es de suma importancia controlar los factores de riesgo cardiovascular, clasificar el riesgo y prevenir la enfermedad aterosclerótica (EA).

La prevención es una actuación muy eficaz y con ella se podrían evitar casi el 80% de los eventos cardiovasculares (2).

Hay factores de riesgo cardiovascular modificables, los principales son: Apolipoproteína B que contiene lipoproteínas (las más abundantes son las de baja densidad LDL), la elevación de la presión arterial (PA), el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM) y la obesidad (2).

El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y el desarrollo de EA está demostrado en diversos estudios (3). La reducción de eventos cardiovasculares es proporcional a la reducción de c-LDL de forma que una pequeña reducción absoluta es beneficioso para pacientes con riesgo alto o muy alto (4). Tabla 1 (5): Media de años sin enfermedad cardiovascular ganados por cada reducción de 1 mmol/l (40 mg/dl) del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en personas aparentemente sanas.

Anexo 1.

La PA elevada es una causa importante de EA y ECV, sobre todo provocando insuficiencia cardíaca (IC), responsable de 9.4 millones de muertes en el mundo y el 7% del total de años de vida ajustados por discapacidad (5). Para todos los pacientes, se recomienda que el primer objetivo terapéutico sea reducir la PA a <140/90 mmHg y adaptar los objetivos a la edad y las comorbilidades específicas. Para los pacientes de 18-69 años en tratamiento, se recomienda un objetivo fundamental de PAS de 120-130 mmHg. Si la PA sistólica aumenta por encima de 120 mmHg el riesgo de muerte por enfermedad coronaria o ictus aumenta (5).

El tabaquismo hace que el riesgo cardiovascular de los mayores de 50 años sea 5 veces mayor que el de los no fumadores. Se recomienda el abandono del tabaquismo (5).

La diabetes casi duplica el riesgo de ECV, sobre todo si se asocia con otros factores de riesgo (6).

La obesidad se puede considerar otro factor de riesgo cardiovascular. El índice de masa corporal (IMC), así como la circunferencia de la cintura están relacionados con la DM y por lo tanto con la EA. El IMC debería estar entre 20-25 kg/m<sup>2</sup> y el perímetro de cintura, en las mujeres debería ser <88 cm y en el hombre <102 cm (7).

## Prevención primaria

La prevención primaria de la ECV consiste en minimizar los riesgos de padecer la enfermedad mediante la promoción de la salud y estrategias de reducción de riesgo cardiovascular. Su objetivo es disminuir la incidencia de la enfermedad.

Es esencial tratar de identificar a los pacientes con factores de riesgo de EA para poder emplear estrategias de prevención, cuanto mayor sea el riesgo de ECV, mayor beneficio al tratar los factores de riesgo (5).

Existen diversos modelos para valorar y clasificar el riesgo cardiovascular, la Guía de la European Society of Cardiology utiliza el Systematic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE 2) y Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE 2-OP) porque se basa en grandes conjuntos de datos representativos de cohortes europeas. España se considera un país de bajo riesgo cardiovascular (5).

Para personas aparentemente sanas de 40-69 años se utiliza la SCORE 2 que sirve para estimar el riesgo a 10 años de ECV, mientras que para mayores de 70 años se utiliza la SCORE 2-OP. Tabla 2 (5): SCORE2 y SCORE2 – OP en países de bajo riesgo cardiovascular.

Anexo 1.

Con estos sistemas de estimación de riesgo las personas asintomáticas se catalogan en: riesgo muy alto (> 10%), alto (5-10%), moderado (1-5%) o bajo (< 1%) de fallecer por una causa cardiovascular en los siguientes 10 años (8).

- Riesgo de ECV de bajo a moderado: por norma general no se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo, pero deben recibir consejo médico sobre

cambios en el estilo de vida y a veces tratamiento farmacológico para controlar las concentraciones plasmáticas de lípidos.

- Riesgo de ECV alto: es necesario considerar el tratamiento de los factores de riesgo.
- Riesgo de ECV muy alto: Se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo y su intensificación si es necesario.

La intensidad de las acciones preventivas debe adaptarse al riesgo cardiovascular total del paciente, por ejemplo, las personas de bajo riesgo deben recibir asesoramiento para ayudarlas a mantener este estado.

La edad es un factor de riesgo no modificable, y se puede considerar el determinante más importante del riesgo cardiovascular, pues de ella depende el tiempo de exposición a los factores de riesgo, por lo que la determinación del riesgo se debería de repetir periódicamente, aunque no hay intervalos de tiempo establecidos actualmente (5).

Se deben seguir unas estrategias de actuación según el riesgo cardiovascular. Tabla 3 (9): Estrategias de actuación según el riesgo cardiovascular. Anexo 1.

## Prevención secundaria

La prevención secundaria de la ECV tiene como objetivo retrasar el progreso de la enfermedad y reducir eventos sucesivos cardiovasculares. En la actualidad, más pacientes están sobreviviendo a su primer evento cardiovascular y tienen un alto riesgo de recurrencias, porque la prevalencia de los factores de riesgo está aumentando (c-LDL, hipertensión, diabetes...) (5).

Las lipoproteínas que contienen ApoB, cuyo diámetro es menor a 70 nm, tienen la capacidad de atravesar la barrera endotelial y quedan atrapadas al interactuar con estructuras extracelulares, como los proteoglicanos. Este proceso conduce a la acumulación de lípidos y a la formación de una placa de ateroma. La retención de lipoproteínas ricas en colesterol, incluyendo LDL, en la pared arterial, es el evento inicial de la aterogénesis (3).

En un análisis conjunto de ensayos clínicos se determinó que la disminución relativa del riesgo de ECV está relacionada con la reducción absoluta del colesterol LDL, sin importar qué tratamientos se utilicen para lograr dicha reducción. Además, no se encontró evidencia de que exista un valor mínimo de colesterol LDL por debajo del cual los efectos beneficiosos disminuyan (3). Tabla 1 (5): Media de años sin enfermedad cardiovascular ganados por cada reducción de 1 mmol/l (40 mg/dl) del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en personas aparentemente sanas. Anexo 1.

Consideramos como de alto o de muy alto riesgo a los pacientes con EA establecida, pudiendo prescindir de aplicarles los modelos para valorar el riesgo cardiovascular (5).

Para estos pacientes se recomienda la deshabituación tabáquica, optimización del estilo de vida, PAS <130 mmHg si se tolera y un tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental de c-LDL de 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción  $\geq 50\%$  en comparación con los valores basales. Este objetivo tiene una clase de recomendación I y un nivel de evidencia A según la Guía ESC 2021 (5). Tabla 4: Recomendaciones sobre la reducción farmacológica del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Anexo 1.

El objetivo terapéutico de c-LDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) en el paso de intensificación de tratamiento para pacientes con ECV establecida es menor que el objetivo < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) de la Guía ESC de prevención de 2016 (2).

Esta modificación se ha basado en datos de estudios como el IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (10).

En la actualidad disponemos de varios fármacos hipolipemiantes: los inhibidores específicos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), fibratos, secuestradores de ácidos biliares, inhibidores selectivos de la absorción del colesterol (como ezetimiba) y los inhibidores de la PCSK9 (IPCSK9) que son los más recientes (2).

## Estatinas

Reducen la síntesis de colesterol en el hígado por inhibición competitiva con la HMG-CoA reductasa. El grado de reducción del c-LDL dependerá de la dosis, tipo de estatina y de la variabilidad interindividual. La reducción de c-LDL con estatinas de alta intensidad (Atorvastatina 40-80 mg o Rosuvastatina 20-40 mg) puede ser del 50%. Muchos estudios han demostrado que reducen la mortalidad y morbilidad CV. Son el tratamiento de primera elección en pacientes con riesgo elevado de ECV. El efecto adverso más frecuente es la miopatía y puede producir elevación de enzimas hepáticas (2).

## Ezetimiba

Tiene la capacidad de inhibir la absorción intestinal tanto del colesterol biliar como del que proviene de la dieta. Se considera como tratamiento de segunda línea cuando se combina con estatinas en situaciones donde no se alcanza el objetivo terapéutico, o



cuando las estatinas no son toleradas o están contraindicadas. La eficacia de este tratamiento en monoterapia sería una reducción del 15-22% en los niveles de c-LDL. Si se combina con una estatina, es posible lograr una reducción adicional del 15-20% en la concentración de c-LDL. Los efectos secundarios más frecuentes son la elevación moderada de enzimas hepáticas y el dolor muscular (2).

## Fijadores de ácidos biliares

Los agentes fijadores de ácidos biliares, como la colestiramina y el colestipol, impiden la circulación de los ácidos biliares a través del sistema enterohepático. Esta falta de bilis obliga al hígado a sintetizar más ácidos biliares a partir de las reservas hepáticas de colesterol. A dosis máximas podrían conseguir una disminución del c-LDL del 18-25%. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (2).

## IPCSK9

Los IPCSK9 son anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína PCSK9, lo que impide su interacción con el receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad) en la superficie de las células hepáticas. Esta interacción entre la proteína PCSK9 y el receptor normalmente conduce a la degradación del receptor, lo que disminuye su capacidad para eliminar el colesterol LDL de la circulación sanguínea. Al impedir esta interacción, los IPCSK9 aumentan la capacidad del receptor de LDL para eliminar el colesterol de la sangre, lo que se traduce en una reducción del colesterol LDL (2).

Estos tratamientos reducen los niveles de c-LDL hasta en un 60%, ya sea en monoterapia o en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, como la ezetimiba (2).

Varios estudios clínicos han evaluado la seguridad y eficacia de los IPCSK9 en pacientes con ECV establecida y/o hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Estos estudios han demostrado una reducción significativa del colesterol LDL y un descenso en los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. Algunos de los estudios más relevantes son:

- FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk): Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo incluyó a más de 27.500 pacientes con ECV establecida y niveles elevados de colesterol LDL. Los pacientes recibieron tratamiento con evolocumab (un IPCSK9) o placebo (tratamiento estándar habitual) durante un seguimiento promedio de 2,2 años. Los resultados mostraron una reducción del 15% en el MACE y una reducción del 20% en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en el grupo de tratamiento con evolocumab en comparación con el grupo placebo. Se observó que evolocumab redujo los niveles de LDL en un promedio del 59%, en comparación con el placebo, después de 48 semanas de tratamiento (11).
- ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab): Este estudio incluyó a más de 18.000 pacientes con un síndrome coronario agudo y niveles elevados de

colesterol LDL. Los pacientes recibieron tratamiento con alirocumab (IPCSK9) o placebo durante un seguimiento promedio de 2,8 años. Los resultados mostraron una reducción del 15% en el MACE y una reducción del 27% en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en el grupo de tratamiento con alirocumab en comparación con el grupo placebo. Se observó que alirocumab redujo los niveles de LDL en un promedio del 15%, en comparación con el placebo, después de 48 semanas de tratamiento (12).

Los IPCSK9 están indicados en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar) o ECV establecida que no logran reducir sus niveles de colesterol LDL recomendados en las guías con cambios en el estilo de vida y terapias con estatinas en dosis máximas toleradas (13, 14).

Los IPCSK9 son medicamentos relativamente nuevos y, por lo tanto, costosos. Sin embargo, la mayoría de los sistemas de salud en todo el mundo han llegado a acuerdos de precios con los fabricantes de IPCSK9 para reducir el costo de estos medicamentos. Además, su inclusión en las guías de práctica clínica ha llevado a una mayor cobertura por parte de los sistemas de salud y las aseguradoras.

Su acceso está regulado por una serie de criterios de selección y aprobación establecidos por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Además, los pacientes deben ser evaluados por un médico especialista y deben cumplir con los requisitos establecidos por el Sistema Nacional de Salud (SNS) para recibir tratamiento con estos medicamentos (15, 16).

En España se aceptan tres criterios para la financiación o reembolso del coste de estos tratamientos. El primer criterio se aplica a pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) con o sin ECV, siempre y cuando su nivel de c-LDL sea superior a 100mg/dl. El segundo criterio es para pacientes con ECV y un nivel de c-LDL superior a 100mg/dl, a pesar de haber recibido el tratamiento habitual hipolipemiante máximo tolerado. Por último, el tercer criterio se aplica a pacientes con intolerancia a las estatinas y un nivel de c-LDL superior a 100mg/dl, que presenten HF o ECV establecida (17).

Varios estudios han evaluado la relación costo-efectividad de los IPCSK9 en pacientes con ECV establecida y/o HF. En general, estos estudios demuestran que los IPCSK9 son una estrategia costo-efectiva para reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes (18, 19).

Disponemos de dos tipos de IPCSK9 aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para su uso en humanos: Evolocumab y Alirocumab. Además, recientemente se ha aprobado Inclisiran, un inhibidor del ARN interferente dirigido a PCSK9 (20).

Evolocumab se administra por vía subcutánea en dosis de 140 mg cada dos semanas o 420 mg mensualmente. Alirocumab también se administra por vía subcutánea en dosis de 75 mg o 150 mg cada dos semanas, o de 300 mg cada 4 semanas (15, 16).

En general, los IPCSK9 son bien tolerados y los efectos adversos son leves. Los efectos secundarios más comunes incluyen reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón). Algunos pacientes pueden experimentar síntomas similares a los de la gripe (fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular). En estudios clínicos, se han reportado casos raros de eventos adversos graves, como reacciones alérgicas y

trastornos neurológicos, pero no se ha demostrado una asociación causal entre estos eventos y el uso de IPCSK9. (11, 13)

La combinación entre estos hipolipemiantes puede potenciar la reducción de c-LDL, tal y como se expone en la tabla 5. Tabla 5 (5): Reducciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad esperadas con la politerapia. Anexo 1.

En este trabajo, pretendemos analizar los datos disponible de control de c-LDL de una muestra de pacientes en prevención secundaria por ECV, en condiciones de práctica clínica habitual, a los que se ha decidido intensificar el tratamiento hipolipemiante añadiendo IPCSK9 para cumplir con los objetivos marcados en las últimas guías.



## OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo principal del estudio: describir el papel que ejercen los IPCSK9 en la reducción de colesterol LDL en pacientes en prevención secundaria de evento cardiovascular, en la práctica clínica real. Para ello se compararán los niveles de colesterol pre y post tratamiento con IPCSK9 en una población de pacientes en prevención secundaria de ECV que no han alcanzado los valores objetivo de las guías ESC 2021 de c-LDL con el tratamiento hipolipemiante máximo tolerado.

Objetivos secundarios: evaluar la eficacia de los IPCSK9 según género, incidencia de nuevos eventos cardiovasculares en el primer año de tratamiento, y efectos adversos durante el tratamiento.

Para investigar estos objetivos nos planteamos la siguiente hipótesis: Los IPCSK9 son efectivos en práctica clínica real para disminuir los niveles de c-LDL a valores objetivo (c-LDL  $\leq$  55 mg/dl + reducción 50% valores c-LDL previos) en pacientes en prevención secundaria tratados con dosis máximas de estatinas y ezetimiba y con c-LDL  $>100$  mg/dl.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo de 55 pacientes atendidos en el Hospital Comarcal de la Vega Baja que se encontraban en prevención secundaria de evento cardiovascular con cifras de c-LDL > 100 mg/dl, que optaban a tratamiento con IPCSK9, con un seguimiento desde marzo de 2016 hasta diciembre de 2019, fecha en la que el estudio fue interrumpido por la pandemia de COVID-19.

Este trabajo de fin de grado ha obtenido la aprobación por el Comité de Ética de la Oficina de Investigación Responsable perteneciente a la Universidad Miguel Hernández, con referencia TFG.GME.JMSR.JSG.230111 (ANEXO 2).

Los pacientes fueron reclutados si cumplían todos los siguientes criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes pertenecientes al área de Salud del Hospital Comarcal Vega Baja.
- Pacientes con ECV establecida (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedad arterial periférica y/o fibrilación auricular).
- Pacientes con cifras de colesterol no controladas (definido como c-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas, ya que es criterio necesario de financiación de fármacos IPCSK9.

Los criterios de exclusión fueron:

- Menores de 18 años.
- Pacientes con cifras de colesterol LDL < 100 mg/dl.

Los datos de los pacientes se recogieron en una base de datos, con las siguientes variables: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, eventos cardiovasculares previos, tratamiento hipolipemiante previo y dosis, tratamiento con IPCSK9, cifras de c-LDL previo y control post tratamiento, eventos cardiovasculares durante el primer año en tratamiento y efectos adversos durante el tratamiento.

El análisis estadístico se ha realizado con los datos anonimizados, utilizando los programas Excel e IBM SPSS Statistics Versión 27. Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos obtenidos.

Cada variable ha sido caracterizada usando n (%) para las variables cualitativas, y media (desviación estándar) para las variables cuantitativas. La asociación entre variables se ha estudiado mediante la prueba de Chi cuadrado. Las relaciones causales se han evaluado mediante el cálculo de la Odds Ratio (OR) y el Intervalo de confianza (IC) al 95% como medida de la intensidad de la asociación. El nivel de significación se ha considerado de  $p < 0.05$ .



## RESULTADOS

De la muestra inicial estimada de 55 pacientes, se desestimaron 2 al no disponer de las cifras de c-LDL debido a que tenían unas cifras de triglicéridos > 400 mg/dl, siendo la muestra final analizada de 53 pacientes, de los cuales 37 eran hombres (69,81%) y 16 eran mujeres (30,19%). La edad media de los participantes fue de 65,75 años (DE= 9,90) con un IC 95%.

Además de su dislipemia, presentaban uno o varios de estos factores de riesgo: 42 con hipertensión arterial (79,25%); 14 con Diabetes Mellitus Tipo II (26,42%), y 21 eran fumadores (39,62%).

Se encontraban en prevención secundaria de ECV por uno o varios motivos: 49 de ellos por cardiopatía isquémica (92,45%); 6 por accidente cerebrovascular (11,32%); y 5 por enfermedad arterial periférica (9,43%).

Todos los pacientes recibían tratamiento con estatinas, 11 en monoterapia (20,75%), y 42 de ellos en combinación con ezetimiba (79,25%).

En 14 casos se presentaron intolerancias o reacciones adversas a las estatinas (26,42%).

A todos se les prescribió un IPCSK9 (alirocumab 75 y 150 mg, y evolocumab 140 mg) con indicación de ECV establecida con niveles de c-LDL > 100 mg/dl; 14 en monoterapia (26,4%), y a 39 en tratamiento concomitante con los fármacos hipolipemiantes previos (73,6%).

En 25 pacientes (47,2%) se observó reducción de sus cifras de c-LDL < 55 mg/dl, 21 eran hombres (84%) y 4 mujeres (16%), por lo que la reducción del c-LDL fue estadísticamente

significativa menor en las mujeres, asociándose con tasas más bajas de logro del objetivo del tratamiento con c-LDL ( $p=0,033$ ; prueba de Chi cuadrado). (Tabla 6).

			Sexo (0= varon)		Total
			Hombre	Mujer	
LDL_55_sino	LDL<55	Recuento	21	4	25
		% dentro de LDL_55_sino	84,0%	16,0%	100,0%
		% dentro de Sexo (0= varon)	56,8%	25,0%	47,2%
	LDL_>=55	Recuento	16	12	28
		% dentro de LDL_55_sino	57,1%	42,9%	100,0%
		% dentro de Sexo (0= varon)	43,2%	75,0%	52,8%
Total	Recuento	37	16	53	
	% dentro de LDL_55_sino	69,8%	30,2%	100,0%	
	% dentro de Sexo (0= varon)	100,0%	100,0%	100,0%	

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,520 <sup>a</sup>	1	,033		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3,336	1	,068		
Razón de verosimilitud	4,694	1	,030		
Prueba exacta de Fisher				,041	,033
Asociación lineal por lineal	4,435	1	,035		
N de casos válidos	53				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,55.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

TABLA 6. Porcentaje de hombres y mujeres que han reducido c- LDL < 55 mg/dl.

El total de pacientes con disminución del c-LDL al menos un 50% fue de 29, y aunque son 23 hombres (79,3%) y 6 mujeres (20,7%), las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.16$ , pruebas de Chi cuadrado). (Tabla 7).

		Sexo (0= varon)		Total
		Hombre	Mujer	
No reduce 50% LDL	Recuento	14	10	24
	% dentro de ReduLDL50	58,3%	41,7%	100,0%
	% dentro de Sexo (0= varon)	37,8%	62,5%	45,3%
Si reduce 50% LDL	Recuento	23	6	29
	% dentro de ReduLDL50	79,3%	20,7%	100,0%
	% dentro de Sexo (0= varon)	62,2%	37,5%	54,7%
Total	Recuento	37	16	53
	% dentro de ReduLDL50	69,8%	30,2%	100,0%
	% dentro de Sexo (0= varon)	100,0%	100,0%	100,0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,663 <sup>a</sup>	2	,160
Razón de verosimilitud	3,636	2	,162
N de casos válidos	55		

TABLA 7. Porcentaje de hombres y mujeres que han reducido c-LDL al menos un 50%.

Globalmente de los 53 pacientes, 25 (47,16%) redujeron sus cifras de c-LDL por debajo de 55 mg/dl y un 50% respecto a los valores previos a la terapia con IPCSK9, de los cuales 21 son hombres (84%) y 4 son mujeres (16%).

La reducción media de c-LDL a las 8-12 semanas del inicio del tratamiento fue del 50,51% (DE=23,45).

Teniendo en cuenta los objetivos de las guías ESC de prevención de 2016, que establece un objetivo de c-LDL < 70 mg/dl, observamos que el número de pacientes de nuestra muestra en objetivo aumenta a 33 (62,3%; 25 hombres y 8 mujeres; p=0.16), respecto a un total de 25 (47,2%) en base a las guías ESC de 2021. (Tabla 8).

			Sexo (0= varon)		
			Hombre	Mujer	Total
LDL_70_sino	LDL<70	Recuento	25	8	33
		% dentro de LDL_70_sino	75,8%	24,2%	100,0%
		% dentro de Sexo (0= varon)	67,6%	50,0%	62,3%
	LDL_>=70	Recuento	12	8	20
		% dentro de LDL_70_sino	60,0%	40,0%	100,0%
		% dentro de Sexo (0= varon)	32,4%	50,0%	37,7%
Total	Recuento	37	16	53	
	% dentro de LDL_70_sino	69,8%	30,2%	100,0%	
	% dentro de Sexo (0= varon)	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,663 <sup>a</sup>	2	,160
Razón de verosimilitud	3,636	2	,162
N de casos válidos	55		

TABLA 8. Porcentaje de hombres y mujeres que han reducido c- LDL < 70 mg/dl.

Finalmente, podemos observar en nuestra serie la existencia de 9 pacientes (17%), que a pesar de añadir el tratamiento con IPCSK9, continúan con cifras de c-LDL > 100 mg/dl, correspondientes a 4 hombres (44,4%), y 5 mujeres (55,6%). (Tabla 9).

		Sexo (0= varon)		Total	
		Hombre	Mujer		
LDL_100_sino	LDL<100	Recuento	33	11	44
		% dentro de LDL_100_sino	75,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de Sexo (0= varon)	89,2%	68,8%	83,0%
	LDL_>=100	Recuento	4	5	9
		% dentro de LDL_100_sino	44,4%	55,6%	100,0%
		% dentro de Sexo (0= varon)	10,8%	31,3%	17,0%
Total	Recuento	37	16	53	
	% dentro de LDL_100_sino	69,8%	30,2%	100,0%	
	% dentro de Sexo (0= varon)	100,0%	100,0%	100,0%	

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,310 <sup>a</sup>	1	,069		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2,019	1	,155		
Razón de verosimilitud	3,069	1	,080		
Prueba exacta de Fisher				,109	,081
Asociación lineal por lineal	3,248	1	,072		
N de casos válidos	53				

TABLA 9. Porcentaje de hombres y mujeres que siguen con niveles de c-LDL superiores > 100 mg/dl.

En nuestro estudio partíamos de unos valores medios de c-LDL de 134,92 mg/dl, con una mediana de 124 mg/dl, cuando se agregó a la terapia previa el IPCSK9 y tras 8-12 semanas de tratamiento, se ha conseguido una media de c-LDL de 64,77 mg/dl, con una mediana de 57 mg/dl, suponiendo un descenso medio de 70,15 mg/dl (51,99%) de c-LDL.

Durante el primer año de tratamiento se han producido 1 MACE (Major adverse cardiovascular event) con IPCSK9 en nuestros pacientes, lo que supone el 1,88% de nuestra cohorte, y fue debido a enfermedad arterial periférica.

Durante este período, se produjeron 2 reacciones adversas a IPCSK9 (3,77%), siendo las 2 reacciones cutáneas.



## DISCUSIÓN

Hemos realizado un estudio observacional, retrospectivo, en práctica clínica habitual, de 53 pacientes atendidos en el Hospital de la Vega Baja de Orihuela, estando en prevención secundaria de ECV con estatinas y/o asociación a ezetimiba, en vida real, a los que se añadió un IPCSK9 por no cumplir con los objetivos de LDL aconsejado por las guías.

Tal como se demuestra en la literatura (3, 4) la reducción de eventos cardiovasculares es proporcional a la reducción de c-LDL, así como que un pequeño descenso del c-LDL también puede ser beneficioso para el paciente.

Al comenzar el estudio partíamos de unos valores medios de c-LDL de 134,92 mg/dl, con una mediana de 124 mg/dl, cuando se agregó a la terapia previa el IPCSK9 y tras 8-12 semanas de tratamiento, se ha conseguido una media de c-LDL de 64,77 mg/dl, con una mediana de 57 mg/dl, suponiendo un descenso medio de 70,15 mg/dl (51,99%) de c-LDL. La reducción esperada según otros estudios es de aproximadamente el 60% (11).

Esta diferencia podría deberse a que sería necesario un período más largo de seguimiento de estos pacientes y a que algunos de ellos se mantuvieron con Alirocumab 75 mg en lugar de aumentar a dosis máximas de 150 mg, probablemente debido a inercia terapéutica.

Se podría obtener más información sobre los ajustes de dosis de alirocumab de 75 a 150 mg, así como sobre su eficacia y adherencia a largo plazo, si se lleva a cabo un seguimiento más prolongado.

En este trabajo, hemos observado una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de hombres y mujeres que han reducido sus cifras de c-LDL por debajo del objetivo de 55 mg/dl ( $p < 0,05$ ) siendo un 84% hombres (N=21) y solo un 16% mujeres (N=4).

Este resultado en vida real es congruente con los resultados de otros estudios donde ya se definía esta diferencia, y en ellos se generaban hipótesis para razonar el menor efecto de los IPCSK9 en mujeres en comparación con los varones: Las mujeres tenían niveles de c-LDL más altos al comienzo del tratamiento, y experimentaban una menor reducción de este que se explicaría por una menor actividad del receptor hepático de c-LDL, y mayores niveles circulantes de PCSK9. También habría que tener en cuenta el IMC, que está relacionado con los efectos de la adiposidad sobre el metabolismo lipídico (21).

En nuestra base de datos no estaban codificadas las cifras basales de c-LDL previo a la toma de estatinas, y esto podría ser relevante, pues las diferencias por género podrían deberse a que estos niveles basales de c-LDL fuesen más altos en las mujeres, con la consiguiente menor disminución de su valores.

En estos 25 pacientes sí se observó que cumplían con el criterio de descenso del c-LDL  $< 55$  mg/dl, así como con la reducción del LDL al menos del 50% con respecto al tratamiento previo a la instauración de los IPCSK9.

Entre las limitaciones de nuestro estudio podemos citar en primer lugar, el escaso tamaño muestral, lo cual disminuye considerablemente su potencia estadística, así como la duración relativamente corta en el seguimiento en el momento de realizar este trabajo. En ambos casos, se prevé que se vaya incrementando el tamaño de la muestra y que pueda ser representativa de la población en condiciones de práctica clínica real.



En segundo lugar, las limitaciones derivadas del diseño retrospectivo de este estudio, así como la calidad en la recogida de datos, la codificación de variables importantes (niveles basales de LDL, IMC...) y potencial pérdida de información.



## CONCLUSIONES

La respuesta al tratamiento con IPCSK9 en este estudio preliminar, en la práctica clínica real en prevención secundaria de ECV consigue reducciones del 51,99% de c-LDL. Sin embargo, un 52,8% de pacientes no consiguen la cifra objetivo actualizada de las guías ESC. Este hecho debería llevarnos a reconsiderar si sería posible optimizar el tratamiento de estos pacientes mediante un cambio de molécula o dosificación, ya que algunos de ellos no se les aumentó a dosis máximas, posiblemente por inercia terapéutica.

Se observa una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de c-LDL < 55 mg/dl, siendo esta reducción mayor en hombres que en mujeres.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas de defunciones según la causa de muerte [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2020. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/mortalidad.htm>
2. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, et al. Guía ESC/eas 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias [Internet]. Revista Española de Cardiología. Elsevier; 2017. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eas-2016-sobre-el-articulo-S0300893217300027>
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica. 1. Evidencia de estudios genéticos, epidemiológicos y clínicos. Una declaración de consenso del Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. Eur Heart J. 2017 Mayo 1;38(17):2459-2472. DOI: 10.1093/Eurheartj/EHX144. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/32/2459/3745109>
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [Internet]. The Lancet. Elsevier; 2012. Available from:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60367-5/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60367-5/fulltext#%20)

5. L.J. Visseren F, Mach F, M. Smulders Y, Carballo D, C. Koskinas K, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la Práctica Clínica [Internet]. Revista Española de Cardiología. Elsevier; 2022. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2021-sobre-prevencion-articulo-S0300893221004620?referer=guias>
  
6. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [Internet]. The Lancet. Elsevier; 2010 [cited 2023Mar4]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60484-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60484-9/fulltext)
  
7. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, M Wood A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative Analysis of 58 prospective studies [Internet]. The Lancet. Elsevier; 2011. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60105-0/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60105-0/fulltext#%20)

8. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe [Internet]. European heart journal. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120177/>
  
9. Mach F, Baigent C, L. Catapano A, C. Koskinas K, et al. Guía ESC/eas 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: Modificación de los Lípidos Para reducir El Riesgo Cardiovascular [Internet]. Revista Española de Cardiología. Elsevier; 2020. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eas-2019-sobre-el-articulo-S0300893220300403>
  
10. C Baigent, L Blackwell, J Emberson, L E Holland, 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 [Internet]. The Lancet. Elsevier; 2010. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610613505>
  
11. Sabatine MS, et al. Evolocumab y resultados clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular. 2017;376:1713-22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1615664>
  
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White

- HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1801174>
13. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1489-99. Available from:  
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.publicaciones.umh.es/25773378/>
14. Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? [Internet]. Cardiovasc Res. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.publicaciones.umh.es/30605511/>
15. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-ALIROCUMAB/V1/22042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia (22/4/2016). Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia (3/3/2016). Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>

17. Cordero A, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Gómez-Martínez MJ, Bertomeu-Martínez V, González-Juanatey JR. Initial real-world experience with PCSK9 inhibitors in current indications for reimbursement in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(11):968-970. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/publicaciones.umh.es/31103377/>
18. Kazi DS, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Cardiovascular Disease and Familial Hypercholesterolemia. *JAMA.* 2016;316:743-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533159/>
19. Lichtenstein AH, et al. Costo-efectividad de los inhibidores de PCSK9 en la reducción de eventos cardiovasculares en los Estados Unidos. *American Journal of Cardiology.* 2016;118:1624-31.
20. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la Práctica Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019 [Internet]. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* Elsevier; 2019. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-indicaciones-inhibidores-pcsk9-practica-clinica--S0214916819300518>

21. Cordero A, Fernández Del Olmo MR, Cortez Quiroga G, Romero-Menor C, Fácila L. Sex Differences in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With PCSK9 Inhibitors in Real-world Patients: The LIPID-REAL Registry: Journal of Cardiovascular Pharmacology [Internet]. LWW. Available from: [https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Abstract/2022/04000/Sex\\_Differences\\_in\\_Low\\_Density\\_Lipoprotein.13.aspx](https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Abstract/2022/04000/Sex_Differences_in_Low_Density_Lipoprotein.13.aspx)





# ANEXOS

## Anexo 1: Tablas

**Modelo LIFE-CVD**  
Ganancia de vida libre de ECV por reducción del cLDL de 1 mmol/l (en años)

● < 0.5 años    ● 1.5-2.0 años  
● 0.5 - 0.9 years    ● > 2,0 años  
● 1.0-1.4 años

Presión arterial sistólica (mmHg)	Mujeres		Varones													
	No fumadoras	Fumadoras	No fumadoras	Fumadoras												
	Colesterol no HDL															
	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	mmol/l	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	mg/dl	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9		
	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250	
160-179	0.3	0.4	0.4	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.0	0.1	0.1
140-159	0.3	0.3	0.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
120-139	0.2	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
100-119	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1
160-179	0.8	0.8	0.9	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2
140-159	0.6	0.7	0.8	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
120-139	0.5	0.6	0.7	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.4	0.0	0.0	0.1	0.1
100-119	0.4	0.4	0.5	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.1
160-179	1.0	1.1	1.2	0.2	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.1	0.2	0.2	0.2
140-159	0.9	1.0	1.1	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.6	0.7	0.7	0.1	0.1	0.2	0.2
120-139	0.7	0.8	0.9	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.4	0.4	0.5	0.5	0.0	0.1	0.1	0.1
100-119	0.5	0.6	0.7	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.0	0.0	0.0	0.1
160-179	1.2	1.3	1.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	0.2	0.2	0.3	0.3
140-159	1.0	1.2	1.3	0.2	0.3	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.9	0.9	0.2	0.2	0.3	0.3
120-139	0.8	1.0	1.1	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.6	0.7	0.7	0.1	0.2	0.2	0.2
100-119	0.6	0.8	0.9	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.5	0.6	0.6	0.1	0.1	0.2	0.1
160-179	1.3	1.4	1.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.1	1.1	1.1	0.3	0.4	0.5	0.5
140-159	1.1	1.3	1.4	0.4	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	1.0	1.0	0.2	0.3	0.4	0.4
120-139	0.9	1.1	1.3	0.2	0.3	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.9	0.9	0.2	0.2	0.3	0.4
100-119	0.7	0.9	1.0	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.6	0.6	0.1	0.2	0.3	0.2
160-179	1.3	1.5	1.6	0.6	0.7	0.9	0.9	0.9	1.1	1.2	1.3	1.3	0.5	0.5	0.7	0.7
140-159	1.2	1.4	1.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	1.0	1.0	1.1	0.4	0.5	0.5	0.6
120-139	1.0	1.2	1.4	0.3	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	1.0	1.0	0.3	0.4	0.4	0.4
100-119	0.9	1.0	1.2	0.3	0.4	0.4	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8	0.8	0.3	0.4	0.5	0.4
160-179	1.4	1.6	1.7	0.6	0.8	0.9	1.1	1.1	1.2	1.4	1.4	1.4	0.6	0.7	0.9	0.9
140-159	1.3	1.4	1.6	0.5	0.7	0.8	0.9	0.9	1.1	1.2	1.2	1.2	0.5	0.6	0.7	0.8
120-139	1.1	1.3	1.5	0.4	0.5	0.7	0.7	0.7	0.8	1.0	1.1	1.1	0.4	0.5	0.6	0.6
100-119	0.9	1.0	1.2	0.3	0.4	0.4	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8	0.8	0.3	0.4	0.5	0.4
160-179	1.5	1.7	1.8	0.8	1.0	1.1	1.2	1.2	1.4	1.6	1.6	1.6	0.8	0.9	1.0	1.1
140-159	1.3	1.6	1.7	0.6	0.8	0.9	1.1	1.1	1.3	1.4	1.4	1.4	0.6	0.7	0.8	0.9
120-139	1.1	1.3	1.5	0.5	0.6	0.8	0.8	0.8	1.1	1.2	1.2	1.2	0.4	0.6	0.7	0.8
100-119	0.9	1.1	1.3	0.4	0.4	0.6	0.6	0.6	0.8	0.9	0.9	0.9	0.3	0.5	0.5	0.6
160-179	1.5	1.7	1.8	0.9	1.0	1.3	1.4	1.4	1.6	1.6	1.6	1.6	0.9	1.0	1.2	1.3
140-159	1.4	1.5	1.8	0.7	0.9	1.1	1.1	1.1	1.3	1.5	1.5	1.5	0.7	0.8	0.9	1.1
120-139	1.2	1.4	1.6	0.6	0.7	0.8	0.9	0.9	1.0	1.1	1.2	1.2	0.6	0.7	0.7	0.8
100-119	0.9	1.1	1.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.7	0.9	1.0	1.0	1.0	0.4	0.5	0.6	0.6
160-179	1.5	1.7	1.9	0.9	1.1	1.3	1.4	1.4	1.6	1.6	1.6	1.6	0.9	1.1	1.3	1.4
140-159	1.4	1.5	1.7	0.8	0.9	1.1	1.2	1.2	1.4	1.5	1.5	1.5	0.7	0.9	1.1	1.2
120-139	1.2	1.4	1.6	0.6	0.7	0.9	0.9	0.9	1.1	1.3	1.3	1.3	0.6	0.7	0.9	0.9
100-119	0.9	1.2	1.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0	1.0	1.0	0.5	0.6	0.6	0.8
160-179	1.6	1.7	1.9	0.9	1.1	1.3	1.4	1.4	1.6	1.7	1.7	1.7	0.9	1.2	1.4	1.5
140-159	1.4	1.5	1.7	0.8	0.9	1.1	1.2	1.2	1.4	1.5	1.5	1.5	0.8	0.9	1.1	1.3
120-139	1.2	1.4	1.6	0.6	0.8	0.9	1.0	1.0	1.1	1.3	1.3	1.3	0.6	0.8	0.9	1.0
100-119	1.0	1.2	1.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0	1.0	1.0	0.5	0.6	0.7	0.8

ESC

TABLA 1. Media de años sin enfermedad cardiovascular ganados por cada reducción de 1 mmol/l (40 mg/dl) del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en personas aparentemente sanas (5).

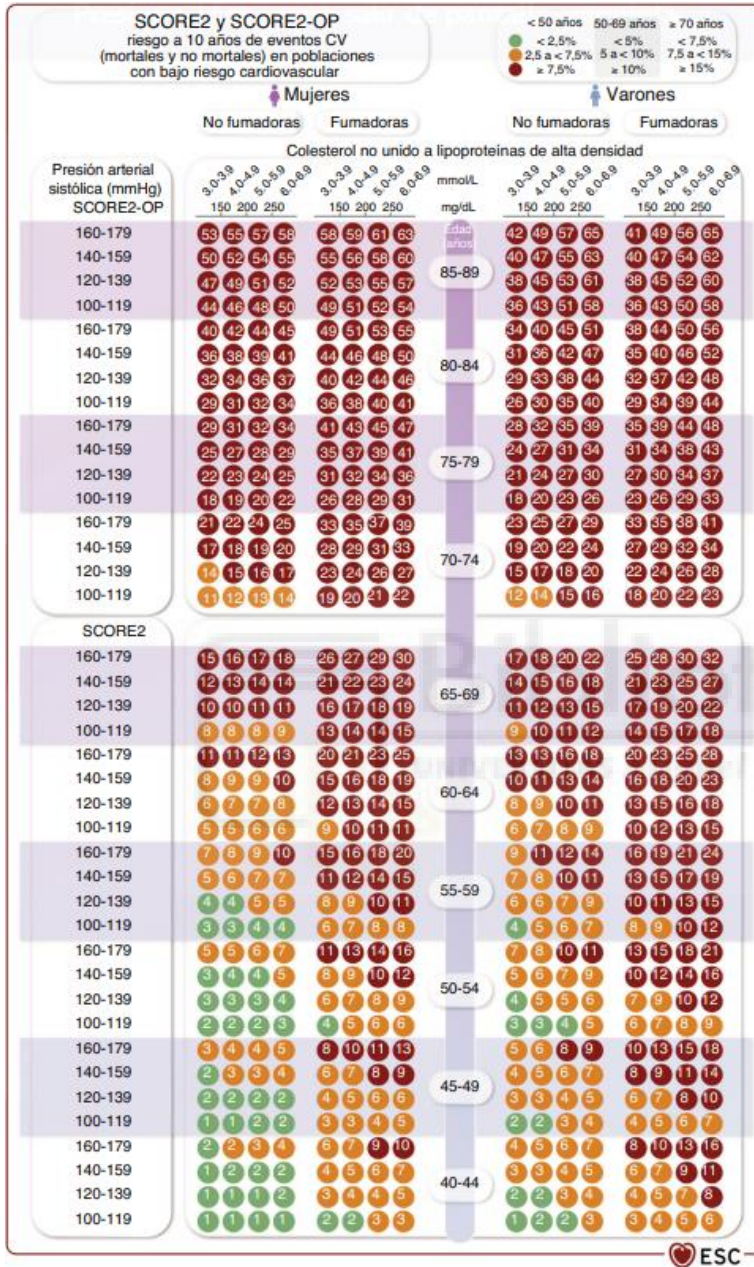


TABLA 2. SCORE2 y SCORE2 – OP en países de bajo riesgo cardiovascular (5).

	Riesgo CV total (SCORE), %	Concentración de cLDL					
		< 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	1,4 a < 1,8 mmol/l (55 a < 70 mg/dl)	1,8 a < 2,6 mmol/l (70 a < 100 mg/dl)	2,6 a < 3,0 mmol/l (100 a < 116 mg/dl)	3,0 a < 4,9 mmol/l (116 a < 190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl)
Prevención primaria	< 1, riesgo bajo	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	> 1 a < 5, o riesgo moderado (tabla 4)	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	> 5 a < 10 o riesgo alto (tabla 4)	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	> 10 o riesgo muy alto debido a condición de riesgo (tabla 4)	Recomendaciones de estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Prevención secundaria	Riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considere fármaco si no se controla	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes	Intervención en estilo de vida y farmacológica concomitantes
	Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

TABLA 3. Estrategias de actuación según el riesgo cardiovascular (9).



Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda prescribir estatinas de alta intensidad hasta la dosis máxima tolerada para alcanzar los objetivos de cLDL establecidos para cada grupo de riesgo específico	I	A
Para personas menores de 70 años aparentemente sanas y con riesgo muy alto, se debe considerar un objetivo fundamental <sup>c</sup> de cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales	IIa	C
Para personas menores de 70 años aparentemente sanas y con riesgo alto, se debe considerar un objetivo fundamental <sup>c</sup> de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales	IIa	C
Para pacientes con EA establecida, se recomienda un tratamiento hipolipemiente con un objetivo fundamental <sup>c</sup> de cLDL de <1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción $\geq$ 50% de los valores basales	I	A
Se recomienda el tratamiento doble con ezetimiba si los objetivos no se alcanzan con la dosis máxima tolerada de estatinas	I	B
En prevención primaria para pacientes en riesgo muy alto pero sin HF, se puede considerar la politerapia con inhibidores de la PCSK9 si el objetivo de cLDL no se alcanza con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	IIb	C
Se recomienda la politerapia con inhibidores de la PCSK9 como prevención secundaria para pacientes que no alcancen los objetivos con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	I	A
Se recomienda la politerapia con inhibidores de la PCSK9 para pacientes con muy alto riesgo y HF (con EA u otro factor de riesgo importante) que no alcancen los objetivos con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba	I	C
Se debe considerar el ezetimiba si el tratamiento con estatinas no se tolera a cualquier dosis (incluso tras reexposición)	IIa	B
Se puede considerar un inhibidor de la PCSK9 si el tratamiento con estatinas no se tolera a cualquier dosis (incluso tras reexposición)	IIb	C
Se puede considerar el tratamiento doble con estatinas y un secuestrador de ácidos biliares si no se alcanzan los objetivos	IIb	C
No se recomienda el tratamiento con estatinas para pacientes premenopáusicas que planeen gestar o no empleen métodos anticonceptivos adecuados	III	C

TABLA 4. Recomendaciones sobre la reducción farmacológica del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (5).

Intensidad del tratamiento hipolipemiante	
Tratamiento	Reducción media del c-LDL
Estatinas de intensidad moderada	≈ 30%
Estatinas de alta intensidad	≈ 50%
Estatinas de alta intensidad y ezetimiba	≈ 65%
IPCSK9	≈ 60%
IPCSK9 y estatinas de alta intensidad	≈ 75%
IPCSK9, estatinas de alta intensidad y ezetimiba	≈ 85%

TABLA 5. Reducciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad esperadas con la politerapia. C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (5).

## Anexo 2: Código de Investigación Responsable.



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 12/01/2023

Nombre del tutor/a	José Miguel Seguí Ripoll
Nombre del alumno/a	José Serna Gea
Tipo de actividad	2. Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Papel de los Inhibidores de Propteína Convertasa Subtilisina/Kexina de Tipo 9 en prevención secundaria cardiovascular en práctica clínica real.
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230111093208
Código de Investigación Responsable	<b>TFG.GME.JMSR.JSG.230111</b>
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Papel de los Inhibidores de Propteína Convertasa Subtilisina/Kexina de Tipo 9 en prevención secundaria cardiovascular en práctica clínica real.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,



Alberto Pastor Campos  
Secretario del CEII  
Vicerrectorado de Investigación



Domingo L. Orozco Beltrán  
Presidente del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



### Anexo 3: Variables recogidas en la base de datos (CRD).

- Edad
- Sexo
- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Dislipemia
- Fumador
- Cardiopatía Isquémica previa
- Insuficiencia Cardíaca previa
- Accidente Cardiovascular previo
- Fibrilación Auricular
- Enfermedad arterial periférica
- Estatinas previas
- Fármaco Estatina
- Dosis Estatina
- Ezetimiba previa
- Fibrato previo
- Fármaco IPCSK9
- Dosis IPCSK9
- Indicación
- Fecha de inicio IPCSK9
- Colesterol total previo
- Colesterol LDL previo
- Colesterol HDL previo



- Triglicéridos previos
- Fecha analítica post tratamiento
- Colesterol total post
- Colesterol LDL post
- Colesterol HDL post
- Triglicéridos post
- Efectos secundarios
- MACE primer año
- Número MACE primer año
- Fecha MACE primer año
- SCA primer año
- ACV primer año
- Revascularización primer año
- Enfermedad arterial periférica primer año
- Insuficiencia Cardíaca primer año
- Muerte en el primer año
- Fecha Muerte
- Prescriptor
- Cambio de molécula
- Comentarios
- Intolerancia estatinas