



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio observacional, multicéntrico y prospectivo para evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con iPCSK9. Protocolo de estudio

Observational multicentre prospective study to assess changes in cognitive function in patients treated with PCSK9i. Study protocol

José Seijas-Amigo¹, Diego Rodríguez-Penas¹, Ana Estany-Gestal², Pedro Suárez-Artime³, María Santamaría-Cadavid⁴, José Ramón González-Juanatey¹

¹Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). España. ²FIDIS-Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Santiago de Compostela (A Coruña). España. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). España. ⁴Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). España.

Autor para correspondencia

José Seijas Amigo
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Servicio de Cardiología.
C/ Travesía da Choupana s/n.
15706 Santiago de Compostela (A Coruña), España.

Correo electrónico:
jose.seijas.amigo@sergas.es

DOI: 10.7399/fh.11569

Resumen

Objetivo: Los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) han demostrado reducir hasta un 60% el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y hasta el 85% asociado a estatinas de alta intensidad y ezetimibe (2019 ESC/EAS Guidelines). Estas terapias pueden dar lugar a muy bajos niveles de c-LDL y se ha especulado sobre su posible relación con deterioro cognitivo. En el único estudio específico, EBBINGHAUS, no se encontraron diferencias significativas.

El objetivo es evaluar prospectivamente el deterioro cognitivo y la repercusión en términos de calidad de vida y variaciones de c-LDL en pacientes que inician tratamiento con inhibidores de PCSK9.

Método: Se trata de un estudio postautorización, multicéntrico, no aleatorizado de seguimiento prospectivo. Se reclutarán pacientes que inicien tratamiento por primera vez con iPCSK9 en 11 hospitales gallegos durante un periodo de 12 meses y un seguimiento de 24 meses. El *endpoint* primario será evaluar los cambios en la función cognitiva a través del cuestionario Montreal Cognitive Assessment (MOCA), y como *endpoints* secundarios se valorarán cambios en la calidad de vida a través del EuroQoL-5D y variación de los niveles de LDL. El tamaño muestral, teniendo en cuenta un porcentaje de pérdidas no superior al 10%, será de 275 individuos.

PALABRAS CLAVE

Alirocumab; Evolocumab; inhibidores de la PCSK9; Colesterol; Cognición; Terapias hipolipemiantes; Seguridad.

KEYWORDS

Alirocumab; Evolocumab; PCSK9 inhibitors; Cholesterol; Cognition; Lipid-lowering therapies; Safety.

Abstract

Objective: PCSK9 inhibitors have been shown to reduce LDLc by up to about 60% and 85% when used with high doses of statins and ezetimibe (2019 ESC/EAS Guidelines). These therapies may lead to very low levels of LDLc and have been associated with possible cognitive deterioration. No significant differences were found in the only specific study (EBBINGHAUS).

The objective is to prospectively evaluate cognitive deterioration and its repercussion on quality of life and changes in LDLc in patients starting treatment with PCSK9 inhibitors.

Method: It is a postauthorization, multicentre, non-randomized, prospective study. Patients starting treatment for the first time with PCSK9 inhibitors will be recruited in 11 Galician Hospitals over a period of 12 months and with 24 months of follow-up. The primary outcome will be to evaluate changes in cognitive function using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) questionnaire. The secondary outcome will be to evaluate changes in quality of life using the EuroQoL-5D. Changes in LDLc will be assessed. The sample size will be 275 patients, taking into account a loss to follow-up of no more than 10%.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

El objetivo general se estudiará a través de la variable dicotómica deterioro cognitivo (0/1). El estudio del deterioro cognitivo a lo largo del seguimiento se realizará con el test McNemar. Además, se pretende realizar un planteamiento analítico con una regresión logística que explore si existe algún perfil de paciente con riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Este análisis obtendrá como resultado una medida de frecuencia, la *odds ratio* (OR). Los objetivos específicos se estudiarán planteando análisis bivariados. Para las variables de contraste continuas se empleará el test T o el ANOVA, si las variables son de naturaleza categórica se aplicará el test de chi cuadrado.

Conclusiones: El estudio MEMOGAL intentará aportar información sobre la seguridad en términos de deterioro cognitivo en pacientes que inicien tratamiento con inhibidores de PCSK9 (*real-world evidence*).

Introducción

La hipercolesterolemia, especialmente un aumento de los niveles de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), constituye un riesgo importante en el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía coronaria (CPC), la primera causa de fallecimiento y discapacidad en el mundo occidental.

El c-LDL se ha identificado como el principal objetivo del tratamiento para la reducción del colesterol y se ha aceptado como un criterio de valoración indirecto válido. Numerosos estudios han demostrado que reducir los niveles de c-LDL principalmente con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA-reductasa (HMG CoA) –comúnmente conocidos como estatinas– y actualmente los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 PCSK9 (iPCSK9), disminuye el riesgo de CPC, con una fuerte relación directa entre los niveles de c-LDL y los episodios de CPC; para cada reducción de 1 mmol/l (~40 mg/dl) del c-LDL, la mortalidad y la morbilidad por enfermedad cardiovascular (ECV) se reducen un 22%. Más recientemente, en un metaanálisis con 81.700 pacientes se observó que los iPCSK9 reducen la incidencia de infarto de miocardio en un 19% y de ictus en un 25%².

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

Se han obtenido dos iPCSK9, alirocumab y evolocumab, que en los ensayos clínicos (ODYSSEY³ y FOURIER⁴) han mostrado reducir un 47,5% los niveles de c-LDL, así como el riesgo de infarto (OR: 0,49)⁵, motivo por el cual se han autorizado en el tratamiento de hipercolesterolemia en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o aterosclerosis cardiovascular que requiera un mayor descenso del c-LDL, a pesar de tomar estatinas a dosis máximas. Recientemente, en las Guías Clínicas de la European Society of Cardiology (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) de 2019 se ha publicado una reducción de hasta un 60% del c-LDL y hasta el 85% asociado a estatinas de alta intensidad y ezetimibe⁶.

Al mismo tiempo, estas terapias pueden dar lugar a muy bajos niveles de c-LDL y estos estar asociados a un deterioro cognitivo. La Food and Drug Administration (FDA) emitió un informe en 2012 para la realización de estudios en este sentido. Algunos estudios postautorización y estudios observacionales se han realizado en estatinas; sin embargo, estos estudios y metaanálisis no mostraron evidencia en uso de estatinas de alta potencia y deterioro cognitivo^{7,8}.

Pequeños ensayos posteriores con iPCSK9 (LAPLACE, MENDEL u OSLER) no mostraron globalmente diferencias estadísticamente significativas en el deterioro cognitivo de los pacientes expuestos a estos fármacos versus placebo, pero sí aumento de eventos neurocognitivos en alguno de los ensayos de manera aislada, como LAPLACE-2 y COMBO-1⁹. En un reciente metaanálisis de pacientes tratados con alirocumab en el que se comparaban los eventos adversos de aquellos sujetos con c-LDL < 25 mg/dl en al menos dos análisis consecutivos con los que

los tenían ≥ 25 mg/dl, no hubo diferencias en cuanto al desarrollo de miopatías, alteración de las enzimas hepáticas, desarrollo de diabetes o deterioro cognitivo entre los dos grupos. Solo hubo un incremento en el desarrollo de cataratas en aquellos con c-LDL < 25 mg/dl (2,6% versus 0,8%)¹⁰. Recientemente se han publicado los resultados del estudio EBBINGHAUS¹⁰, un estudio paralelo al estudio FOURIER con evolocumab, donde se incluyeron 1.974 pacientes con un seguimiento medio de 19 meses y donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas¹¹.

Conclusiones: The MEMOGAL study will provide information on safety in terms of cognitive deterioration in patients starting treatment with PCSK9 inhibitors.

Por todo esto, faltan más datos publicados de estudios prospectivos que utilicen métodos validados sobre el efecto de los iPCSK9 en la función cognitiva.

El objeto de este estudio es evaluar prospectivamente los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con alirocumab y evolocumab en el ámbito de Galicia.

Métodos

Objetivos

El objetivo principal del estudio será evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes *naïve* tratados con iPCSK9 (alirocumab y evolocumab) a través del cuestionario MOCA (Montreal Cognitive Assessment).

Como objetivos secundarios:

- Se evaluará la variación de los niveles de LDL desde la inclusión del estudio hasta la finalización del mismo.
- Se evaluarán los cambios en la calidad de vida a través del cuestionario específico EQ-5D-5L. Estos cambios serán asociados a los cambios en la función cognitiva.
- Evaluación de los costes directos de los medicamentos y las consultas relacionadas con el proceso de salud atendido.

Diseño

Se plantea un estudio multicéntrico y de seguimiento prospectivo con un diseño epidemiológico cuasiexperimental con controles no concurrentes en el tiempo.

Ámbito

Se reclutarán pacientes de hospitales públicos gallegos (Hospital Clínico Universitario de Santiago, Hospital Universitario de Ourense, Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo), Hospital Provincial de Pontevedra, Hospital Barco de Valdeorras, Hospital Virxe da Xunqueira (Cee), Hospital Arquitecto Macide de Ferrol, Hospital Universitario de A Coruña, Hospital da Costa (Burela), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), Hospital del Barbanza y Hospital Comarcal de Monforte).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Ser mayor de edad.
- Ser capaz de comprender y consentir la participación en el estudio.
- Inicio de prescripción financiada de iPCSK9.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de alguna patología que curse con deterioro cognitivo establecido.

Intervención

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

Variables

Variables principales

- Deterioro cognitivo: Sí/No, en función de lo establecido por el test MOCA.

Variables epidemiológicas

- Sexo (H/M).
- Edad (años).
- Fecha de la visita (dd/mm/aaaa).
- Fecha de nacimiento (por motivos de la ley de protección de datos no se puede registrar en un estudio más que mm/aaaa).
- Hipercolesterolemia familiar (Sí/No).
- Enfermedad cardiovascular (Sí/No).
- Fecha de diagnóstico.
- Antecedentes familiares de demencia.
- Fumador (Sí/No/Exfumador).
- Consumo de alcohol (U/semana). 1 unidad (1 vaso de vino/cerveza).
- Dieta (Sí/No).
- Diabetes (Sí/No).
- Hipertensión (Sí/No).
- Insuficiencia cardíaca (Sí/No).
- Enfermedad COVID-19 (Sí/No)^{2,13}:
 - Hospitalización por COVID-19 (Sí/No) (fecha)
 - Serología IgG (+/-).
- Altura (cm).
- Peso (kg).
- Índice de masa corporal.
- Ejercicio mínimo caminar 30 min/día (Sí/No).
- Niveles de estudio (analfabetismo, básicos, bachillerato, universitarios).
- Ingresos anuales (< 20.000 €, 20.000-35.000 €, > 35.000 €).
- LDL (mg/dl) y Lp(a) más próximo a la visita y fecha.
- iPCSK9 dispensado:
 - Tipo (evolocumab/alirocumab).
 - Dosis (mg).
- Estatina:
 - Tipo.
 - Dosis (mg).
- Valoración inicial en el estado de salud (EVA) por EQ-5D.

Variables de seguimiento

- Fecha visita (dd/mm/aaaa).

- Niveles de c-LDL colesterol (mg/dl); colesterol total (mg/dl); colesterol no-HDL (mg/dl) y Lp(a).
- Valoración en el estado de salud (EVA) por EQ-5D.
- Tarifa del estado de salud por EQ-5D (1,0000 a -0,6533).
- Adherencia (%).
- Costes directos (€): Consulta médica (DOG) + coste fármacos (Ministerio).

Desarrollo del estudio

Fase de reclutamiento y visita prescripción

Los pacientes serán invitados a participar en la consulta de los servicios de farmacia de los hospitales participantes. Los pacientes acuden a la farmacia por práctica clínica habitual para la dispensación de recetas de los fármacos iPCSK9 tras la primera prescripción de los médicos especialistas.

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado está claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Seguimiento

Los pacientes serán seguidos en las visitas relatadas a continuación, con una ventana de ± 2 meses, haciéndolas coincidir con las consultas de dispensación del fármaco en la consulta de farmacia.

Tamaño de la muestra y reclutamiento

Considerando: i) El tiempo de reclutamiento propuesto por el equipo investigador, ii) que se reclutará en todos los centros hospitalarios gallegos, y iii) la prevalencia anual de pacientes a los que se les prescribe este fármaco, se estima que se podrán incluir en el estudio alrededor de 250 individuos.

Se pretende obtener una estimación del porcentaje de individuos que desarrollan deterioro cognitivo como efecto adverso de los fármacos a estudio. Consultando un estudio previo, se sabe que dicho porcentaje es aproximadamente un 5% ($p1 = 0,05$). Si se incluyen 250 individuos en el estudio, se podrá conseguir una precisión de $\pm 2,70\%$ ($w = 0,27$) en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% ($\gamma = 0,95$) bilateral ($c = 2$).

Además, se espera que la tasa de adherencia al tratamiento sea elevada, puesto que los pacientes, para ser candidatos a este tratamiento, deben tener un perfil adherente, por lo que se estima un porcentaje de pérdidas no superior al 10%, por lo que el tamaño final reclutado será de 275 individuos.

La justificación de este cálculo de tamaño de muestra se ha realizado con el paquete estadístico Ene 3.0.

Fuente de datos

Historia clínica: Se accederá a la historia clínica de cada paciente para recoger los datos clínicos necesarios para la consecución de los objetivos que se plantean.

Tabla 1. Cronograma

	Inclusión	Visita 6 meses	Visita 12 meses	Visita 18 meses	Visita final (24 meses)
Consentimiento informado	X				
MOCA	X		X		X
EQ-5D	X		X		X
Índice Barthel	X				X
Laboratorio LDL	X	X	X	X	X

Cuestionarios

En las visitas señaladas en el cronograma se entregarán en consulta los siguientes cuestionarios validados, que deberán ser autocumplimentados por el participante:

- Test de MOCA.
- Test de Barthel.
- Test EQ-5D-5L.

Data management

Para el registro de los datos se utilizará una base que se diseñará específicamente para este fin. Estará codificada y cada centro participante desarrollará su propio código de anonimización. La información registrada por cada centro participante se trasladará al promotor e IP del estudio de forma pseudonimizada.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo y bivariable

Se realizará una descripción de la muestra presentando datos de frecuencia y porcentaje de las variables categóricas y de media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de las variables continuas. El ajuste a la normalidad se determinará con el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors.

Análisis para alcanzar el objetivo general

El objetivo general se estudiará a través de la variable dicotómica deterioro cognitivo (0/1). Se analizará si existen diferencias en variables de contraste que sean interés, para lo que se plantearán los test de elección en función de la naturaleza de estas variables.

El estudio del deterioro cognitivo a lo largo del seguimiento se realizará con el test McNemar para datos apareados.

Además, se pretende realizar un planteamiento analítico con una regresión logística que explore si existe algún perfil de paciente con riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Este análisis obtendrá como resultado una medida de frecuencia, la *odds ratio* (OR), que se presentará con sus intervalos de confianza al 95%.

Análisis para alcanzar los objetivos específicos

Los objetivos específicos se estudiarán planteando análisis bivariados. Las variables de agrupación serán categóricas. Para las variables de contraste continuas se empleará el test T o el ANOVA (o sus correspondientes test no paramétricos en caso de que no haya un ajuste a la normalidad); si las variables son de naturaleza categórica se aplicará el test de chi cuadrado.

Aspectos éticos legales

El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia. El desarrollo del proyecto se realizará respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset Oeste 1996, Escocia 2000, Seúl 2008 y Fortaleza 2013) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el RD 1090/2015, de 24 de diciembre, de ensayos clínicos, específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal, respetando el Reglamento general de protección de datos (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo (reguladora del consentimiento informado y

de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Se garantizará que la decisión de prescribir el medicamento (alirocumab/evolocumab) estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. La inclusión del paciente será siempre posterior e independiente del proceso de prescripción.

Los datos clínicos de los pacientes serán recogidos por el investigador en el cuaderno de recogida de datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD estará pseudonimizado, protegiendo la identidad del paciente. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. Una vez terminado el estudio, los datos serán anonimizados para su utilización futura pidiendo permiso expreso para ello en el consentimiento informado a los participantes.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. El centro en el que se obtenga la información es el responsable del tratamiento de los datos.

Compromiso de publicación

Los resultados que se obtengan en el desarrollo de este trabajo serán presentados tanto en congresos como en revistas científicas pertenecientes al área de conocimiento, independientemente de que éstos vayan o no en la dirección que espera o plantea el investigador.

Discusión

Este proyecto de investigación generará una base de datos multicéntrica de los pacientes tratados con inhibidores de la PCSK9 en los últimos 2-3 años en Galicia (*real-world evidence*).

A partir de estos datos se obtendrán resultados sobre el uso de los iPCSK9 y el posible deterioro cognitivo causados por niveles muy bajos de c-LDL.

Como fortaleza cabe destacar el carácter prospectivo del estudio y el uso de un diseño dirigido a detectar cambios neurocognitivos a través de cuestionarios específicos como es el test MOCA.

Como limitaciones cabe destacar el número de pacientes reclutados y el periodo de seguimiento, que es consecuencia del carácter prospectivo observacional del diseño. Hemos llegado a la conclusión de que la fortaleza de este estudio sería superior a un estudio retrospectivo de cohortes y sus conocidas limitaciones.

También se obtendrán resultados del control lipídico en la población gallega con alto riesgo cardiovascular y la relación entre los niveles de c-LDL y los eventos cardiovasculares en vida real, lo que definirá la situación actual y si se están alcanzando los objetivos de los resultados previos en los ensayos clínicos.

Se obtendrán valores de Lp(a) (también de ApoA1 y ApoB) y su relación con *endpoints* cardiovasculares como variable adicional al c-LDL, así como variable independiente y su relación con los eventos cardiovasculares. Se obtendrán resultados en reducción de Lp(a) a partir del uso de iPCSK9, así como el uso de estos fármacos en esta diana terapéutica por ahora huérfana de tratamientos farmacológicos.

Se obtendrán resultados en calidad de vida que se usarán en futuros análisis farmacoeconómicos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kolodziejczak M, Navarese EP. Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature. *Atherosclerosis*. 2016;247:189-92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.011
2. Cordero A, Rodríguez-Mañero M, Facila L, Fernández-Olmo MR, Gómez-Martínez MJ, Valle A, *et al*. Prevention of myocardial infarction and stroke with PCSK9 inhibitors treatment: a meta-analysis of recent randomized clinical trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):759-765. DOI: 10.1007/s40200-020-0
3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, *et al*. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
4. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
5. Navarese P, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel P, Tantry U, Lin Y, *et al*. Effects of protein convertasa subitilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-anaylisis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):40-51. DOI: 10.7326/M14-2957
6. Mach F, Baigent C, Catapano L, Koskinas K, Casula M, Badimon L, *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) [Internet]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. [Consultado 09/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
7. Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf*. 2015;38(6):519-26. DOI: 10.1007/s40264-015-0296-6
8. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther*. 2017;170:181-91. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.001
9. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, *et al*. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(6):536-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563
10. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, *et al*. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):471-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037
11. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, *et al*. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131
12. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al*. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020:2020.02.22.20026500. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500
13. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, *et al*. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):725-38. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8