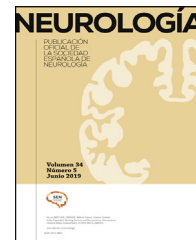




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



DOCUMENTO DE CONSENSO

Manejo práctico de la terapia hipolipemiente en el ictus y ataque isquémico transitorio: consenso y recomendaciones prácticas

M. Freijo-Guerrero^a, P. Cardona^b, M. Castellanos^c, R. de Torres-Chacón^d, A. Gil-Núñez^e,
M. Guillán^f, P. Martínez-Sánchez^g, E.J. Palacio-Portilla^h, F. Purroyⁱ,
T. Segura^j y J. Masjuan Vallejo^{k,*}

^a Servicio de Neurología-Unidad Neurovascular, Hospital Universitario Cruces/Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, Barakaldo, Bizkaia, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario/Instituto de Investigación Biomédica A Coruña. Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad A Coruña, A Coruña, España

^d Servicio de Neurología-Unidad de Ictus, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^e Servicio de Neurología Vascular-Unidad de Ictus, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Servicio de Neurología-Unidad de Ictus, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^g Servicio de Neurología-Unidad de Ictus, Hospital Universitario Torrecárdenas, Universidad de Almería, Almería, España

^h Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

ⁱ Servicio de Neurología-Unidad de Ictus, Hospital Universitari Arnau de Vilanova/Instituto de Investigación Biomédica de Lleida (IRBLleida). Universitat de Lleida (UdL), Lleida, España

^j Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^k Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 8 de octubre de 2025; aceptado el 2 de diciembre de 2025

PALABRAS CLAVE

Colesterol LDL;
Terapia
hipolipemiente;
Ictus;
Ataque isquémico
transitorio;
Inclisiran;
Prevención
secundaria

Resumen

Introducción: El ictus constituye un problema de salud pública importante en España, con aproximadamente 120.000 casos anuales y un elevado impacto en mortalidad, discapacidad y dependencia. El colesterol LDL (c-LDL) elevado es un factor causal modificable clave para prevenir recurrencias vasculares. Este documento busca proporcionar un marco integral para el manejo práctico de la terapia hipolipemiente en pacientes con ictus o ataque isquémico transitorio (AIT).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaimemasjuan@salud.madrid.org (J. Masjuan Vallejo).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2026.502076>

0213-4853/© 2026 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M. Freijo-Guerrero, P. Cardona, M. Castellanos et al., Manejo práctico de la terapia hipolipemiente en el ictus y ataque isquémico transitorio: consenso y recomendaciones prácticas, Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2026.502076>

Metodología: Un panel de expertos en neurología, especializados en el manejo de pacientes con ictus/AIT, se reunieron en tres sesiones para revisar la evidencia científica actualizada y, posteriormente, consensuar las recomendaciones prácticas del manejo de la terapia hipolipemiente basadas en datos de ensayos clínicos, metaanálisis y guías actuales.

Conclusiones: Alcanzar los objetivos terapéuticos de c-LDL es esencial para evitar recurrencias en el paciente con ictus/AIT. Para garantizar el manejo integral del c-LDL en el paciente con ictus/AIT, se propone implementar estrategias terapéuticas intensivas, enfoques individualizados y una continuidad asistencial sólida para optimizar la prevención secundaria. La planificación terapéutica al alta, el control de factores de riesgo liderado por el neurólogo y la continuidad asistencial coordinada entre atención hospitalaria y primaria son determinantes a largo plazo. Inclisiran surge como una nueva terapia clave para mejorar el control lipídico y la adherencia en estos pacientes, alineándose con las recomendaciones nacionales e internacionales para la consecución de los objetivos terapéuticos y reducir la carga de la enfermedad vascular. Integrar de forma óptima esta nueva herramienta terapéutica podría ayudar significativamente a mejorar el pronóstico del paciente afectado por ictus/AIT.

© 2026 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

LDL cholesterol;
Lipid-lowering
therapy;
Stroke;
Transient ischemic
attack;
Inclisiran;
Secondary prevention

Consensus and clinical recommendations for the practical management of lipid-lowering therapy in stroke and transient ischemic attack

Abstract

Background: Stroke represents a major public health challenge in Spain, with approximately 120,000 cases per year and a significant impact on mortality, disability, and dependency. Elevated LDL cholesterol (LDL-C) is a key modifiable causal factor in preventing vascular recurrences. This consensus statement aims to provide a comprehensive framework for the practical management of lipid-lowering therapy in patients with stroke or transient ischemic attack (TIA).

Methods: A panel of experts in neurology, specialized in the management of patients with stroke/TIA, participated in three sessions to review the updated evidence. Then, they reached a consensus on practical recommendations for the management of lipid-lowering therapy based on data from clinical trials, meta-analyses, and current clinical guidelines.

Conclusions: Reaching the therapeutic targets for LDL-C is essential to prevent recurrences in patients with stroke/TIA. To ensure a comprehensive management of LDL-C in patients with stroke/TIA, it is recommended to apply intensive therapeutic strategies, individualized approaches and a robust continuity of care to optimize secondary prevention. Therapeutic planning at discharge, neurologist-led risk factor control, and coordinated continuity of care between hospital and primary care settings are essentials for achieving long-term outcomes. Inclisiran has emerged as a new key therapy to enhance lipid control and improve treatment adherence in these patients, in alignment with national and international recommendations for achieving therapeutic targets and reducing the burden of vascular disease. Optimal implementation of this therapeutic approach may substantially contribute to improving the prognosis of patients with stroke/TIA.

© 2026 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

Epidemiología del ictus en España

El ictus representa un problema de salud pública de gran impacto en España, teniendo lugar aproximadamente 120.000 casos cada año¹. De hecho, se estima que uno de cada cuatro españoles padecerá un ictus a lo largo de su vida, lo que acentúa la importancia de aplicar estrategias eficaces de prevención y tratamiento². Según el Instituto Nacional de Estadística, se registraron cerca de 23.000 muertes por enfermedades cerebrovasculares en

2024, siendo la tercera causa de muerte en nuestro país después de la cardiopatía isquémica³. Además, el ictus es la causa principal de discapacidad adquirida en adultos⁴, ya que alrededor del 50% de pacientes sufren secuelas discapacitantes o fallecen^{5,6}. En consecuencia, una parte importante de los pacientes acaban en situación de dependencia, con aproximadamente el 62% teniendo problemas de movilidad y el 59% dificultad para realizar sus actividades diarias^{7,8}. Asimismo, hay que destacar el gran impacto socioeconómico del ictus. Los costes asociados al uso de recursos sanitarios durante el primer año tras el ictus son de 11.060€, según datos del Sistema de Salud de Cataluña⁹,

siendo la hospitalización en el momento del evento el gasto principal, con un coste medio de 7.599€ por paciente en el año 2021 en España¹. Por otro lado, los costes no médicos pueden alcanzar hasta los 29.484€ por paciente al año, sumado a un coste medio de atención por cuidadores de 10.508€^{10,11}. Además, se calcula que los costes relacionados con el ictus se incrementarán en el futuro como consecuencia del envejecimiento de la población⁶.

Por todo ello, la prevención tiene un papel esencial, ya que se estima que hasta el 90% de los casos de ictus podrían evitarse con el control adecuado de los factores de riesgo asociados¹². Tras un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT), el objetivo de la prevención secundaria es evitar la recurrencia, que sigue siendo un gran desafío. A pesar de una mejora en los métodos diagnósticos y de contar con tratamientos más efectivos, la tasa de recurrencia parece no haber cambiado de forma significativa en los últimos 20 años. Además, esta tasa depende del subtipo etiológico, siendo el riesgo mayor en el ictus de causa aterotrombótica y cardioembólica¹.

Colesterol LDL y enfermedad vascular

El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) desempeña un papel central en la patogénesis de la aterosclerosis, constituyendo un factor etiológico clave en el desarrollo del ictus isquémico y el AIT. El acúmulo progresivo de c-LDL en la pared arterial contribuye al desarrollo y crecimiento de la placa aterosclerótica, aumentando el riesgo de estos eventos vasculares. Además, el impacto de este factor causal y modificable está determinado tanto por la magnitud absoluta de c-LDL como por la duración de la exposición a niveles elevados¹³⁻¹⁵. En este contexto, la reducción sostenida de los niveles de c-LDL ha demostrado reducir el riesgo de eventos vasculares, minimizando también la carga aterosclerótica y el riesgo de complicaciones tromboticas¹³⁻¹⁷. La evidencia sobre los beneficios de reducir el c-LDL apoyan la idea de mantener estos niveles lo más bajos posible en el paciente, sin un aparente límite inferior¹³⁻¹⁵. Por ello, la implementación de estrategias terapéuticas dirigidas a reducir intensivamente el c-LDL (tratamientos hipolipemiantes) es fundamental en la prevención secundaria, para evitar la recurrencia de ictus y AIT^{16,17}.

Con el fin de promover una prevención secundaria eficaz del ictus y AIT, este documento aúna recomendaciones prácticas elaboradas por expertos en neurología vascular, especializados en el manejo del paciente con ictus/AIT, basadas en la evidencia disponible y en la experiencia clínica de estos expertos en el campo.

Metodología

Este documento se ha desarrollado mediante la reunión de un panel de expertos en neurología vascular para valorar la evidencia científica actual y poner en común su experiencia en el manejo del paciente con ictus/AIT. Para la identificación de la evidencia disponible se ha realizado una revisión no sistemática sobre la epidemiología del ictus, los objetivos de manejo lipídico y las innovaciones terapéuticas.

Este panel de expertos se reunió en tres sesiones que tuvieron lugar entre diciembre de 2024 y mayo de 2025. Con anterioridad, se definieron tanto la metodología y la dinámica de trabajo, como los objetivos del documento con el panel de expertos. En la primera sesión se presentó la evidencia científica actualizada, se seleccionó la idónea para el enfoque y alcance de este documento, y se definió la información a incluir en cada uno de los apartados del mismo. En la segunda sesión se consensuaron las recomendaciones prácticas del manejo de la terapia hipolipemiente basadas en datos de ensayos clínicos, metaanálisis y guías actuales, para apoyar al personal clínico en la optimización de la prevención secundaria del ictus/AIT y minimizar las complicaciones vasculares a largo plazo. Toda la información consensuada se incorporó al borrador del documento y se compartió con los expertos para realizar varias rondas de revisión. En la tercera sesión se realizaron la revisión y la aprobación final del documento por todo el panel de expertos.

Objetivos terapéuticos de c-LDL en el ictus/AIT

El objetivo terapéutico para los niveles de c-LDL en un paciente con ictus/AIT previo debe establecerse de acuerdo al riesgo vascular global. Por ello, en la mayoría de pacientes con ictus/AIT, el objetivo terapéutico de c-LDL será de < 55 mg/dl¹⁸, ya que generalmente son pacientes de riesgo vascular muy alto independientemente de la etiología del mismo. Solo en algunos casos, detallados en la [figura 1](#), el objetivo terapéutico será distinto. En pacientes con riesgo vascular extremo, el objetivo terapéutico de c-LDL será inferior¹⁹, recomendándose que sea < 40 mg/dl en base a la evidencia que demuestra que alcanzar niveles más bajos de c-LDL se asocia con una reducción significativa del riesgo de recurrencia de eventos vasculares^{18,20-27}. En pacientes con ictus o AIT no aterotrombótico ni lacunar, el objetivo será de < 55 mg/dl si el riesgo vascular es muy alto o de < 70 mg/dl si el riesgo vascular es alto. Para los pacientes con hemorragia cerebral hipertensiva se recomienda establecer un objetivo de c-LDL < 70 mg/dl, aunque este debe individualizarse de acuerdo a las comorbilidades, especialmente la edad y su grado de fragilidad.

Estas recomendaciones están alineadas tanto con las guías clínicas europeas sobre dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS)²⁷, como con el consenso nacional multisociedad sobre el manejo de terapias hipolipemiantes en la práctica clínica²⁶, en cuya redacción participó la Sociedad Española de Neurología (SEN). Dichas guías establecen como recomendación no solo lograr un objetivo de c-LDL < 55 mg/dl, sino también garantizar una reducción del c-LDL del 50% respecto al valor basal en pacientes con una enfermedad vascular aterosclerótica documentada. Esta enfermedad vascular puede estar documentada mediante manifestaciones clínicas o hallazgos inequívocos en estudios específicos de imagen vascular (estenosis carótidea y/o calcificación coronaria)^{26,27,32}. Para alcanzar los objetivos terapéuticos recomendados es necesario ajustar la inten-

Subtipo de ictus	Riesgo vascular	Objetivo terapéutico de c-LDL
Ictus isquémico/AIT aterotrombótico/lacunar	Muy alto	<55 mg/dL
Ictus isquémico/AIT no aterotrombótico/no lacunar (cardioembólico, indeterminado, inhabitual) asociado a otra EVA/AIT/HF o dos FRV alto*	Muy alto	<55 mg/dL
Ictus isquémico/AIT no aterotrombótico/no lacunar (cardioembólico, indeterminado, inhabitual) asociado a un FRV alto*	Alto	<70 mg/dL
Ictus isquémico/AIT no aterotrombótico/no lacunar (cardioembólico, indeterminado, inhabitual) sin asociar EVA/AIT/HF o FRV alto*	Moderado	<100 mg/dL
Hemorragia cerebral hipertensiva	Muy alto	<70 mg/dL

Figura 1 Objetivos terapéuticos de c-LDL recomendados según el riesgo vascular de los pacientes con ictus/AIT.

Fuente: adaptado de las referencias^{15,28-31}.

*Factores de riesgo vascular alto: edad > 65 años, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo actual, insuficiencia renal crónica (tasa de filtrado glomerular: 15-59 ml/min/1,73 m²), antecedentes de cirugía de derivación de la arteria coronaria previa o intervención coronaria percutánea fuera del episodio principal de EVA, historia de insuficiencia cardíaca congestiva, o niveles de c-LDL persistentemente elevados (c-LDL > 100 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas a la máxima dosis tolerada ± ezetimiba. AIT: ataque isquémico transitorio; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica; FRV: factores de riesgo vascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

sidad del tratamiento hipolipemiante desde el inicio y consecutivamente en el seguimiento post-alta³³.

en objetivo de c-LDL, ajustando el tratamiento si es necesario²⁷.

Condiciones de riesgo extremo para intensificar la reducción de c-LDL

En pacientes con ictus que presentan un riesgo vascular extremo se recomienda un manejo hipolipemiante intensivo para alcanzar su objetivo de c-LDL < 40 mg/dl y así reducir el alto riesgo de recurrencia y mejorar su pronóstico a largo plazo^{26,27}. Los diferentes condicionantes que contribuyen a un riesgo vascular extremo en el paciente con ictus/AIT podrían ser:

- Evento vascular aterosclerótico previo en los últimos dos años (en cualquier territorio vascular).
- Estenosis carotídea o intracraneal con alteraciones hemodinámicas significativas (estenosis > 50%)¹⁹ o en progresión³⁴.
- Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.
- Presencia de al menos dos de los siguientes factores de alto riesgo vascular: síndrome coronario agudo en paciente joven (varón/mujer < 55/65 años), revascularización coronaria previa, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica moderada-grave, enfermedad polivascular o niveles de lipoproteína (a) elevada (Lp(a)) > 50 mg/dl²⁶.

En estos pacientes se recomienda la implementación precoz de terapia hipolipemiante intensiva desde el ingreso hospitalario para alcanzar el objetivo terapéutico lo antes posible, además de realizar un seguimiento estrecho con analíticas periódicas para garantizar que se mantienen

El control de la dislipemia y tratamiento hipolipemiante

La reducción de los niveles de c-LDL mediante terapia hipolipemiante es una estrategia clave para optimizar la prevención de nuevos episodios cerebrovasculares ateroscleróticos. El estudio SPARCL³⁵ evidenció que el uso de estatinas de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día) en pacientes con ictus/AIT recientes redujo el riesgo de recurrencia a cinco años en un 23%. También demostró que una reducción del c-LDL ≥ 50% disminuye el riesgo de ictus en un 31% (33% en ictus isquémico) y el de eventos coronarios mayores en un 37%, sin que esto incremente el riesgo de ictus hemorrágico²¹.

Todas las terapias hipolipemiantes muestran beneficio en prevención secundaria al reducir el c-LDL, pero la inhibición adicional de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ha mejorado el impacto proporcionado por las estatinas en monoterapia³⁶. El ensayo clínico FOURIER³⁷ mostró que evolocumab, un inhibidor de PCSK9 (iPCSK9), logró reducir el riesgo de ictus isquémico un 25% en pacientes con enfermedad vascular previa (infarto de miocardio, ictus isquémico o enfermedad arterial periférica sintomática con niveles de c-LDL ≥ 70 mg/dl) tratados con estatinas. De hecho, evolocumab, como estrategia de prevención secundaria, mantuvo los niveles de c-LDL reducidos en un 56,3% a las 48 semanas de seguimiento en pacientes con ictus isquémico previo²⁵. Por otro lado, el subanálisis de pacientes con ictus del estudio ODYSSEY OUTCOMES³⁸ mostró que, en

pacientes con síndrome coronario agudo reciente y c-LDL ≥ 70 mg/dl a pesar de un tratamiento intensivo con estatinas, el iPCSK9 alirocumab redujo el riesgo de cualquier tipo de ictus en un 28%, independientemente del c-LDL basal y de los antecedentes de enfermedad cerebrovascular, durante una mediana de seguimiento de 2,8 años³⁹. En ninguno de estos estudios se vio incrementado el riesgo de ictus hemorrágico, ni siquiera en aquellos con las concentraciones de c-LDL más bajas^{25,39}.

No obstante, la mayoría de los pacientes no logra alcanzar los objetivos terapéuticos recomendados con los tratamientos hipolipemiantes actuales^{26,27}. El estudio observacional DAVINCI⁴⁰, llevado a cabo en 18 países de Europa para describir el uso de terapias hipolipemiantes en la práctica clínica habitual, reveló que solo el 16% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular alcanzan niveles de c-LDL < 55 mg/dl, cifra que aumenta al 44% en aquellos tratados con una combinación que incluya iPCSK9⁴¹. La dislipemia es el factor peor controlado en el ictus, a pesar de ser el segundo más prevalente, y solo está adecuadamente tratada en el 37,2% de pacientes con dislipemia (y con ictus isquémico con tratamiento de muy alta o extrema intensidad a los dos años de seguimiento)⁴². Esta brecha terapéutica también se evidencia en el estudio nacional REALITY⁴³, donde se analizaron los datos de 1,8 millones de pacientes en prevención secundaria (incluyendo ictus isquémico), cuyos datos muestran que el c-LDL es el único factor que no se controla adecuadamente a los dos años, a diferencia de la presión arterial y la hemoglobina glucosilada (HbA1c).

Este contexto subraya la necesidad de implementar terapias más eficaces y, recientemente, está disponible como nueva terapia hipolipemiante inclisiran, con resultados muy prometedores en el control de la dislipemia.

Inclisiran

Inclisiran es un ácido ribonucleico de interferencia pequeño (ARNip) de doble cadena, conjugado con N-acetilgalactosamina (GalNAc) para favorecer la captación por los hepatocitos a través de un proceso de endocitosis⁴⁴⁻⁴⁶. Esta molécula impide específicamente la síntesis hepática de la proteína PCSK9 mediante la degradación del ARN mensajero de dicha proteína^{44,45,47,48}, disminuyendo así los niveles de PCSK9 en circulación de forma prolongada^{47,48}. En consecuencia, se incrementa la disponibilidad de receptores de c-LDL en los hepatocitos, lo que promueve mayor captación de c-LDL circulante, reduciendo sus niveles plasmáticos de manera efectiva y sostenida en el tiempo^{48,49}.

Inclisiran ha demostrado ser eficaz en la reducción sostenida del c-LDL⁵⁰, siendo comparable a los iPCSK9⁵¹, a la vez que presenta mejoras como opción terapéutica. Por su mecanismo de acción altamente selectivo, presenta un perfil de seguridad favorable. No se esperan interacciones clínicamente significativas con otros fármacos, y no requiere ajuste de dosis por edad ni en pacientes con insuficiencia renal en cualquier estadio (incluyendo hemodiálisis separada 72 horas de la última dosis), ni en insuficiencia hepática leve/moderada. Sin embargo, no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe utilizar con precaución en estos pacientes⁵².

Por otro lado, inclisiran presenta un régimen de dosificación sencillo, con dos dosis iniciales separadas por 3 meses y, posteriormente, una dosis semestralmente. Este régimen es conveniente para el profesional sanitario y para el paciente, facilitando la adherencia al tratamiento. Su vida media prolongada una vez internalizado en el hepatocito permite una administración semestral, y tras 48 horas de la inyección subcutánea ya no es detectable en plasma⁵². En comparación con los iPCSK9, que requieren hasta 26 inyecciones al año, inclisiran permite reducir la carga anual de tratamiento^{52,53} y el número de desplazamientos de pacientes con movilidad reducida y de citas en farmacia hospitalaria⁵⁴. Su administración por parte de un profesional sanitario garantiza que el paciente reciba el tratamiento de manera correcta, minimizando el riesgo de omisión de dosis y mejorando la continuidad del control lipídico⁵². Al mismo tiempo, permite disponer de una oportunidad para el seguimiento y la educación de los pacientes sobre sus hábitos saludables. Además, no requiere condiciones especiales de conservación, lo que facilita su uso en la práctica clínica⁵².

Evidencia clínica de inclisiran como opción hipolipemiante

La eficacia de inclisiran en la reducción sostenida de los niveles de c-LDL en pacientes con enfermedad vascular ha sido evaluada y demostrada en diversos ensayos clínicos, cuya evidencia se presenta a continuación.

Subanálisis de los ensayos ORION-9, ORION-10 y ORION-11 en enfermedad cerebrovascular

En el análisis post hoc agrupado de los ensayos ORION, el 90% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular tratados con inclisiran tenían antecedentes de ictus isquémico previo y el tratamiento demostró una reducción sostenida de c-LDL del 55,2%, siendo comparable a la eficacia en la población con enfermedad vascular aterosclerótica general⁵⁰. Además, inclisiran también demostró la reducción significativa en un 17,6% de la Lp(a)⁵⁰. En cuanto al perfil de seguridad en los pacientes con enfermedad cerebrovascular, fue generalmente consistente con el descrito en la población global de estos ensayos. No se notificaron hemorragias intracraneales, y solo se registró un caso de ictus isquémico. Los eventos adversos asociados a inclisiran fueron minoritarios y en el lugar de la inyección, principalmente leves⁵⁰.

Subanálisis de los ensayos ORION-10 y ORION-11 en enfermedad vascular aterosclerótica

En la cohorte de pacientes con EVA (enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica) que participaron en estos ensayos, inclisiran demostró una reducción sostenida de c-LDL del 52,1%, y el 87,6% de los pacientes alcanzó un c-LDL < 55 mg/dl en una o más visitas⁵⁵. Además, el perfil de seguridad de inclisiran fue similar a placebo y homogéneo en todos los subgrupos evaluados. La única reacción adversa asociada a inclisiran fue la reacción en el lugar de inyección⁵². Todas estas reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada, transitorias y resueltas sin secuelas⁵⁵.

Estudio prospectivo de Cherepianskii M.S. y colaboradores

El estudio de práctica clínica real de Cherepianskii et al.⁵⁶ incluyó a 12 pacientes con ictus isquémico agudo, que fueron tratados con la primera dosis de inclisiran en combinación con estatinas dentro de los primeros 3 días tras el ictus. A los 15 días de iniciar el tratamiento ya observaron una reducción de los niveles de c-LDL del 71,1%, y el 66,7% de los pacientes habían alcanzado el objetivo propuesto de c-LDL de <55 mg/dl. Los investigadores no reportaron episodios adversos asociados al tratamiento⁵⁶.

Estudio ambispectivo CHOLINET

El estudio CHOLINET⁵⁷ fue un análisis multicéntrico realizado en 31 centros de Italia, en el que se incluyeron 659 pacientes con riesgo vascular muy alto y niveles de c-LDL ≥ 70 mg/dl con tratamiento de estatinas $\pm$ ezetimiba, que empezaron tratamiento con inclisiran bajo práctica clínica habitual. En esta cohorte de ámbito más amplio se observó una reducción sostenida del c-LDL del 51% a los 3 meses y del 56% a los 9 meses. Dicha reducción de c-LDL fue más marcada en los pacientes que recibían estatinas $\pm$ ezetimiba frente a los que no (58% vs 42% a los 3 meses, y 61% vs 47% a los 9 meses, $p < 0,0001$). De los pacientes tratados con estatinas de base, el 71% alcanzó el objetivo de c-LDL < 55 mg/dl a los 3 meses, y el 83%, a los 9 meses⁵⁷.

La evidencia disponible de estos estudios posiciona a inclisiran como una opción prometedora para optimizar la prevención secundaria mediante el control de la dislipemia, reduciendo la probabilidad de recurrencia de eventos vasculares.

Posicionamiento de los fármacos hipolipemiantes

De acuerdo con los consensos nacionales multisociedad sobre el manejo de terapias hipolipemiantes en la práctica clínica²⁶ y sobre planificación terapéutica³³, junto con la última actualización de 2025 de las guías clínicas europeas ESC/EAS¹⁹, se debe abandonar la estrategia escalonada tradicional en favor de un enfoque individualizado, abogando por una planificación terapéutica y una intervención intensiva desde el inicio para alcanzar los objetivos de reducción del c-LDL, independientemente del nivel asistencial en el que se encuentre. Este enfoque, denominado *Fire to Target*, es fundamental en pacientes de riesgo vascular muy alto y extremo y con c-LDL basal elevado. No es esperable que con un c-LDL > 160 mg/dl estos pacientes consigan el objetivo terapéutico de < 55 mg/dl únicamente con terapia oral, por lo que es necesario el inicio de inclisiran o iPCSK9. Igualmente, se recomienda añadir terapia dirigida a PCSK9 (inclisiran o iPCSK9) en pacientes con tratamiento previo de estatinas de alta intensidad (EAI) $\pm$ ezetimiba, o con intolerancia/contraindicación a estatinas, y un c-LDL basal ≥ 100 mg/dl. En la [figura 2](#) se presentan las recomendaciones de tratamiento hipolipemiante tras un ictus/AIT.

Manejo del paciente con ictus/AIT

Seguimiento intrahospitalario y transición al alta

El ingreso hospitalario permite hacer el diagnóstico etiológico del ictus/AIT y establecer los objetivos terapéuticos de los diferentes factores de riesgo vascular, así como una estrategia terapéutica y de seguimiento del paciente que garantice la continuidad asistencial del paciente tras el alta. Durante esta fase hospitalaria, la optimización del tratamiento hipolipemiante es esencial para reducir el riesgo de recurrencia y mejorar los resultados a largo plazo^{58,59}. Se debe incluir una revisión neurológica enfocada a determinar el estado neurológico y el pronóstico funcional. Además, se debe realizar un control riguroso de factores de riesgo vascular, como niveles de c-LDL, presión arterial, niveles de glucemia, obesidad y fibrilación auricular, junto con una planificación de la terapia antitrombótica según la etiología del ictus/AIT.

Para optimizar el tratamiento hipolipemiante, se proponen estrategias terapéuticas basadas en los niveles de c-LDL, que se presentan en la [figura 3](#). Previamente al alta hospitalaria, se recomienda realizar analíticas para evaluar el perfil lipídico, incluyendo c-LDL, c-HDL, triglicéridos y lipoproteína (a).

Seguimiento extrahospitalario y continuidad asistencial

El seguimiento ambulatorio tras el alta hospitalaria debe utilizar un enfoque multidisciplinar. Se propone que la atención primaria monitorice la adherencia al tratamiento y la evolución clínica dentro de los primeros 7-14 días. Posteriormente, se debe llevar a cabo la revisión post-alta en consultas especializadas en neurología vascular (presenciales o virtuales) entre las 4-6 semanas. Durante esta consulta, hay que evaluar el perfil lipídico y la función hepática, además de confirmar una reducción $\geq 50\%$ del c-LDL y que se hayan alcanzado los niveles objetivo de c-LDL. En caso de no alcanzar el objetivo terapéutico, habría que remitirse a las recomendaciones presentadas en la [figura 1](#) para intensificar el tratamiento hipolipemiante.

La monitorización del c-LDL se debe realizar de manera escalonada: una primera revisión a las 4-6 semanas, seguida de controles a los 3 meses y, después, cada 6-12 meses dependiendo del control lipídico. En caso de que no fuese posible realizar un seguimiento presencial óptimo del paciente, se recomienda llevar a cabo teleconsultas para asegurar el seguimiento del paciente. En la [figura 3](#) se presenta el esquema de monitorización del paciente con ictus/AIT tras el alta hospitalaria.

El seguimiento del paciente con ictus/AIT se debe llevar a cabo en consulta de Neurología vascular o por neurólogos especialistas en el manejo de pacientes con enfermedad vascular (o ictus). Cuando no se disponga de estas opciones, lo ideal es intentar crear una consulta especializada para este tipo de paciente o, en su defecto, derivarlo a una consulta

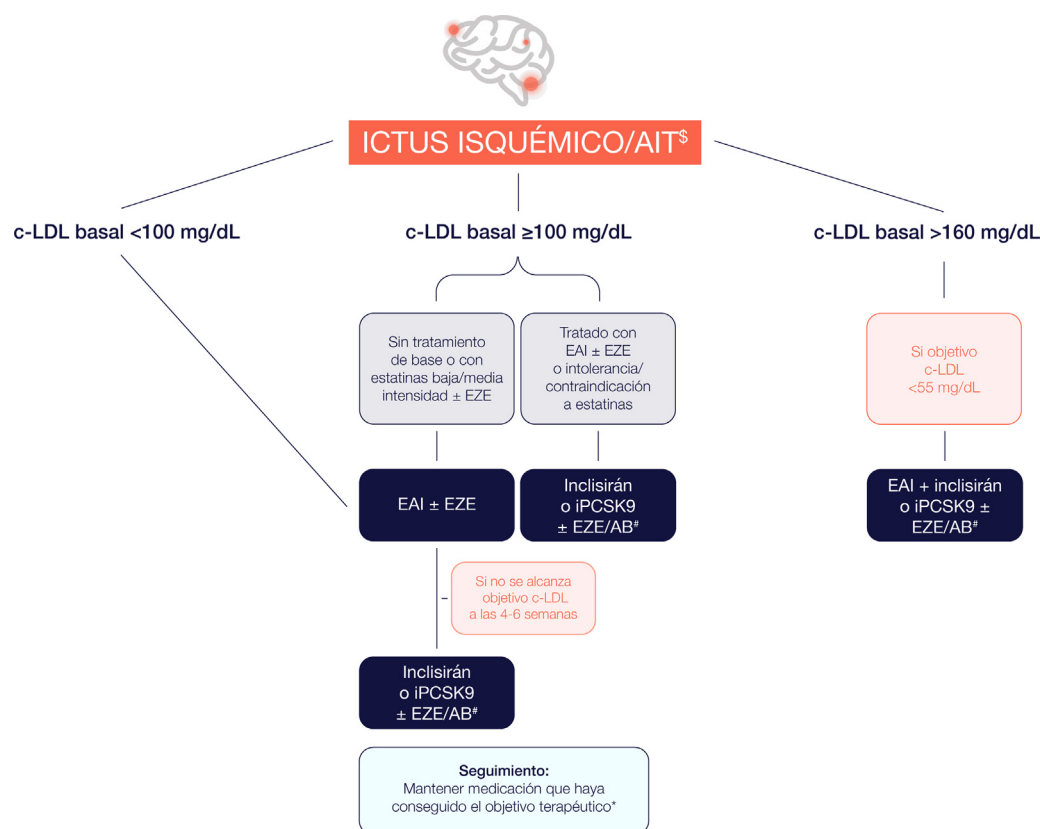


Figura 2 Recomendaciones de tratamiento hipolipemiente tras un ictus/AIT.

[§]Implementar intensificación precoz en paciente de riesgo extremo (2 o más EV agudos, un EV agudo e HF, estenosis carotídea o intracraneal con alteraciones hemodinámicas significativas (estenosis > 50%) o en progresión, y un EV agudo y al menos 2 de las siguientes condiciones: SCA en paciente joven (varón/mujer < 55/65 años), revascularización coronaria previa, DM, ERC moderada-grave, enfermedad polivascular o niveles de Lp(a) > 50 mg/dl)²⁶.

[#]Las condiciones de financiación de los fármacos no estatínicos pueden variar según la región.

*Debido a la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica, se deben monitorizar los niveles de c-LDL a las 4-6 semanas. AB: ácido bempedoico; AIT: ataque isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EAI: estatinas de alta intensidad; ERC: enfermedad renal crónica; EV: evento vascular; EZE: ezetimiba; HF: hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; Lp(a): lipoproteína (a); SCA: síndrome coronario agudo.

de riesgo vascular y remitir a otras especialidades vasculares cuando sea preciso. Aun así, la continuidad asistencial es esencial, y para asegurarla a nivel de atención primaria, mejorando la prevención y evitando recurrencias vasculares, es clave un informe de alta completo con el diagnóstico etiológico, el nivel de riesgo vascular, los objetivos terapéuticos, el tratamiento y el seguimiento del paciente. La figura de la enfermera de práctica avanzada (EPA) desempeña un rol central para la coordinación del seguimiento y las intervenciones que recibe el paciente de los distintos profesionales de ambos niveles asistenciales (fig. 4).

Adherencia a la terapia hipolipemiente

Un aspecto crucial del seguimiento y manejo del paciente con enfermedad vascular es la adherencia al tratamiento. Está demostrado que un porcentaje significativo de pacientes en prevención secundaria no alcanza los objetivos terapéuticos de c-LDL, a pesar de la evidencia que respalda la reducción intensiva de sus niveles para prevenir episodios vasculares⁶¹. La reciente actualización del estudio

REALITY muestra que la prescripción de tratamientos hipolipemiantes presenta una reducción constante desde el inicio, sugiriendo una pérdida de persistencia en el tratamiento⁴². Esta falta de adherencia se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia de eventos vasculares y mortalidad. A pesar de la existencia de terapias hipolipemiantes eficaces, la inercia terapéutica y la baja persistencia en el tratamiento dificultan el control lipídico en estos pacientes⁶².

Para mejorar la adherencia y garantizar que los pacientes alcancen sus objetivos terapéuticos, se recomienda implementar estrategias más eficaces, como el uso de fármacos de administración menos frecuente^{53,62} y la optimización del seguimiento clínico^{53,63}. En este sentido, se ha señalado que la introducción de terapias de larga duración contribuye a reducir la carga anual de medicación y podrían favorecer una mejor adherencia y mejorar los resultados clínicos⁶². Esto beneficiaría a pacientes con escasa movilidad, dependientes o con dificultad geográfica. Además, la administración supervisada por un profesional sanitario facilita el seguimiento del tratamiento y permite proporcionar educación continua a los pacientes y sus familiares/cuidadores sobre



Figura 3 Esquema del seguimiento intra y extrahospitalario del paciente con ictus/AIT.

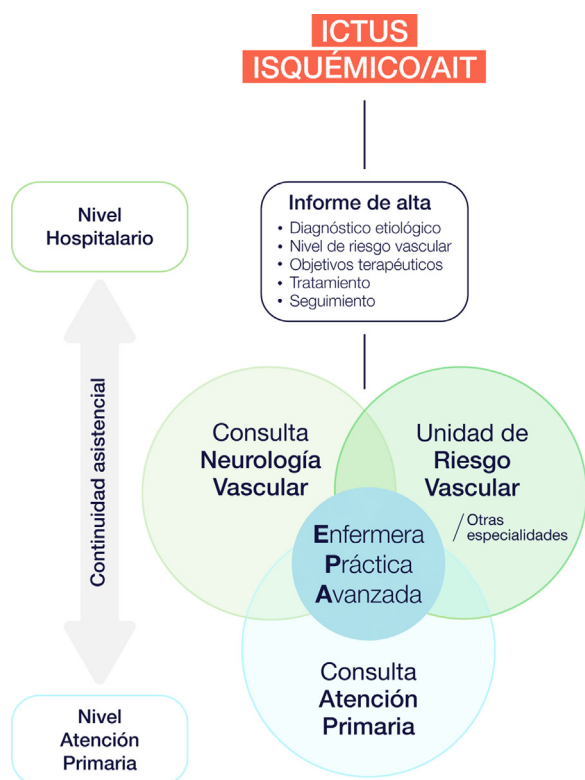
AIT: ataque isquémico transitorio; EAI: estatinas de alta intensidad; EPA: enfermera de práctica avanzada; FRV: factores de riesgo vascular; iPCSK9: inhibidores de PCSK9; Lp(a): lipoproteína (a); PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

la importancia del mismo. Durante la administración del fármaco, el profesional sanitario puede concienciar al paciente sobre los beneficios del tratamiento, resolver dudas y abordar posibles barreras que dificulten la adherencia. Este refuerzo educativo en el momento de la administración ha demostrado ser una estrategia efectiva para mejorar la persistencia y la adherencia terapéutica de forma sostenida en pacientes con enfermedad vascular.⁵² También se recomienda utilizar *check-lists* específicos enfocados en el control lipídico y la educación sanitaria en cada visita para asegurar el cumplimiento terapéutico y la seguridad del paciente, como la propuesta que se presenta en el [material suplementario](#). Además, el enfoque estratificado basado en riesgos individuales y respuesta terapéutica permite mejo-

rar la prevención secundaria en pacientes que han sufrido ictus/AIT, optimizando el control de los factores de riesgo y reduciendo la probabilidad de eventos vasculares recurrentes.

Implementación de inclisiran en el circuito de manejo del paciente con ictus/AIT

En un circuito asistencial óptimo para el manejo de la dislipemia se debería incluir un registro estructurado que contemple el inicio del tratamiento con inclisiran, asegurando su correcta administración y seguimiento. Asimismo, el circuito debería integrar un programa de refuerzo de hábitos de vida saludable, promoviendo cambios sostenibles a



Enfermera de Práctica Avanzada (EPA):
Teleconsulta/Sistema de alertas

Figura 4 Continuidad asistencial en la prevención vascular tras el ictus isquémico/AIT. Diagrama de flujo de seguimiento del paciente.

AIT: ataque isquémico transitorio; EPA: enfermera de práctica avanzada.

largo plazo en la alimentación y la actividad física. Finalmente, la administración semestral supervisada del fármaco representa una oportunidad para reforzar la adherencia a la terapia basal, maximizando los beneficios del tratamiento y optimizando el control lipídico (fig. 5).

Seguridad del paciente con ictus/AIT al disminuir el objetivo de c-LDL

La seguridad al reducir intensivamente el c-LDL en pacientes con ictus isquémico ha sido evaluada en múltiples estudios y no se han obtenido evidencias que contraindiquen el objetivo terapéutico de c-LDL <55 mg/dl. En el subanálisis de los ensayos ORION-9, 10, y 11 en pacientes con enfermedad cerebrovascular⁵⁰, cuyo 90% de la población tratada había tenido un ictus isquémico previo, no se reportó ningún evento adverso relacionado con inclisiran, salvo reacciones en el lugar de inyección, reportadas solo en un 3,6%. Además, no se reportó ningún caso de ictus hemorrágico. De la misma manera, en el estudio FOURIER³⁷ no se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre placebo y evolocumab (19,5% de pacientes con ictus no hemorrágico). En cambio, la reducción de c-LDL se relacionó con la reducción del 21% del riesgo para el conjunto de ictus, y tampoco se observó un aumento significativo de los ictus hemorrágicos³⁷. Por otro lado, la preocupación sobre una posible afectación cognitiva asociada a niveles extremadamente bajos de c-LDL ha sido ampliamente descartada. El estudio EBBINGHAUS⁶⁴, un subanálisis del ensayo clínico FOURIER que incluyó a más de 1.900 pacientes con enfermedad vascular (media de edad 63 años), evaluó de forma rigurosa la función cognitiva mediante test neuropsicológicos estandarizados. Se demostró que la reducción intensiva del c-LDL, incluso hasta niveles inferiores a 25 mg/dl, no se asocia con deterioro de la memoria ni de otras funciones cognitivas⁶⁴. Estos resultados

	1ª Consulta día 0	Consulta a los 3 meses (+3)	Consulta a los 6 meses (+9)	Consulta a los 6 meses (+15) y sucesivas
	Neurología Vascular*			Consulta Hospital/ Atención Primaria
	Solicitud analítica previa a la próxima visita			
	Informe médico Prescripción Analítica basal	Consecución objetivos c-LDL Control FRV Adherencia	Seguimiento Control FRV Adherencia Educación	Control FRV Adherencia Educación
	Dispensación inclisiran (Farmacia Hospitalaria)			
	Administración inclisiran (Profesional sanitario)			
	Citación (alerta en historia clínica, SMS recordatorio)			

Figura 5 Propuesta de seguimiento del paciente tratado con inclisiran.

*En su defecto, el seguimiento se debe realizar en una consulta de riesgo vascular y remitir a otras especialidades vasculares cuando sea preciso.

FRV: factores de riesgo vascular.



Figura 6 Recomendaciones para el neurólogo de qué hacer y qué no hacer tras el ictus o ataque isquémico transitorio.

se confirmaron posteriormente con el estudio de extensión EBBINGHAUS-OLE⁶⁵, en el que un total de 473 pacientes tuvieron un seguimiento medio de 5,1 años y máximo de 7,2 años. En consecuencia, no hay evidencia de que alcanzar niveles muy bajos de c-LDL tenga impacto negativo sobre la función cerebral.

En el caso de pacientes con ictus hemorrágico previo, el riesgo de sufrir nuevos episodios vasculares al reducir intensivamente los niveles de c-LDL no se ha evaluado tan exhaustivamente como en los pacientes con ictus isquémico previo. Solo un ensayo clínico evaluó el riesgo de sufrir ictus hemorrágicos en pacientes con historial previo de ictus hemorrágico, mostrando un incremento no significativo del riesgo al ser tratados con estatinas a dosis altas^{66,67}. No obstante, en pacientes con antecedentes de sangrado cerebral de etiología no hipertensiva o pacientes de edad avanzada (> 75 años) sería recomendable determinar el objetivo de c-LDL de forma individualizada en función de los factores de riesgo vascular listados en la [figura 1](#).

Consideraciones clave para el neurólogo en el seguimiento del paciente con ictus/AIT

La prevención vascular es un pilar esencial para evitar las recurrencias, y los neurólogos que atienden ictus/AIT deben estar formados y concienciados de ello. Tienen la obligación de proporcionar a sus pacientes no solo el tratamiento en fase aguda más adecuado, sino también el tratamiento de prevención vascular adecuado al alta hospitalaria para el control de todos los factores de riesgo vascular.

Aumentar la conciencia del neurólogo sobre los niveles de c-LDL es fundamental para mejorar la prevención secundaria en pacientes con ictus isquémico. Dado el impacto demostrado de la reducción intensiva del c-LDL en la disminución del riesgo de recurrencia, es esencial que el neurólogo reconozca el control lipídico como un pilar clave en el seguimiento de estos pacientes²⁶. La sensibilización en este ámbito permite que el especialista valore la necesidad de monitorizar sistemáticamente el c-LDL, identifique a los pacientes que requieren intensificación terapéutica y priorice la consecución de los objetivos lipídicos recomendados en las guías. Por tanto, incluir el manejo de la dislipemia en la práctica clínica neurológica es un paso clave para optimizar el pronóstico vascular a largo plazo. Para ello, es preciso que el tratamiento de prevención se planifique a largo plazo, por lo que estos pacientes deberán ser remitidos a la consulta de Neurología vascular o, en su defecto, a la consulta de Riesgo Vascular, y a las especialidades vasculares precisas. La continuidad asistencial en atención primaria es fundamental para evitar que el paciente quede desatendido o sin seguimiento.

En la [figura 6](#) se presentan las recomendaciones para el neurólogo sobre qué hacer y qué no hacer en el manejo del paciente tras el ictus/AIT.

Conclusiones

El ictus representa un problema prioritario de salud pública en España por su alta incidencia, mortalidad y discapacidad asociadas, donde controlar la dislipemia, como principal factor causal de la aterosclerosis, puede prevenir la recurrencia de ictus/AIT. La evidencia actual recomienda de forma gene-

ral niveles de c-LDL < 55 mg/dl como objetivo terapéutico en pacientes con ictus/AIT, aunque el control de la dislipemia sigue siendo insuficiente en la práctica clínica, debido a factores como la falta de adherencia al tratamiento y la inercia terapéutica. En este contexto, inclisiran, un ARN de interferencia pequeño dirigido contra PCSK9, permite una disminución sostenida del c-LDL de hasta el 55% con una administración semestral (después de la dosis inicial y a los 3 meses) y buena tolerabilidad, lo que facilita una mejor adherencia terapéutica.

Para garantizar el manejo integral del c-LDL en el paciente con ictus/AIT, se propone implementar estrategias terapéuticas intensivas, enfoques individualizados y una continuidad asistencial sólida para optimizar la prevención secundaria. Inclisiran surge como una nueva terapia clave para mejorar el control lipídico y la adherencia en estos pacientes, alineándose con las recomendaciones nacionales e internacionales para la consecución de los objetivos terapéuticos y reducir la carga de la enfermedad vascular. Integrar de forma óptima esta nueva herramienta terapéutica podría ayudar significativamente a mejorar el pronóstico del paciente afectado por ictus/AIT.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Novartis Farmacéutica S.A. para llevar a cabo las reuniones de expertos y la preparación de este manuscrito. Las opiniones, interpretaciones y conclusiones expresadas en este artículo corresponden exclusivamente a sus autores.

Contribución de los autores

Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales en la adquisición, análisis e interpretación de los datos, en la preparación del borrador del artículo y la revisión crítica del contenido intelectual, y en la aprobación definitiva de la versión que se presenta a esta revista.

Conflicto de intereses

M. Freijo-Guerrero ha recibido honorarios de Daichii-Sankyo y Novartis.

P. Cardona ha recibido honorarios por contribución en la elaboración de materiales y formación de Amgen y Novartis.

M. Castellanos ha recibido honorarios por consultoría científica de Amgen y Novartis, y por ponente de Daichii-Sankyo.

R. de Torres-Chacón ha recibido honorarios por asesoría científica de Amgen y Novartis.

A. Gil-Núñez ha recibido honorarios por asesoría científica de Amgen y Novartis.

M. Guillán ha recibido honorarios por consultoría científica y testimonio de experto de Amgen y Novartis.

P. Martínez-Sánchez ha recibido honorarios por trabajos de consultoría científica de Novartis.

E.J. Palacio-Portilla ha recibido honorarios por asesoría científica o conferencias de Amgen, Esteve, MSD, Novartis y Rovi.

F. Purroy ha recibido honorarios por trabajos de consultoría científica de Novartis.

T. Segura ha recibido honorarios por trabajos de consultoría científica de Amgen, Boehringer Ingelheim, Laboratorios Ferrer y Novartis.

J. Masjuan Vallejo ha recibido honorarios por trabajos de asesoría de Amgen y Novartis.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido por Javier Rodríguez Cobos de Evidenze Health España S.L.U. por la asistencia editorial y de redacción médica para la elaboración de este documento.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2026.502076>.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2024. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/ictus/docs/Estrategia.en.Ictus.del.SNS.Actualizacion.2024.accesible.pdf>.
2. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, et al., GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379:2429–37, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte más frecuente — Resultados definitivos 2024, 2025 [consultado Feb 2026]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica.C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175>.
4. Simal-Hernández P, Guiu-Guía JM, Hernández-Meléndez T, et al. Logros y retos en la atención del ictus en España: desde la Estrategia del Sistema Nacional de Salud al Plan de Acción Europeo 2018-2030. *Rev Esp Salud Pública*. 2021;95.
5. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Ageing 2017 (ST/ESA/SER.A/408), 2025. Disponible en: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/May/un.2017_worldpopulationageing_report.pdf.
6. Sociedad Española de Neurología (SEN). Impacto socio-sanitario de las enfermedades neurológicas en España, 2025 [consultado Mar 2025]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/2024/Informe_sociosanitario.2024.pdf.
7. Sociedad Española de Neurología (SEN). Atlas del ictus en España 2019, 2019 [consultado Mar 2025]. Disponible en: https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas.del.Ictus.de_Espana_version_web.pdf.

8. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12, 2012 [consultado Mar 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>.
9. Ribera A, Vela E, García-Altés A, et al. Evolución del gasto en servicios sanitarios antes y después del ictus isquémico: análisis de base poblacional. *Neurología*. 2022;37:21–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2018.11.002>.
10. Lucas-Noll J, Lleixà-Fortuño M, Queralt-Tomas L, et al. Organización y costes de la atención extrahospitalaria del ictus. Revisión sistemática de la literatura. *Aten Primaria*. 2023;55:102578, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102578>.
11. Alvarez-Sabin J, Quintana M, Masjuan J, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ*. 2017;18:449–58.
12. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–75, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2).
13. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373–84, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>, 2016/11/16.
14. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, et al. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>.
15. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
16. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:823–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2258>.
17. Wang N, Fulcher J, Abeyasuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:36–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).
18. Palacio-Portilla EJ, Roquer J, Amaro S, et al. Dislipidemias y prevención del ictus: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2022;37:61–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.027>.
19. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2025;46:4359–78, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
20. Shin J, Chung JW, Jang HS, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: a meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:905–16, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319830503>.
21. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007;38:3198–204, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493106>.
22. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9–19, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>.
23. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Benefit of targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) cholesterol <70 mg/dL during 5 years after ischemic stroke. *Stroke*. 2020;51:1231–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028718>.
24. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136:2440–50, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095>.
25. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51:1546–54, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027759>.
26. Vivas D, Escobar C, Cordero A, et al. Uso de nuevas terapias hipolipemiantes en la práctica clínica. Consenso SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N. REC: CardioClinics. 2024;59:310–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2024.06.002>.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
28. Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. *Stroke*. 2011;42:1489–94, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.602615>.
29. Rucker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, et al. Twenty-year time trends in long-term case-fatality and recurrence rates after ischemic stroke stratified by etiology. *Stroke*. 2020;51:2778–85, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029972>.
30. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40:1405–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534107>.
31. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, 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. *Circulation*. 2019;139:e1082–143, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
32. Escobar Cervantes C, Perez de Isla L. Imaging techniques in atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(Suppl 1):18–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.002>.
33. Fernández-Olmo R, Cordero A, Oterino A, et al. Planificación del tratamiento hipolipemiente en la enfermedad vascular aterosclerótica. Consenso SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N. *Clin Investig Arterioscler*. 2025;37:500799, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2025.500799>.
34. Nohara R, Daida H, Hata M, et al. Effect of long-term intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness – Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) extension study. *Circ J*. 2013;77:1526–33, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-12-1149>.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–59, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061894>.
36. Hackam DG, Hegele RA. Lipid-modifying therapies and stroke prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22:375–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-022-01197-4>.

37. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
38. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
39. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140:2054–62, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826>.
40. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279–89, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
41. Vallejo-Vaz AJ, Bray S, Villa G, et al. Implications of ACC/AHA versus ESC/EAS LDL-C recommendations for residual risk reduction in ASCVD: a simulation study from DA VINCI. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023;37:941–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-022-07343-x>.
42. Campuzano R, Mostaza JM, Barrios V, et al. Assessing LDL-C levels and lipid-modifying therapies in a real-world cohort of patients with atherosclerotic cardiovascular disease: the REALITY study. *J Clin Med*. 2025;14:2340, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14072340>.
43. Campuzano R, Barrios V, Mostaza JM, et al. Preliminary results from REALITY: a nation-wide study of a database with 1.8 million real-life patients to study atherosclerotic cardiovascular disease and familial hypercholesterolemia in Spain. *Eur Heart J*. 2022;43:ehac544.2672, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2672>.
44. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics — a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med*. 2017;376:4–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1614154>.
45. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017;376:41–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609243>.
46. Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics. *Nucleic Acid Ther*. 2018;28:109–18, <http://dx.doi.org/10.1089/nat.2018.0736>.
47. German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs*. 2020;34:1–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6>.
48. Lam JKW, Chow MYT, Zhang Y, et al. siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2015;4:e252, <http://dx.doi.org/10.1038/mtna.2015.23>.
49. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res*. 2018;122:1420–38, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311227>.
50. Koenig W, Ray KK, Landmesser U, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. *Am J Prev Cardiol*. 2023;14:100503, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100503>.
51. Burnett H, Cichewicz A, Natani H, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: an updated network meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2025;86:251–8, <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000001712>.
52. AEMPS. Ficha técnica Leqvio 284mg - Solución inyectable en jeringa precargada, 2025. [consultado Mar 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201494001/FT_1201494001.html.
53. Brandts J, Ray KK. Low density lipoprotein cholesterol-lowering strategies and population health: time to move to a cumulative exposure model. *Circulation*. 2020;141:873–6, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406>.
54. Di Giacomo-Barbagallo F, Andreychuk N, Scicali R, et al. Inclisiran, reasons for a novel agent in a crowded therapeutic field. *Curr Atheroscler Rep*. 2025;27:25, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-024-01271-x>.
55. Wright RS, Ray KK, Landmesser U, et al. Effects of inclisiran in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 randomized trials. *Mayo Clin Proc*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.03.025>.
56. Cherepiankii MS, Ponomareva GM, Skiba IB, et al. [Inclisiran in patients with acute ischemic stroke: first data]. *Kardiologiia*. 2023;63:39–46, <http://dx.doi.org/10.18087/cardio.2023.10.n2560>.
57. Gargiulo P, Marzano F, Crisci M, et al. Real-world efficacy and safety of inclisiran: a single-country, multicenter, observational study (CHOLINET Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2025;85:536–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.106>.
58. Naylor AR. Occam's razor: intervene early to prevent more strokes! *J Vasc Surg*. 2008;48:1053–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.044>.
59. Koskinas KC, Siontis GCM, Picoletto R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172–80, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>.
60. Societat Catalana de Cardiologia. Optimització de la prevenció secundària de la Síndrome Coronària Aguda. Versió 2024. 2025 [consultado Mar 2025]. Disponible en: <https://catcardio.cat/uploads/publicacions/pdf/201d838252ae892937f2718eb98c4139.pdf>.
61. Sigal AR, Antonioli M, López Santi P, et al. Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol*. 2021;89:390–401.
62. Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiente oral: documento de posición de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1083–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2016.05.013>.
63. Masana L, Plana N, Andreychuk N, et al. Lipid lowering combination therapy: from prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res*. 2023;190:106738, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106738>.
64. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>.
65. Zimerman A, O'Donoghue Michelle L, Ran X, et al. Long-term cognitive safety of achieving very low LDL cholesterol with evolocumab. *NEJM Evid*. 2025;4:EVIDoa2400112, <http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2400112>.
66. Sanz-Cuesta BE, Saver JL. Lipid-lowering therapy and hemorrhagic stroke risk: comparative meta-analysis of statins and PCSK9 inhibitors. *Stroke*. 2021;52:3142–50, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034576>.
67. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2009;72:1448, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000346751.39886.01>, respuesta del autor: 1448-1449.