



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**“REDUCCIÓN DEL GROSOR DE LA GRASA EPICÁRDICA Y NIVELES DE
COLESTEROL LDL EN PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDOR DE PCSK9”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DR. RONALD EDGARDO RIVAS GÁLVEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACION	9
HIPOTESIS	10
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
POBLACION DE ESTUDIO	11
CRITERIOS DE INCLUSION	11
CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACION	11
MATERIAL Y METODOS	12
ANALISIS ESTADISTICO	12
RESULTADOS	14
DISCUSION	16
CONCLUSION	17
BIBLIOGRAFIA	18

ABREVIATURAS

CMN: Centro Médico Nacional

cLDL: Colesterol de baja densidad

cHDL: Colesterol de alta densidad

DM: Diabetes Mellitus

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

HMGCOA: Hidroximetil glutaril coenzimo A reductasa

HF: Hipercolesterolemia familiar

HAS: Hipertensión arterial sistémica

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

IPCSK9: Inhibidores de enzima proproteína convertasa de subtilisina kexina 9

RLDL: Receptores de LDL

TG: Triglicéridos

RESUMEN

Introducción: La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en el mundo, así como también es conocida la íntima relación que tiene el riesgo cardiovascular con nivel elevado de colesterol de baja densidad (LDL). Las estatinas son el tratamiento farmacológico de elección para reducir las concentraciones circulantes de LDL, sin embargo, el desarrollo y la utilización de nuevos fármacos, entre ellos los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), surgen como nuevas opciones de tratamiento.

Objetivo: Establecer la reducción del grosor grasa epicárdica y niveles de LDL durante tratamiento con inhibidores de PCSK9 en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. **Métodos:** Es un estudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes en tratamiento con inhibidores de PCSK9, en dos grupos de tratamiento (Evolocumab y Alirocumab), de los cuales cumplieron 1 o mas de los siguientes indicaciones: Hipercolesterolemia familiar (HF), intolerancia a estatinas y aquellos con niveles de colesterol LDL arriba de las metas establecidas a pesar de tratamiento con estatinas a dosis de alta intensidad. Se determinara la reduccion de grasa epicardica a las 12 semanas posterior a inicio de tratamiento. Por el momento se evaluaron las características demograficas, reduccion de colesterol LDL a las 12 semanas de tratamiento. **Resultados:** Se incluyó 39 pacientes que se sometieron a tratamiento con IPCSK9. Veintitrés de ellos (59%) recibió evolocumab y 16 (41%) recibió Alirocumab. LLa mediana de edad con Evolocumab fue de 59 (48-63) y Alirocumab 62.5 (47-69). El principal factor de riesgo en ambos grupos fue la hipertensión arterial sistémica en 19 (82.6%) en el grupo de Evolocumab y Alirocumab 9 (56%). Los pacientes del grupo evolocumab tenían una mayor mediana de grasa epicárdica 6.2 (5.5-8.5) y 5.5 (5.2-7.0) de Alirocumab. El grupo que recibió Evolocumab a los 12 semanas posterior a inicio de tratamiento se observó una mayor reducción en la media de los niveles de LDL de 79.31 mg/dl vs 62.6 mg/dL. **Conclusiones:** Los anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9 son medicamentos efectivos para lograr reducciones de niveles de colesterol LDL y además una importante disminución en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis y sus manifestaciones principales son la primera causa global de muerte y también la primera causa de morbilidad. Para su control se requiere de medicamentos de efectividad y seguridad probada, cambios terapéuticos en estilo de vida y campañas nacionales e internacionales para el logro de metas y control de los factores de riesgo¹.

Para el tratamiento de las hipercolesterolemias se agregó en la última década una nueva intervención, una familia de medicamentos particularmente efectivos en la reducción de los niveles de colesterol de baja densidad (cLDL), que son también seguros y que tienen un esquema práctico de aplicación, que consiste en una inyección subcutánea quincenal o mensual. Se trata de un biológico formado por anticuerpos monoclonales específicos contra la proproteína convertasa de subtilisina kexina 9 (PCSK9), una proteína cuya función es inactivar los receptores para LDL en los hepatocitos, con resultado de un biológico que logra reducciones significativas en el colesterol LDL y también en eventos cardiovasculares.²

Los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), son una fiel muestra del desarrollo acelerado de nuevas terapias creadas a partir de los descubrimientos de la genética.³

Goldstein y Brown cambiaron la historia de la enfermedad cardiovascular al anunciar su descubrimiento del receptor para LDL, que significó un enorme avance en la comprensión de la biología celular, porque se demostró el mecanismo de endocitosis mediada por un receptor y se estableció que los receptores podían ser reciclados después de cumplir su función, y finalmente, que la expresión y sobrevida de los receptores estaba regulada por retroalimentación.²

El colesterol, sintetizado principalmente en el hígado, está presente en las células animales y es una fuente importante de energía. Es vital para la producción de algunas hormonas fundamentales para el desarrollo y para la expresión de características sexuales, está involucrado para el balance de sodio y agua

(hormonas mineralocorticoides), la respuesta inflamatoria, la inmunidad, la formación de algunas vitaminas y la estructura de las membranas celulares.¹

En la regulación de la síntesis y utilización del colesterol los receptores desempeñan un papel crucial, puesto que captan el colesterol transportado en las LDL, que ingresa a la célula por un mecanismo de endocitosis. La unión al receptor necesita un receptor funcional, una proteína adaptadora del receptor de LDL (LDLRAP1) y la apoproteína B100 de la LDL. Una vez unida al receptor, la LDL es internalizada.

Los receptores también están regulados por la hormona tiroidea y pueden estar sobrerregulados en el hipertiroidismo, lo que se acompaña de valores bajos de lípidos, o subregulados en el hipotiroidismo, fenómeno que explica la hipercolesterolemia secundaria que lo acompaña.¹

La actividad aumentada de PCSK9 trae como consecuencia la disminución en el número de receptores para LDL, además de aumento de niveles extracelulares de colesterol, lo cual, a su vez, se acompaña de incremento en la expresión de reductasa de HMG-CoA por la menor disponibilidad intracelular. Estos dos mecanismos, captación disminuida y producción aumentada, son los responsables de la hipercolesterolemia en los casos en los que hay menor cantidad o función de receptores para LDL.¹

La grasa epicárdica es una capa de tejido adiposo que rodea al corazón y a los vasos coronarios, está limitada por el pericardio y comparte su irrigación⁵. Se extiende predominantemente a la altura de los surcos atrioventricular e interventricular y en menor proporción hacia la pared libre del ventrículo derecho y el ápex. Presenta una correlación anatómica cercana al nacimiento del tronco coronario izquierdo.

La aterosclerosis es un proceso complejo que implica diferentes tipos de células (como las células endoteliales, células musculares lisas vasculares, macrófagos y linfocitos) y numerosas familias de citocinas y factores de crecimiento.¹³

Las citocinas aumentan la producción de radicales libres y enzimas en células endoteliales y en macrófagos. Ambas contribuyen a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

ANTECEDENTES

En 2003, Abifadel, Boileau y Seidah, determinaron que mutaciones en el gen de la PCSK9 se relacionaban con casos de hipercolesterolemia familiar (HF) autosómica dominante y se logró determinar con precisión y se realizaron múltiples pruebas para determinar su papel en el metabolismo del colesterol.³

Para el tratamiento de la HF está bien descritos los beneficios sobre enfermedades cardiovasculares y disminución de cLDL y son en general bien toleradas. Los tres principales efectos secundarios documentados son los síntomas musculares asociados a estatinas (SMAE), el aumento en las enzimas hepáticas y el mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, por lo cual las personas han descontinuado su tratamiento. Además cuando no se logra llegar a metas establecidas incluso cuando se combina con ezetimibe como describe el estudio “SAFEHEART”, o hay intolerancia o resistencia a las estatinas es cuando están indicados los nuevos medicamentos iPCSK9.

Evolocumab y Alirocumab se unen selectivamente al PCSK9 circulante, inhibiendo así la vía de degradación del receptor de lipoproteínas de baja densidad LDL, de los hepatocitos mediada por PCSK9. El aumento de número de receptores de LDL en el tejido hepático provoca la reducción de los niveles de colesterol LDL en plasma. Las concentraciones de ambos medicamentos se alcanzaron de 3 a 7 días tras la administración de la primera dosis. Sus medianas de semivida biológica oscilan de 11 a 20 días. Las farmacocinéticas del Alirocumab después de una sola administración subcutánea de 75 mg en el abdomen, parte superior del brazo o el muslo fueron similares. La biodisponibilidad absoluta de Alirocumab después de la administración subcutánea se estima en aproximadamente el 85%. Se observó un aumento algo mayor de las concentraciones plasmáticas que las

proporcionales a la dosis, con un aumento de 2,1 a 2,7 veces. El estado de equilibrio se alcanzó después de 2 a 3 dosis con una relación de acumulación de aproximadamente 2 veces. Después de la administración IV, el volumen de distribución fue de aproximadamente 0,04 a 0,05 L/kg lo que indica que Alirocumab se distribuye principalmente en el sistema circulatorio. A bajas concentraciones, la eliminación se lleva a cabo predominantemente a través de unión a la enzima diana (PCSK9), mientras que a concentraciones más altas la eliminación de Alirocumab se produce en gran parte a través de una vía proteolítica insaturable. La mediana de la semivida aparente de Alirocumab en estado de equilibrio es de 17 a 20 días cuando el Alirocumab se administra en monoterapia a dosis subcutáneas de 75 mg cada dos semanas o de 150 mg cada dos semanas. Cuando se coadministra con una estatina, la mediana de la semivida aparente de Alirocumab es de 12 días. La edad, el peso corporal, el sexo, la raza y el aclaramiento de creatinina no influyen significativamente en la farmacocinética del Alirocumab³.

Después de la administración de una dosis subcutánea única de 140 mg o 420 mg de evolocumab adultos sanos, las concentraciones séricas máximas se obtuvieron pasados 3 a 4 días. La administración de una única dosis subcutánea de 140 mg provocó una $C_{\text{máx}}$ de 13.0 $\mu\text{g/ml}$ y una $AUC_{\text{última}}$ de 96.5 $\text{día} \cdot \mu\text{g/ml}$. Tres dosis subcutáneas de 140 mg fueron bioequivalentes a una dosis subcutánea única de 420 mg. El evolocumab tiene una semivida efectiva de entre 11 y 17 días. En pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que recibían dosis altas de estatina, la exposición sistémica a evolocumab fue ligeramente inferior que en sujetos que recibían dosis de estatina entre bajas y moderadas. El aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento se debe en parte a que las estatinas aumentaron la concentración de PCSK9, lo que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab en los lípidos. Los análisis farmacocinéticos de la población determinaron que no existían diferencias apreciables en las concentraciones séricas de evolocumab en los pacientes con hipercolesterolemia³.

Los efectos secundarios a largo plazo ya se han analizado en 2 estudios de morbimortalidad, y hay un tercero en curso. En el estudio FOURIER, con una mediana de seguimiento de 2,2 años, no se encontraron diferencias en los efectos adversos entre los 2 grupos (Evolocumab y placebo), nasofaringitis (7%), infección respiratoria de vías superiores (4.6%), dolor de espalda(3.9) dolor en articulaciones (4%), reacciones adversas en sitio de inyección (2.2%), trastornos de glicemia en ayunas, cataratas y trastornos neurocognitivos reportados en menor de 3% y que fueron en todos los casos idénticos en los 2 grupos. Se reportó aproximadamente 5% de las reacciones adversas locales leves en el sitio de inyección de los anticuerpos en los brazos que se administraba el anticuerpo. La media de edad era 63 años y el 25% eran mujeres. Se excluyó del estudio a los pacientes con diagnóstico de demencia previo y enfermedades mentales o neurológicas con relevancia clínica. En el estudio se emplearon test aprobados para la valoración de la memoria funcional, la memoria de trabajo y la capacidad de atención y de reacción, así como la capacidad cognitiva general y episodios cognitivos adversos. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias cuando se analizó al grupo de pacientes con cifras de colesterol < 25 mg/dl. En el estudio ODYSSEY LONG TERM, el único efecto secundario observado en el grupo de Alirocumab fue un aumento de las mialgias. Las alteraciones cognitivas fueron similares en los grupos de Alirocumab y de tratamiento convencional. Al momento no hay toxicidad reportada por Alirocumab o Evolocumab.

El número necesario a tratar (NNT) estimado para evitar un MACE con Alirocumab es de 29 en el subgrupo de LDL > 100 mg/dl. Además que una reducción del 15% del objetivo primario (MACE) está en el rango del beneficio de aspirina en ese contexto (post-ACS), contexto en el que ni siquiera las estatinas han demostrado reducción de mortalidad total.

Evolocumab en 2009 fue el primer medicamento en evaluarse y demostró una reducción en el cLDL del 80% y un aumento en dos veces los receptores de LDL en monos y en ratas.⁴

El efecto del evolocumab se exploró como monoterapia dentro del esquema de terapias no estatínicas en el estudio GAUSS y MENDEL con población de pacientes con intolerancia a las estatinas; se utilizó con dosis de 420 mg mensual de forma subcutánea encontrándose reducción de cLDL en 50 --- 60%; la disminución del cLDL incrementó al 65% con la adición de ezetimibe.³

El estudio a largo plazo OSLER, incluyó pacientes que habían completado los estudios fase II y III. Fueron asignados aleatoriamente a evolocumab 420 mg mensuales (OSLER-1) o 140 mg cada 2 semanas (OSLER-2). Incluyó 4.465 pacientes y se observó una reducción del 61% en el cLDL respecto a la terapia estándar.³

El estudio GLAGOV realizado con ultrasonido intravascular (IVUS), mostró resultados muy alentadores en el efecto de regresión de placa; un grupo recibió estatinas y evolocumab comparado con estatinas y placebo de evolocumab y se demostró un cambio significativo en el porcentaje del volumen del ateroma respecto a las estatinas.³

El estudio FOURIER que incluyó 27.564 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y permanecieron con LDL mayor de 70 mg/dl bajo un tratamiento hipolipemiante de alta calidad demostró que los pacientes con Evolocumab redujo los niveles de colesterol LDL a una mediana de 30 mg por decilitro (0.78 mmol por litro) y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares.³

El ensayo OPTIONS-I contempló doblar la dosis de atorvastatina sobre la base de inicio de 20 y 40 mg, la adición de ezetimibe, el cambio de atorvastatina a rosuvastatina o la adición de Alirocumab. El mejor resultado fue con la adición del iPCSK9, encontrando un descenso de 44 y 54% respectivamente, según la dosis basal de estatina.³

El estudio CHOICE II, analizó el comportamiento en 231 pacientes con diagnóstico de intolerancia a estatinas comparando Alirocumab versus placebo, encontrándose una reducción del 56% en el cLDL con el iPCSK9.³

Estudios previos han sugerido una relación entre la cantidad de grasa epicárdica y la aterogénesis vascular, particularmente a nivel coronario. Por ejemplo, mediante tomografía multicorte se ha estimado que por cada 10ml de depósito de tejido adiposo epicárdico existe un incremento de hasta 14.7% para presentar enfermedad coronaria.

Las citocinas aumentan la producción de radicales libres y enzimas en células endoteliales y en macrófagos. Ambas contribuyen a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL oxidadas son un ligando para un receptor macrofágico, que a su vez también se expresa en mayor cantidad en macrófagos activados por citocinas. Este receptor se une a las LDL oxidadas y las internaliza. La acumulación de LDL oxidadas en el interior de los macrófagos producirá la típica morfología de célula espumosa, característica en las lesiones ateroscleróticas.¹³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los inhibidores de PCSK9 ya son ampliamente conocidos y estudiados sobre su efecto de reducción de niveles de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia refractaria a tratamiento al igual que sus efectos en reducción de eventos cardiovasculares, sin embargo no hay una asociación mediante ecocardiograma con grasa epicárdica y niveles de LDL, por lo tanto se decide realizar el primer estudio tanto a nivel nacional para determinar dicha relación.

¿El grosor de la grasa epicárdica reducirá más del 10% después de recibir al menos 1 mes de tratamiento con inhibidor de PCSK9.?

JUSTIFICACION

La necesidad institucional de iniciar la nueva terapéutica con inhibidores de PCSK9 a pacientes que lo necesitan, así como también tener en cuenta los efectos benéficos mediante la disminución de grasa epicárdica y así adicionalmente evaluar su efecto sobre los niveles de LDL en base a alcanzar

metas ya establecidas, así como determinar su beneficios en relación al número de eventos cardiovasculares.

HIPÓTESIS

H1. La implementación de inhibidores de PCSK9 en pacientes con hipercolesterolemia en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE que cumplan criterios de inclusión; reducirá el grosor de la grasa epicárdica en más del 10% después de al menos 1 mes de tratamiento.

H0. La implementación de inhibidores de PCSK9 en pacientes con hipercolesterolemia en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE que cumplan criterios de inclusión; reducirá el grosor de la grasa epicárdica en más del 10% después de al menos 1 mes de tratamiento.

OBJETIVO GENERAL

- Establecer la reducción del grosor grasa epicárdica y niveles de LDL durante tratamiento con inhibidores de pcsk9 en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el grado de reducción de grasa epicárdica posterior a terapia con inhibidores de PCSK9.

Objetivos secundarios:

- Determinar el grado de reducción de cLDL plasmática durante el tratamiento con inhibidores de PCSK9.
- Determinar el número de eventos cardiovasculares adversos durante el tratamiento con inhibidores de PCSK9.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, Retrospectivo.

POBLACION DE ESTUDIO

- Pacientes en tratamiento con inhibidores de PCSK9 en CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia que presentan intolerancia a estatinas.
- Pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia y niveles de colesterol LDL fuera de metas a pesar de tratamiento dosis altas de estatinas.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Los que tengan difícil ventana ecocardiográfica para observar y medir grasa epicárdica.
- Cirugía cardiovascular reciente donde hayan manipulado grasa epicárdica.
- Enfermedad reumática.
- Cáncer.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Desarrollo de alergia al medicamento, o cualquier causa por la que no se pueda seguir administrando.
- Datos insuficientes para su análisis.
- Muerte.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información se obtuvo a través del expediente clínico SIAH, donde se revisaron los resultados tanto de exámenes de laboratorio, seguimiento clínico y estudios de gabinete realizados, solicitados y obtenidos a través de la consulta externa de la clínica de lípidos, con un seguimiento de cada 3 meses, realizada por el Dr. Rafael Trujillo, jefe de servicio de Cardiología.

El ecocardiograma transtorácico (ECOTT) con medición basal del grosor de grasa epicárdica, previo a la administración del inhibidor de PCSK9 y posteriormente su seguimiento en 6 meses, se realizó por Dra. Julieta Morales Portano en la consulta externa 608, para evitar variabilidad interobservador y se realizó con mismo equipo ecocardiográfico cuando asistió a su cita en clínica de lípidos, sin necesidad de estar en ayuno el paciente..

El ecocardiograma se realizó con equipo de ecocardiográfico Siemens Acuson SC 2000 Prime con transductor 4V1c bidimensional en dos proyecciones: eje paraesternal largo en el espacio pericárdico del borde externo del miocardio por encima de ventrículo derecho y en eje paraesternal corto a la altura de músculos papilares sobre el ventrículo derecho, en telesístole y promediando tres mediciones; se midió en milímetros.

Se seguirán reclutando pacientes durante el periodo de realización del estudio

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron como mediano con rango intercuartil y las variables categóricas como números y porcentajes. Se realizara el análisis de las diferencias entre grupos en las variables continuas con la prueba T de student o U de Mann Whitney, mientras que en las variables categóricas se utilizara la prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher. Se utilizó SPSS v24.

RESULTADOS

a. Características demográficas.

Se incluyó 39 pacientes que se sometieron a tratamiento con IPCSK9. Veintitrés de ellos (59%) recibió evolocumab y 16 (41%) recibió Alirocumab. En el grupo de evolocumab la mediana de edad fue menor 59 (48-63) vs 62.5 (47-69) años, además más de la mitad presentó factores de riesgo cardiovascular, siendo el principal hipertensión arterial en 19 (82.6%), sin embargo el grupo de Alirocumab menos de la mitad presentó factores de riesgo cardiovascular excepto por hipertensión arterial que se presentó en 9 (56%).

La principal indicación con tratamiento con IPCSK9 en el grupo de evolocumab fue la dislipidemia con LDL fuera de metas a pesar de estatina/ezetemibe en 15 (60%) (**Tabla 1**). Alrededor de la mitad de los pacientes en el grupo de evolocumab tenía antecedente de IAMST 10 (43.5%) mientras que el grupo de Alirocumab un poco más del tercio tenía antecedente de angina crónica estable 6 (38%). Los pacientes del grupo evolocumab tenían una mayor mediana de grasa epicárdica 6.2 (5.5-8.5) vs 5.5 (5.2-7.0) de Alirocumab.

En ambos grupos de tratamiento más de tres cuartos habían recibido estatinas y a dosis de alta intensidad, al igual que ezetimibe. En el grupo de Alirocumab recibió ASA + clopidogrel en 9 (56.3%).

Solo se reportó un paciente a quien se le inicio Evolocumab, presento como MACE infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

El grupo de evolocumab tenía menor mediana de colesterol total y colesterol LDL 197 (160-236) mg/dl y 142 (100-170) mg/dl vs 238 (117-443) mg/dl y 176.5 (138-217) mg/dl, respectivamente.

Tabla 1. Características demográficas.

Características	Evolocumab (n=23)	Alirocumab (n=16)
Edad, mediana (p25-p75)	59 (48-63)	62.5 (47-69)
Sexo,		
<i>Masculino, n(%)</i>	17 (74)	9 (56.2)
<i>Femenino, n(%)</i>	6 (26)	7 (43.8)
IMC, mediana (p25-p75)	28 (26-31)	25 (24-27)
Indicación		
<i>Intolerancia a estatinas, n(%)</i>	2 (8)	6 (33.3)
<i>Hipercolesterolemia familiar, n(%)</i>	8 (32)	6 (33.3)
<i>Dislipidemia con LDL fuera de metas a pesar estatina/ezetimibe, n(%)</i>	15 (60)	6 (33.3)
Factores de riesgo cardiovascular		
<i>Hipertensión arterial sistémica, n(%)</i>	19 (82.6)	9 (56)
<i>Diabetes mellitus, n(%)</i>	13 (56.5)	7 (44)
<i>Tabaquismo, n(%)</i>	13 (56.5)	4 (25)
<i>Enfermedad renal crónica, n(%)</i>	2 (8.7)	4 (25)
Cardiopatía isquémica		
<i>Sin isquemia n(%)</i>	8 (34.8)	5 (31)
<i>IAMST, n(%)</i>	10 (43.5)	4 (25)
<i>IAMNST, n(%)</i>	1 (4.3)	0
<i>Angina inestable, n(%)</i>	0	1 (6)
<i>Angina crónica estable, n(%)</i>	4 (17.4)	6 (38)
Revascularización miocárdica		
<i>ICP, n(%)</i>	12 (52.1)	8 (50)
<i>CABG, n(%)</i>	9 (39.1)	4 (25)
Ecocardiograma		
<i>FEVI (%), mediana (p25-p75)</i>	58 (49-63)	61.5 (50-68)
<i>Grasa epicárdica (mm), mediana (p25-p75)</i>	6.2 (5.5-8.5)	5.5 (5.2-7.0)
Estatinas	22 (95.7)	14 (87.5)
<i>Atorvastatina, n+/n</i>	20/22 (91)	11/14 (78.6)
<i>Rosuvastatina, n+/n</i>	1/22 (4.5)	2/14 (14.3)
<i>Pitavastatina, n+/n</i>	0	1/14 (7.1)
<i>Simvastatina, n+/n</i>	1/22 (4.5)	0
Dosis de estatina		
<i>Alta intensidad, n+/n</i>	17/22 (77.3)	11/14 (78.6)
<i>Moderada intensidad, n+/n</i>	4/22 (18.2)	3/14 (21.4)

<i>Baja intensidad, n+/n</i>	1/22 (4.5)	0
Ezetimibe, n(%)	22 (95.7)	13 (81.3)
Benzafibrato, n(%)	1 (4.3)	3 (18.8)
Tratamiento médico cardiovascular		
<i>IECA/ ARA II, n(%)</i>	20 (86.7)	12 (75)
<i>BB, n(%)</i>	18 (78.3)	12 (75)
<i>Sólo ASA, n(%)</i>	7 (30.4)	4 (25)
<i>Sólo Clopidogrel, n(%)</i>	0	0
<i>ASA + Clopidogrel, n(%)</i>	10 (43.5)	9 (56.3)
Colesterol		
<i>Colesterol total mg/dl, mediana (p25-p75)</i>	197 (160-236)	238 (117-443)
<i>Colesterol LDL mg/dl, mediana (p25-p75)</i>	142 (100-170)	176.5 (138-217)

ICP: Intervención coronaria percutánea, CABG: Cirugía de revascularización miocárdica, IAMST: Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. IAMNST: Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II, BB: Betabloqueadores, ASA: Ácido acetilsalicílico.

b. Reducción de LDL con inhibidores de PCSK9.

En el grupo con Alirocumab tuvieron una media mayor de niveles de LDL al inicio comparado al grupo de Evolocumab 217.75 mg/dL vs 143.22 mg/dL (**Gráfico 1 y 2**). Sin embargo en el grupo que recibió Evolocumab a los 12 semanas posterior a inicio de tratamiento se observó una mayor reducción en la media de los niveles de LDL de 79.31 mg/dl vs 62.6 mg/dL.

Gráfico 1. Reducción de LDL con Alirocumab

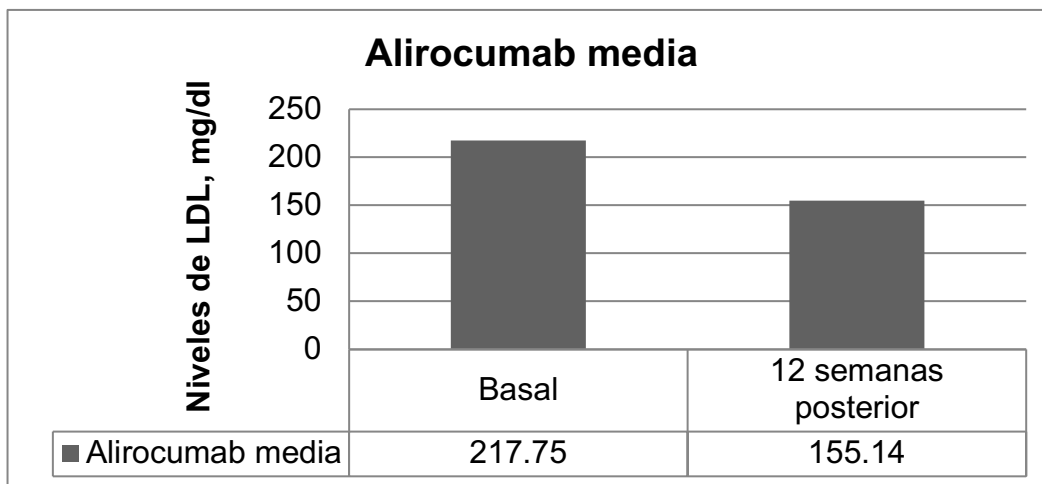
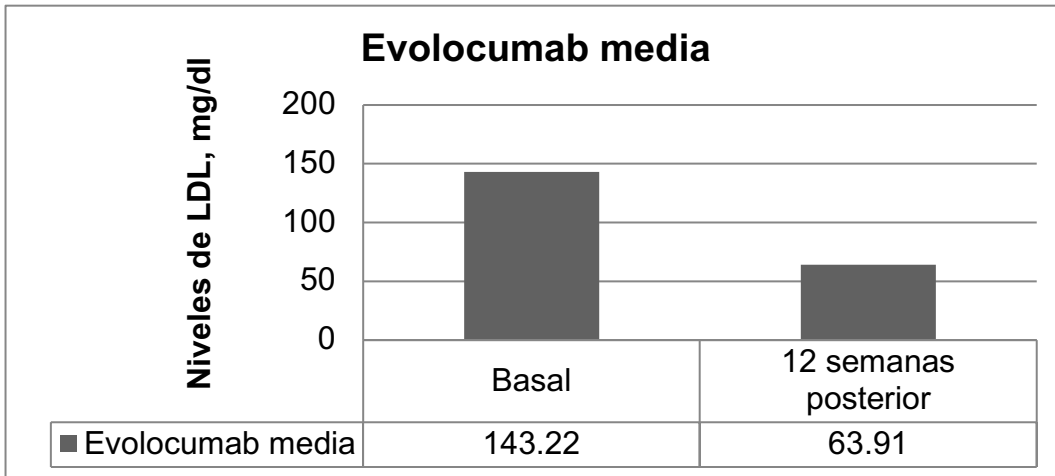


Gráfico 2. Reducción de LDL con Evolocumab



DISCUSIÓN

Este estudio tiene como desenlace primario determinar el grado de reducción de grasa epicárdica posterior a terapia con inhibidores de PCSK9. Con los datos actuales se tiene pendiente reportar tal desenlace. Se muestran resultados preliminares del estudio.

Desde 2003 que se logró identificar la alteración genética en PCSK9 en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar, se logró un importante avance en la ciencia para el tratamiento de esta dislipidemia familiar y abrir un nuevo camino hacia una nueva terapéutica no estatinica. Posteriormente a la realización de estudios con los anticuerpos monoclonales se ha podido determinar que no solamente son eficaces para la reducción del colesterol LDL sino también que se ha confirmado su efecto en la regresión de la placa aterosclerótica.

Como ya está descrito que las enfermedades cardiovasculares como la primera causa de muerte a nivel mundial, es muy importante determinar que entre menor nivel de colesterol LDL menos eventos cardiovasculares se presentan, sin embargo, no todos los pacientes con terapia con estatinas en dosis de alta intensidad con o sin ezetimibe logran llegar a las metas ya establecidas de colesterol LDL o presentan efectos adversos a estos. Antes del desarrollo de los anticuerpos monoclonales IPCSK9 en estos pacientes no había otra opción eficaz para disminuir los niveles de colesterol LDL y así los pacientes presentaban mayores desenlaces fatales. También se ha determinado como parte importante

de la grasa visceral, la determinación de grasa epicárdica, la cual se ha correlacionado su relación directa con el desarrollo de mayores eventos cardiovasculares.

Con el desarrollo de la clínica de lípidos en consulta externa de cardiología se ha logrado iniciar el tratamiento con IPCSK9, para los pacientes que cumplan con su indicación, logrando un avance significativo en la terapéutica, al lograr una disminución en niveles de colesterol LDL con ambos medicamentos, además de su efecto beneficio al disminuir los MACES. Como parte del estudio también es importante determinar la reducción y el grado de reducción en grasa epicárdica, donde hasta el momento no existen estudios que la investiguen.

Sin embargo, uno de los aspectos a tomar en cuenta es el numero poblacional y el estudio es de un solo centro, por lo cual habría que también aumentar el seguimiento a largo plazo en futuros estudios.

CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9 son medicamentos efectivos para lograr reducciones de niveles de colesterol LDL y además una importante disminución en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Con los resultados hasta ahora se puede concluir que el grupo de evolocumab fueron pacientes con más factores de riesgo cardiovascular, que habían presentado IAMST, con mayor grasa pericárdica y sin embargo con menores cifras de colesterol total y colesterol LDL.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Álvaro J. Ruiz, PCSK-9: papel en las hipercolesterolemias y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios, *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(S2):4---12
- 2 Goldstein JL, Brown MS. History of Discovery: The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:431---8
- 3 Cuerda Coronel S, Horta Hernandez A, De Juan Garcia P, Evolocumab y Alirocumab, *Sevicio de farmacia hospitalaria*, vol XVIII No.6, 2017
- 4 Campo R. Estudios clínicos con inhibidores de la PCSK9. *Rev Colomb Cardiol.* 2017.
- 5 Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:9820---5.
- 6 LacobellisG, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat ClinPractCardiovasc Med* 2005;2:536–43
- 7 N. Bettencourt et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *International Journal of Cardiology* 158 (2012) 26–32
- 8 Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, et al. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemicpatients. *Atherosclerosis* 2004;177:161–6.
- 9 S. Eiras et al. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine* 43 (2008) 174–180
- 10 J.-S. Park et al. Epicardial adipose tissue thickness is a predictor for plaque vulnerabilityin patients with significant coronary artery disease, *Atherosclerosis* 226 (2013) 134-139
- 11 Zheng M, Choi SY, Tahk SJ, et al. The relationship between volumetric plaque components and classical cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome a 3-vessel coronary artery virtual histology-intravascular ultrasound analysis.*JACC CardiovascInterv* 2011;4(5):503e10.

12 Alexis Elias Malavazos, MD, Giovanni Di Leo, MD, Relation of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Myocardial Fat, 10.1016/j.amjcard.2010.01.368

13 Hwang JW, Choi UJ, Ahn SG, et al. Echocardiographic plains reflecting total amount of epicardial adipose tissue as risk factor of coronary artery disease. J CardiovascUltrasound 2008;16(1):17e22.

14 Xavier García-Moll y Juan Carlos Kaski, Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular, Rev Esp Cardiol 1999; 52: 990-1.003)

15 Lopez-Sendon J, Castro A, Dalmau R, Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico Rev Esp Cardiol Supl. 2017;17(A):10-5 - Vol. 17 Núm.Supl.A