



**Universidad Nacional Autónoma De México
Facultad de Medicina.**

División de estudios de posgrado.

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Unidad Médica de Alta especialidad

Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Moret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

**“Disminución de niveles de colesterol LDL y triglicéridos en
pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto
manejados con Evolocumab”**



Tesis para obtener el grado de:

Médico Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Daniela Karen Rodríguez Morales

Tesista

Asesor de tesis:

Dra. Gabriela Medina García

Ciudad de México, 2024



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna UNAM
Jefe de Servicio de Medicina Interna U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Gabriela Medina García.
Asesor de Tesis
Profesor adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional
“La Raza” del IMSS

Dra. Daniela Karen Rodríguez Morales
Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de registro: R-2023-3501-103

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODO:	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	11
RESULTADOS:	12
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN:	21
BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN

Título: Disminución de niveles de colesterol LDL y triglicéridos en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto manejados con Evolocumab.

Introducción: Los anticuerpos monoclonales contra la PCSK9 son efectivos en el tratamiento de las dislipidemias, con pocos estudios en población mexicana.

Objetivo: Demostrar la eficacia de la adición de Evolocumab para reducir el C-LDL y/o triglicéridos en nuestra población.

Materiales y métodos: Estudio serie de casos, en pacientes de 25-80 años, del Hospital de Especialidades la Raza, con riesgo cardiovascular de alto/muy alto con régimen optimizado de tratamiento hipolipemiante, en quienes se dio terapia con Evolocumab por 3 meses. Para determinar diferencias en los niveles de lípidos antes y después del tratamiento, se utilizó la prueba de Wilcoxon, con un valor de $p < 0.05$.

Resultados:

Se incluyeron 50 pacientes, media de edad: 46.94 años \pm 12.93, el 58% de los participantes fueron mujeres y 42% hombres; el 72% se clasificó como alto riesgo cardiovascular, 28% como muy alto. Se demostró en cuanto al colesterol total una media de disminución de -79.53mg/dl \pm 11.72 (-31.12 % \pm 4.49), para el LDL, con disminución -42.46mg/dl (-38%) triglicéridos, de -350.51mg/dl \pm 72.01 (-29.23% \pm 5.94); el HDL con una mediana de aumento con la terapia de 3.48 mg/dl (13.52%).

Conclusiones: Se encontró una reducción del colesterol LDL y triglicéridos mayor al 50% con terapia combinada. Evolocumab puede ser una alternativa para pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto sin respuesta a otras terapias hipolipemiantes.

Palabra clave: Evolocumab, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

ABSTRACT

Title: Reduction of LDL cholesterol and triglyceride levels in patients with high and very high cardiovascular risk managed with Evolocumab.

Introduction: Monoclonal antibodies against PCSK9 are effective in the treatment of dyslipidemia, with few studies in the Mexican population.

Objective: Demonstrate the efficacy of the addition of Evolocumab to reduce LDL-C and/or triglycerides in our population.

Materials and methods: Case series study, in patients aged 25-80 years, from Hospital de Especialidades la Raza, with high/very high cardiovascular risk with an optimized regimen of lipid-lowering treatment, in whom therapy was given with Evolocumab for 3 months. To determine differences in lipid levels before and after treatment, the Wilcoxon test was used, with a p value < 0.05.

Results: We included 50 patients, mean age: 46.94 ± 12.93 years, 58% of the participants were women and 42% men; 72% were classified as high cardiovascular risk, 28% as very high risk. In terms of total cholesterol, an average decrease of $-79.53\text{mg/dl} \pm 11.72$ ($-31.12\% \pm 4.49$) was demonstrated, for LDL, with a decrease of -42.46mg/dl (-38%) triglycerides, of $-350.51\text{mg/dl} \pm 72.01$ ($-29.23\% \pm 5.94$); HDL with a median increase with therapy of 3.48 mg/dl (13.52%).

Conclusions: A greater than 50% reduction in LDL cholesterol and triglycerides was found with combined therapy. Evolocumab may be an alternative for patients with high and very high cardiovascular risk who do not respond to other lipid-lowering therapies.

Key word: Evolocumab, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerosa (ECV) es la primera causa de muerte y discapacidad en todo el mundo, por lo que su prevención es el mayor reto de salud pública. Para el año 2030 se prevé que haya más de 2.3 millones de casos, con un costo estimado de más de un millón de millones de dólares anuales, a menos que se tomen medidas urgentes enfocadas a reducir la dislipidemia que es un factor de riesgo importante, común y modificable de la enfermedad cardiovascular (1).

Las moléculas de LDL son el producto final de la vía endógena de síntesis de colesterol. Las LDL envían el colesterol a la periferia; sin embargo, cuando su concentración se eleva pueden permear las paredes vasculares y sufrir en el espacio subendotelial la oxidación de sus moléculas, lo que activa un proceso inflamatorio e inmunológico en la pared arterial. De esto resulta el reclutamiento de células inmunocompetentes de estirpe mononuclear y la fagocitosis de las LDL oxidadas por los receptores basureros (scavenger) de los macrófagos, que se convierten en células espumosas, principal componente lipídico de la placa de ateroma (2).

Los estudios clínicos aleatorizados destinados a reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) muestran una relación entre la reducción de LDL y la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con una magnitud de beneficio clínico que es proporcional a la reducción de los niveles de LDL-C (3).

Respecto a esto, el tratamiento de primera línea para la hiperlipidemia primaria y la dislipidemia mixta, que reducen tanto el LDL-C (30-40 % con dosis estándar) como los eventos cardiovasculares, son las estatinas. Sin embargo, en la práctica clínica, aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con hiperlipidemia, incluidos uno de cada seis pacientes de bajo riesgo y uno de cada tres pacientes de alto riesgo, continúa teniendo niveles elevados de LDL-C y no logra los objetivos del tratamiento tradicional con la terapia con estatinas. Menos del 50 % de los pacientes se adhieren al tratamiento con estatinas al cabo de 1 año. Parte de la falta de adherencia en la práctica clínica se atribuye a la intolerancia a las estatinas, más comúnmente debido

a la miopatía, que puede conducir a dosis más bajas o a la interrupción completa del tratamiento con estatinas (4,5).

Por lo tanto, sigue existiendo una población de pacientes de alto riesgo que tienen un LDL-C elevado a pesar de la terapia con estatinas y que tienen un riesgo residual de eventos cardiovasculares y mortalidad. Como resultado, existe una necesidad insatisfecha de nuevas terapias para proporcionar a esta población de alto riesgo una reducción incremental del LDL-C más allá de lo que se puede lograr con las estatinas y otras terapias orales para reducir los lípidos (6).

En 2006, Cohen et al.(6) describieron pacientes con niveles de LDL-C inferiores al promedio, los cuales portaban mutaciones sin sentido que causan una pérdida de la función de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) que es una serina proteasa que disminuye la expresión de LDLR en las células hepáticas, lo que lleva a un aumento del LDL-C plasmático, presentando una incidencia significativamente menor de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Esto ayudó a promover la inhibición de PCSK9 como objetivo para la intervención farmacéutica.

Evolocumab, es una inmunoglobulina G2 monoclonal humana (IgG2) que se une específicamente a PCSK9 humana para inhibir sus efectos sobre LDLR, lo que resulta en una reducción de LDL-C. En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, las dosis de evolocumab de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes durante 12 semanas, consiguieron en promedio, la reducción de LDL-C en pacientes sin hipercolesterolemia familiar homocigota es de aproximadamente del 55 al 65 %, en comparación con el placebo, en la media de semanas (7,8).

Evolocumab comparado con placebo redujo significativamente otras partículas lipídicas aterogénicas, con reducciones del 26,5 % en el colesterol total, 34,2 % en la apolipoproteína B , 34,6 % en el C-no HDL ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). En el caso de los triglicéridos, en la media de las semanas 10 y 12, los niveles de triglicéridos se redujeron en un 12 % en los pacientes que recibieron evolocumab cada 2 semanas (12 %-23 % frente a placebo) y entre un 6 % y un 16 % en los pacientes que recibieron evolocumab mensualmente (14 %-30 % vs placebo). Evolocumab elevó

el HDL-C en un 4,8 % ($p = 0,03$), sin diferencias significativas en los cambios en la apolipoproteína A1 (9).

Recientemente, el estudio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) se convirtió en el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, a gran escala, que demostró que los efectos lipídicos saludables de la inhibición de PCSK9 conducen a mejores resultados cardiovasculares. Durante una mediana de tratamiento de 26 meses, evolocumab redujo el riesgo del criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria en un 15 % en una población de alto riesgo con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y factores de riesgo cardiovascular adicionales (81% con antecedentes de infarto de miocardio, 19% con un accidente cerebrovascular no hemorrágico previo y 13% con enfermedad arterial periférica sintomática) (10,11). Además de que un estudio aleatorizado, doble ciego de pacientes con enfermedad coronaria, mostró que una reducción media del 60 % en LDL-C en el grupo evolocumab se asoció con la regresión de la aterosclerosis coronaria en la ecografía intravascular (12).

Otra de las ventajas es que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio de fase I de dosis única, la exposición a evolocumab después de una dosis única de 140 mg pareció disminuir en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal en comparación con pacientes con función renal normal. Tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada. La exposición a evolocumab después de una dosis única de 140 mg fue aproximadamente un 40-50 % menor en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh A o B) que en pacientes con función hepática normal (13) .

En cuanto a los efectos adversos, la inhibición de PCSK9 con evolocumab se tolera bien a corto plazo. Los efectos adversos más frecuentes son nasofaringitis (10,5 %

frente a 9,6 % para placebo), infección del tracto respiratorio superior (9,3 % frente a 6,3 %), gripe (7,5 % frente a 6,3 % para placebo), dolor de espalda (6,2 % frente a 5,6 % para placebo) y reacciones en el lugar de la inyección, como eritema, dolor y hematomas (5,7 % frente a 5 % para el placebo) (14).

El perfil de efectos adversos a largo plazo de evolocumab es menos claro debido a la falta de seguimiento a largo plazo de este nuevo agente. Se ha planteado la hipótesis de que la exposición a niveles extremadamente bajos de LDL-C daría lugar a una deficiencia patológica de colesterol, lo que afectaría la integridad de la membrana celular y las funciones dependientes del colesterol, como la producción de hormonas esteroideas (14). El estudio EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) fue un subestudio del Fourier Trial cuyo objetivo principal fue evaluar el cambio en el tiempo en la función ejecutiva, donde la conclusión general del estudio fue que evolocumab no tuvo ningún efecto sobre la función cognitiva (13).

El ensayo OSLER-1 demostró una eficacia, tolerancia y seguridad de evolocumab para reducir el LDL-C consistentemente excelentes, sin que se detectaran anticuerpos neutralizantes, a lo largo del estudio de mayor duración de un inhibidor de PCSK9 informado hasta la fecha (13).

Como parte de la estimación del riesgo cardiovascular se recurrió a la escala de Globorisk, uno de los dos únicos modelos globales que desarrollaron puntajes de riesgo cardiovascular para las poblaciones de América Latina y el Caribe, que toma prestada información de cohortes de altos ingresos para los coeficientes en su algoritmo de predicción de riesgo, sin la sobrevaloración asociada a Framingham (16).

Ahora que los datos de resultados están disponibles, es muy probable que las indicaciones clínicas de evolocumab se amplíen debido a su efecto positivo en la reducción de los eventos de cardiovasculares más allá del estándar de atención y sus datos de seguridad favorables, sin embargo existen pocos estudios clínicos que evalúen la efectividad del tratamiento con Evolocumab en Latinoamérica y en específico en nuestra población por lo que resulta imperativo evaluar sus efectos en nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

La presente investigación se trata de un estudio de serie de casos, descriptivo, retrospectivo, y longitudinal, el cual se realizó en el servicio de Unidad Metabólica de Hospital de Especialidades “Dr Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, el objetivo fue determinar el efecto a los tres meses de la adición de Evolocumab para reducir el C-LDL y/o triglicéridos en pacientes con régimen optimizado de tratamiento hipolipemiante sin adecuado control de niveles LDL o triglicéridos.

La muestra se calculó por conveniencia con base en los pacientes en tratamiento por dicha unidad. Se incluyeron pacientes mayores de 20 años a 85 años, con alto o muy alto riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala Globorisk que contaban con régimen optimizado de tratamiento hipolipemiante, en quienes se administró Evolocumab 140mg cada 2 semanas por 3 meses, en el periodo de julio 2021 a marzo 2023. Se obtuvieron los datos clínicos y de laboratorio a partir del expediente clínico electrónico. Las variables evaluadas fueron: Edad, sexo, tabaquismo, apego a la dieta, apego al ejercicio, presión sistólica, índice de masa corporal, así como comorbilidades (diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar, hipertrigliceridemia familiar, sobrepeso u obesidad). También se recabo información acerca de motivo de inició de terapia con Evolocumab, terapia hipolipemiante inicial y terapia hipolipemiante durante tratamiento. Se recabaron al mes 0 y al mes 3, mediciones de Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL y triglicéridos.

Dentro de los criterios de exclusión y eliminación incluyeron pacientes que no completaron todas las visitas o procedimientos del estudio requeridos por el protocolo o en quienes las muestras recolectadas no hubieran-sido debidamente procesadas en el laboratorio o no se reportaron resultados completos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico los datos obtenidos se analizaron con el paquete estadístico IBM® SPSS® STATISTICS Versión 25 y Microsoft Office. Se utilizó estadística básica descriptiva para expresar variables cualitativas y cuantitativas en frecuencias absolutas o relativas, número de observaciones, porcentajes, medias, desviación estándar y medianas de acuerdo a la distribución de las variables. Para determinar si hubo diferencias entre las distribuciones de dos poblaciones a partir de dos muestras relacionadas, es decir, se comparó el grupo de pacientes antes de iniciar el tratamiento y después de tres meses de tratamiento por medio de la prueba no paramétrica de Wilcoxon, estableciendo significancia estadística con un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS

De acuerdo con el periodo de estudio y los datos recabados en esta investigación, se identificaron un total de 50 pacientes que completaron tratamiento con Evolocumab en un periodo de 3 meses en la Unidad Metabólica, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados.

Dentro de las variables sociodemográficas (*tabla 1*), se determinó que la edad promedio de los participantes fue de 46.94 años \pm 12.93. Se encontró que el 58% de los participantes fueron mujeres (29 pacientes) y el 42% fueron hombres (21 pacientes). De estos pacientes un 72% (36 pacientes) se clasificó como alto riesgo cardiovascular de acuerdo a Globorisk, mientras que un 28% (14 pacientes) se clasificó como muy alto riesgo cardiovascular, se calculó un promedio de 9.7% \pm 5.7 de mortalidad a 10 años para esta población de pacientes.

Tabla 1. Variables sociodemográficas y riesgo cardiovascular.		
Variable	N=50	Media \pm DE
Edad, años		46.94 \pm 12.93
Sexo		N (%)
Femenino		29 (58%)
Masculino		21 (42%)
Riesgo cardiovascular		
-Alto		36 (72%)
-Muy alto		14 (28%)

Dentro de las comorbilidades que presentaron los pacientes (*tabla 2*), la enfermedad cardiovascular se encontró en 26% de los pacientes (13 casos), de los cuales 8 correspondían a infarto agudo al miocardio, 3 pacientes con angina estable, 1 paciente con evento vascular cerebral y 1 paciente con cardiopatía reumática.

La diabetes tipo 2 estuvo presente en el 38% de los casos, la hipertensión arterial sistémica en el 32% de los participantes y enfermedad renal crónica en el 26% de los casos, clasificándose la mayoría de ellos en estadio KDIGO 3 (el 38.4%), un 6% de los pacientes contaban con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar, mientras que 12 pacientes tenían hipertrigliceridemia familiar.

En cuanto alteraciones del índice de masa corporal estaba presente en 72% de los pacientes, con sobrepeso en 44% mientras que con obesidad el 28%, con un índice de masa corporal promedio para la población estudiada de 27.1 kg/m².

Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades en pacientes en tratamiento con Evolocumab.	
Comorbilidad	N= 50
Enfermedad cardiovascular	13 (26%)
Diabetes	19 (38%)
Hipertensión arterial sistémica	16 (32%)
Enfermedad renal crónica	13 (26%)
Hipercolesterolemia familiar	3 (6%)
Hipertrigliceridemia familiar	12 (24%)
Tabaquismo	70% (35)
Sobrepeso	22 (44%)
Obesidad	14 (28%)

En cuanto al motivo de inicio (*tabla 3*) de terapia con Evolocumab para 44% de los pacientes (22 casos) fue un trastorno mixto, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia sin respuesta a terapia hipolipemiente optimizada, para el 30% de los casos (15 pacientes) únicamente hipertrigliceridemia aislada y para el 26% de los pacientes (13 paciente) hipercolesterolemia. De estos pacientes el 22% (11 casos) se encontró con hipertrigliceridemia severa (triglicéridos >1000mg/dl), un 16% (8 pacientes) con hipercolesterolemia grave (colesterol total >300mg/dl y/o LDL >200mg/dl).

Tabla 3. Motivo de inicio terapia con Evolocumab	
Trastorno	N=50
Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia	44% (22)
Hipercolesterolemia	30% (15)
-Grave	22% (11)
Hipertrigliceridemia	26% (13)
-Grave	16% (8)

Como se demuestra en la *tabla 4*, el 28% se encontraba con terapia con estatina (atorvastatina/pravastatina) y fibratos previo al inicio de Evolocumab, el 24% con estatinas como terapia única, el 22% con terapia triple, y un 12% con estatinas/ezetimibe.

Tabla 4. Terapia hipolipemiente previo al inicio del tratamiento con Evolocumab	
Fármaco	N=50
Estatinas	12 (24%)
Fibratos	5 (10%)
Estatinas/Fibrato	14 (28%)
Estatinas/Ezetimibe	6 (12%)
Ezetimibe/Fibrato	2 (4%)
Estatinas/Ezetimibe/Fibratos	11 (22%)

Posterior al inicio de la terapia farmacológica con Evolocumab (*tabla 5*), se suspendió la terapia farmacológica hipolipemiente en el 42% de los pacientes (21 casos), mientras que en un 14% se mantuvieron con terapia triple, mismo porcentaje que representó la terapia con estatinas.

Tabla 5. Terapia hipolipemiente durante el tratamiento con Evolocumab	
Fármaco	N=50
Estatinas	7 (14%)
Fibratos	5 (10%)
Ezetimibe	3 (6%)
Estatinas/Fibrato	1 (2%)
Estatinas/Ezetimibe	5 (10%)
Ezetimibe/Fibrato	1 (2%)
Estatinas/Ezetimibe/Fibratos	7 (14%)
Sin tratamiento concomitante	21 (42%)

De los pacientes analizados el 22% (11 casos) fueron enviados al servicio de Nutrición para su valoración y seguimiento de plan dietético.

Para determinar si hubo diferencias entre los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, antes y después del tratamiento se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon, encontrando diferencia significativa, con un valor de p de 0.001.

En cuanto a los valores iniciales y posterior a los 3 meses, se muestran en la *tabla 6*. Se observó en cuanto al colesterol total una media de disminución al cabo de los 3 meses (*tabla 7*) de $-79.53\text{mg/dl} \pm 11.72$. Para el LDL, una mediana de disminución -42.46mg/dl (13.16,78.15). Para triglicéridos, con una disminución a los 3 meses de $-350.51\text{mg/dl} \pm 72.01$. Para el HDL, con una mediana de aumento con la terapia de 3.48mg/dl (0.92,11.83).

Tabla 6. Valores de laboratorio al inicio y posterior a los 3 meses de terapia con Evolocumab			
Inicial		Final	
Colesterol Total, mg/dl, media (DE)	231.73 \pm 14.75	Colesterol Total, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	125.50 (84.56, 181.45)
LDL, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	94.29 (66.55,154.85)	LDL, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	58.51 (32.92,80.72)
Triglicéridos, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	484 (185.01,969.29)	Triglicéridos, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	257.32 (120.65,524.32)
HDL, mg/dl, media (DE)	33.80 \pm 2.38	HDL, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	38.97 \pm 2.75

Tabla 7. Disminución de valores de laboratorio a los 3 meses de tratamiento			
Variable	mg/dl	Porcentaje (%)	Valor p
Colesterol Total, mg/dl, media (DE)	-79.53 ± 11.72	-31.12 ± 4.49	0.001
LDL, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	-42.46 (13.16,78.15)	-38% (-20.27,- 61.85)	0.001
Triglicéridos, mg/dl, media (DE)	-350.51 ±72.01	-29.23%± 5.94	0.001
HDL, mg/dl, mediana (Q1, Q3)	3.48 (0.92,11.83)	13.52 (-2.70, 34.62)	0.001

Para el LDL el 44% de los pacientes (22 casos) logró disminuir niveles $\geq 50\%$, de estos a solo un 50% (11 pacientes) se les mantuvo con tratamiento hipolipemiente, dentro de la terapia implementada fue a base de estatinas solas o en combinación con fibratos o ezetimibe lo que representó el mayor porcentaje con 31.81%. Solamente a un 18.18% (4 pacientes) se realizó envío al servicio de Nutrición. En cuanto a los triglicéridos un 76% (38 pacientes) consiguió disminuir el porcentaje $\geq 10\%$ e incluso el 30% de los pacientes (15 casos) alcanzó una reducción \geq al 50% de sus cifras iniciales, de estos un 60% se mantuvo con terapia adyuvante hipolipemiente (9 pacientes), con un 66.66% (6 pacientes) con terapia con estatinas solas o en combinación y a un 33.33% (5 pacientes) se realizó envío al servicio de Nutrición.

El promedio de reducción de LDL para pacientes sin tratamiento fue del 42.37% (*tabla 9*), mientras que para los pacientes en tratamiento hipolipemiente adyuvante fue del 29.70%. En cuanto a los triglicéridos los pacientes sin tratamiento hipolipemiente mantenido, tuvieron una reducción del 25.38%, mientras que los que continuaron la terapia fue del 31.87%.

Porcentaje de pacientes que pacientes que consiguió metas de LDL $< 70\text{mg/dl}$ fue de 36% (18 pacientes), mientras que el porcentaje de pacientes con triglicéridos $< 150\text{mg/dl}$ fue de 14%.

Tabla 9. Terapia hipolipemiente durante el tratamiento y porcentaje disminución de LDL y triglicéridos

Fármaco	n/LDL (%)	n/Triglicéridos (%)
Estatinas	7 (41.61%)	7 (24.78%)
Fibratos	5 (18.31%)	5 (33.55%)
Ezetimibe	3 (56.06%)	3 (47.11%)
Estatinas/Fibrato	1 (61.57%)	1 (45.27%)
Estatinas/Ezetimibe	5 (18.86%)	5 (4.08%)
Ezetimibe/Fibrato	1 (27.63%)	1 (36.73%)
Estatinas/Ezetimibe/Fibratos	7 (20.21%)	7 (53.13%)
Sin tratamiento concomitante	21 (42.37%)	21 (24.38%)

Únicamente se reportó una reacción local a la administración posterior a 3 meses de tratamiento, sin poder especificar algún otro tipo de reacción por captación de información retrospectiva.

DISCUSIÓN

En México no hay suficiente evidencia sobre el efecto de la adición de evolucumab como terapia adyuvante para tratamiento de las dislipidemias por lo que la presente investigación es de vital importancia para identificar la respuesta de nuestra población. En el presente estudio encontramos que hubo una reducción significativa en niveles de colesterol LDL y triglicéridos, el porcentaje de disminución de LDL fue del 34.19% pero menos de la mitad de los pacientes consiguieron una disminución cercana al 50%, además se observó una reducción de triglicéridos del 29.23%.

Resulta discrepante en comparación con los resultados del estudio FOURIER, donde se señala que como monoterapia, evolocumab 140 mg cada dos semanas y evolocumab 420 mg una vez al mes reducen el C-LDL en aproximadamente un 47 %–57 % y un 53 %–55 %, respectivamente, después de 12 semanas de tratamiento en comparación con el placebo, desde un nivel medio previo al tratamiento de 120 mg por decilitro hasta un nivel medio durante el tratamiento de 12 semanas de 48 mg por decilitro y el estudio MENDEL 2, donde el tratamiento con evolocumab redujo el LDL-C entre un 55 % y un 57 % más que el placebo y entre un 38 % y un 40 % más que la ezetimiba. (4,17). Lo cual se puede explicar ya que los resultados exitosos de los pacientes dependen de la adherencia a los cambios en el estilo de vida y terapia farmacológica que por las características del presente estudio es difícil de asegurar.

Como se describió, el porcentaje de disminución de los triglicéridos fue mayor en nuestro estudio, en la media de las semanas 10 y 12 se señala por Blom et al (8) que los niveles de triglicéridos se reducen en un 12 % en los pacientes que recibieron evolocumab cada 2 semanas. Lo cual resulta relevante como terapia adyuvante para pacientes con hipertrigliceridemia sin respuesta al tratamiento hipolipemiente y medidas no farmacológicas, puesto que se puede alcanzar una reducción mayor al 50% en combinación con otras terapias farmacológicas, ya que los niveles elevados de triglicéridos, especialmente los TG \geq 800mg/dl, se han establecido como un marcador de mayor riesgo de pancreatitis aguda, con una mortalidad estimada en el 5-6 % de los casos, además del riesgo cardiovascular residual (18).

También se observó que un 14% consiguió un aumento en cifras de HDL mayor a un 50% y hasta un 38% un aumento mayor al 5%, mientras que en otros estudios clínicos el aumento del C-HDL fue modesto, del 6 % (IC del 95 %, -1 % al 12 %) al 12 % (IC del 95 %, 4 % al 20 %) (19).

Es importante destacar que, de acuerdo a estudios clínicos, la reducción del C-LDL con evolocumab se mantiene con el tratamiento de base con estatinas. Cuando se añadió evolocumab al tratamiento de base con 80 mg de atorvastatina o 80 mg de atorvastatina más ezetimiba, concomitante con tratamiento con evolocumab por 12 semanas se redujeron el C-LDL en un 76 % y un 47 %, respectivamente, para el régimen de 140 mg cada dos semanas y en un 71 % y un 39 % respectivamente, para el régimen de 420 mg una vez al mes (14). En este estudio, si bien los pacientes con estatinas y fibratos presentaron la mayor reducción con cerca del 61.57%, el promedio de reducción de LDL para pacientes sin tratamiento fue del 42.37%, incluso mayor a otras terapias farmacológicas. En esta investigación ezetimibe añadido a tratamiento presentó una disminución mayor al 50%, en la literatura se describe que cuando se agrega a la ezetimiba de base sin tratamiento con estatinas, la inhibición de PCSK9 con evolocumab reduce el LDL-C en un 34% a 39% adicional (13).

En cuanto a los triglicéridos, los pacientes que continuaron la terapia obtuvieron una disminución del 31.87% y los que suspendieron la terapia, una reducción del 25.38%. Sharma et al.(15) demostraron que en personas con dislipidemia mixta, los niveles basales más altos de LDL-C se asociaron con una mayor disminución porcentual de los triglicéridos después de 12 semanas de terapia hipolipemiente, en nuestro estudio presentaron una reducción del 23.09% por debajo del promedio grupal.

En un ensayo clínico, la incidencia general de eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento fue similar en el grupo de evolocumab y el grupo de placebo, con 448 de 599 pacientes (74,8 %) y 224 de 302 pacientes (74,2 %), respectivamente, con un evento adverso. Los eventos adversos más comunes en el grupo de evolocumab fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza y dolor de espalda. Se informaron reacciones en el lugar de la inyección en 34 pacientes

(5,7 %) en el grupo de evolocumab y en 15 pacientes (5,0 %) en el grupo de placebo, lo que resultó en la interrupción de evolocumab en 1 paciente (20). En nuestro análisis, únicamente un paciente reportó reacción local a la administración posterior a 6 dosis, con suspensión de la terapia.

Dentro de las limitaciones identificadas en el estudio se encontró que, al ser un estudio retrospectivo, las variables de confusión, dieta y ejercicio al obtenerse de fuentes secundarias, son difíciles de determinar, por lo que el impacto real de estas variables no es posible establecerlas con certeza. Además, es complicado de determinar el apego al tratamiento que mantuvieron los pacientes durante los 3 meses. Por medio de este estudio no es posible establecer si el efecto del fármaco se mantiene a largo plazo.

CONCLUSIÓN

Se encontró una reducción del colesterol LDL mayor al 50% solo con terapia combinada y reducciones en los niveles de triglicéridos en las primeras 12 semanas mayores al 50%, por lo que el Evolocumab puede ser una alternativa para pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto sin repuesta a otras terapias hipolipemiantes o con efectos adversos que limitan su administración. Es necesario realizar estudios clínicos a futuro sobre el papel de estos fármacos para establecer el efecto a largo plazo y verificar la reducción de eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera C, Guzmán JA, Hernández AG, et al. Evaluación económica de evolocumab en pacientes con enfermedad cardiovascular de alto riesgo con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta no controlados. *Cardiovasc Metab Sci* . 2022;33(2):52-63. DOI:10.35366/105819.
2. Montaña-Sosa M, Aragón-Torres J, Girón-Arellano I, Reséndiz-Meléndez E, Ahumada-Ayala M. Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. *Med. interna Méx.* [revista en la Internet]. 2017 Abr [citado 2023 Jun 06] ; 33(2): 226-237. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200226&lng=es.
3. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(7):769-79. DOI:10.1007/s40262-017-0620-7
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509. DOI:10.1056/NEJMoa1500858
5. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-1882.
6. Toth PP, Worthy G, Gandra SR, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005367. Published 2017 Oct 2. DOI:10.1161/JAHA.116.005367
7. Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, et al. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(8):805-812. doi:10.1177/2047487320902750

8. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809-1819. DOI:10.1056/NEJMoa1316222
9. Saud AH, Ali NAJ, Gali FY, Hadi NR. The effect of evolocumab alone and in combination with atorvastatin on lipid profile. *Wiad Lek.* 2021;74(12):3184-3187.
10. Alkhalil M. Myocardial Infarction and Evolocumab. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1221-1222. DOI:10.1001/jamacardio.2021.1997
11. Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):139-147. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3151
12. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2012-2021. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.078
13. Roth EM. A safety evaluation of evolocumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):99-106. DOI:10.1080/14740338.2018.1389892
14. Dixon DL, Buckley LF, Trankle CR, Kadariya D, Abbate A. Clinical utility of evolocumab in the management of hyperlipidemia: patient selection and follow-up. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2121-2129. Published 2017 Jul 11. doi:10.2147/DDDT.S114091
15. Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López JAG, Wang H, Rosenson RS. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: An analysis from BANTING and BERSON. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):94. Published 2021 Apr 30. DOI:10.1186/s12933-021-01287-6
16. Cortes-Bergoderi M, et al. "Validity of cardiovascular risk prediction models in Latin America and among Hispanics in the United States of America: a systematic review." *Pan American journal of public health* vol. 32,2 (2012): 131-9. DOI:10.1590/s1020-49892012000800007
17. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of

- evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 17;63(23):2531-2540. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.018. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24691094.
18. Patel J, Sharma T, Allan C, Curnew G. Use of Lifestyle Modifications for Management of a Patient with Severely High Total Cholesterol (> 14 mmol/L) and Triglycerides (> 40 mmol/L). *J Lifestyle Med.* 2021 Jan 31;11(1):43-46. DOI: 10.15280/jlm.2021.11.1.43. PMID: 33763342; PMCID: PMC7957042.
19. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA.* 2012 Dec 19;308(23):2497-506. DOI: 10.1001/jama.2012.25790. PMID: 23128163.
20. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, Ma Y, Hamer AW, Wasserman SM, Raal FJ. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 29;74(17):2132-2146. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1024. PMID: 31648705.