

# **GRADO EN MEDICINA**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Caracterización de pacientes en tratamiento con iPCSK9 en una Unidad de Riesgo Cardiovascular

Characterization of patients being treated with iPCSK9 in a Cardiovascular Risk Unit

**Autor/a:** María Santiago Ramos

**Director/es:** Dra. Marta Martín Millán  
Dra. Carmen García Ibarbia

**Santander, junio 2024**

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. INTRODUCCIÓN .....	3
3.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS .....	3
3.2. METABOLISMO LIPÍDICO .....	4
3.2.1. VÍA EXÓGENA .....	4
3.2.2. VÍA ENDÓGENA .....	5
3.2.3. TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL .....	8
3.3. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV) .....	9
3.3.1. PAPEL DE LOS LÍPIDOS EN LA ETIOPATOGENIA .....	9
3.3.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES (FRCV) .....	10
3.3.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ECV .....	12
3.3.4. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD .....	13
3.4. TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA .....	14
3.4.1. MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS .....	14
3.4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	15
3.4.2.1. ESTATINAS .....	15
3.4.2.2. EZETIMIBA .....	16
3.4.2.3. ÁCIDO BEMPEDOICO .....	17
3.4.2.4. FIBRATOS .....	17
3.4.2.5. RESINAS .....	18
3.4.2.6. OMEGA 3 .....	18
3.4.2.7. ANTICUERPOS FRENTE A PCSK9 (iPCSK9) .....	19
3.4.2.8. INCLISIRÁN .....	22
3.4.3. RECOMENDACIONES SEGÚN LAS GUÍAS .....	22
3.4.3.1. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN OTRAS DISLIPEMIAS .....	26
4. OBJETIVOS .....	27
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
5. METODOLOGÍA .....	27
5.1. POBLACIÓN OBJETIVO .....	27
5.2. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	27
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	28
6. ANÁLISIS Y RESULTADOS .....	29
7. DISCUSIÓN .....	33
8. CONCLUSIONES .....	35
9. BIBLIOGRAFÍA .....	36
10. AGRADECIMIENTOS .....	40

## **1. RESUMEN.**

### **OBJETIVO:**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte a nivel mundial. Entre los distintos factores de riesgo asociados a su desarrollo, la dislipemia es uno de los más específicos en cuanto a su patogenia. El objetivo es valorar datos sobre la eficacia de los iPCSK9 en pacientes atendidos en la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

### **METODOLOGÍA:**

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyó a 183 pacientes que se encontraban en tratamiento con iPCSK9 atendidos en la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular del servicio de Medicina Interna (URLV) en el H.U.M.V. desde el 1 de enero del año 2016 hasta el 31 de diciembre del año 2023.

### **RESULTADOS:**

De los 183 pacientes, el 50.8% eran hombres, y la media de edad fue de  $59.4 \pm 9.7$ . El 73.1% de los pacientes había sufrido un evento cardiovascular previo. En cuanto a la indicación para el inicio de tratamiento, el 38.8% fue por hipercolesterolemia familiar con niveles de LDL > 100 mg/dl, mientras que en el 61.2% fue por existencia de ECV y LDL > 100 mg/dl. Al comienzo del tratamiento con iPCSK9, el 47.5% se encontraba en tratamiento con estatinas, y de estos el 89.7% tenían asociado ezetimiba. Con el tratamiento se conseguían reducciones de LDL de entorno al 44.4%, y se consideró al 71.4% de la muestra respondedores (72.1% de los pacientes en prevención primaria, 78.4% en prevención secundaria). Las mujeres respondieron en el 63.3% y los hombres en el 78.5%, diferencia que fue estadísticamente significativa. Los pacientes en tratamiento con estatinas respondieron en el 77% y los que no tenían estatinas en el 71.1% diferencia que casi alcanza la significación estadística.

### **CONCLUSIONES:**

Los pacientes que no se encuentran en tratamiento previo con estatinas y las mujeres presentan una peor respuesta al tratamiento con iPCSK9.

**PALABRAS CLAVE:** inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), LDL, Dislipemia, Enfermedad cardiovascular.

## **2. ABSTRACT:**

### **OBJECTIVE:**

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide. Among the different risk factors associated with its development, dyslipidemia is one of the most specific in terms of its pathogenesis. The purpose of this study is to evaluate data on the efficacy on iPCSK9 in patients attended at the lipid and vascular risk unit of the Internal Medicine Department of the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

### **METHODS:**

Retrospective descriptive study including 183 patients being in iPCSK9 treatment followed at the Internal Medicine Lipid and Vascular Risk Unit (URLV) at H.U.M.V. from January 1, 2016 to December 31, 2023.

### **RESULTS:**

Of the 183 patients, 50.8% were men, and the mean age was  $59.4 \pm 9.7$ . 73.1% of the patients had suffered a previous cardiovascular event. Regarding the indication for initiation of treatment, 38.8% was due to familial hypercholesterolemia with LDL levels  $> 100$  mg/dl, while in 61.2% it was due to the existence of CVD and LDL  $> 100$  mg/dl. At the beginning of treatment with iPCSK9, 47.5% were being treated with statins, and 89.7% of these were associated with ezetimibe. Treatment achieved LDL reductions of around 44.4% and 71.4% of the sample were considered responders (72.1% of patients in primary prevention, 78.4% in secondary prevention). Women responded in 63.3% and men in 78.5%, and this difference that was statistically significant. Patients on statin treatment responded in 77% and those without statins in 71.1%, a difference that almost reached statistical significance.

### **CONCLUSIONS:**

Patients not previously treated with statins and women have a worse response to treatment with iPCSK9.

**KEYWORDS:** Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor (iPCSK9), LDL, Dyslipidemia, Cardiovascular disease.

### 3. INTRODUCCIÓN.

#### 3.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

Los lípidos son un tipo de macronutriente imprescindible para la vida dadas sus múltiples funciones en el organismo. Según su composición, los lípidos se dividen en: lípidos simples y lípidos complejos. Los lípidos simples son aquellos formados únicamente por carbono, hidrógeno y oxígeno. Dentro de este grupo se incluyen los ácidos grasos, acilglicerol, ceras y colesterol. Los lípidos complejos presentan la misma composición que los simples, pero a estos les podemos añadir fósforo y/o nitrógeno y/o azufre. Dentro de este grupo nos encontramos con los fosfolípidos y los esfingolípidos. Las funciones que desempeñan son<sup>1</sup>:

- Estructural formando parte de las membranas celulares.
- Precursor de síntesis de hormonas tiroideas (vitamina D, hormonas sexuales, corticoides y esteroides).
- Reserva energética.
- Señalización celular (activación enzimática y síntesis de mediadores).
- Formación de parte de la bilis.

Dado que los lípidos son sustancias hidrófobas, su transporte por el torrente sanguíneo requiere de la formación de lipoproteínas, que son unas estructuras esféricas a través de las cuales pueden circular por el torrente sanguíneo.

Las lipoproteínas están compuestas por colesterol esterificado y triglicéridos (TGCs) en su interior formando un centro hidrofóbico, y rodeándolo en la periferia encontramos las apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre formando una capa hidrofílica.

La clasificación de las lipoproteínas se realiza en base al tamaño de la partícula, composición lipídica y apolipoproteínas que contiene. En orden de menor a mayor densidad tenemos: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).<sup>2</sup>

Los QM y VLDL transportan fundamentalmente TGCs, mientras que LDL y HDL transportan colesterol.<sup>3</sup> Los QM presentan como apolipoproteína principal apoB48, VLDL, IDL y LDL presentan principalmente la apoB100, siendo la única apolipoproteína presente en las partículas de LDL; y la apolipoproteína principal de HDL es la apoAI.<sup>2</sup>

Lipoproteína	Densidad (g/ml)	Tamaño (nm)	Lípido principal	Apolipoproteína principal	Otras apolipoproteínas
<b>QM</b>	< 0.95	80-100	TGCs	apoB48	AI, AII, AIV, AV
<b>VLDL</b>	0,95 – 1,006	30-80	TGCs	apoB100	AI, CII, CIII, AV
<b>VLDLR e IDL</b>	1,006 – 1,019	25-30	TGCs + Colesterol	apoB100	CII, CIII, E
<b>LDL</b>	1,019 – 1,063	20-25	Colesterol	apoB100	-
<b>Lp(a)</b>	1,006 – 1,125	25-30	Colesterol	Apo(a)	B100
<b>HDL</b>	1,063 – 1,210	8-13	Colesterol + Fosfolípidos	ApoAI	AII, CIII, E, M

**Tabla 1.** Composición de las principales lipoproteínas <sup>2,4</sup>.

### 3.2. METABOLISMO LIPÍDICO.

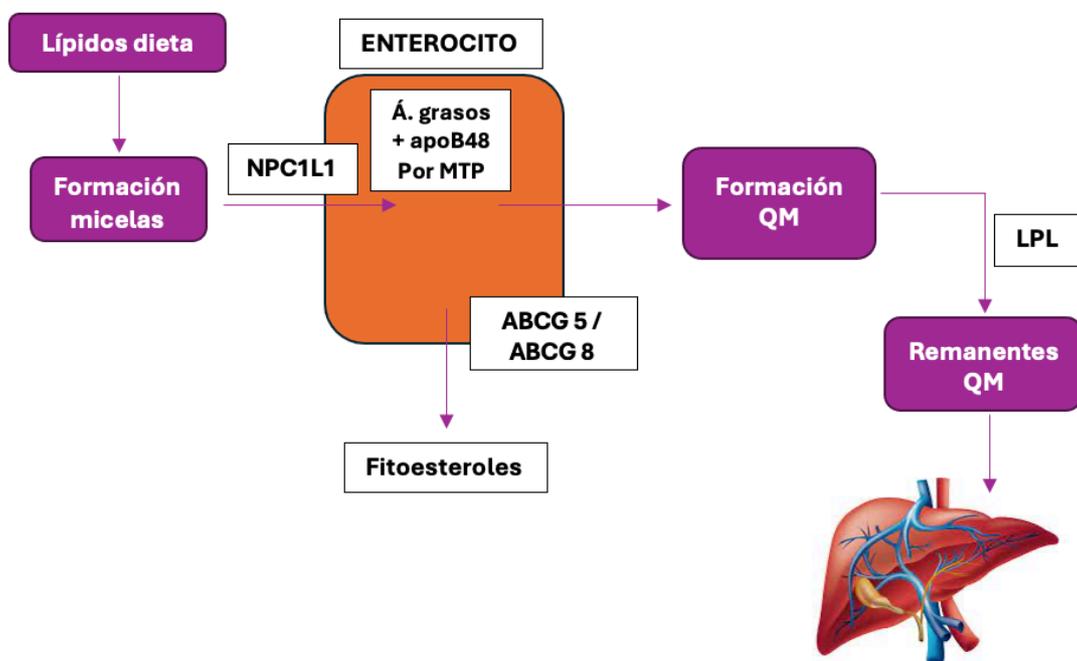
#### 3.2.1. VÍA EXÓGENA<sup>2</sup>.

La vía exógena del metabolismo lipídico alude al proceso de transporte de los lípidos que provienen de la dieta desde el intestino hasta el hígado y los tejidos periféricos, fundamentalmente el tejido adiposo y el tejido muscular. Los TGCs provenientes de la dieta son hidrolizadas por lipasas pancreáticas y se emulsionan con los ácidos biliares para aumentar la solubilidad de las grasas formando micelas, las cuales van a ser captadas por las células intestinales, los enterocitos. El colesterol, por otro lado, va a ser captado por una proteína distinta que es la NPC1L1, al igual que los fitoesteroles de la dieta. Estos fitoesteroles serán excretados a la luz intestinal por la acción de unos transportadores específicos, ABCG 5/ABCG 8, de manera que en condiciones normales no se detectan fitoesteroles en sangre periférica. Los TGCs y el colesterol esterificado son transferidos a una partícula de apoB48, partícula sintetizada en el propio enterocito, mediante la acción de la proteína de transferencia microsomal (MTP) formando así los QM.

Los quilomicrones son secretados al sistema linfático, y a través del conducto torácico llegarán a sangre periférica, donde maduran mediante la incorporación de otras apoproteínas como la apoCII y apoE que son cedidas desde las partículas de HDL. Teniendo en cuenta el número de carbonos que contengan los ácidos grasos, aquellos con un tamaño menor a 12 carbonos junto con el glicerol, se absorben directamente y pasan al hígado para su metabolismo.

Conforme los QM circulan por el torrente sanguíneo pasando por los distintos tejidos periféricos, la lipoproteína-lipasa (LPL) del endotelio va a hidrolizar los TGCs que contienen, liberando ácidos grasos que se utilizarán como fuente de energía en el músculo estriado, o se almacenarán en el tejido adiposo. Como consecuencia, se produce una disminución en el tamaño de los QM, formándose así los QM remanentes. Por medio de la proteína transferidora de fosfolípidos (FLTP) y la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), las partículas de HDL ceden a los QM remanentes ésteres de colesterol y apoE, y los QM remanentes ceden a las partículas de HDL apoA y apoC.

La apoE es importante ya que los QM remanentes son aclarados del torrente sanguíneo al ser reconocida esta apolipoproteína por receptores en la superficie del hepatocito. Si no existen alteraciones en los mecanismos iniciales, los QM tardan una media de 4-6h en desaparecer de la circulación sanguínea, de manera que en una muestra recogida en ayunas no deben de existir QM.



**Figura 1.** Esquema de la vía exógena del metabolismo lipídico.

### 3.2.2. VÍA ENDÓGENA.

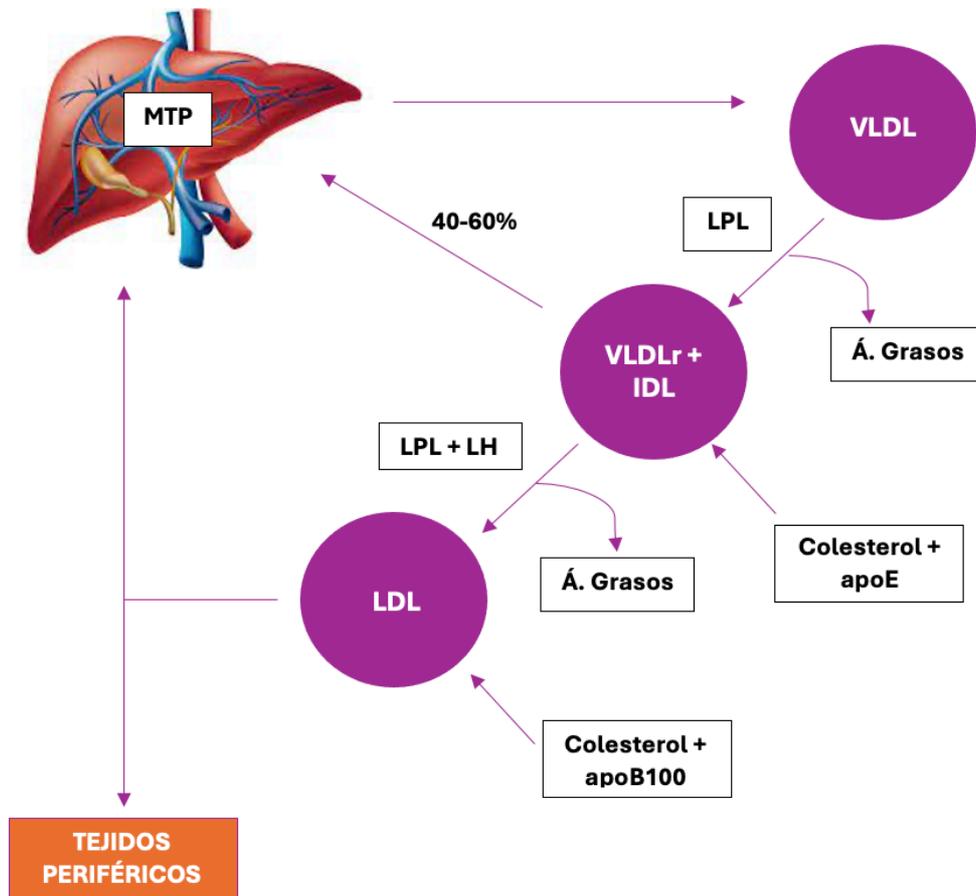
La vía endógena comienza en el hígado, por lo que va a ser un órgano imprescindible en todo el proceso. Allí se produce la síntesis y secreción de VLDL. La enzima proteína de transferencia microsomal (MTP) va a realizar el empaquetamiento de los distintos componentes de las VLDL (TGCs derivados de la esterificación hepática de los AGs de cadena larga, ésteres de colesterol, colesterol libre, fosfolípidos y apoB100) en el retículo endoplasmático<sup>2</sup>. Estas partículas VLDL son secretadas a sangre periférica, y aquí las HDL les ceden apoE y otras apolipoproteínas del grupo C. La función que cumplen es la del transporte de los TGCs al igual que los QM, pero de origen endógeno<sup>3</sup>.

En el torrente sanguíneo al igual que los QM, son hidrolizadas por la LPL del endotelio vascular de los tejidos periféricos, fundamentalmente tejido adiposo y tejido muscular estriado y liberando así ácidos grasos que van a ser utilizados como fuente de energía o como almacenaje<sup>2</sup>.

Conforme las partículas de VLDL van perdiendo TGCs por esta hidrólisis y ganando ésteres de colesterol cedidos por HDL, se transforman en partículas denominadas VLDL residual (VLDLr) e IDL. Entre el 40 y 60% de estas partículas son captadas por el hígado a través de los receptores de LDL que reconocen las apoE. Las IDL que quedan en el torrente sanguíneo van a sufrir la hidrólisis de sus TGCs gracias a la acción de la LPL y la lipasa hepática (LH) dando lugar a la formación de LDL.

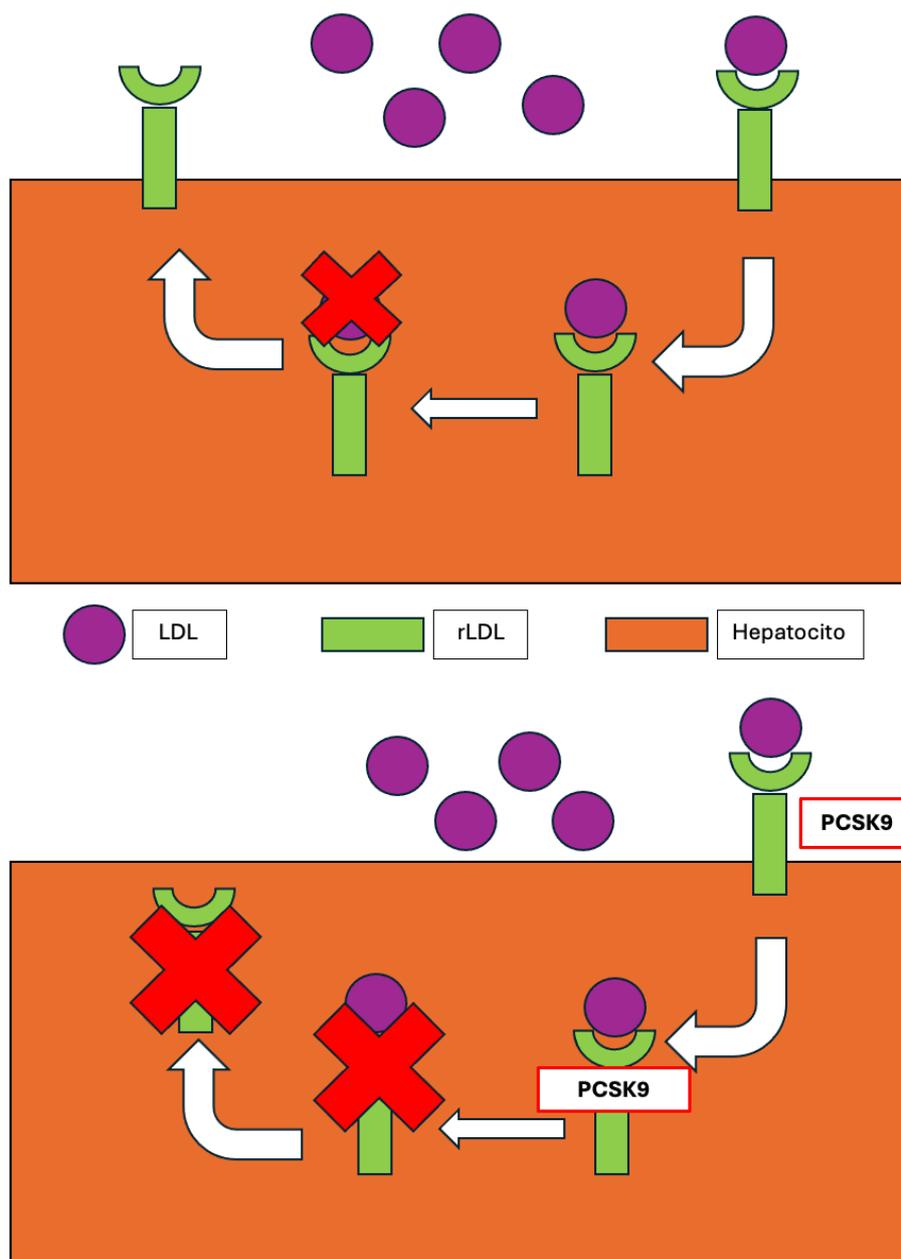
Las partículas de LDL, que van a ser ricas en colesterol y con apoB100 como única apolipoproteína, contienen entre un 60 y un 70% de todo el colesterol plasmático de una persona sana con un metabolismo de los lípidos en correcto funcionamiento. De todas las LDL que se han formado, una gran proporción va a ser captada por el hígado gracias a los receptores de LDL (LDLr) que interaccionan con las partículas de apoB100<sup>2</sup>.

Los niveles de LDLr en el hígado son regulados por el contenido de colesterol en el hepatocito. Cuando los niveles de colesterol intracelular disminuyen, se activan unas proteínas llamadas SREBPS, las cuales son factores de transcripción que estimulan la síntesis de LDLr.



**Figura 2.** Esquema de la vía endógena del metabolismo lipídico.

Los niveles de LDL en sangre dependen de la velocidad de síntesis de LDLr y de la velocidad de su destrucción. Cuando los receptores de LDL se unen a una molécula de LDL, este complejo se absorbe mediante un mecanismo de endocitosis, y una vez en el interior de la célula, el complejo se disocia. La partícula de LDL va a ser metabolizada, y el receptor puede ser hidrolizado o reutilizado en función de la presencia o no de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Cuando PCSK9 está presente, el receptor va a ser hidrolizado, y en caso contrario, volverá a la superficie del hepatocito para ser reutilizado. Cuando hay pocos receptores o un exceso de LDL, las partículas quedan circulando por el torrente sanguíneo. Aquellas menores de 70 nm pueden atravesar la pared endotelial donde van a ser captadas por los macrófagos presentes en el espacio subendotelial, dando lugar a la formación de estrías grasas, proceso inicial de aterosclerosis<sup>2</sup>.



**Figura 3.** Esquema sobre el mecanismo de acción de PCSK9.

### 3.2.3. TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL.

El transporte reverso del colesterol tiene como finalidad eliminar el exceso del colesterol que se acumula en los tejidos periféricos por medio de las HDL, y lo transporta hasta el hígado donde será metabolizado. En el enterocito y en el hígado se sintetiza su principal apoproteína, apoA1, y esta se une a colesterol libre y fosfolípidos por acción de ABCA1, formando los HDL nacientes. En sangre periférica adquieren lípidos de otros tejidos como músculos y adipocitos por acción de ABCG1. También adquieren lípidos de las partículas de VLDL y QM mediante la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), e intercambian apolipoproteínas con los QM<sup>3</sup>.

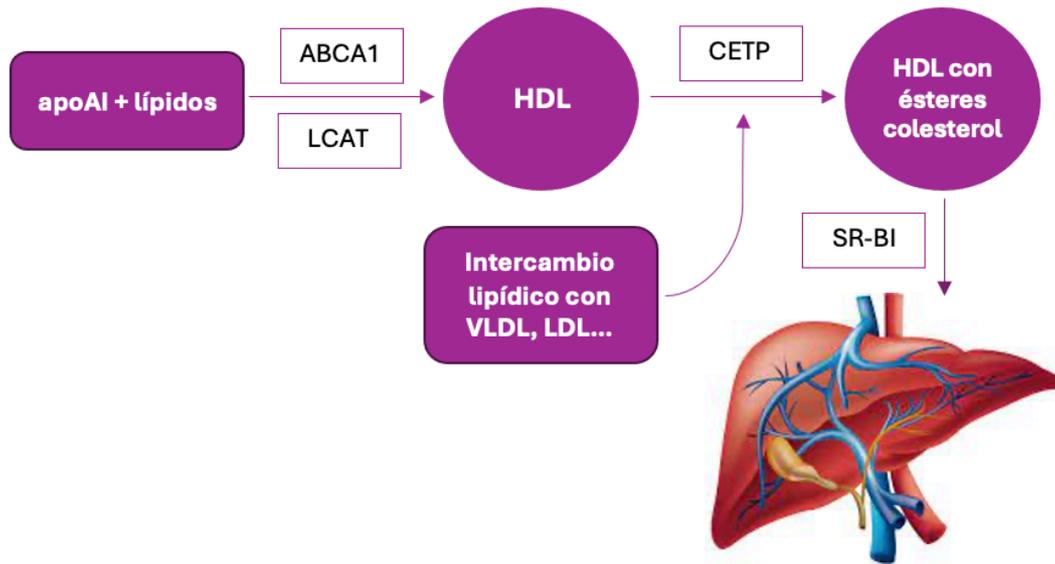
El colesterol es esterificado por acción de la lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT). Una vez formadas las HDL maduras, los ésteres de colesterol (CE) van a ser eliminados del torrente sanguíneo de dos formas distintas. Por un lado, se produce la transferencia de CE a las VLDL, que posteriormente serán eliminadas por la vía endógena del metabolismo del colesterol.

Por otro lado, van a ser captadas por los hepatocitos a través de una vía que se encuentra mediada por un receptor denominado receptor scavenger clase B, tipo I (SR-BI). Estos CE captados en el hígado se utilizarán para la síntesis endógena de VLDL, y el sobrante se excretará por la vía biliar en forma de ácidos biliares o en forma de colesterol<sup>2,3</sup>.

La mayor expresión de SR-BI se localiza en los hepatocitos, donde el SR-BI se une a las partículas de HDL con gran afinidad y media en la captación hepática de las HDL que contienen ésteres de colesterol de forma selectiva. Además, está involucrado en la captación de colesterol libre de tejidos periféricos por parte de HDL facilitando el flujo de colesterol entre las células y HDL<sup>5</sup>.

También se ha visto que el receptor SR-BI se encuentra expresado en los macrófagos localizados en el espacio subendotelial donde reduce la formación de estrías grasas al disminuir la captación por parte de los macrófagos de las partículas de colesterol que se encuentran en sangre circulante<sup>5</sup>.

De esta forma, la vía mediada por SR-BI es valorada como una de las mayores rutas de transporte de colesterol localizado en tejidos periféricos hacia el hígado para su excreción. Por tanto, podemos considerar que los receptores SR-BI influyen de forma protectora en el desarrollo de aterosclerosis gracias a la disminución de los ésteres de colesterol a través de su captación hepática, además de su participación en el transporte reverso del colesterol y en la modulación de las lipoproteínas plasmáticas, sobre todo de las partículas de HDL<sup>5</sup>.



**Figura 4.** Esquema del transporte reverso del colesterol

### 3.3. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV):

Aunque el colesterol presente funciones fundamentales en el organismo, niveles en exceso se encuentran directamente relacionados con el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular dada su capacidad para producir lesiones ateroscleróticas. Hoy en día, LDL se considera el agente causal de la lesión aterosclerótica más allá que un factor de riesgo<sup>6</sup>.

#### 3.3.1. PAPEL DE LOS LÍPIDOS EN LA ETIOPATOGENIA<sup>7</sup>.

Disponemos de una serie de lipoproteínas con unas características específicas que son la presencia de apoB100 en su estructura (VLDL, IDL, LDL y sus remanentes) que van a ser capaces de atravesar la barrera endotelial si su tamaño es inferior a 70 nm, fundamentalmente LDL. Una vez que atraviesan el endotelio, debido a la interacción con las estructuras de alrededor, estas pueden quedarse atrapadas en la pared arterial, produciéndose un depósito de lípidos en esta zona. Esto supone la activación de una serie de procesos que conllevan al inicio de la formación de la placa de ateroma. Este proceso se produce a lo largo del tiempo, por lo que a mayor tiempo de exposición a concentraciones elevadas de fundamentalmente LDL, mayor será el tamaño de la placa de ateroma. A medida que la placa de ateroma progresa, esta puede romperse y generar un trombo, el cual va a producir la obstrucción aguda del flujo sanguíneo y, como consecuencia, se puede producir un evento cardiovascular o incluso la muerte.

Dada la relación directa entre los niveles de LDL y la formación de la placa de ateroma, debemos conseguir niveles de LDL bajos mediante hábitos de vida saludables, o mediante el establecimiento de un tratamiento farmacológico para evitar el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV).

También se ha encontrado una relación directa entre los niveles de TGCs y el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, aunque hoy en día, no se ha demostrado que la disminución de los niveles de TGCs se asocie a una disminución de la morbimortalidad cardiovascular. A pesar de que en el estudio REDUCE-IT se haya producido un descenso de la morbimortalidad junto con una disminución en los niveles de TGCs, parece que la disminución de TGCs no es la causa de esta reducción de eventos.

Se considera que el riesgo de eventos se relaciona mejor con los niveles de lipoproteínas que contiene apoB, que con el nivel de LDL, lo que podemos calcular restando al colesterol total el HDL.

La Lp(a) es una partícula de LDL a la que se une de forma covalente la apoA. Dado su tamaño, también presenta la capacidad de atravesar la pared endotelial, por lo que forma parte del proceso de formación de placa de ateroma. Además de esta capacidad, también tiene un efecto procoagulante dada su semejanza estructural al plasminógeno, y un efecto proinflamatorio gracias a los fosfolípidos que transporta. Por tanto, valores elevados de Lp(a) se asocian a mayor riesgo de sufrir un evento CV.

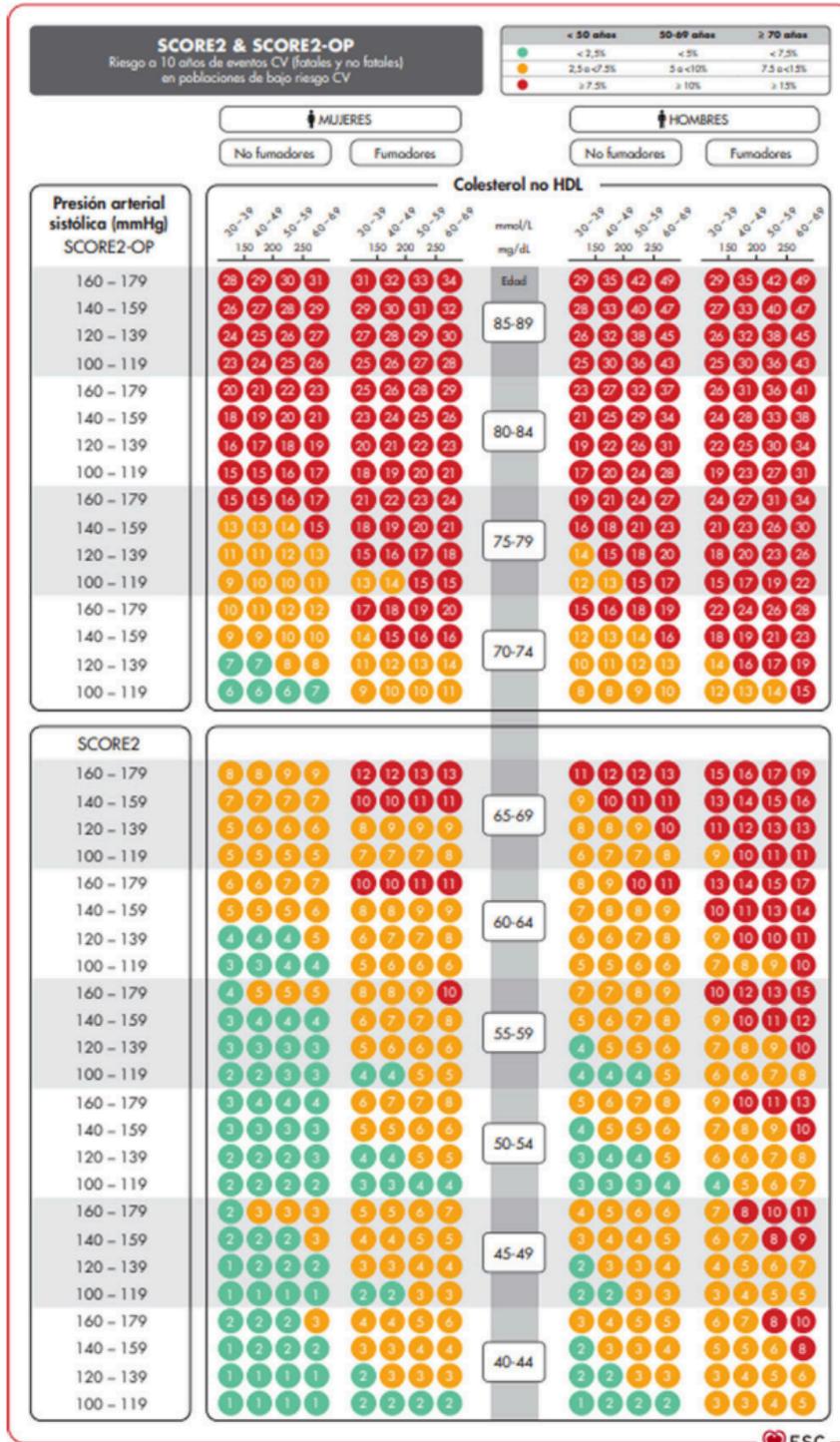
### **3.3.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES.**

Los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) son todos los hábitos o características de una persona que fomentan la probabilidad de que se produzca un evento cardiovascular. Podemos clasificar los FRCV en dos grupos: no modificables y modificables. Los FRCV no modificables son: edad, sexo, factores genéticos/historia familiar. Estos factores son innatos y no se pueden modificar, por lo que no se pueden establecer medidas de prevención o control ante ellos. El otro grupo son los FRCV modificables, y están formados por: tabaco, obesidad, alimentación, sedentarismo, HTA, DM y dislipemia. Son los de mayor importancia dada su alta prevalencia en la población general y la posibilidad de poderlos modificar<sup>8</sup>.

Es importante tener en cuenta el sexo del paciente a la hora de establecer un manejo individual de sus FRCV, ya que las características biológicas y psicológicas son distintas entre hombres y mujeres, como la dotación cromosómica, las hormonas o los órganos reproductivos. Debemos tener en cuenta las etapas del desarrollo según el sexo tales como la menopausia o el embarazo y las posibles alteraciones que se pueden desarrollar en estas etapas<sup>9</sup>.

Para poder tener una idea de la implicación de estos FRCV en la vida del paciente y saber qué decisiones debemos tomar de cara su control con las diferentes medidas terapéuticas aplicables, debemos realizar el cálculo de su riesgo cardiovascular global (RCV). Este se define como el riesgo absoluto de sufrir una ECV en un tiempo estipulado teniendo en cuenta sus FRCV para una población determinada.

Para ello, las guías actuales recomiendan el uso del sistema SCORE2 y SCORE-OP (older persons) para el cálculo del RCV global en pacientes que aún no han sufrido un episodio cardiovascular ni presentan hipercolesterolemia familiar. No solo debemos tener en cuenta este sistema a la hora del cálculo del RCV global, sino que también debemos incluir en nuestra evaluación factores que modifiquen este riesgo como pueden ser la presencia de enfermedades inflamatorias, el estrés o niveles elevados de LP(a), entre otros<sup>10</sup>.



**Figura 5.** Tabla SCORE2 y SCORE-OP para población de bajo riesgo CV. Imagen sacada de estándares SEA 2022 para el control global del riesgo CV<sup>10</sup>.

El sistema SCORE2 se organiza a modo de tabla donde se calcula el porcentaje de riesgo en 10 años no solo de morir por un evento cardiovascular, sino también de sufrirlo. Teniendo en cuenta una serie de factores de riesgo y, dependiendo de su ausencia o presencia junto con sus valores, las personas se clasifican en 3 categorías de riesgo: riesgo bajo/moderado, riesgo alto y riesgo muy alto. Además, la puntuación que se genera en esta tabla variará dependiendo de si está adaptada a poblaciones con riesgo bajo de ECV, riesgo moderado o con riesgo alto.

Los FRCV que se tienen en cuenta a la hora de calcular el RCV son: sexo, edad dividido en franjas de 5 años desde los 40 hasta los 89, consumo o no de tabaco, presión arterial sistólica (PAS) y cifras de colesterol no-HDL. Aquellas personas que presenten HTA de grado 3, hipercolesterolemia con niveles de LDL > 190mg/dl, DM, ERC estadio 3 o superior, o ECVA establecida se considerarán directamente de riesgo alto o muy alto<sup>10</sup>.

Teniendo en cuenta el resultado que obtengamos al calcular el porcentaje de riesgo a través de la tabla del sistema SCORE2, obtenemos 3 grupos de riesgo que se dividen atendiendo al resultado obtenido y a la edad:

	<b>Bajo a moderado riesgo</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Muy alto riesgo</b>
<b>&lt; 50 años</b>	< 2.5%	2.5% a < 7.5%	> o = 7.5%
<b>50-69 años</b>	< 5%	5% a < 10%	> o = a 10%
<b>&gt; O = 70 años</b>	< 7.5%	7.5% a < 15%	> o = a 15%

**Tabla 2.** Grupos de riesgo CV según la franja de edad y el porcentaje de riesgo según el sistema SCORE2<sup>11</sup>.

### **3.3.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ECV.**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo y en España, seguida por los tumores como 2ª causa de mortalidad y las enfermedades respiratorias en 3ª posición. Dentro de la mortalidad por causa cardiovascular, en el año 2018 el 7.3% pertenecía a la cardiopatía isquémica, y el 6.2% a la enfermedad cerebrovascular<sup>12</sup>.

Según las tasas ajustadas por edad, el riesgo de mortalidad por ECV ha disminuido a lo largo de las últimas décadas, sobre todo la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, debido al aumento del envejecimiento de la población, el número de muertes totales ha aumentado, lo que provoca un aumento del impacto tanto en el ámbito sanitario como en el social<sup>12</sup>.

En cuanto a la morbilidad de la ECV, la tasa de eventos en el año fue mayor para la cardiopatía isquémica que para la enfermedad cerebrovascular en los hombres, siendo más frecuente esta última en las mujeres. Además, debemos tener en cuenta que no hemos tenido en ningún momento un periodo de descenso de la morbilidad, al contrario, existe un continuo aumento<sup>12</sup>.

Como dato a favor, los datos de morbimortalidad asociados a la ECV son menores en España que en otros países europeos. Estos datos se encuentran relacionados con la dieta mediterránea, pero no tiene que ver con las estrategias de control de los FRCV. España es un país de riesgo bajo de eventos cardiovasculares por la dieta mediterránea, la cual es costumbre en nuestro país<sup>12</sup>. En el estudio PREDIMED se demostró que la dieta mediterránea se encuentra asociada a una disminución en la morbimortalidad cardiovascular, sobre todo si es suplementada con aceite de oliva o frutos secos<sup>13</sup>. Sin embargo, la dieta está empeorando por la comida basura, precocinados...

#### **3.3.4. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD<sup>14</sup>.**

Teniendo en cuenta el progresivo envejecimiento de la población y el aumento de los FRCV, podemos hablar de que nos encontramos ante una situación de pandemia de la enfermedad cardiovascular (ECV). De modo que, hoy en día, la ECV es la primera causa de muerte en el mundo afectando no solo a los países más desarrollados, sino también a países en vías de desarrollo dado el aumento de su prevalencia, lo que supone una amenaza para su desarrollo tanto social como económico. El aumento de los FRCV se encuentra influenciado por los malos hábitos nutricionales, el sedentarismo, los hábitos tóxicos como el tabaco, y las características poblacionales tales como el status y desarrollo económico, la educación y la cultura.

Al problema de la morbimortalidad que suponen las ECVs, debemos añadir que la mayoría de las muertes producidas por causas cardiovasculares en menores de 60 años serían prevenibles si hubiera un control y tratamiento óptimo de sus FRCV. De ahí la gran importancia del control de los mismos para conseguir la reducción de la mortalidad de la ECV y conseguir frenar su desarrollo.

Por todos estos datos, es de vital importancia la implantación y desarrollo de las diferentes estrategias de control de los FRCV a través de la promoción de la salud cardiovascular para la prevención de la misma. Estas estrategias pueden realizarse de forma tanto poblacional como individual. A través de las tablas SCORE-2 y SCORE-OP, podemos calcular el riesgo CV de nuestros pacientes y a partir de ahí, comenzar a desarrollar un plan estratégico que incluya hábitos de vida saludables o farmacoterapia según el nivel de riesgo CV para poder controlar esos FRCV y frenar el desarrollo de la ECV. Dado que conocemos que los FRCV suelen estar interrelacionados, debemos tener esta información en cuenta a la hora del desarrollo de una estrategia que sea integral y esté coordinada con los FRCV entre sí.

### 3.4. TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA.

#### 3.4.1. MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS.

Dentro de la intervención en el estilo de vida del paciente, las principales recomendaciones van a estar dirigidas a la disminución de las grasas trans, grasas saturadas, colesterol e hidratos de carbono en la dieta diaria; la reducción del exceso de peso corporal, la disminución de consumo de alcohol, el aumento de la actividad física diaria, el aumento del consumo de alimentos ricos en grasas insaturadas tipo omega-3, y el uso de suplementos dietéticos y alimentos funcionales tales como los fitoesteroles, la levadura roja de arroz, la fibra, la proteína de soja, o el policosanol y la berberina. Esto es debido al efecto negativo sobre la concentración de TGCs que tiene la obesidad, el alcohol, la dieta rica en hidratos de carbono, y las grasas tipo saturadas y trans<sup>7</sup>.

	<b>Consumo diario</b>	<b>Consumo moderado</b>	<b>Evitar consumo u ocasional</b>
<b>Cereales</b>	Cereales integrales	Pan refinado, arroz, pasta, galletas...	Bollería en general
<b>Verduras</b>	Verduras crudas o cocidas	Patatas	Verduras fritas o con mantequilla
<b>Legumbres</b>	Todo tipo		
<b>Fruta</b>	Fresca	Preparada	
<b>Dulces y edulcorantes</b>	Edulcorantes no calóricos	Chocolate, sacarosa	Bollería, helados, refrescos
<b>Carne y pescado</b>	Pescado azul, pollo	Carne de buey, cordero, cerdo, ternera, marisco, crustáceos	Embutidos, preparados de carne
<b>Lácteos y huevos</b>	Leche desnatada y yogur	Lácteos semidesnatados, huevos	Queso, nata, leche entera
<b>Grasas para cocinar y aderezos</b>	Vinagre, mostaza	Aceite de oliva, otros aceites vegetales, otros aliños	Margarina, mantequilla, aceite de palma y de coco, otras grasas animales

**Tabla 5.** Recomendaciones dietéticas de consumo de alimentos según la ESC 2019<sup>7</sup>.

### 3.4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Dada la asociación entre los niveles elevados de LDL y el aumento de riesgo cardiovascular, la principal diana terapéutica de los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes se basa en la disminución de los niveles séricos de LDL. Se han demostrado los grandes beneficios que esto supone, de forma que por cada 1 mmol/l que disminuye el LDL, se reduce en un 21% el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Aunque el objetivo principal sea el mismo, disponemos de distintos tipos de opciones farmacológicas que se van a diferenciar en su mecanismo de acción, otras funciones que pueden cumplir, y los efectos adversos que puedan generar<sup>15</sup>.

#### 3.4.2.1. ESTATINAS <sup>7</sup>.

El mecanismo de acción de las estatinas se basa en reducir la síntesis de colesterol en el hígado a través de la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa. Esta reducción de los niveles de colesterol intracelular provoca un aumento en la expresión de los receptores de LDL (LDLr) en la superficie de los hepatocitos, lo que supone un aumento en la captación del LDL que circula en la sangre y, por tanto, una disminución de sus niveles séricos. Además, como consecuencia, también disminuye la concentración de otras lipoproteínas que contienen apoB, entre las que se encuentran aquellas que presentan gran cantidad de TGCs como son VLDL e IDL.

<b>Baja intensidad: LDL &lt; 30%</b>	<b>Moderada intensidad: LDL &gt; 30% &lt; 50%</b>	<b>Alta intensidad: LDL &gt; 50% &lt; 60%</b>
Simvastatina 10mg	Atorvastatina 10-20mg	Atorvastatina 40-80mg
Pravastatina 10-20mg	Rosuvastatina 5-10mg	Rosuvastatina 20-40mg
Lovastatina 10-20mg	Simvastatina 20-40mg	
Fluvastatina 40mg	Pravastatina 40mg	
Pitavastatina 1mg	Lovastatina 40mg	
	Fluvastatina 80mg	
	Pitavastatina 2-4mg	

**Tabla 3.** Tipos de estatinas según su capacidad hipocolesterolemiantes<sup>10</sup>.

La magnitud de la disminución de los niveles de LDL va a depender de la dosis que empleemos y del tipo de estatina, además de la variabilidad interindividual, presentando así reducciones de LDL < 30% en aquellas estatinas consideradas de baja intensidad, hasta disminuciones de entre un 50-60% de los niveles de LDL con estatinas de alta intensidad utilizadas en monoterapia. Podemos llegar hasta reducciones de LDL de muy alta intensidad (60-80%) en tratamientos combinados con otros fármacos hipolipemiantes. Según su capacidad de reducción de LDL, clasificamos las estatinas teniendo en cuenta únicamente su uso en monoterapia (tabla 3).

Además del efecto en la reducción de los niveles de LDL, se ha demostrado que las estatinas también disminuyen en un 10-20% los niveles de TGCs con respecto a su valor basal. Aunque no se conoce exactamente el mecanismo de acción, parece que está relacionado con el aumento de la captación de VLDL, siendo por tanto independiente del mecanismo relacionado con los LDLr. También se ha visto que tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes, siendo estos efectos relevantes en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En cuanto a los efectos adversos, aunque se suelen tolerar bien, pueden producir afectación muscular, desde mialgias a serias miopatías, y se ha descrito un aumento del riesgo de desarrollar diabetes o alteración de las pruebas de función hepática debido a su metabolismo hepático. Además, también se ha relacionado con el riesgo de accidentes cerebrovasculares de tipo hemorrágico, aunque no ha sido totalmente confirmada esta asociación, al igual que ocurre con el riesgo de desarrollar cataratas o su asociación con el deterioro cognitivo.

#### **3.4.2.2. EZETIMIBA<sup>7</sup>.**

La ezetimiba es un fármaco que actúa inhibiendo la absorción intestinal del colesterol, tanto el procedente de la dieta como el biliar, a través de la interacción con la proteína NPC1L1. De esta forma, disminuye la cantidad de colesterol que llega al hígado, y en consecuencia produce el aumento de la expresión de LDLr en la superficie de los hepatocitos y, por tanto, la disminución de los niveles de LDL en sangre. Los resultados en cuanto al nivel de disminución de estos niveles se mueven en una amplia horquilla debido a la gran variabilidad interindividual del fármaco, aunque su eficacia es menor que la de las estatinas. Además, esta reducción de los niveles se aumenta cuando utilizamos la ezetimiba en combinación con una estatina, siendo más efectivo que aumentando únicamente la dosis de la estatina pertinente. También se ha visto un aumento de este efecto hipolipemiante en la asociación de ezetimiba e iPCSK9 y ezetimiba con quelantes de ácidos biliares.

En cuanto a posibles efectos adversos, no se conocen efectos clínicamente significativos en cuanto a su farmacocinética, y no es necesario realizar un ajuste de dosis en aquellos pacientes con afectación hepática o renal.

### 3.4.2.3. ÁCIDO BEMPEDOICO<sup>16,17</sup>.

El ácido bempedoico es un nuevo tipo de tratamiento hipolipemiante oral que presenta un novedoso mecanismo de acción. Esta molécula bloquea la acción de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ATL), que es una enzima citosólica que forma parte de la cadena de la síntesis de colesterol y realiza su función antes que la HMG-CoA reductasa. Además, también va a activar a la proteína quinasa dependiente de adenosina monofosfato (AMPK), cuya función reside en la regulación de la fosforilación de los sustratos relacionados con el metabolismo lipídico y la señalización inflamatoria.

Dado que el ácido bempedoico es un profármaco, este necesita ser activado gracias a una enzima que se localiza en el hígado (disminuyendo así la exposición del fármaco a tejidos tales como el músculo o la médula ósea y, por tanto, sus posibles efectos adversos como la miopatía) denominada acil-Coa sintetasa 1 de cadena larga. Como resultado de la inhibición de ALT, se produce una disminución de la síntesis intracelular de colesterol, lo que conlleva al aumento de la expresión en la superficie de los hepatocitos de LDLr, disminuyendo así las concentraciones de LDL en sangre, al igual que ocurre cuando administramos estatinas. Además, también se va a producir la disminución de la síntesis de ácidos grasos de origen hepático.

Su vía principal de eliminación es la glucuronización, y su farmacocinética no se ve alterada por factores como la edad, sexo, peso o insuficiencias hepáticas/renales leves o moderadas, por lo que no es necesario realizar ajuste de dosis. En cuanto al riesgo de interacciones, se ha visto que si se administra junto a simvastatina se produce una elevación de los niveles de esta última, por lo que se recomienda que no se asocien bempedoico con simvastatina en dosis de 40 mg. Sin embargo, hay otras estatinas en las que no se da este efecto y, por tanto, es seguro asociar ambos tratamientos, tales como la atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina. Con respecto a posibles interacciones con ezetimiba, no se han encontrado reseñas significativas.

### 3.4.2.4. FIBRATOS<sup>7,15</sup>.

Los fibratos pertenecen al grupo de tratamientos hipotrigliceridemiantes. Son agonistas del receptor alfa activado del proliferador de peroxisoma (PPAR- $\alpha$ ), y actúan a través de factores de transcripción regulando diferentes fases del metabolismo de las lipoproteínas y del metabolismo lipídico. De esta forma, disminuyen la concentración de TGCs y de partículas residuales de lipoproteínas ricas en TGCs (TRL) como son los QM, VLDL y sus remanentes. Los fibratos aumentan la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL) y de apoCII (activador de LPL), y por otro lado reducen la expresión de apoCIII (implicada en la inhibición de LPL). Además, también aumentan la producción de apoAI y la síntesis de HDL. Los 2 fármacos que existen son: gemfibrozilo y fenofibrato.

Dependiendo del fármaco que usemos y de la concentración lipídica basal que el paciente presente, tendremos un mayor o menor efecto clínico. Se calcula que aproximadamente producen una reducción de TGCs de un 50%, una reducción de LDL de un 20% y un aumento de HDL del 20%. En general, son fármacos que se toleran bien,

por lo que solo se han descrito efectos secundarios leves tales como trastornos gastrointestinales o erupciones cutáneas.

En cuanto a los efectos adversos ya conocidos como la miopatía, se ha visto que el riesgo de miopatía es alto cuando se asocian estatinas y gemfibrozilo, por lo que se desaconseja su asociación. Este riesgo disminuye con el uso de fenofibrato debido a que no comparten la misma vía farmacocinética.

#### **3.4.2.5. RESINAS <sup>7</sup>.**

Las resinas pertenecen a un grupo de tratamiento hipolipemiante denominado quelantes de ácidos biliares, y su función consiste en la unión a los ácidos biliares impidiendo su absorción a nivel intestinal, lo que se asocia a una disminución de la cantidad de bilis que llega al hígado. En respuesta a esta disminución de disponibilidad de la bilis, el hígado aumenta la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol que se encuentra formando parte de la reserva hepática. Este aumento de catabolismo de colesterol provoca a su vez un aumento de la expresión en la superficie de los hepatocitos de LDLr, disminuyendo así la cantidad de LDL circulante. Los quelantes de ácidos biliares más clásicos son la colestiramina y el colestipol, y más recientemente se ha introducido un nuevo fármaco denominado colesevelam.

En cuanto a sus efectos adversos, lo más frecuentes son los gastrointestinales tales como flatulencias, estreñimiento, dispepsia y náuseas, lo que provoca mala tolerancia, de manera que su uso en la práctica clínica es escaso. También se han descrito disminuciones en la absorción de vitaminas liposolubles. Debido a las interacciones con otros fármacos, deben administrarse de forma separada en el tiempo a otros tratamientos, aunque con la nueva formulación, colesevelam, se ha conseguido aumentar su tolerancia y este puede administrarse de forma conjunta con las estatinas y otros fármacos.

#### **3.4.2.6. OMEGA 3 <sup>7,15</sup>.**

Los ácidos grasos omega-3 más importantes son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), y se utilizan en dosis farmacológicas para la disminución de niveles de TGCs, ya que van a modificar las concentraciones de lípidos y de lipoproteínas en el suero, sobre todo de VLDL.

Aunque no queda claro su mecanismo de acción, se cree que puede estar relacionado con la interacción con PPAR- $\alpha$  y su capacidad de disminuir la secreción de apoB. Existen otros efectos producidos por los ácidos omega-3 tales como la estabilización de membranas celulares o sus propiedades antiinflamatorias. Su función principal se basa en la reducción de la concentración en sangre de TGCs, y esto se ha conseguido con dosis variadas de entre 2-4 g/día. El efecto es mayor en aquellos pacientes con niveles basales de TGCs elevados, llegando a producirse una reducción de hasta un 45%, siendo esta reducción dependiente de la dosis aplicada de ácido omega-3.

El único estudio que ha demostrado disminuir el número de eventos cardiovasculares al disminuir los niveles de TGCs ha sido el estudio REDUCE IT<sup>18</sup>, aunque parece que esta reducción no es debida a la disminución de los niveles de TGCs. En este estudio el fármaco utilizado fue el ácido eicosapentaenoico a dosis de 2 gr/12h. No se ha encontrado disminución de eventos cuando se han utilizado asociaciones de EPA y DHA o DHA en monoterapia.

En cuanto a efectos adversos e interacciones, el principal efecto adverso son los trastornos GI. Se puede indicar de forma segura ya que no presenta interacciones clínicamente relevantes, aunque sus efectos antitrombóticos pueden aumentar el riesgo de hemorragias en aquellos pacientes que ya se encuentren con un tratamiento antiagregante.

#### **3.4.2.7. ANTICUERPOS FRENTE A PCSK9.**

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son anticuerpos monoclonales dirigidos hacia la PCSK9, que es una enzima que tiene como función la disminución de la expresión de LDLr en la superficie de los hepatocitos a través de su endocitosis y degradación lisosómica. Por tanto, al producir con estos fármacos la inhibición de esta enzima, provocamos un aumento de expresión de los LDLr y, por tanto, la disminución del LDL circulante en sangre<sup>19</sup>. Actualmente existen 2 anticuerpos monoclonales comercializados: Alirocumab y Evolocumab.

Alirocumab presenta niveles máximos de inhibición de PCSK9 a las 4-8h de su administración y con una semivida de 17 a 20 días. La forma de administración es subcutánea y, dependiendo de la dosis, puede darse 1 vez cada 2 semanas o 1 vez de forma mensual en el caso de Alirocumab a dosis de 300 mg. En cuanto al efecto lipídico, se ha visto que en asociación con estatinas produce una disminución de hasta un 60% de los niveles de LDL, llegando a un 85% en aquellos que presentan una triple terapia incluyendo ezetimiba. Además, no solo va a actuar sobre los niveles de LDL, sino que también se han visto disminuciones significativas sobre los niveles de Lp(a), apoB y TGCs<sup>20</sup>.

Evolocumab presenta niveles máximos de inhibición de PCSK9 a las 4h de su administración, siendo el método de administración subcutáneo. Va a tener una vida media de entre 11-17 días. En cuanto a sus resultados, se ha visto en estudios una reducción de hasta entorno a un 53-57% de los niveles de LDL en comparación al placebo en pacientes con intolerancia a las estatinas. También produce una disminución significativa de los niveles de Lp(a), ApoB y TGCs<sup>20</sup>.

Como hemos visto, a diferencia del efecto lipídico de las estatinas, los iPCSK9 también van a actuar sobre las concentraciones de Lp(a) disminuyéndolas de forma clínicamente significativa, llegando a verse reducciones de hasta un 30-40%. No se conoce de forma específica el mecanismo, pero sí que apunta a que el mecanismo de ese efecto es distinto que el de las estatinas<sup>7</sup>.

En cuanto a las posibles interacciones, dado su modo de administración, no hay riesgo de interacción con otros fármacos administrados de forma oral, ya que van a presentar una farmacocinética y farmacodinámica distinta y no van a interferir en estos<sup>7</sup>.

En general ambos fármacos son bien tolerados. El efecto secundario más frecuente (2.5-2.9%) es la reacción con irritación en la zona de inyección ya que presentan un modo de administración por vía subcutánea. Aunque inicialmente se temió por la posibilidad de presentar como efecto adverso defectos en la función neurocognitiva, se comprobó que no había riesgo aumentado de dichos eventos durante el tratamiento con iPCSK9<sup>20</sup>. El problema principal del tratamiento con iPCSK9 es que, al ser anticuerpos monoclonales, hay riesgo de desarrollo de autoanticuerpos contra el fármaco, lo que conduce a pérdida de eficacia. Aunque actualmente este efecto se ha visto en unos pocos casos, no se conocen los efectos a largo plazo que esto pueda generar<sup>7</sup>.

La llegada de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) ha supuesto un antes y un después en el tratamiento para la hipercolesterolemia debido a su gran potencia hipolipemiente, ya que en todos los estudios realizados con iPCSK9 se ha demostrado que disminuye hasta en un 60% los niveles de LDL independientemente del tratamiento de base que presentase el sujeto con anterioridad. Esto supone un gran logro en el cumplimiento del objetivo terapéutico de aquellos pacientes con un RCV elevado que, con dosis máximas de estatinas asociado a ezetimiba y cumpliendo las recomendaciones de estilo de vida, no alcanzaba los valores establecidos como meta. Según los criterios de la Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA)<sup>21</sup>, se han establecido una serie de situaciones clínicas para las cuales estaría recomendado el uso de iPCSK9<sup>21</sup>:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y niveles de LDL > 100 mg/dl.
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota que presente cualquiera de las siguientes situaciones:
  - < 4 Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados a niveles de LDL > 160 mg/dl.
  - ≥ 4 FRCV asociados a niveles de LDL > 130 mg/dl.
  - Diabetes mellitus (DM) y niveles de LDL > 100 mg/dl.
  - Enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de LDL > 70 mg/dl.
- Prevención secundaria en pacientes que puedan presentar las siguientes situaciones:
  - Paciente estable con niveles de LDL > 130 mg/dl.
  - Síndrome coronario agudo (SCA) de menos de un año de evolución y niveles de LDL > 100 mg/dl, o asociado a DM y niveles de LDL > 70 mg/dl.
  - DM + FRCV adicional y niveles de LDL > 100 mg/dl.
  - Más de 2 FRCV no controlados y niveles de LDL > 100 mg/dl.
  - Niveles de Lp(a) > 50 mg/dl y niveles de LDL > 70 mg/dl.
  - Enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable y niveles de LDL > 70 mg/dl.
  - Enfermedad arterial periférica sintomática aislada o enfermedad polivascular junto con niveles de LDL > 70 mg/dl.

- Insuficiencia renal crónica (IRC)  $\geq$  estadio 3 + 1 FRCV y niveles de LDL > 70 mg/dl.
- Prevención primaria con riesgo muy alto en pacientes con IRC  $\geq$  estadio 3b + DM y niveles de LDL > 130 mg/dl.

Actualmente las indicaciones para el inicio de tratamiento con iPCSK9 según la agencia española de medicamentos y productos sanitarios son<sup>22</sup>:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota con intolerancia a estatinas/contraindicación de su uso o tratamiento con estatinas a dosis máxima tolerada con o sin otro tratamiento hipolipemiante y que presenten los siguientes niveles:
  - LDL > 70 mg/dl si ECVA.
  - LDL > 100 mg/dl si DM.
  - LDL > 130 mg/dl si otros FRCV.
  - LDL > 160 mg/dl sin otros FRCV.
- Pacientes con hipercolesterolemia no familiar o dislipemia mixta primaria con ECVA y alguna de las siguientes situaciones: tratamiento con estatinas a dosis máxima tolerada asociado a otro tratamiento hipolipemiante que ha sido insuficiente o contraindicación/intolerancia a estatinas. Los niveles de LDL se establecen según las siguientes situaciones:
  - LDL > 70 mg/dl con enfermedad recurrente multivazo no revascularizable, EAP aislada o polivascular, SCA > 1 año con DM o IRC  $\geq$  estadio 3 junto con otro FRCV.
  - LDL > 100 mg/dl con SCA > 1 año, Lp(a) > 50mg/dl, DM junto con FRCV, o más de 2 FRCV no controlados.
  - LDL > 130 mg/dl con ECVA estable.

La hipercolesterolemia familiar monogénica es un trastorno metabólico de herencia autosómica dominante que se caracteriza por niveles muy elevados de LDL, xantomas, y afectación cardiovascular de forma prematura<sup>23,24</sup>, siendo la causa genética más frecuente de enfermedad coronaria prematura. También se produce un aumento de los niveles de Lp(a), el cual supone un factor de riesgo de enfermedad coronaria, por lo que debemos tener en cuenta sus niveles de cara a la elección de la intensidad del tratamiento, sobre todo en casos de hipercolesterolemia familiar heterocigota<sup>25</sup>.

En el 95% de los casos se debe a polimorfismos en el gen que codifica el receptor de LDL (LDLr), pudiendo estar el resto asociado a mutaciones del gen de la apolipoproteína B (apoB) o de PCSK9. Debemos sospechar que un individuo presenta hipercolesterolemia familiar si los niveles del LDL se encuentran por encima del percentil 95, padece enfermedad cardiovascular a edades tempranas o tiene historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, así como si presenta arco corneal por debajo de los 45 años o tiene xantomas tendinosos.

Tenemos los criterios de la Dutch Lipid Clinics Network (DLCN) para ayudarnos a establecer su diagnóstico clínico. Puntuaciones por encima de seis hacen probable el diagnóstico<sup>23</sup>. El diagnóstico definitivo se realizará a través de un estudio genético<sup>26</sup>.

### 3.4.2.8. INCLISIRÁN.

Inclisirán es un ARN de silenciamiento (siRNA) sintético que contiene N-acetilgalactosamina y presenta como diana el ARN mensajero (mRNA) de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9). En el interior del hepatocito, inclisirán se une a un complejo denominado complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), permitiendo que las endonucleasas hidrolicen el ARNm de las PCSK9 inhibiendo su expresión. Como consecuencia, se produce el aumento de la expresión de los LDLr y la disminución de los niveles en sangre de LDL. La principal ventaja que presenta con respecto a los iPCSK9 es que el inclisirán puede administrarse 2 veces al año vía subcutánea a diferencia de los iPCSK9, que requieren administración mínimo 1 vez al mes. Esto se produce debido a que una sola molécula de siRNA es capaz de degradar varias moléculas de mRNA a la vez, lo que supone una duración del efecto de entre 3-6 meses<sup>16</sup>. Consigue reducciones de hasta un 40% de los niveles de LDL en comparación con un placebo<sup>15</sup>.

En cuanto a su efecto lipídico, además de la disminución de LDL, también va a producir de forma significativa una reducción de Lp(a), apoB, TGCs y no-HDL. Más allá de una reacción en la zona de administración del fármaco, no se han observado otros efectos adversos relacionados con el fármaco. Además, se ha visto en estudios recientes que hay antídotos capaces de revertir el silenciamiento del mRNA producido por el siRNA<sup>16</sup>.

### 3.4.3. RECOMENDACIONES SEGÚN LAS GUÍAS.

Gracias a los diversos estudios epidemiológicos se ha demostrado que la concentración de LDL está relacionada directamente con las enfermedades cardiovasculares (ECV) y, por tanto, su reducción supone un descenso significativo del número de acontecimientos cardiovasculares. Esta reducción de los niveles de LDL beneficia a todos los pacientes, tengan un mayor o menor riesgo, siendo mayor el beneficio cuanto mayor es el riesgo. Además, cuanto mayor sea el descenso conseguido, mayor será el beneficio que obtengan. Es debido a esto que el control de la hipercolesterolemia se ha convertido en una prioridad en las diferentes guías destinadas a la reducción del riesgo cardiovascular (RCV)<sup>23</sup>. Los niveles de LDL que manejamos como objetivo terapéutico van a depender del RCV que presente el paciente, el cual debe estimarse a través de su valoración integral, y se dispone de la siguiente forma<sup>7</sup>:

<b>Categoría de pacientes</b>	<b>Subgrupos</b>	<b>Categorías de riesgo</b>	<b>Estimación de RCV y beneficio terapéutico.</b>
Personas sin ECVA, DM, ERC o HF	- < 50 años - 50-69 años	Riesgo de bajo a muy alto en los 3 subgrupos.	Estimación del RCV con el SCORE2. Estimación de RCV a lo largo de la vida y estimación del

	- $\geq$ 70 años		beneficio de tratamiento.
ERC sin DM o ECVA.	ERC moderada con FG 30-59 mg/dl	Riesgo alto.	
	ERC grave con FG < 30 ml/min	Riesgo muy alto.	
HF con cifras de colesterol extremadamente altas		Riesgo alto.	
Pacientes con DM2 y pacientes con DM1 > 40 años	DM bien controlada < 10 años sin otros FR	Riesgo moderado.	
	DM sin daño en órgano diana de al menos 10 años de duración o con otro FR adicional.	Riesgo alto.	Estimación de riesgo residual a 10 años tras objetivos de prevención generales + Estimación de RCV y beneficio vital.
	DM + ECVA/Lesión órgano diana. - FG < 45 mg/dl. - FG 45-59 mg/dl. - Proteinuria > 300 mg/g - Enfermedad microvascular mínimo en 3 localizaciones.	Riesgo muy alto.	Estimación de riesgo residual a 10 años tras objetivos de prevención generales + Estimación de RCV y beneficio del tratamiento de los FR.
ECVA establecida: IAM, SCA, ACV, EAP, AIT.	Riesgo muy alto.		

**Tabla 4.** Clasificación de las categorías de RCV según SCORE-2 – Guías de prevención ECV 2021<sup>11</sup>.

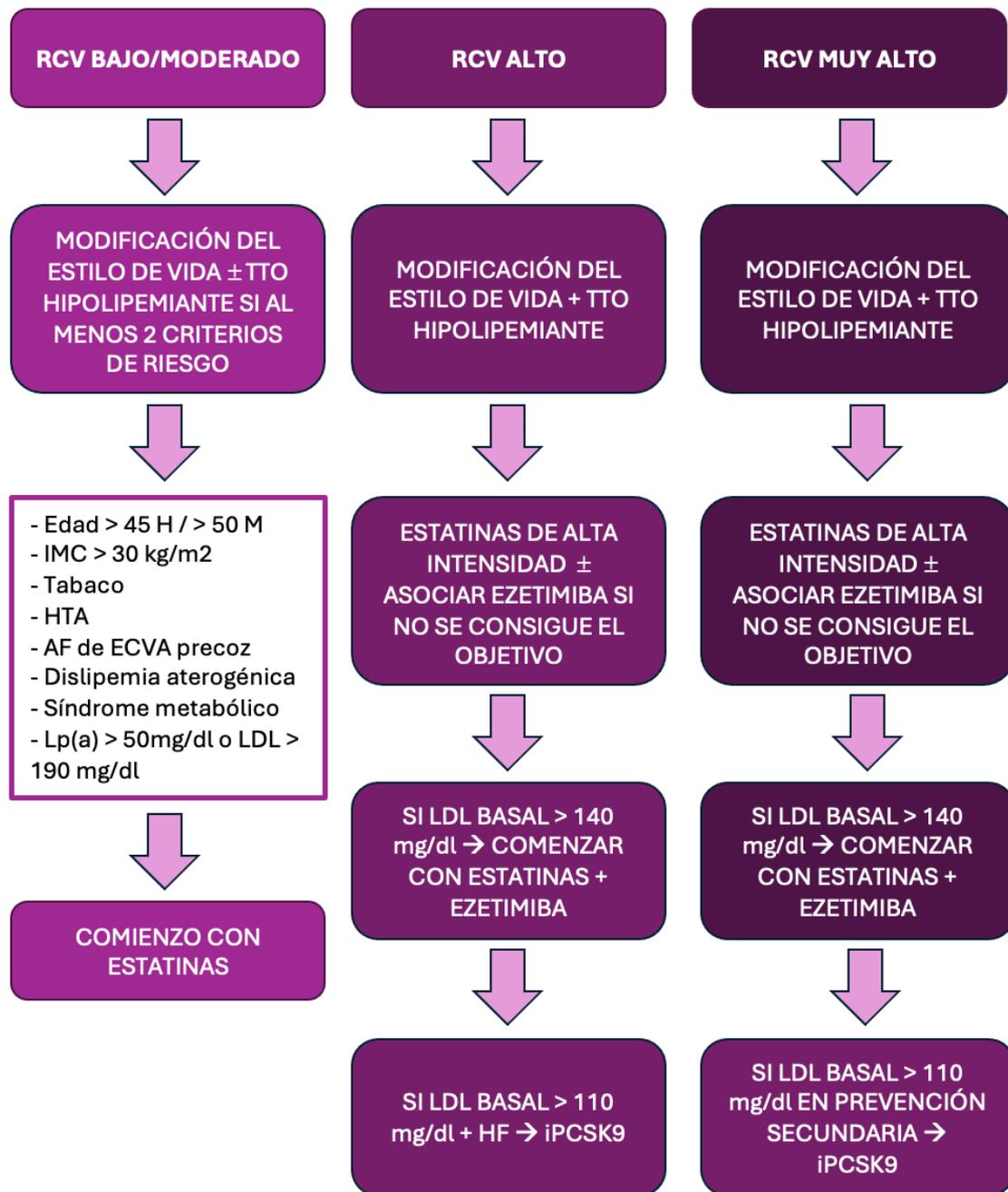
Dependiendo del grado de RCV del paciente, el objetivo terapéutico de LDL variará<sup>7</sup>:

- **Pacientes con RCV muy alto:** niveles de LDL < 55 mg/dl y/o una reducción de mínimo un 50% del valor basal.
- **Pacientes con RCV alto:** niveles de LDL < 70 mg/dl y una reducción de mínimo un 50% del valor basal.
- **Pacientes con RCV moderado:** niveles de LDL < a 100 mg/dl.
- **Pacientes con RCV bajo:** niveles de LDL < a 116 mg/dl.

En todas las categorías de riesgo se deben recomendar medidas higiénico-dietéticas, considerando el tratamiento farmacológico cuando el riesgo es alto y/o no se consiguen los objetivos terapéuticos de LDL a pesar de la implementación de estas medidas<sup>7</sup>.

El tratamiento farmacológico de la dislipemia va a estar indicado dependiendo de en qué clasificación de RCV se encuentre el paciente y, dentro de su grupo de riesgo, de los niveles basales de LDL que presente, ya que el tratamiento inicial variará dependiendo de los mismos.

- **RCV bajo o moderado** → El tratamiento va a estar basado en la modificación del estilo de vida. La prescripción de fármacos hipolipemiantes debe valorarse de forma individualizada en cada paciente en caso de que presente mínimo 2 de los siguientes FR: edad > 45 en hombres y > 50 en mujeres, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, hábito tabáquico, HTA, AF de ECVA precoz, presencia de dislipemia aterogénica, síndrome metabólico, Lp(a) > 50mg/dl o LDL > 190 mg/dl. El tratamiento inicial se realizará con estatinas<sup>7,10</sup>.
- **RCV alto** → teniendo en cuenta el objetivo terapéutico mencionado (niveles de LDL < 70 mg/dl y una reducción de mínimo un 50% del valor basal), el tratamiento comenzará con la modificación del estilo de vida, y si persisten los niveles elevados de LDL, deberemos comenzar el tratamiento con estatinas de alta intensidad que disminuyan al menos un 50% los niveles de LDL (Ver tabla 3). Si seguimos sin conseguir el objetivo terapéutico, debemos asociar al tratamiento farmacológico ezetimiba. En caso de que los valores basales de LDL del paciente sean mayores de 140 mg/dl, comenzaremos directamente con una estatina asociada a ezetimiba<sup>10</sup>.
- **RCV muy alto** → teniendo en cuenta el objetivo terapéutico en esta categoría (niveles de LDL < 55 mg/dl y una reducción de mínimo un 50% del valor basal), el tratamiento inicial será el de modificaciones del estilo de vida junto con estatinas de alta intensidad (ver tabla 3) que pueden asociarse a ezetimiba en caso de no alcanzar los objetivos. Si el paciente presenta niveles basales de LDL superiores a 110 mg/dl, deberemos comenzar el tratamiento con la asociación de estatinas y ezetimiba como primera elección<sup>10</sup>.



**Figura 4.** Algoritmo terapéutico para el tratamiento de dislipemia<sup>10</sup>.

### 3.4.3.1. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN OTRAS DISLIPEMIAS.

#### Dislipemia aterogénica.

La dislipemia aterogénica es un trastorno del metabolismo lipídico frecuente y prevalente en ciertos escenarios clínicos, como es la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus. Se caracteriza por concentraciones elevadas de TGCs, concentraciones bajas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y normales o discretamente elevadas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero con un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas<sup>10</sup>.

Según la SEA, los criterios diagnósticos son: TGCs > 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en hombres y de < 45 mg/dl en mujeres, LDL > 100 mg/dl y no-HDL > 130 mg/dl. Además, presentan un fenotipo de partículas LDL pequeñas y densas<sup>27</sup>. Se recomienda comenzar como tratamiento farmacológico con estatinas únicas o en combinación con ezetimiba dependiendo del nivel de RCV del paciente. En caso de que los niveles de TGCs sigan siendo elevados (TGCs > 200 mg/dl) y los de HDL continúen disminuidos (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres), recomendaríamos el uso de fibratos o de ácidos grasos omega-3<sup>10</sup>.

#### Hipertrigliceridemia<sup>10</sup>.

El tratamiento farmacológico se establecerá dependiendo de los valores de TGCs, habiendo 3 grupos de intervención.

- **TGCs 200-500 mg/dl** → tratamiento farmacológico inicial con estatinas, y si tras este los niveles se encuentran entre los valores mencionados, se recomienda asociar ácidos grasos omega-3 (ácido eicosapentaenoico).
- **TGCs 500-1000 mg/dl** → tratamiento farmacológico atendiendo a su RCV y niveles de LDL, y en caso de persistir niveles de TGCs mencionados, asociar fibratos y/o ácidos omega-3.
- **TGCs > 1000 mg/dl** → Niveles de TGCs tan elevados pueden producir una pancreatitis, por lo que la prioridad será reducirlos mediante una dieta que únicamente incluya 30g de lípidos diarios. Además del tratamiento hipolipemiente pautado según su RCV y sus niveles de LDL, asociaremos fibratos y/o ácidos grasos omega-3.

#### **4. OBJETIVOS.**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial, fundamentalmente la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Entre los distintos factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma, la dislipemia es uno de los más específicos en cuanto a su patogenia. Sabemos que por cada 1 mmol/l que disminuimos el LDL, conseguiremos reducir en un 21% el riesgo de sufrir un evento cardiovascular<sup>28</sup>. Actualmente existen diferentes fármacos que nos ayudan a conseguir disminuir los niveles de LDL, y entre ellos desde el año 2015 disponemos de los iPCSK9<sup>29</sup>. Se conoce poco sobre sus acciones más allá de los ensayos clínicos, por lo que nos proponemos valorar datos sobre su eficacia en una cohorte de pacientes atendidos en la unidad de lípidos y riesgo vascular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

##### **4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Valorar la eficacia de los iPCSK9 para disminuir los niveles de LDL en la vida real.
2. Valorar las modificaciones de otros parámetros del perfil lipídico (Colesterol total, HDL, LDL, TGCs) asociados a su uso en la vida real.
3. Valorar la respuesta a dichos fármacos, analizando si existen diferencias entre los grupos de respondedores y no respondedores.

#### **5. METODOLOGÍA.**

##### **5.1. POBLACIÓN OBJETIVO.**

Se realizará un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes que reciben tratamiento con iPCSK9 atendidos en la Unidad de lípidos y riesgo cardiovascular en el H.U.M.V. desde el 1 de enero del año 2016 hasta el 31 de diciembre del año 2023. El tamaño muestral es de 183 pacientes. En el estudio no se van a realizar intervenciones.

El único criterio de exclusión es no haber recibido tratamiento con iPCSK9.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cantabria.

##### **5.2. VARIABLES DEL ESTUDIO.**

Se han revisado las 183 historias clínicas de los pacientes en los que se planteó el tratamiento con iPCSK9. Se recogieron datos sociodemográficos y biométricos, antecedentes personales relacionados con FRCV como DM, HTA y tabaquismo; así como el haber padecido un evento cardiovascular previo. También están recogidos los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y dislipemia sin evento. Dividimos las indicaciones de tratamiento según los pacientes tuviesen una hipercolesterolemia familiar o un evento cardiovascular, diferenciando así entre prevención primaria, donde consideramos a los pacientes con hipercolesterolemia

familiar sin eventos cardiovasculares; y prevención secundaria, donde consideramos a los pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular. Además, también tuvimos en cuenta dentro de las indicaciones de tratamiento si estos presentaban intolerancia a estatinas o no. Se obtuvieron los datos del tratamiento específico para dislipemia que presentaban los pacientes previo al comienzo con iPCSK9 y datos analíticos como pruebas de función hepática y el perfil lipídico.

- Variable principal: niveles de LDL.
- Variables secundarias: niveles de Colesterol total, TGCs, HDL, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina (FA).

Dividimos a los pacientes en dos grupos: pacientes respondedores a los 3-6 meses de tratamiento, y pacientes no respondedores a los 3-6 meses de tratamiento. Consideramos como respondedor al tratamiento con iPCSK9 a aquellos pacientes en los que se ha producido un porcentaje reducción de los niveles de LDL en estos 3-6 meses mayor o igual a un 30% en comparación a los niveles de LDL basales que el paciente presentaba al comienzo del tratamiento<sup>30</sup>, criterio que ha sido utilizado en estudios previos que analizaban la respuesta a estos fármacos.

### **5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los datos cuantitativos se expresarán como media y desviación estándar y rango intercuartílico y los cualitativos en valores absolutos, proporciones y porcentajes. La asociación se calculará utilizando Pearson's  $\chi^2$  contrast statistic para variables cualitativas, y las variables continuas serán comparadas mediante la Student's t test o Mann–Whitney U test para dos grupos en función de si se ajustan a una distribución normal o no. Utilizaremos un nivel de significancia  $p < 0.05$ , calculando los intervalos de confianza en un software estadístico SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## 6. ANÁLISIS Y RESULTADOS.

En el estudio se incluyeron 183 pacientes, de los cuales el 50.8% eran hombres. Hubo un paciente al que nunca se le llegó a administrar el tratamiento. El resto tuvieron una adherencia del 100%.

La media de edad fue de  $59.4 \pm 9.7$ , siendo la edad de las mujeres ligeramente más elevada, diferencia que no era estadísticamente significativa.

En la **tabla 5** quedan reflejadas las características basales de los pacientes.

Variables	Total de pacientes	Pacientes respondedores a los 3-6 meses	Pacientes no respondedores a los 3-6 meses	$p^a$
<b>N (%)</b>	183 (100)	130 (71.4)	52 (28.6)	
<b>Edad (Media <math>\pm</math> DE)</b>	$59.45 \pm 9.684$	$58.74 \pm 9.527$	$61.37 \pm 9.931$	0.053
<b>Sexo femenino, N (%)</b>	90 (49.2)	57 (43.8)	32 (61.5)	0.031
<b>Sexo masculino, N (%)</b>	93 (50.8)	73 (56.2)	20 (38.5)	
<b>FRCV, N (%)</b>				
<b>-DM tipo 1</b>	2 (1.1)	1 (0.8)	1 (1.9)	0.614
<b>-DM tipo 2</b>	34 (18.8)	26 (20.3)	8 (15.4)	0.614
<b>-HTA</b>	94 (51.6)	64 (49.6)	30 (57.7)	0.325
<b>-Fumador activo</b>	45 (24.7)	32 (24.8)	13 (25.0)	
<b>-Exfumador</b>	76 (41.8)	58 (45.0)	18 (34.6)	
<b>ECV, N (%)</b>	133 (73.1)	104 (78,4)	29 (21.9)	
<b>-Angina</b>	44 (24.2)	33 (25.6)	11 (21.2)	0.530
<b>-ACV</b>	34 (18.7)	23 (17.8)	11 (21.2)	0.604
<b>-EAP</b>	29 (15.8)	22 (16.9)	7 (13.5)	0.564
<b>-IAM</b>	82 (45.1)	63 (48.8)	19 (36.5)	0.133
<b>Prevención 1º, N (%)</b>	50 (26.9)	36 (72.1)	14 (27.9)	

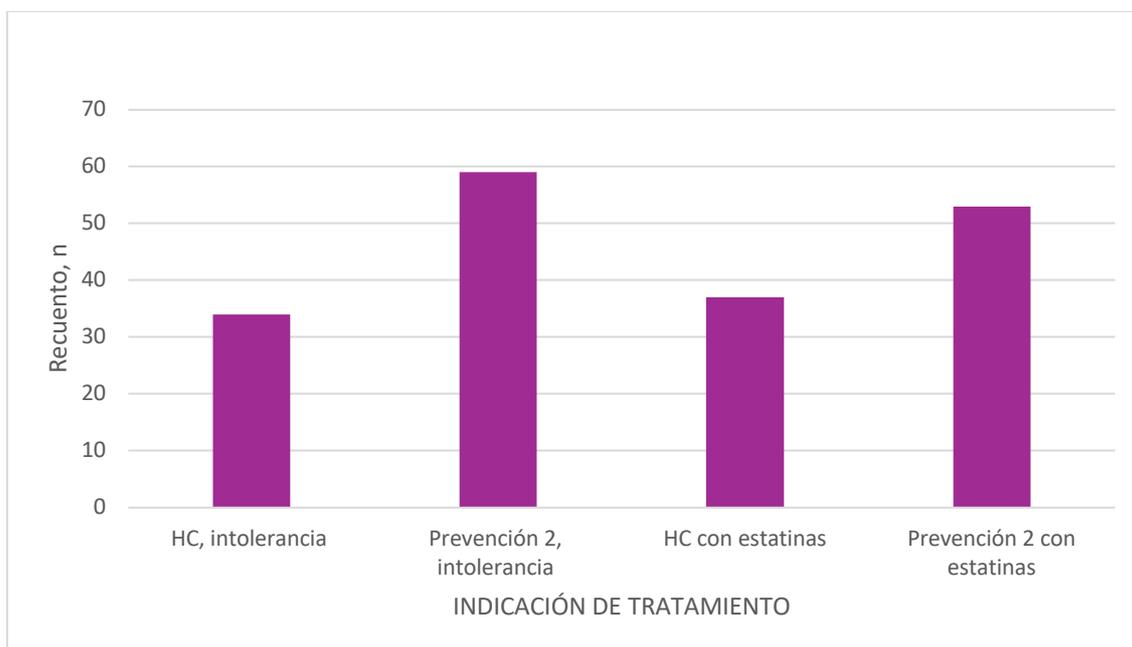
AF, N (%)				
-ECV precoz	69 (38.1)	51 (39.8)	18 (34.6)	
-Dislipemia	86 (47.5)	61 (47,7)	25 (48.1)	

<sup>a</sup> Calculado con Chi-Cuadrado y t-Student en función del tipo de variable.

**Tabla 5.** Tipo de paciente y características basales.

El 73.1% de los pacientes habían sufrido un evento cardiovascular previo. Cuando estratificamos por sexo, el 81.7% de los varones se encontraban en prevención secundaria, frente a sólo el 64.04% de las mujeres, diferencia que no alcanzaba la significación estadística ( $p = 0.07$ ).

En cuanto a la indicación para el inicio del tratamiento, el 38.8% fue por hipercolesterolemia familiar con niveles de LDL por encima de 100 mg/ml, de los cuales el 52% presentaban intolerancia a estatinas. En el 61.2% la indicación fue la existencia de enfermedad cardiovascular junto con niveles de LDL mayores a 100 mg/ml. De este grupo el 52.6% eran intolerantes a estatinas.



**Gráfica 1.** Indicaciones de inicio de tratamiento con iPCSK9.

El perfil lipídico basal y a los 3-6 meses del comienzo de tratamiento queda reflejado en la **tabla 6**.

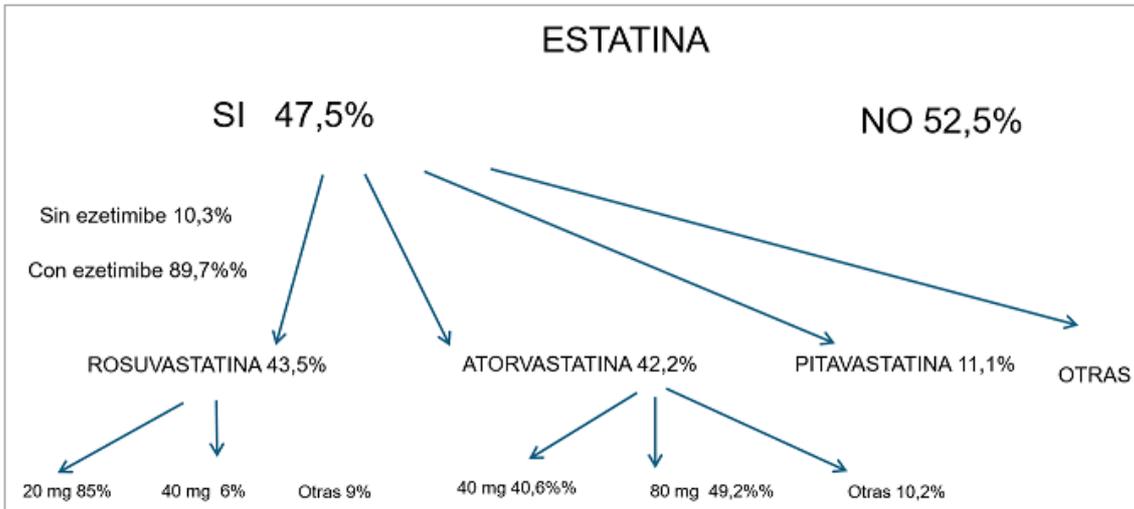
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
LDL basal (mg/dl)	77	450	162,34	59,624
TGCs basal (mg/dl)	43	1100	161,69	130,763
HDL basal (mg/dl)	18	128	55,03	17,821
Colesterol total basal (mg/dl)	147	541	244,81	67,801
Colesterol total 3-6m (mg/dl)	64	544	166,69	69,330
TGCs 3-6m (mg/dl)	40	1380	152,77	142,517
HDL 3-6m (mg/dl)	23	122	52,52	17,509
LDL 3-6m (mg/dl)	8	446	90,25	61,942

**Tabla 6.** Perfil lipídico basal y a los 3-6 meses de comienzo de tratamiento en el total de los pacientes.

Al iniciar el tratamiento con iPCSK9, se conseguían reducciones de LDL de entorno a un 44.4%.

Al comienzo del tratamiento con iPCSK9, el 47.5% de los pacientes se encontraban en tratamiento con estatinas, de los cuales, el 89.7% tenían asociado ezetimiba. Las estatinas más utilizadas fueron rosuvastatina y atorvastatina, con un 43.5% y un 42.2% de los casos respectivamente. Con mucha menor frecuencia se utilizó pitavastatina (11%), y de forma excepcional simvastatina y pravastatina.

Cuando se utilizaba rosuvastatina, el 85% se encontraban en tratamiento con dosis de 20 mg, el 6% con dosis de 40 mg, y tan solo en el 9% se usaba a dosis bajas-moderadas. En el caso de que la estatina utilizada fuese atorvastatina, en el 40.6% la dosis era de 40 mg, en el 49.2% la dosis fue de 80 mg, y en el resto se utilizaba a dosis de baja-moderada potencia.



**Figura 5.** Porcentaje de uso de estatinas en los pacientes previo al inicio de tratamiento con iPCSK9.

De los pacientes con hipercolesterolemia familiar, cuando añadimos iPCSK9 a su tratamiento, el 35.7% consiguieron cifras por debajo de 70 mg/dl de LDL, consiguiendo así el objetivo de LDL recomendado por las guías de tratamiento de dislipemia de 2019<sup>7</sup>, y el 38.8% de los pacientes en prevención secundaria consiguieron alcanzar el objetivo de niveles de LDL por debajo de 55 mg/dl.

En el 71.4% de nuestra muestra, se consiguió una reducción del LDL basal superior al 30%, considerando a este grupo respondedores. Estratificando por sexo, los hombres conseguían una disminución mayor del 30% en el 78.5%, mientras que las mujeres sólo respondían el 63.3%, diferencia que era estadísticamente significativa ( $p=0.012$ ).

Cuando analizamos la respuesta en los pacientes en prevención primaria, respondían al tratamiento el 72.1%, mientras que, en el grupo de los pacientes con un evento cardiovascular previo, lo hacía el 78.4%, sin que esta diferencia alcance la significación estadística ( $p = 0.398$ ).

Entre los pacientes que tomaban estatinas, la reducción mayor al 30% en los niveles basales de LDL se conseguía en el 77%, porcentaje de respuesta ligeramente superior al de los pacientes que se encontraban sin estatinas que fue del 71.1%. Esta diferencia casi alcanza la significación estadística ( $p = 0.056$ ). Cuando la estatina utilizada era rosuvastatina, respondían el 76.1% mientras que, si estaban tomando atorvastatina, respondían el 73.8%. Esta diferencia no era estadísticamente significativa ( $p = 0.344$ ).

Analizamos el grado de respuesta según el evento cardiovascular que los pacientes hubiesen presentado. En los pacientes con cardiopatía isquémica (incluyendo en este grupo IAM y angina), no respondieron el 23.5%. En los pacientes con ACVA no respondieron el 25.8% y en los pacientes con enfermedad arterial periférica el 18.5%.

## 7. DISCUSIÓN.

Se incluyeron 183 pacientes en el estudio, de los cuales uno nunca llegó a iniciar el tratamiento. El 49.2% eran mujeres, siendo menos frecuente en este grupo la existencia de evento cardiovascular previo con un 64.04% frente a un 81.7% en hombres. Cuando se añadía iPCSK9 a su tratamiento habitual, se conseguían reducciones de los niveles de LDL de alrededor de un 44%. El 71.4% de los pacientes consiguieron reducciones por encima del 30% de su valor basal, lo que se ha considerado en la literatura como respuesta adecuada al tratamiento. Encontramos que las mujeres y los pacientes que no se encontraban previo al comienzo de iPCSK9 en tratamiento con estatinas, respondían peor.

En nuestro estudio había prácticamente el mismo número de mujeres que de hombres, a diferencia del estudio FOURIER y ODYSSEY<sup>31,32</sup>, en los que se incluyeron un mayor número de hombres. En estos dos estudios, la edad de los pacientes incluidos era similar a la media de edad de nuestra muestra, y el porcentaje de pacientes que se encontraban en prevención secundaria era algo superior, con un 81.1% frente a un 73.1% en nuestro estudio. Además, aunque el porcentaje de pacientes con ACVA o enfermedad arterial periférica fue similar en comparación con ambos estudios, en nuestra muestra contábamos con una mayor prevalencia de pacientes con cardiopatía isquémica.

En los estudios FOURIER y ODYSSEY, la reducción de los niveles de LDL rondaba el 60%, algo mayor de lo observado en nuestro caso (44.4%). Esto puede ser explicado por el hecho de que los pacientes en tratamiento con estatinas respondían en mayor proporción que los que no seguían este tratamiento, y en los estudios pivotaes, el 90% se encontraba en tratamiento con estatinas frente a solo un 47.5% en nuestro trabajo.

Esta reducción de LDL nos permite alcanzar el objetivo de valores de LDL propuesto por las últimas guías de tratamiento de las dislipemias, siendo un 35.7% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar fuera de objetivos, y un 38.8% de pacientes en prevención secundaria con LDL por encima de 55 mg/dl. En múltiples trabajos en la vida real como el SANTORINI<sup>33</sup> y el DA VINCI<sup>34</sup>, ha quedado patente que muchos de los pacientes cuyo LDL no se encontraba en el objetivo terapéutico, conseguían llegar a estos valores cuando se les añadía iPCSK9, al igual que ocurre en nuestro trabajo.

Hay que señalar que tan solo alrededor del 50% de la muestra, que es de alto y/o muy alto riesgo cardiovascular se encontraba en tratamiento con estatinas de alta potencia. Ya hemos visto en estudios anteriores que para conseguir un objetivo de niveles de LDL por debajo de 55 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular o por debajo de 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo<sup>34</sup> se necesita un tratamiento con estatinas de alta potencia, lo que explicaría por tanto el bajo porcentaje de pacientes que se encuentra dentro de estos objetivos.

En nuestro trabajo, solo el 71.4% de los individuos conseguían reducciones superiores al 30%, por lo que eran considerados pacientes respondedores. En el único estudio previo que hemos encontrado, el 86.9% se consideraron respondedores<sup>30</sup>. En este trabajo, al igual que en el nuestro, el porcentaje de pacientes en tratamiento con estatinas previo al comienzo con iPCSK9, rondaba el 50%. Sin embargo, el 64.9% se

encontraba en tratamiento con estatinas de alta potencia frente al 47.5% en el nuestro. Esto también podría explicar el menor porcentaje de pacientes respondedores<sup>30</sup>. Hay que señalar que en el estudio de Warden, la mayor parte de los no respondedores no tenían buena adherencia al tratamiento, mientras que, en nuestro grupo, los pacientes que iniciaron el tratamiento presentaban una adherencia del 100%. Esta menor respuesta, a pesar de la mayor adherencia, podría estar en relación con una mala técnica de administración del fármaco, ya que es administrado por el propio paciente en su domicilio a pesar de que se había realizado un adiestramiento previo al comienzo del tratamiento.

Cuando analizamos diferencias en la respuesta, los hombres respondían mejor que las mujeres (78.5% y 63.3% respectivamente, con una  $p = 0.012$ ), y la respuesta era mejor en los que presentaban tratamiento con estatinas previo frente a los que no lo tenían (77% y 71.1% respectivamente), sin que se llegara a alcanzar la significación estadística ( $p = 0.056$ ).

Hay pocos estudios en la literatura que hayan valorado la respuesta a iPCSK9 salvo el de Warden anteriormente mencionado, por lo que consideramos nuestro estudio novedoso. En este estudio se evaluó si existía respuesta a iPCSK9 y el perfil de respuesta, lo que no se ha podido llevar a cabo en nuestro trabajo debido a que la primera determinación de valores de LDL se realizó a los 3-6 meses de comienzo del tratamiento con iPCSK9. Sabemos que la bajada inicial de los niveles de LDL se produce mucho antes que estos 3-6 meses. Los autores también realizaron un análisis de regresión logística para identificar factores que pudieran relacionarse con una respuesta inusual, encontrando que pudiera estar en relación con el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar o presencia de tratamiento con ezetimiba. En nuestro trabajo, encontramos diferencias en la respuesta entre los pacientes en prevención primaria (72.1%), pacientes con HF, y los pacientes en prevención secundaria (78.4%), aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p = 0.398$ ). El número de pacientes con hipercolesterolemia familiar era escaso ( $n = 71$ ), lo que pudiera haber contribuido a no superar la significación estadística.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, hay que destacar el pequeño tamaño muestral y la falta de valoración de los niveles de Lp(a) en los pacientes, lo que pudiera haber influido en la determinación de los niveles de LDL. Esto es debido a que sabemos que, para conocer el nivel exacto, en pacientes con niveles elevados de Lp(a) debemos multiplicar por 0.3 este valor y restárselo a LDL. Si en nuestra muestra los pacientes hubieran tenido cifras de Lp(a) elevadas, es posible que la respuesta a iPCSK9 hubiese sido mayor y el porcentaje de no respondedores menor.

## **8. CONCLUSIONES.**

Se consiguieron reducciones de los niveles de LDL de alrededor de un 44.4%, siendo este resultado menor de lo conseguido en otros estudios, lo que se puede explicar por la menor frecuencia de uso de estatinas que hemos encontrado.

También encontramos que el porcentaje de no respondedores al tratamiento con iPCSK9, considerando como tales a los que no consiguen reducciones de LDL superiores al 30% del valor basal, es menor que en otros trabajos, lo que pudiera estar en relación con el menor uso de estatinas de alta potencia.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grado de respuesta entre hombre y mujeres, y una tendencia a peor respuesta en los pacientes sin estatinas asociadas al tratamiento.

Además, también hay diferencias en la respuesta en los pacientes en prevención primaria (HF) y en prevención secundaria, siendo la respuesta en este último grupo mayor, aunque estos datos no fueron estadísticamente significativos, pueden haberse visto influenciados por el escaso número de pacientes con HF incluidos en nuestra muestra.

## 9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Armesto R.A, Díaz J.L, Díaz Peromingo J.A, Rodríguez González A., Castro Mao M., Diz-Lois Martínez F. Lípidos, Colesterol y Lipoproteínas. Galicia Clínica. 2011;72(Extra-1 (Suplemento)):7-17.
2. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2021;33:3-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>
3. Concha Galán DC, Coy AF, Reverend C, Rojas W. Generalidades del metabolismo de los lípidos y del manejo de la de los lípidos y del manejo de la hipercolesterolemia. Rev Repert Med Cir [Internet]. 2022;31(3):206-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31260/repertmedcir.01217372.1015>
4. Feingold KR. Lipid and lipoprotein metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2022;51(3):437-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2022.02.008>
5. Linton MF, Tao H, Linton EF, Yancey PG. SR-BI: A multifunctional receptor in cholesterol homeostasis and atherosclerosis. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2017;28(6):461-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2017.02.001>
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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 [Internet]. 2017;38(32):2459-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
7. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2020;73(5):403.e1-403.e70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.031>
8. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. Aten Primaria [Internet]. 2011;43(12):668-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2011.10.002>
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J [Internet]. 2021;42(34):3227-337. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
10. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2022;34(3):130-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003>
11. Comentarios a la guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2022;75(5):364-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.015>

12. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillen VF, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2020. Aten Primaria [Internet]. 2020;52 Suppl 2:5-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2020.08.002>
13. Razquin C, Ruiz-Canela M, Wernitz A, Toledo E, Corella D, Alonso-Gómez Á, et al. Effects of supplemented Mediterranean diets on plasma-phospholipid fatty acid profiles and risk of cardiovascular disease after 1 year of intervention in the PREDIMED trial. Clin Chem [Internet]. 2023;69(3):283-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvac221>
14. Castellano JM, Narula J, Castillo J, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2014;67(9):724-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.024>
15. Ferraro RA, Leucker T, Martin SS, Banach M, Jones SR, Toth PP. Contemporary management of dyslipidemia. Drugs [Internet]. 2022;82(5):559-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-022-01691-6>
16. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. Eur Heart J [Internet]. 2022;43(34):3198-208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841>
17. Escobar C, Barrios V, Ariza A, Campuzano R, Gámez JM, Mostaza JM. Empleo del ácido bempedoico en los pacientes con dislipemia. Una aproximación práctica. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2021;21:1-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587\(21\)00005-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587(21)00005-4)
18. de Isla LP, Cerezo AS. Icosapento de etilo en la disminución del riesgo residual. Nuevas evidencias. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2023;23:15-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587\(23\)00010-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587(23)00010-9)
19. Rodríguez Escobedo R, González Martínez S, Díaz Naya L, Suárez Gutiérrez L, Fernández Morera JL, Riestra Fernández M, et al. Efectividad y seguridad del tratamiento con iPCSK9 en vida real: experiencia de tres hospitales asturianos. Semergen [Internet]. 2021;47(6):369-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2021.03.008>
20. Burger AL, Pogran E, Muthspiel M, Kaufmann CC, Jäger B, Huber K. New treatment targets and innovative lipid-lowering therapies in very-high-risk patients with cardiovascular disease. Biomedicines [Internet]. 2022;10(5):970. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10050970>
21. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2024 para el control global del riesgo vascular. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2024.02.001>
22. de publicación: 12/2020 V2 Fecha, De octubre D. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha) en hipercolesterolemia [Internet]. Gob.es. [citado 16 de abril de 2024]. Disponible en:

- [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf)
23. Ascaso JF, Civeira F, Guisjarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2019;31(3):128-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.002>
  24. Ogura M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. J Cardiol [Internet]. 2018;71(1):1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.07.002>
  25. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2015;27(2):80-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.01.002>
  26. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2014;67(9):685-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.016>
  27. SEMG. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de las DISLIPEMIAS ATEROGÉNICAS en Atención Primaria [Internet]. Semg.es. [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/116-guia-clinica-para-la-deteccion-diagnostico-y-tratamiento-de-las-dislipemias-aterogenicas-en-atencion-primaria>
  28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet [Internet]. 2010;376(9753):1670-81. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5)
  29. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2017;17:10-5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587\(19\)30011-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587(19)30011-1)
  30. Warden BA, Miles JR, Oleaga C, Ganda OP, Duell PB, Purnell JQ, et al. Unusual responses to PCSK9 inhibitors in a clinical cohort utilizing a structured follow-up protocol. Am J Prev Cardiol [Internet]. 2020;1(100012):100012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100012>
  31. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med [Internet]. 2017;376(18):1713-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1615664>

32. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(22):2097-107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1801174>
33. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study. *Atheroscler Plus* [Internet]. 2021;43:24-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athplu.2021.08.003>
34. Stock JK. DA VINCI study: Change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020;314:74-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.023>

## **10. AGRADECIMIENTOS.**

A mi co-directora la Dra. García Ibarbia, gracias por su predisposición a ayudarme siempre que lo he necesitado. Sin su ayuda este trabajo no habría sido posible realizarlo.

A mi directora la Dra. Martín Millán, gracias por su ayuda con todos los objetivos y la metodología del trabajo y por la confianza depositada en mí desde el principio.

A mis padres, mi hermana y Juan, por apoyarme y confiar siempre en mí. Sin vuestro apoyo no hubiera logrado superar estos 6 años. Gracias por estar orgullosos de mí pase lo que pase.