

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO  
FARMACOLÓGICO DE LAS DISLIPIDEMIAS CON  
ESTATINAS (ATORVASTATINA Y ROSUVASTATINA)  
JUNTO A LA TERAPIA COADYUVANTE CON EL  
ANTICUERPO MONOCLONAL (EVOLOCUMAB)  
RESPECTO AL NIVEL DE REDUCCIÓN DE  
COLESTEROL Y EL POSIBLE EFECTO  
CARDIOPROTECTOR**

**JOSE PABLO WONG JOHENS**

**TUTOR**

**DRA. YAJAIRA QUESADA ROJAS**

**SAN JOSE, DICIEMBRE, 2018**

## Agradecimientos

*Al haber logrado una de las metas más importantes de mi vida, le doy gracias a Dios, por haberme dado la capacidad, el razonamiento, la inteligencia y la sabiduría, para que, en cada punto del trabajo realizado, tomara la decisión de siempre continuar hacia adelante, independientemente de los obstáculos que se dieron en el transcurso del proyecto, sin él, no hubiera tenido las fuerzas para lograr concluirlo.*

*A mis padres, Salvador Wong González y Laura Johens Vargas, por siempre haber confiado en mí, por nunca haberme dado la espalda y estar siempre ahí, brindándome consejos para seguir adelante y siempre querer guiarme por el camino del bien. Gracias por levantarme cuando tuve tropiezos y volverme a encarrilar; por hacerme una persona de bien, con ambiciones y metas, y por siempre darme tanto amor; ambos son un gran ejemplo a seguir, son los líderes que, con ejemplo, me han enseñado a ser constante, paciente, entender a las demás personas, saber cómo actuar en cada situación y ser sereno ante cualquier circunstancia, ser respetuoso y caballeroso. Gracias Dios por darme estos grandes pilares en mi vida.*

*A mis hermanos, Luis Diego Wong J. y María Angélica Wong J. que siempre creyeron en mí y me quisieron ver triunfar, sus palabras siempre fueron motivación. Además, en ellos encontré ese amigo con el que me pude desahogar en los obstáculos que encontré durante el transcurso de este proyecto; que Dios los bendiga y nos permita vernos crecer juntos.*

*A mi mejor amigo, Pablo Andrés González Carballo, un hermano más, que comenzamos con muchos sueños desde niños, los cuales se convirtieron en metas y durante 14 años de amistad siempre me brindo el apoyo en cualquier situación para poder cumplirlas. Siempre conté con una persona, la cual, puedo estar seguro que cuida mi espalda en las buenas y en las malas; la motivación para llegar al éxito que me brindo fue trascendental en este proyecto. Sé que siempre creyó en mi capacidad para llegar a la conclusión de la investigación y estoy seguro que ambos vamos a llegar a la cima y vamos a ser capaces de cumplir cada meta que nos proponamos. A dios le pido muchos años de amistad.*

*A una persona muy especial, Kimberly Feng Chen, quien se cruzó en mi camino al final de mi carrera, pero influyó mucho en mí. Me ayudó a ver un lado distinto de la vida, me mostró el valor de la confianza, me brindó su mano para ayudarme en momentos difíciles y me enseñó que por más que cuesten las cosas siempre hay que darlo todo; y que al final, la satisfacción de haberlo logrado no tiene comparación. Gracias por todos los momentos felices que pasamos juntos, le pido a Dios para que sean más y podamos cumplir muchas metas juntos.*

*A mi amiga y compañera, Lizzy Matarrita Rodríguez, con quien inicié mi carrera y siempre fue incondicional. Gracias por abrirme las puertas de su casa e involucrarme con su familia, son muy especiales para mí. Gracias por mostrarme lo bello que es Guanacaste; y por apoyarme siempre en las buenas y en las malas.*

*A Gisela Montero, con quien estuve largas horas y me presto su hombro para desestresarme, gracias por el apoyo durante años y estar en las buenas y en las malas. Gracias por esos consejos, casi regañadas, que me centraron durante todo este gran proceso, pero que al final dieron un gran fruto.*

*A Keylin Jiménez y Karina Castillo, quienes me ayudaron mucho en el proceso del proyecto, los consejos que me brindaron fueron fundamentales y la motivación que me dieron, fue de gran ayuda para culminar este largo camino. Sin la ayuda de ambas no hubiera podido seguir, Dios puso en mi camino dos grandes personas maravillosas, humildes y amables para poder seguir adelante.*

*A mi amiga, María Laura Elizondo, que ya no se encuentra con nosotros, pero por siempre te recordaremos; gracias por todos los momentos bonitos que pasamos juntos y las muchas cosas que nos enseñaste, porque siempre fuiste muy cariñosa y una mamá ejemplar, por siempre vas a estar en nuestros corazones.*

*Finalmente quiero dar un cordial agradecimiento a la Dra. Yajaira Quesada R., una persona digna de admirar, trabajadora y emprendedora; mi profesora, tutora y una gran líder, quien me brindó ayuda en un momento muy difícil de mi carrera; y confió en mi capacidad para lograr las metas propuestas.*

## CONTENIDO

Resumen .....	11
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>12</b>
Antecedentes.....	12
Planteamiento del problema .....	19
Pregunta de investigación.....	21
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Objetivo general .....	22
<b>CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA .....</b>	<b>24</b>
Estilo de vida .....	24
Dieta .....	24
Obesidad .....	25
Colesterol.....	27
Síntesis de colesterol .....	28
Lipoproteínas .....	30
Tipos de lipoproteínas .....	31
Fisiopatología .....	33
Dislipidemias.....	33
Hipercolesterolemia familiar .....	34
Aterosclerosis .....	35
Placa de ateroma.....	36
Infarto agudo de miocardio .....	39

Farmacoterapia .....	41
Estatinas.....	42
Efectos pleiotrópicos .....	51
Restauración de la función endotelial.....	53
Disminución del estrés oxidativo. ....	54
Propiedades antiinflamatorias .....	56
Efecto en la presión arterial.....	58
Propiedades antitrombóticas.....	60
Guía para el manejo de colesterol .....	62
Grupo 1 .....	64
Grupo 2.....	64
Grupo 3.....	65
Grupo 4.....	65
Anticuerpo Monoclonal.....	65
Mecanismo de acción .....	67
Administración .....	69
Indicación y recomendación.....	69
Seguridad.....	70
Efectos secundarios .....	71
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>72</b>
Método.....	72
Fuentes de información .....	72
Categoría de análisis.....	78
Categoría 1. Reducción de colesterol. ....	78
Categoría 2. Efecto cardioprotector.....	78

Categoría 3. Monoterapia y terapia coadyuvante.....	79
CAPÍTULO IV. analisis y resultados.....	80
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	117
Conclusiones.....	117
Recomendaciones .....	118
Referencias .....	119

**FIGURAS**

Figura 1. Síntesis del colesterol endógeno. ....	28
Figura 2. Placa de ateroma de capa fina. ....	38
Figura 3. Mecanismo de acción de las estatinas. ....	44
Figura 4. Estructuras de las estatinas tipo II. ....	46
Figura 5. Diferentes efectos pleiotrópicos atribuibles a los mecanismos de acción. ....	52
Figura 6. Anticuerpo monoclonal y sus componentes. ....	66
Figura 7. Mecanismo de acción de los inhibidores de PCSK9. ....	68
Figura 8. Cambio del porcentaje medio de colesterol LDL desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12. ....	97
Figura 9. Efecto de atorvastatina en la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio (XOec). .....	103
Figura 10. Disminución generada por la atorvastatina de la progresión aterosclerótica acelerada por TWEAK en ratones deficientes de ApoE. ....	106

## TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la obesidad respecto al IMC según la OMS. ....	26
Tabla 2. Composición de las lipoproteínas. ....	31
Tabla 3. Potencia y dosis de las estatinas en la reducción del cLDL. ....	47
Tabla 4. Resumen de los principales mecanismos de los efectos pleotrópicos atribuidos a las estatinas. ....	61
Tabla 5. Pacientes que se benefician del tratamiento con estatinas. ....	63
Tabla 6. Comparación de diferentes dosis de atorvastatina y su efecto hipolipemiente. ....	81
Tabla 7. Valores promedio iniciales y finales de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con factores de riesgo alto (grupo 1) tratados con atorvastatina. ....	84
Tabla 8. Determinación la eficiencia de la RSV20 y RSV40 en comparación con la ATV80 en la reducción del colesterol LDL. ....	85
Tabla 9. Resultados obtenidos de la comparación de la rosuvastatina contra placebo durante 12, 24, 36 y 48 meses. ....	88
Tabla 10. Comparación en los niveles de c-LDL, según la dieta que les correspondió y la administración de evolocumab o placebo. ....	91
Tabla 11. Resultados del colesterol total y c-LDL desde la línea base hasta la semana 12 del tratamiento. ....	94
Tabla 12. Comparación de la reducción de colesterol LDL, de las estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolocumab). ....	99
Tabla 13. Comparación de la reducción de colesterol total, de las estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolocumab). ....	100
Tabla 14. Comparación de antioxidantes en individuos hiperlipidemicos antes y después del tratamiento a corto plazo con 10 y 20 mg de atorvastatina. ....	104

Tabla 15.Efectos del tratamiento con atorvastatina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.....	108
Tabla 16. Parámetros electrocardiográficos estudiados en los grupos HT, HT+R y HT+R+C. ...	110
Tabla 17. Resultados de la línea de base y de seguimiento de ultrasonido intravascular. ....	111
Tabla 18. Efectos del tratamiento con rosuvastatina sobre los parámetros de ultrasonido intravascular. ....	113
Tabla 19.Volumen de la disminución de ateroma desde la línea base hasta la semana 78. ....	114

## Resumen

El estudio consistió en una revisión bibliográfica, que posibilita la obtención de información para analizar el efecto cardioprotector y la reducción de colesterol del tratamiento farmacológico de las dislipidemias con estatinas (atorvastatina y rosuvastatina), junto con la terapia coadyuvante con el anticuerpo monoclonal (evolocumab).

Actualmente, el estilo de vida que llevan las personas genera un alto porcentaje de obesidad en la población, debido al consumo de dieta alta en lípidos y el sedentarismo. El acumulo de lípidos en el cuerpo genera dislipidemias; lo que conlleva a que estas hiperlipidemias presentes desencadenen factores que influyen en el origen de cardiopatías, en especial la aterosclerosis, placa de ateroma e infarto agudo de miocardio, provocando elevadas cifras de emergencia en hospitales y siendo una de las primeras causas de muerte en la población.

Sin lugar a duda, los efectos hipolipemiantes que brindan las estatinas y el anticuerpo monoclonal, gracias a sus diferentes mecanismos de acción; se vuelven fundamentales en la terapia de primera elección y terapia preventiva para protección cardíaca en pacientes que presentan dislipidemias, asociados a factores de riesgo.

En razón de ello, la investigación concluye que en la comparación realizada, la atorvastatina produce cambios significativos en terapias a corto plazo, contrario a la rosuvastatina. Sin embargo, se analizó que en terapias más extensas, la rosuvastatina alcanzó a reducir de una forma mayor el colesterol en concentraciones más bajas que la atorvastatina de alta intensidad. De la misma manera, se analizó que terapias novedosas como el anticuerpo monoclonal producen reducciones de colesterol significativas; además, se determinó que el anticuerpo monoclonal en comparación con las estatinas produce una mayor reducción de colesterol.

**Palabras claves:** Colesterol, c-LDL, estatinas, anticuerpo monoclonal, aterosclerosis, placa de ateroma, efectos pleiotrópicos, cardioprotección.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

En el siguiente título hace mención a la historia de las estatinas y los anticuerpos monoclonales; según antecedentes encontrados que mencionan los creadores de los fármacos y como estos pudieron producir los principios activos; demostrando los primeros fármacos que dan camino a una gran secuencia de estudios para lograr las terapias existentes en la actualidad.

### **Antecedentes**

Una de las mayores causas de mortalidad se debe a la aterosclerosis y todas las patologías que conlleva el deterioro de las arterias; si bien es cierto esta enfermedad se desencadena por el exceso de colesterol en torrente sanguíneo, mantener una dieta sana con bajos niveles de lípidos no es suficiente para su control. Es por esto que según Zarate, Apolinar y Basurto et al. (2015) hacen referencia a que se realizó la búsqueda de un fármaco que disminuya los niveles de colesterol en la sangre y es cuando Akira Endo descubre las estatinas (pp. 164-166).

En este artículo Zarate, Apolinar y Basurto et al. (2015) explican como Akira Endo aisló 3.800 cepas de hongos, en las cuales se encontraba el hongo *Penicillium Citrinum*, que poseía la propiedad de inhibir la enzima clave para la síntesis de colesterol. Este producto de hongo capaz de inhibir la enzima HMG-CoA reductasa recibió el nombre de Mevastatina marcando así el inicio de las estatinas (pp. 164-166).

Por mucho tiempo, estos fármacos han ocupado los primeros lugares en la prevención de enfermedades cardiovasculares, sin embargo, se han realizado estudios para mejorar la reducción de colesterol en sangre y uno de los fármacos innovadores son anticuerpos monoclonales. Gracias a estos estudios, las posibilidades terapéuticas están en constante expansión. Según Adams y Tobón (2016) los principios estructurales y funcionales de los anticuerpos; para su comprensión, se vienen describiendo desde el año 1960 y los primeros usos terapéuticos en medicina se dieron en el año 1986 con el muromonab (p. 294).

La obtención de la información necesaria para la síntesis de un anticuerpo específico se dio en el año de 1975, en donde los investigadores Köhler y Milstein (2015), mediante la descripción de la técnica del cultivo de hibridomas, a partir de la fusión de linfocitos B con células de mieloma múltiple murino. Según Sosa, Aragón et al. (2017) después del descubrimiento de los anticuerpos monoclonales con secuencia murinas, se comenzó a desarrollar la tecnología adecuada para la producción de anticuerpos humanos para reducir PCSK9 (p.232).

Estos anticuerpos monoclonales surgen de la necesidad que presentan pacientes con hipercolesterolemia alta, con alto riesgo cardiovascular y que no logran llegar el nivel de c-LDL óptimo. Además, según la Araya y Bolaños (2016) la necesidad también surge cuando la monoterapia con estatinas generalmente no es suficiente, o en pacientes intolerantes a éstas, se necesitan múltiples fármacos hasta tres para lograr acercarse a la meta (p. 12).

Posterior al año 2003, se determinó la proteína que está relacionada con el gen de la PCSK9. Luego de este descubrimiento se realizaron múltiples pruebas para determinar el papel del gen en el metabolismo del colesterol. Según Campo (2017) se documentó un mayor número de casos asociados con mutaciones de ganancia de función de PCSK9, en donde se encuentran incluidos grupos de hipercolesterolemia familiar (p. 14).

En cuanto al evolocumab sus estudios se iniciaron en el 2009, este fue el primer fármaco en evaluarse. Según Campo (2017) demostró una reducción en el cLDL del 80% y un aumento en dos veces los receptores de LDL en monos y ratas; estudios siguientes mostraron una alta afinidad por la molécula blanco (p. 14).

Para el 2015 los anticuerpos monoclonales humanos fueron los primeros en ser aprobados para su uso clínico en Europa y Estados Unidos. La administración de estos fármacos se da mediante vía subcutánea en un régimen quincenal o mensual. Según Sosa, Aragón et al. (2017) en estudios de fase II se analizó un rango progresivo de dosis y se determinó que 140 mg cada dos semanas o 420 mg mensuales eran regímenes óptimos para reducir de una manera significativa y eficiente las concentraciones de c-LDL (p.233).

Un descubrimiento muy importante es el que brindan las estatinas, aparte de la reducción de colesterol y c-LDL; este efecto extralipídico se conoce como efecto pleiotrópico. Este término deriva del griego pleiotrop (pleio, más numeroso, y trop, cambio); con el significado que afecta a más de una característica. Según Mazón (2014) “en genética, la pleotropía es el fenómeno por el cual un solo gen origina efectos fenotípicos o caracteres distintos y no relacionados. Los efectos pleotrópicos de las estatinas serían los no atribuibles a la reducción del cLDL” (p.24).

Estos efectos, aparte de sus propiedades hipocolesterolémicas, brindan prevención de enfermedades cardiovasculares; especialmente sobre la pared arterial. Según Villalobos et al. (2010) los efectos pleiotrópicos de las estatinas incluyen la mejora de la función endotelial y propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas. En la actualidad continúan los estudios sobre estos efectos permitiendo también conocer el efecto antiarrítmico, sobre la sensibilidad a la insulina, antihipertensivo y sobre la obesidad de las estatinas (p. 890).

A continuación se realiza la mención de antecedentes internacionales que propician información que determina la eficacia, seguridad y efectos pleiotrópicos que brindan las estatinas y los anticuerpos monoclonales.

Para determinar la eficacia del tratamiento de las estatinas Machado (2016) realizó el estudio “Tratamiento hipolipemiante y su efectividad en pacientes cuatro ciudades colombianas”, el cual tiene como objetivo tratar con una muestra aleatoria de 211 pacientes adultos con estatinas, durante un periodo de 12 meses. El estudio encontró que el tratamiento logra disminuir significativamente los niveles de C-total y C-LDL (p. 181).

Para lograr un mejor efecto en con el tratamiento de las estatinas, Restrepo y Castaño (2014) en su artículo “Eficacia y seguridad de la atorvastatina en dosis altas en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de diálisis peritoneal”; aumentan la dosis de la estatina utilizada, con el fin de determinar cambios en el perfil lipídico y seguridad del tratamiento. El estudio demuestra niveles de LDL en metas en el 50% de los pacientes que se trataron con la estatina; descartando efectos adversos importantes (p. 181).

Sin embargo, las estatinas no solo presentan los efectos hipolipemiantes sino que, uno de sus mayores beneficios, son los efectos pleiotrópicos y el efecto antioxidantes, por lo que Muñoz et al. (2009) realizaron el estudio “Posible efecto antioxidante de la atorvastatina en individuos hiperlipidémicos”, donde el objetivo fue evaluar a 30 personas hiperlipidémicas por un corto periodo de 7 días. Se mostró un aumento de las vitaminas A y E reflejando el efecto antioxidante que brinda el fármaco (pp. 1-2).

La importancia de disminuir el estrés oxidativo, en pacientes con hipercolesterolemia y factores de riesgo asociados, es primordial para evitar la disfunción endotelial. Debido a esto Alcaíno et al. (2009) realizaron la investigación “El tratamiento con atorvastatina reduce la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: ¿Un posible nuevo efecto pleiotrópico?”, que consistió en administrar en 25 pacientes placebo durante 4 semanas y luego administrar una dosis de estatina durante 8 semanas, obteniendo una disminución de ecXO ( $p < 0.01$ ) para las muestras durante la administración de estatinas (pp. 139-138).

Una enfermedad desencadenante de muchas patologías es la aterosclerosis, por lo que una prevención o disminución es muy importante para evitar la generación de la placa de ateroma. Fernández y Sastre et al. (2014) en su estudio “La atorvastatina inhibe la progresión de la lesión aterosclerótica inducida por el factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral en ratones deficientes en apolipoproteína E” analizaron el efecto preventivo de placa de ateroma al inhibir la HMG-CoA reductasa, sobre el desarrollo de la lesión aterosclerótica acelerada por TWEAK en ratones ApoE KO. Dicho estudio demostró que el tratamiento con estatina pudo prevenir las lesiones ateroscleróticas (pp. 17-18).

Un marcador de la inflamación en el proceso de la aterosclerosis es la proteína C reactiva, su disminución beneficia a los pacientes con dislipidemias. Es por esto que Nucette et al. (2015) realizó el estudio “Atorvastatina y concentraciones de proteínas C reactiva en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y sobrepeso”, cuyo objetivo fue determinar los efectos de la estatina sobre las concentraciones de proteína C reactiva; para esto se seleccionaron 45 mujeres con el diagnóstico y se analizaron muestras de plasma sanguíneo antes y después de seis meses de tratamiento, resultando con una disminución de proteína C reactiva significativa y superior al 39% (pp. 2-3).

Un efecto extralipídico de gran importancia es la reducción de la placa de ateroma que brindan las estatinas. El estudio realizado por Takayama, et al. (2009) titulado “Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects”, demuestra como el uso de rosuvastatina 2,5 mg / día en 214 pacientes con enfermedad coronaria estable redujo, significativamente el volumen de la placa coronaria (pp. 2110-2111).

Por otro lado, Han et al. (2012) realizaron otro estudio para determinar la reducción de la placa de ateroma denominado “Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound”, en el cual se analizó 2 grupos de tratamiento, uno con rosuvastatina sola, 20 mg / día, y el otro grupo combinado, rosuvastatina 20 mg / día y ramipril 10 mg / día, con pacientes que presentaban un volumen total de ateroma por segmento de 10 mm. Los resultados del estudio fueron positivos para ambos grupos observado una considerable reducción

en el diámetro de la obstrucción arterial, con excepción que en la terapia combinada se presentó adicionalmente reducción en los niveles de proteína C reactiva (pp. 217-218).

Sin lugar a duda, una de las patologías a las que hay que darle importancia, ya que genera enfermedades cardiovasculares es la hipertensión. El estudio realizado por Giunta et al. (2011) el cual se titula “La rosuvastatina atenúa la progresión de la estenosis aórtica generada por hipertensión arterial, independientemente de sus efectos hipolipemiantes”, evaluó el efecto de la estatina sobre el desarrollo de la estenosis aórtica. El estudio se realizó en 48 conejos que fueron sometidos a una hipertensión inducida y luego tratados con estatinas, arrojando datos positivos a los 6 meses de seguimiento, mostrando en el área valvular aórtica una reducción en la hipertensión (pp. 14-15).

En relación con la función que presenta la rosuvastatina en el efecto hipolipemiante. El estudio JUPITER realizado por Ridker et al (2008) se llevó a cabo aleatoriamente con 17.802 hombres y mujeres aparentemente sanos con baja densidad, niveles de colesterol de lipoproteína (LDL) de menos de 130 mg por decilitro y niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad de 2,0 mg por litro. Este estudio demostró tras un seguimiento de 1,9 años que la concentración plasmática de c-LDL disminuyó aproximadamente un 50%, y, además, hubo una reducción de la proteína C reactiva del 37% (pp. 2195-2196).

Además, el estudio LUNAR realizado por Pitt et al. (2012) determinaron la reducción de c-LDL de la rosuvastatina, pero en pacientes con enfermedad arterial coronaria, quienes fueron hospitalizados por un síndrome coronario agudo en las primeras 48 horas de los primeros síntomas, administrando de manera aleatoria rosuvastatina 20 mg, rosuvastatina 40 mg, o atorvastatina 80 mg durante 12 semanas. Este estudio determinó que la dosis de rosuvastatina 40 mg fue más eficaz que la de atorvastatina 80 mg y la dosis de 20 mg de rosuvastatina mostró una reducción de cLDL equivalente (42%) en comparación con la atorvastatina de 80mg (pp. 1239-1240).

Por otro lado, el avance tecnológico médico propone, mediante técnicas novedosas, la reducción de colesterol por diferentes mecanismos de acción, tal es el caso de los anticuerpos monoclonales. En el estudio GAUSS realizado por Sullivan et al. (2012) demuestran como en el análisis a pacientes adultos con intolerancia a estatinas se les administró AMG145 (evolocumab)

solo; AMG145 más ezetimiba; o ezetimiba más placebo y AMG145 o placebo que se administró por vía subcutánea. Determinó una mayor reducción de c-LDL para el grupo de evolocumab que en los grupos que se utilizaba ezetimiba o placebo; mostrando una tolerabilidad a largo plazo del anticuerpo monoclonal (pp. 2496-2497).

A pesar que las estatinas cumplen un papel importante en la prevención primaria de los riesgos en pacientes con enfermedad aterosclerótica; terapias novedosas se van implementando con mayor frecuencia en el mercado y con resultados beneficiosos para pacientes con hipercolesterolemia. En el estudio MENDEL realizado por Koren et al. (2012) se utilizó evolocumab como monoterapia en pacientes con concentraciones séricas de c-LDL de 2,6 mmoles / L o más pero menos de 4,9 mmoles / L y demuestra como este anticuerpo monoclonal disminuyó el colesterol LDL a las 12 semanas de tratamiento en 406 pacientes y se evidenció una disminución significativa hasta de 50% del c-LDL (pp. 1-2).

Además, en el estudio TESLA part B realizado por Raal et al. (2015) demostró cómo en 50 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y consumiendo terapias reguladora de lípidos, en un periodo de al menos cuatro semanas sin tener una disminución de lipoproteínas, se les administró evolocumab 420mg o placebo cada cuatro semanas durante 12 semanas, fue bien tolerado y redujo significativamente el colesterol LDL en comparación con el placebo (pp. 1-2).

Así mismo, Blom et al. (2014) demostraron la disminución del colesterol LDL que brindan los anticuerpos monoclonales. En el estudio DESCARTES, donde se administró terapia hipolipemiente de fondo con dieta sola o dieta más atorvastatina a una dosis de 10 mg diarios, atorvastatina a una dosis de 80 mg diarios o atorvastatina a una dosis de 80 mg al día más ezetimibe a una dosis de 10 mg diarios, durante un período de adaptación de 4 a 12 semanas, en donde los pacientes con un nivel de colesterol LDL de 75 mg por decilitro se les administró evolocumab (420 mg) o placebo cada 4 semanas y se observó una disminución de 57% del colesterol LDL (pp. 1-2).

A nivel nacional, se realizó el estudio de lípidos sanguíneos en pacientes adultos para determinar el valor promedio de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. En donde, según Carvajal (2014) afirma que la situación global de los lípidos estudiados no es la óptima y que solo el c-LDL presenta una situación buena, pues en ambos sexos y en el grupo combinado predominan los valores óptimos y cercanos a lo óptimo (pp. 21-24).

Debido a esto, determinar el riesgo cardiovascular global en las personas adultas mayores es de suma importancia, por lo que en el estudio realizado por Vásquez, Castillo et al. (2015) determina los diferentes factores de riesgo para padecer que patologías cardiovasculares y demuestra que “los factores de riesgo cardiovascular clásicos de enfermedad aterosclerótica, son frecuentes y tratados de forma subóptima en la población estudiada, lo que se asocia a un riesgo cardiovascular global elevado” (pp. 117-118).

En cuanto a la reducción de colesterol para los pacientes de riesgo cardiovascular alto, en Costa Rica, se utilizan terapias hipolipemiantes de primera elección o preventivas como las estatinas, sin embargo, hay pacientes que no llegan a sus metas debido a que padecen dislipidemias severas o son intolerantes a estos fármacos. Por lo que Araya y Bolaños (2016) en su estudio investiga la disminución de colesterol que brindan fármacos novedosos como el anticuerpo monoclonal (evolocumab). Este autor en su ensayo menciona que empieza a existir mayor evidencia de que el evolocumab podría ser una opción terapéutica eficaz y segura para disminuir los niveles de LDL, en aquellos pacientes que presentan resistencia a las estatinas o que no logran disminuir el LDL con las terapias convencionales, específicamente en aquellos con hiperlipidemia familiar homocigota (pp. 12-14).

### **Planteamiento del problema**

La insuficiencia cardíaca se cataloga como un problema de salud a nivel público y privado en todo el mundo. Actualmente, debido a la rutina de las personas y la dieta elevada en grasa que consumen, se presenta una considerable cantidad de casos de cardiopatías por dislipidemias. Según Speranza (2010) la insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades cardiovasculares que se inician tempranamente con la aparición de factores de riesgo, lo que conlleva a desencadenar un daño irreversible y la muerte (p.18)

En emergencias se ha elevado la atención de pacientes que presentan infarto agudo al miocardio. Según Fonseca et al. (2011) el sedentarismo es lo que ha conducido al aumento exponencial de este padecimiento y Costa Rica sigue esta tendencia, por lo que estos eventos cardiovasculares tienen la primera causa de muerte en el país (pp.129-131).

Según Fonseca et al. (2011) el síndrome coronario agudo se debe al acúmulo progresivo de la placa de ateroma a nivel de las arterias coronarias y va a comprender tres grupos de afecciones: la angina inestable, infarto agudo al miocardio y la muerte súbita cardiogénica; por lo que un tratamiento temprano puede disminuir la mortalidad cardiovascular (pp.129-131).

Además, Ramos (2009) enfatiza en que una de las condiciones que afecta a un aproximado de 5 millones de personas en Estados Unidos y que se diagnostican más de medio millón de casos nuevos por año, es la insuficiencia cardíaca, la cual provoca la principal causa de hospitalización en ese país y se debe a la misma línea que se ha mencionado; al cúmulo de lípidos en las arterias y la arteriosclerosis que conlleva, por la mala alimentación y la falta de actividad física de las personas (pp. 83-84).

Debido a lo mencionado anteriormente, se busca una forma de tratar, de manera temprana, las dislipidemias que presentan los pacientes, para disminuir los niveles altos de colesterol y evitar el deterioro vascular; por lo que según Labrada et al. (2016) las estatinas han revolucionado la terapia de las dislipidemias y se han convertido en el tratamiento de elección para la prevención primaria y secundaria de enfermedades de origen cardiovascular (p.117).

Por lo tanto, el estudio de estos fármacos y el efecto pleiotrópico que estos brindan se vuelve primordial en el momento de tratar a los pacientes propensos a sufrir eventos cardíacos. Según Mazón (2014) además de su principal mecanismo de acción hay evidencia que las estatinas poseen otras propiedades útiles, como la acción antioxidante, antiinflamatorias y antitrombóticas o antiproliferativas que benefician a la reducción de la morbimortalidad en diferentes escenarios clínicos cardiovasculares y no cardiovasculares (p. 23).

Debido al planteamiento mostrado se preparó la siguiente interrogante.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es el nivel de reducción de colesterol y el posible efecto cardioprotector de los tratamientos farmacológicos de las dislipidemias con estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) junto a la terapia coadyuvante con el anticuerpo monoclonal (evolcumab)?

### **Justificación**

Esta investigación permite dar a conocer información sobre terapias en dislipidemias, además de estudiar los medicamentos utilizados comúnmente en estas patologías, se pretende dar a conocer nuevas terapias farmacológicas que aún no se encuentran en el mercado nacional; lo cual va a permitir comparar el nivel de reducción de colesterol y el posible efecto cardioprotector de los fármacos en estudio.

Además, este estudio menciona temas importantes desencadenantes del aumento de colesterol en los pacientes, los cuales pretenden que aparte de que se opte por una terapia óptima se concientice al paciente a que el estilo de vida y la dieta influyen mucho en el bienestar físico, social y psicológico de las personas y la comunidad.

Al comprender que la obesidad, según Ramos (2009), es un problema que afecta a la mayoría de la población costarricense por el estilo de vida que llevan, como el fumado de tabaco, la falta de actividad física, hábitos dietéticos y el sedentarismo; y cómo esto involucra niveles altos de colesterol en sangre. Es por lo que este autor menciona que las estatinas desempeñan un papel primordial en el tratamiento y prevención primaria de los pacientes (pp. 84-85).

Los altos niveles de colesterol desencadenan enfermedades cardiovasculares, las cuales según Labrada, Machado et al. (2016) constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad perioperatoria en cirugía; por lo cual la prevención farmacológica temprana y adecuada puede disminuir la incidencia de patologías cardiovasculares y determinar cuál terapia es la correcta (p.118).

Una de las razones importantes de la elección adecuada de fármacos, son los efectos extralipídicos que proporcionan las diferentes terapias; si bien se sabe que los altos niveles de colesterol en circulación aumentan el proceso de aterosclerosis, la restauración rápida de las arterias dañadas se vuelve primordial. Según Mennickent, Bravo et al. (2008) las estatinas propician una mejora endotelial mediante un aumento en la síntesis endotelial de NO, estimulando y regulando la acción de la NO sintasa endotelial (p. 777).

Sin embargo, no solo las estatinas presentan estos efectos extralipídicos. El estudio realizado por el Nicholls, Puri et al. (2016) demuestra como la administración de evolocumab disminuye considerablemente la placa de ateroma, por lo que un estudio más profundo de las posibles terapias puede mejorar la salud de los pacientes con dislipidemias, disminuyendo los números de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (p. E2).

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar el efecto cardioprotector y la reducción de colesterol del tratamiento farmacológico de las dislipidemias con estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) junto a la terapia coadyuvante con el anticuerpo monoclonal (evolocumab).

### **Objetivos específicos.**

Comparar el nivel de reducción de colesterol que brindan las estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolocumab).

Determinar la terapia farmacológica que ofrece el efecto cardioprotector, según los mecanismos de acción de los diferentes medicamentos dislipidémicos.

Relacionar la aplicación de una monoterapia en dislipidemias y una terapia coadyuvante que mejore los índices lipídicos del paciente y el efecto cardioprotector.

## **CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA**

En este capítulo se va a realizar la definición de conceptos que propiciaron el inicio del estudio, los cuales van a ayudar a argumentar la investigación realizada.

### **Estilo de vida**

De una manera directa, el estilo de vida que llevan las personas influye en la salud y la falta de actividad física interviene de una manera negativa en el metabolismo de los pacientes; aun así, en la actualidad, los ambientes físicos, económicos y sociales en los que se desarrollan las personas han cambiado rápidamente. Ahora, por la tecnología, se reduce la energía para las actividades del diario vivir y los incentivos económicos aumentaron para trabajos sedentarios, lo cual está asociado con demandas físicas significativamente reducidas y según Angulo et al. (2015) la inactividad es el cuarto factor más importante de riesgo de mortalidad, ya que influye considerablemente en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (p.56).

### **Dieta**

Un aspecto de gran importancia sobre la salud relacionado con el estilo de vida es la alimentación. Cuartas y Pérez (2018) mencionan que el aumento de c-LDL y el descenso de c-HDL son dos factores que intervienen en la formación de las lesiones vasculares ateromatosas y en la patogenia de la arteriosclerosis. En este caso los altos niveles de colesterol en sangre son provocados por los malos hábitos alimentarios, con ingesta excesiva de azúcares sencillos, con alto consumo de grasas saturadas y grasa industriales (trans) (p.309).

Por otro lado, Angulo et al. (2015) destacan que la alimentación de las personas es un factor importante, ya que esto influye de una manera considerable en la salud. Según este artículo, existen evidencias suficientes para afirmar que los hábitos alimentarios son determinantes para el aumento o disminución del riesgo de que ocurran enfermedades cardiovasculares. Los factores dietéticos que más influyen en el riesgo de manera adversa son las grasas saturadas de origen animal, las grasas trans, el sodio y el azúcar; mientras que los antioxidantes y la fibra dietética, inciden de una manera favorable en el riesgo cardiovascular, y debido a que estos nutrientes se encuentran distribuidos en los alimentos, se debe tener cuidado en la elección que se haga de cada uno y en la cantidad que se consuma (p.53).

Es importante mencionar que la dieta es uno de los factores que se pueden modificar para evitar o disminuir la obesidad y así bajar el riesgo a las enfermedades que se pueden desencadenar por niveles altos de lípidos en sangre. Para Conesa (2017) una adecuada intervención nutricional puede reducir hasta en un 20% la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, el elevado coste económico derivado de estas enfermedades justifica una necesaria y adecuada intervención nutricional acercando a la población a una alimentación más saludable. Se necesita dietas basadas en el consumo de frutas, verduras, hortalizas, cereales y leguminosas, utilizando con moderación los alimentos de origen animal (p.8).

Cabe destacar que la dieta influye en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, dislipidemias, obesidad o diabetes, y se van a ver favorecidos con una adecuada intervención sobre los hábitos alimenticios. Según Conesa (2017) los pacientes con obesidad, además de una dieta equilibrada, con el suficiente aporte de nutrientes, un bajo contenido calórico; ha demostrado una gran disminución del peso corporal, la normalización de la presión sanguínea, una mejoría de los niveles de glucemia y una disminución de los niveles de lípidos (p.8).

Debido a esto en la guía NICE se menciona que modificar el estilo de vida de los pacientes con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares es importante en la prevención primaria. Además, fomenta a que se siga una dieta cardioprotectora; en donde la ingesta total de grasas sea treinta por ciento o menos del ingesta total de energía, las grasas saturadas representen el siete por ciento o menos de la ingesta total de energía y que la ingesta de colesterol en la dieta sea inferior a 300 mg/día (NICE, 2018).

### **Obesidad**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”; la causa fundamental de la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas; un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasa; y, además, un descenso en la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización (OMS, 2018).

Los pacientes quienes por distintos factores tienen un elevado peso corporal se asocian con riesgo de padecer de enfermedades cardiovasculares; para Angulo et al. (2015) el exceso de peso tiene una gran relación con un aumento en la circunferencia abdominal y resistencia a la insulina, lo que conlleva a incremento en la presión arterial, la glicemia y los lípidos, y genera un mayor riesgo cardiovascular (p.61).

De igual manera, Conesa (2017) menciona que la obesidad tiene un efecto perjudicial muy relevante sobre el bienestar y la salud, y suele ser la causa de enfermedades y problemas cardiovasculares. Por lo que tener un alto nivel de lípidos en el plasma sanguíneo, tiene además un importante efecto sobre el metabolismo de las lipoproteínas; la obesidad se asocia a un aumento de los triglicéridos, LDL y disminución del HDL (p.6).

Un dato importante es el índice de masa corporal (IMC). Este nos permite obtener una medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, pero hay que considerarlo como un valor aproximado porque puede variar, ya sea por la edad o porque puede no corresponderse con el mismo nivel de grosor en diferentes personas. Según Moreno (2012) se considera que personas con IMC entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> tienen riesgo de desarrollar obesidad; adicionando si están en fase estática cuando se mantienen en un peso estable con un balance energético neutro, o si están en fase dinámica de aumento de peso, cuando se está incrementando el peso corporal, esto cuando la ingesta calórica es superior al gasto energético (p.125).

Tabla 1. Clasificación de la obesidad respecto al IMC según la OMS.

<b>Clasificación</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Peso Normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	≥ 25.0
Pre-obesidad	25.0 - 29.9
Obesidad grado I o moderada	30.0 - 34.9
Obesidad grado II o severa	35.0 - 39.9
Obesidad grado III mórbida	≥40

Nota: Elaboración propia, tomado de Moreno, (2012, p.125).

En la tabla 1 se muestra la clasificación de la obesidad donde se considera para una persona un peso normal un valor de IMC entre 18.5 - 24.9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso un valor mayor o igual a 25.0, y así con forme se muestra en la tabla; determinándose gracias al IMC si un paciente es obeso o no y qué tipo de obesidad presenta.

### **Colesterol**

Una molécula muy importante para el metabolismo del cuerpo humano es el colesterol, para Zarate, Apolinar et al. (2015) es un esteroide que constituye el componente esencial de la membrana celular y es el precursor de las hormonas esteroideas, varias vitaminas y la bilis. Además, es el componente que se encuentra en la mielina que recubre a los nervios y de esta manera permite la conducción del impulso nervioso, volviéndose un factor esencial para la correcta respuesta de los tejidos efectores (p.164).

Cabe destacar que el colesterol posee dos tipos de polaridades que le brinda su estructura molecular (ciclopentanoperhidrofenantreno). Por un lado posee el grupo esterano con cabeza polar y por el otro el grupo hidroxilo con cola apolar. Según Argüeso, Díaz et al. (2011) esta molécula por su carácter hidrofóbico, en la sangre, es transportado por las lipoproteínas y, a nivel celular se encuentra formando parte de las membranas o en el citoplasma en forma de “gotitas grasas”, unido a un ácido graso, ya que el exceso de colesterol libre es tóxico para la célula (p. S9).

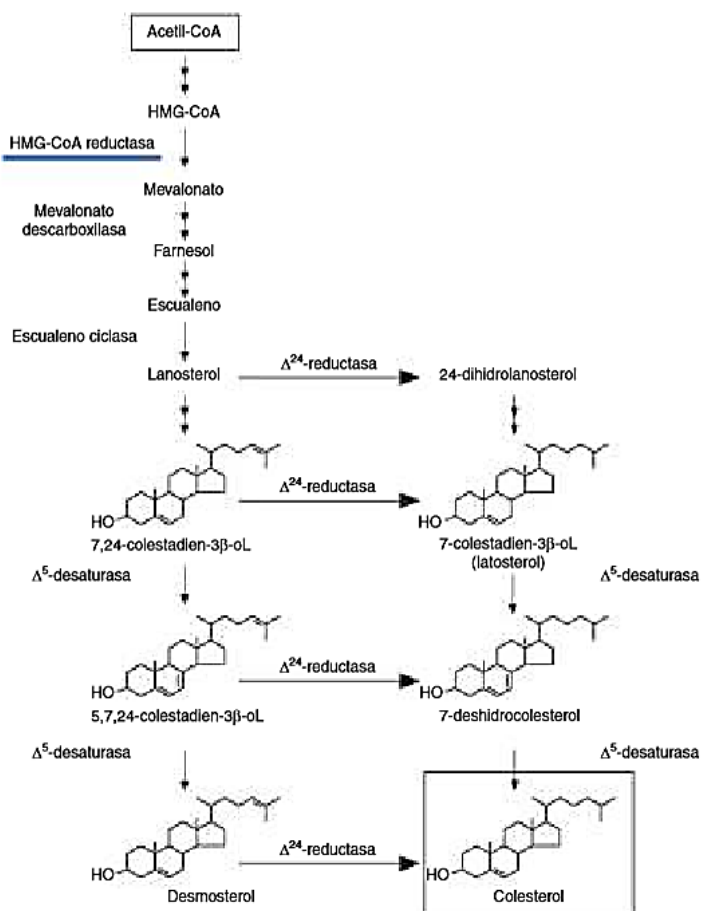
No obstante, ya que por diferentes mecanismos se obtiene colesterol, sea consumido, absorbido o se sintetizado, y no se tiene la capacidad de metabolizar la mayoría; esta molécula se acumula en el cuerpo. Para Argüeso, Díaz et al. (2011) las elevadas cantidades de colesterol esterificado intracelular, especialmente en macrófagos, es perjudicial para el hombre, favoreciendo el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. (p. S9).

### **Síntesis de colesterol**

Según Zarate, Apolinar et al. (2015) en el cuerpo humano hay dos vías de obtención de colesterol. La vía extrínseca obtenida de la dieta y absorción por el intestino; que de esta manera se obtiene cerca del 40% del total de las grasas que recorren el tubo digestivo; es decir, que contribuye de menor cantidad, y la vía intrínseca por medio de la biosíntesis del colesterol en el hígado; mediante la conversión de acetil-CoA a mevalonato y la consecuente cadena hasta llegar a la molécula de colesterol (p.164).

En cuanto a la síntesis endógena; unos 800mg diarios, según Argüeso, Díaz et al. (2011) se realiza un 60% por el hígado y otros tejidos periféricos. Este proceso se lleva a cabo en el retículo endoplasmático de prácticamente todas las células animales; a partir del precursor Acetil-CoA (Acetil coenzima A) se inicia toda la cadena del proceso, siendo el enzima limitante del proceso biosintético la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) (p. S10).

Figura 1. Síntesis del colesterol endógeno.



Nota: (Zarate, Apolinar, et al, 2015, p.165).

En la figura 1 se demuestra la síntesis del colesterol endógeno, a partir del mevalonato como precursor. En donde la enzima HMG-CoA reductasa se vuelve fundamental en la iniciación de la cadena y se muestra paso por paso la secuencia de reacciones hasta obtener la molécula de colesterol.

Agregando a lo anterior, la actividad y la degradación de la HMG-CoA reductasa es controlada por un mecanismo de retro alimentación, que se regula por el nivel de colesterol dentro de la células. Según Argüeso, Díaz et al. (2011) dicho nivel controla la transcripción génica de la enzima vía SREBPs (sterol Regulatory Element-Binding Proteins). La función de esta proteína es fijar los elementos reguladores de los esteroides-proteínas anclados en la membrana del retículo endoplasmático, donde una disminución de colesterol provoca la liberación de SREBP y posterior migración al núcleo para unirse a los SER (elemento regulador

de esteroides) e inducir la expresión génica de la HMG-coa reductasa, aumentando la biosíntesis de colesterol (p. S10).

Sustentando a lo anterior, la formación del colesterol está estrechamente regulada por las proteínas SREBP especialmente las de tipo 2. Según Cofan (2013) cuando el colesterol dentro de la célula es alto SREBP2 se encuentra en el retículo endoplasmático formando complejos con los SCAP (Cleavage-Activating Protein) y cuando las células utilizan los esteroides y los gastan, SCAP se une a SREBP2, se trasladan del retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi y se divide para liberar parte de la proteína hasta la membrana, SREBP2 entra en el núcleo en donde se une a SER para promover genes implicados en la síntesis de colesterol (p.43).

### **Lipoproteínas**

Debido a las características hidrofóbicas del colesterol, estas moléculas deben circular por la sangre unidas a proteínas. Según Brites, Gómez et al, (2012) la formación de este complejo se le conoce como lipoproteínas. Estas transportan todos los lípidos que circulan en el plasma sanguíneo como el colesterol libre, esterificado, triglicéridos y fosfolípidos; pero sólo una pequeña parte de los ácidos grasos forman parte del complejo, ya que la mayoría viaja unidos a la albúmina (pp.8-9).

Un aspecto importante de las lipoproteínas es su superficie, ya que contiene las proteínas llamadas apoproteínas y lípidos anfipáticos (con dos porciones, una polar y otra apolar). Según Soca (2009) contienen su parte polar hacia la parte exterior de la partícula. En el núcleo de la lipoproteína se encuentran los lípidos apolares, como el colesterol esterificado (CE). La densidad que caracteriza las lipoproteínas se debe a la proporción relativa de lípidos y proteínas, las más ricas en lípidos son los quilomicrones y las abundantes en proteínas son las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (p. 266).

No obstante, la composición de las lipoproteínas varía por el intercambio de lípidos y lipoproteínas que sufren estas moléculas. Según Soca (2009) los lípidos de la dieta como el colesterol y otros, son digeridos en el tracto gastrointestinal por acción de enzimas como las lipasas; también ayudados por las sales biliares y absorbidos por la mucosa del intestino delgado, en donde en la parte del duodeno, primera porción del intestino delgado, se originan los

quilomicrones que pasan a la circulación linfática y son las lipoproteínas responsables de transportar en la sangre el colesterol de origen exógeno o dietético (p. 266).

Por otro lado, es importante comprender el metabolismo de las lipoproteínas, el colesterol de los quilomicrones y de las VLDL son degradados en los tejidos por la enzima LLP (lipasa de lipoproteína) que se encuentra unida a la superficie interna de los vasos sanguíneos o endotelio, que convierte estas partículas en remanentes o partículas residuales. Según Soca (2009) los remanentes de los quilomicrones son adquiridos por el hígado y reciclados en otras lipoproteínas y los remanentes de VLDL o IDL; los residuos pueden seguir dos destinos, se convierten en lipoproteínas de baja densidad (LDL) por acción de la lipasa hepática (LH) o son captados por el hígado (p. 267).

### **Tipos de lipoproteínas**

Según Brites, Gómez et al. (2012) existen distintos tipos de lipoproteínas en el cuerpo, para diferenciarlas se utiliza la nomenclatura basada en la separación por ultracentrifugación a diferentes densidades (pp.8-9).

Así mismo, se ha conseguido asilar 4 clases mayores de lipoproteínas plasmáticas que pueden variar según su tamaño, densidad, composición genética y lipídica. Según Argüeso, Díaz et al. (2011) las lipoproteínas que se determinaron fueron los quilomicrones (QM), VLDL (Very Low Density Lipoprotein), LDL (del inglés Low Density Lipoproteins), HDL (del inglés High Density Lipoproteins) y los IDL (del inglés Intermediate Low Density Lipoprotein) que son los remanentes de VLDL y las diferentes subclases HDL.

Tabla 2. Composición de las lipoproteínas.

	<b>Qm</b>	<b>VLDL</b>	<b>IDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
<b>Diámetro (nm)</b>	500	43	27	26 – 27	6.5 – 9.5
<b>Composición</b>					

<b>(% masa total)</b>					
<b>Proteína</b>	2	10	18	25	55
<b>Triglicéridos</b>	85	50	26	10	4
<b>Colesterol</b>	4	20	34	37	17
<b>Fosfolípidos</b>	9	20	22	20	24

Nota: Elaboración propia, tomado de Cofan (2013, p.42).

En la tabla 2 se observa la cantidad porcentual de moléculas que conforman las lipoproteínas. Se determinó como el LDL contiene una mayor cantidad de masa total de colesterol comparado con los diferentes tipos de proteínas transportadoras de colesterol.

#### **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).**

Estas lipoproteínas son sintetizadas y secretadas por el hígado, tienen un diámetro variable de 30 a 100 nm. La porción lipídica de estas lipoproteínas contiene 60 % de triglicéridos, 20 % de colesterol y el resto son fosfolípidos. Además, según Brites, Gómez et al. (2012) “La VLDL tiene la función de transportar los triglicéridos de síntesis endógena, que son secretados a la circulación, impidiendo así la esteatosis hepática, además de redistribuir ácidos grasos a diferentes tejidos que los requieran” (pp.8-9).

#### **Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).**

Esta molécula es producto de la degradación del VLDL, son más pequeñas que sus precursores y según Brites, Gómez et al. (2012) después de la ingesta de comida aumenta progresivamente la concentración de IDL en el plasma, alcanzando su pico máximo a las seis horas después de la ingesta; luego la IDL continúa perdiendo sus triglicéridos por acción enzimática y su apo E hasta convertirse finalmente en LDL (pp.8-9).

#### **Lipoproteínas de baja densidad (LDL).**

Estas son derivadas de la IDL en el plasma y según Brites, Gómez et al. (2012) son las encargadas de transportar colesterol a los tejidos que lo requieren, para la reposición de sus componentes de membranas celulares para la síntesis de hormonas esteroideas, en condición normal si el colesterol no fue depositado esta misma lipoproteína devuelve al hígado (pp.8-9).

### **Lipoproteínas de alta densidad (HDL).**

La función más conocida de estas lipoproteínas es transportar el colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su conversión en ácidos biliares. Además para Brites, Gómez et al. (2012) las lipoproteínas de alta densidad tienen otras propiedades ateroprotectoras, como son la inhibición de la oxidación de LDL, la inhibición de la síntesis y expresión de moléculas de adhesión endoteliales, la inhibición de la apoptosis de células endoteliales, también capacidad antiinflamatoria, etc. (pp.8-9).

### **Fisiopatología**

La dislipidemia es una enfermedad que se caracteriza por el aumento de lípidos en sangre y según Vásquez, Castillo et al. (2015) la alta concentración de colesterol en plasma sanguíneo se cataloga como uno de los factores de riesgo cardiovascular (p. 118).

Cabe destacar que las dislipidemias, debido a su elevada influencia, aumenta el riesgo de morbilidad y muerte por diversas enfermedades y el carácter tratable de sus afecciones; por lo que según Soca (2009) esta patología se convierten en un problema de salud a nivel mundial provocando graves daños en los pacientes afectados (p. 266).

### **Dislipidemias**

La dislipidemia se considera por el aumento de colesterol (hipercolesterolemia) y los triglicéridos (hipertriglicerolemia) en sangre. Según Vásquez, Castillo et al. (2015) “las dislipidemias aumentan el riesgo de aterosclerosis porque favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas, y en los párpados (xantelasma) y en la piel con la formación de xantomias”. Esta patología se puede diagnosticar mediante la detección de la colesterolemia, trigliceridemia o ambas, además de las lipoproteínas séricas, como las lipoproteínas de alta densidad o HDL, y de baja densidad o LDL y se clasifica en primarias o genéticas y secundarias (p.13).

Tal como Vásquez, Castillo et al. (2015) mencionan las dislipidemias primarias se pueden producir por una serie de factores como hábitos alimenticios y factores genéticos. En cuanto a las secundarias se debe a diversas patologías como la diabetes mellitus, tabaco, consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, hepatopatías y la administración de fármacos (p.14).

Por otro lado, Soca (2009) destaca que las dislipidemias secundarias constituyen la mayoría de los casos y es la causa más frecuente es el estilo de vida sedentario con ingesta elevada de grasas saturadas (como la mantecas de origen animal, la carne de cerdo y otras) y colesterol. Adicional a estas causas son factores como la DM-2, el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, la cirrosis hepática primaria y algunos fármacos como las tiacidas, los alfa bloqueantes, retinoides, antirretrovirales, estrógenos, progestágenos y glucocorticoides (p. 268).

Si bien, la hipercolesterolemia es el aumento de colesterol en sangre asociado frecuentemente con un incremento de las LDL en la circulación como se mencionó antes; Soca (2009) expone otro tipo de hipercolesterolemia, la esencial familiar; esta es un trastorno genético frecuente de carácter dominante, relacionado con una deficiencia de receptores de LDL o de apo C-II que provoca un incremento de los niveles en circulación de las LDL, lipoproteínas ricas en colesterol, lo que produce el aumento de colesterol en el plasma sanguíneo (p. 268).

### **Hipercolesterolemia familiar**

Fundamentalmente, la hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético que es transmitido por un gen autosómico dominante que va a afectar a los receptores de las lipoproteínas LDL de baja densidad. Según Oliva, López (2014) se estima que afecta a una de cada cuatrocientas a quinientas personas en la población general y es el trastorno monogénico más común que se vincula con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares prematuras (p. 685).

Cabe destacar, que la mayoría de los casos, se debe a una mutación del gen de los receptores LDL, este se localiza en el cromosoma 19. Según Merchán, Ruiz, Campo, Prada, Toro et al. (2016) se han descrito más de 1.700 mutaciones, la HF se puede presentar de manera homocigótica (HFHo); esto cuando ambos alelos (uno de cada progenitor) del mismo gen, tienen

la misma mutación, o bien se puede expresar de manera heterocigótica (HFHe) si se hereda solamente un alelo con mutación de uno de los padres (p. 6).

De igual manera, pueden haber diferentes mutaciones en ambos alelos del mismo gen (HF heterocigótica compuesta), o menos frecuentemente pueden heredarse de ambos padres mutaciones en genes diferentes (heterocigóticos dobles). Merchán, Ruiz, Campo, Prada, Toro, et al. (2016) enuncian que de acuerdo con el grado de actividad residual del receptor del LDL, las mutaciones en el gen RLDL se clasifican comúnmente como de alelo nulo (si la actividad es menor del 2%), o de alelo defectuoso (si la actividad está entre el 2 y el 25%) (p. 6).

Por otra parte, el diagnóstico de la HF según Mata, Alonso y Pérez (2014) “se basa en concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) elevadas, historia familiar de hipercolesterolemia, presencia de EC prematura y depósitos de colesterol en forma de xantomas y/o arco cornea”, (p. 685), el diagnóstico temprano permite tomar medidas preventivas y aunque en los últimos años se han publicado numerosas guías para el tratamiento de la HF, que predominan su elevado riesgo cardiovascular; una gran parte de los pacientes con HF continúan sin diagnóstico ni tratamiento

### **Ateroesclerosis**

Si bien las dislipidemias son factores que desencadenan enfermedades, una muy importante es la aterosclerosis. Esta patología se considera como una inflamación crónica en la que, además, del depósito de lípidos, según Mennickent, Bravo et al. (2008) se producen otras anomalías que pueden ir desde la disfunción de las células endoteliales, hasta la el desarrollo de un síndrome coronario agudo; también, se puede propiciar el desarrollo de vasculopatías periféricas y accidentes cerebrovasculares (p.775).

Para Ávila (2010) la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria de la capa interna arterial y la disfunción endotelial, que propicia, es un factor determinante en la patogénesis de la aterosclerosis. Esta disfunción se caracteriza por un incremento en la expresión

de moléculas de adhesión leucocitarias, lo que aumenta la permeabilidad del endotelio para las lipoproteínas de baja densidad y disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico (p.16).

Es importante tomar en cuenta que la iniciación de la lesión ocurre en la adolescencia, cuando las células endoteliales, activadas por factores de riesgo, expresan moléculas de adhesión y quimiotácticas que reclutan leucocitos inflamatorios como son monocitos y linfocitos T. Para Ávila (2010) en este periodo aparecen estrías grasas por acumulación de lípidos extracelulares (principalmente partículas de LDL oxidadas) en la capa íntima y la media. Generalmente para las personas estas lesiones se encuentran en la arteria aorta en los primeros años y después se pueden presentar en las arterias coronarias y en las arterias cerebrales (p.18).

Ahora bien, los monocitos que se encuentran en la pared arterial van a ayudar a los macrófagos y a la expresión de receptores que unen lipoproteínas modificadas. Estos macrófagos cargados de lípidos se transforman en células espumosas por fagocitosis de lipoproteínas modificadas, lo que va a propiciar el inicio del desarrollo de la lesión aterosclerótica. Además, secretan citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que aumentan el reclutamiento de leucocitos, lo que ocasiona migración y proliferación de células de músculo liso. Según Ávila (2010) esta carga de lípidos tóxicos resulta en apoptosis y depósito de colesterol como cristales en la placa aterosclerótica (pp. 18-19).

Todo esto puede ser desencadenado por diferentes factores de riesgo, para Cruz, Lavín et al. (2012) los que se encuentran reconocidos como condiciones riesgo para la aterosclerosis están el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo, las dietas aterogénicas, la diabetes mellitus, la resistencia insulínica y las dislipidemias. Otros no tan reconocidos pero que también tienen influencia en la etiopatogénesis de esta enfermedad están las infecciones, la homocisteinuria, la hipercoagulabilidad y trastornos del fibrinógeno y el bajo peso al nacer (p. 47).

### **Placa de ateroma**

Todos los factores desencadenantes de aterosclerosis producen a largo plazo el desarrollo de la placa de ateroma. Para Rodríguez et al. (2014) ha sido reconocida como la causa principal de la muerte cardiovascular; comenzando desde temprana edad y progresando a lo largo de la

toda la vida, donde se expresa de diferentes maneras, como síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular, o como enfermedad vascular periférica (pp.118-119).

Cabe destacar que las placas de ateroma tienen una singular distribución. Según Rodríguez et al. (2014) se presentan fundamentalmente en las grandes arterias, en zonas de flujo sanguíneo turbulento, sobre todo en la aorta abdominal, con mayor frecuencia que la aorta torácica; en el orificio de origen (ostium) de las ramas arteriales mayores. Los vasos que se ven dañados con mayor cantidad son las arterias coronarias, las carótidas internas y los vasos del polígono de Willis (pp.118-119).

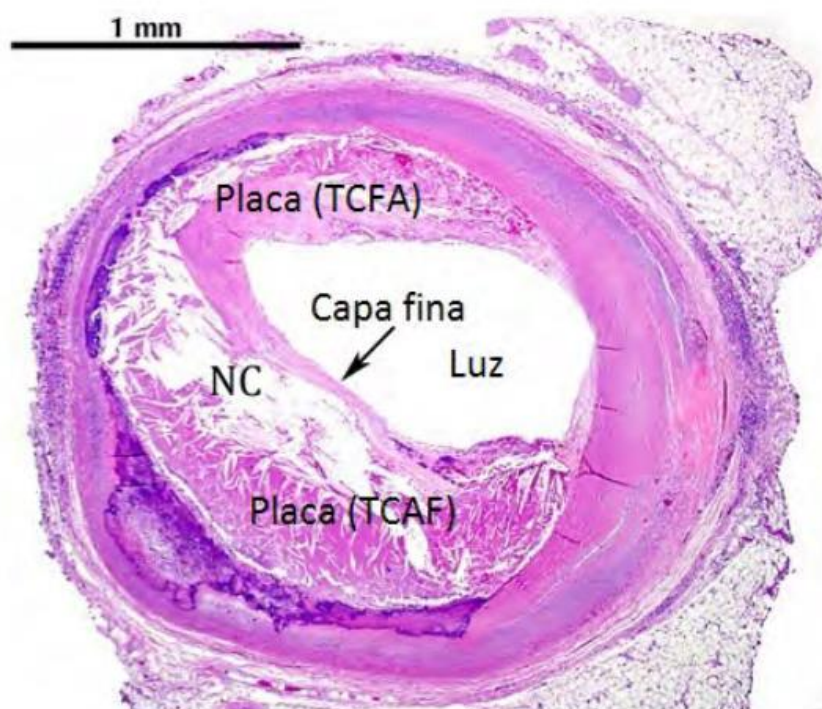
Se plantea que los fibroateromas, ateromas o placas ateroscleróticas son protuberancias asimétricas focales del estrato más interno del vaso, la íntima. Según Casco, Zago et al. (2015) estas obstrucciones están constituidas por una matriz de tejido conjuntivo, detritos, endotelio y células musculares lisas; en medio se encuentran células espumosas y “gotitas” de lípidos extracelulares que constituyen la región central, la cual está sujeta por una capa de células musculares lisas y una matriz rica en colágeno (p. 57).

De igual manera, los linfocitos T, macrófagos y mastocitos infiltran la lesión y comprenden la mayoría de las partes en los bordes del fibroateroma; Casco, Zago et al. (2015) indican que muchas de las células del sistema inmune muestran señales de activación y de producción de citoquinas inflamatorias, por lo que se ha descrito que las placas ateroscleróticas estables son de hecho granulomas crónicos de la pared arterial (p. 57).

Se puede señalar que la placa de ateroma es precedido por la estría grasa, es decir, la acumulación de células cargadas de lípidos localizadas debajo del endotelio. Según Casco, Zago et al. (2015) la mayoría de las células de la estría grasa son macrófagos y algunos linfocitos T;

estas estrías grasas se encuentran en individuos jóvenes, pero nunca causan síntomas y pueden progresar para lesiones más complejas o eventualmente hasta desaparecer (p. 57).

Figura 2. Placa de ateroma de capa fina.



Nota: (Casco, Zago, et al. 2015, p.58).

En esta imagen (Figura 2.) se representa una placa de ateroma de capa fina (TCAF); que no se ha roto pero que es vulnerable, en la arteria descendente anterior izquierda. La flecha nos demuestra la capa intima como una delgada fibra que apenas separa el núcleo necrótico (NC) del lumen coronario.

Además, Arce, Haro et al (2008) indican que la aterosclerosis humana tiene un curso difícil de causa multifactorial, que se compone de dos fenómenos íntimamente relacionados: la aterosclerosis (con formación de células espumosas y de reacción inflamatoria), y la esclerosis (endurecimiento cicatrizal de la pared arterial) ; caracterizado por el aumento en el número de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación necrobiosis y mayor infiltración inflamatoria. Es por esto, que la aterosclerosis ha sido considerada de carácter de enfermedad inflamatoria, ya que es mucho más que la simple acumulación de lípidos en la íntima arterial (p. 1).

Al mismo tiempo, Arce, Haro et al. (2008) también mencionan que el endotelio es quizá el órgano más grande del cuerpo humano con funciones endócrinas, autócrinas y parácrinas. Este cumple funciones importantes como regular el intercambio de moléculas entre la sangre y la pared vascular, controla el tono vascular produciendo óxido nítrico (NO) y prostaglandina I<sub>2</sub> que induce la relajación de músculo liso vascular. Asimismo, poseen acciones antitrombóticas-fibrinolíticas, regula la proliferación celular vascular, ejerce un efecto antiinflamatorio y regula la contractilidad miocárdica (pp. 1-2).

Por lo tanto, todas las funciones anteriores, confieren al endotelio arterial características de centro reaccional y modular, en el que ocurren fenómenos que van a desencadenar el proceso de la aterosclerosis y causar los síndromes coronarios agudos. Por lo que para Arce., Haro et al. (2008) es importante que haya una disminución en los niveles de colesterol sanguíneo. Esto para que se obtenga una reducción en la tasa de incidencia y mortalidad a causa de cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general (p. 2).

### **Infarto agudo de miocardio**

Esta patología según Fonseca y Sáenz (2011) ocupan la primera causa de muerte; los eventos cardiovasculares se consideran un problema de salud de atención frecuente a nivel público y privado en los servicios de emergencia (p. 130).

Es importante considerar que el síndrome coronario agudo (SCA) es un conjunto de las manifestaciones de la cardiopatía isquémica, debidas al acúmulo progresivo de la placa de ateroma a nivel de las arterias coronarias. Según Fonseca y Sáenz (2011) este síndrome se constituye por varios síntomas clínicos como la angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM) y la muerte súbita cardiogénica (p. 130).

Cabe destacar que el infarto agudo al miocardio es la situación en la que existe necrosis de las células del miocardio como consecuencia de una isquemia prolongada. Para Gómez, Navarro et al. (2009) la definición de IAM incluye diferentes perspectivas relativas a las características clínicas, electrocardiográficas (ECG), bioquímicas y patológicas. Sin embargo, también existen muchas formas de que ocurra este síndrome, en ausencia de enfermedad coronaria arterioesclerótica, como, por ejemplo, por disminución del aporte de oxígeno (espasmo coronario o disección aorta) o por aumento de las demandas (arritmias) (p. 1).

No obstante, el SCA es una manifestación de la arterioesclerosis en las arterias coronarias y esta obstrucción ha puesto en peligro muchas personas con este padecimiento. Según Gómez, Navarro et al. (2009) normalmente se precipita por una trombosis aguda inducida por rotura o erosión de una placa coronaria aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, lo que causa disminución crítica y grande del flujo sanguíneo; por lo que este riesgo de rotura de la placa depende de su composición y su vulnerabilidad (tipo de placa) y del grado de estenosis (tamaño de la placa) (p. 2).

Por otro lado, una de las complicaciones mecánicas que se desea que no aparezcan es el infarto agudo de miocardio; a pesar de su baja incidencia general, la gravedad que implican hace preciso un rápido y acertado diagnóstico y un tratamiento precoz. Según Caballero, Hernández, y Sanchis (2009) hay diferentes formas para que aparezcan estas complicaciones; la principal es la rotura del septo interventricular o comunicación interventricular tras el infarto, la rotura libre de la pared del ventrículo y la rotura del músculo papilar. Gracias a la aparición de tratamientos su incidencia ha disminuido progresivamente debido a una reperfusión coronaria más precoz y eficaz (p. 63C).

## Farmacoterapia

Para ayudar a la solución de diferentes padecimientos, la comunidad científica trabaja día con día en la búsqueda de medicamentos, como lo es en el caso de las enfermedades cardiovasculares y, en específico, la enfermedad coronaria; considerada según Nieto et al. (2013) la principal causa de mortalidad en los países desarrollados, siendo la aterosclerosis el común denominador dentro de la mayoría de pacientes (p. 50).

Sin embargo, aunque el desarrollo de la aterosclerosis depende de una compleja interacción entre diversos factores y procesos, se ha determinado un vínculo muy claro entre los niveles altos de colesterol en sangre y el aumento de la enfermedad aterosclerótica. Para Nieto et al. (2013) las estatinas han demostrado ser una excelente terapia para disminuir los niveles de colesterol y adicionalmente presentan un importante número de efectos pleiotrópicos (p. 50).

Además, existen terapias innovadoras, con el descubrimiento de la terapia biológica basada en anticuerpos monoclonales, los medicamentos están en constante expansión. Según, Adams y Tobón (2016) esta terapia se aplica para tratar la hipercolesterolemia y aunque sea muy nueva en el mercado es muy segura; generalmente, estos anticuerpos presentan pocas reacciones adversas, siendo los más comunes cuadros parecidos a síntomas de gripe (p. 294).

Así mismo, el desarrollo de investigación básica y clínica, la aprobación por las autoridades reguladoras y la comercialización de los anticuerpos monoclonales, se realizó en un tiempo récord. Esto porque la hipercolesterolemia familiar se asoció con una mutación de la proteína PCSK91, cuya estructura quedó determinada en 2007, lo que dio pie para poder realizar anticuerpos monoclonales contra la proteína y comenzar el estudio para demostrar su posible eficacia clínica. Según López, Castro y Dalmau (2015) aunque las investigaciones contaban con un número considerable de pacientes, pero tratados durante poco tiempo (semanas o meses), ofrecieron unos resultados sorprendentes, ya que se observó una reducción del cLDL hasta cifras sin precedentes y un perfil de eficacia y seguridad con grandes expectativas (p. 11).

## **Estatinas**

Sin lugar a duda, la terapia en dislipidemias es por excelencia: las estatinas y es la primera y de segunda elección para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Según Galván (2012) este grupo farmacológico forma parte de los medicamentos más prescritos en la actualidad. Su mecanismo de acción es a la inhibición competitiva de la enzima 3-hidroxi-3-Metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es enzima limitante de la síntesis de colesterol, por lo que esta acción sigue de una regulación al alza de los receptores hepáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), reduciendo así los niveles de colesterol LDL circulante (pp. 151-152).

Según Nieto et al. (2013) para este fármaco antilipemiente se encuentran dos categorías, las de origen natural y las de origen sintético. La primera estatina natural, mevastatina (compactina), fue aislada de *Penicillium citrinum* en 1971 y de ella no se conoce hasta el presente uso clínico (p.51).

Se puede señalar que las estatinas han demostrado disminuir los episodios cardiovasculares, pero la evidencia en hipercolesterolemia familiar se basa en estudios observacionales. El tratamiento de estos fármacos puede ser como monoterapia o en combinación va a depender del costo o la eficacia. Según Mata, Alonso y Pérez (2014) el tratamiento en adultos debe iniciarse una vez que se diagnostique la patología y no se puede interrumpir a menos que se presenten eventos adversos clínicamente relevantes o que se de intolerancia a este medicamento (p. 8).

Es importante destacar, que se debe informar a mujeres en edad fértil, que el tratamiento no tiene contraindicación, ni interacción con el uso de anticonceptivos orales y que si desea quedar embarazada, el tratamiento si debe interrumpirse. Según Mata, Alonso y Pérez (2014) al menos dos semanas antes de la concepción hasta el final del embarazo, ya que tiene características teratógenos, tiene un riesgo potencial de anomalías fetales (p. 8).

Además, se debe resaltar que para la prevención de enfermedades cardiovasculares; según las guías NICE, los médicos deben realizar un examen para evaluar los factores de riesgo de los pacientes dislipidémicos y así determinar los riesgos y beneficios del tratamiento con estatinas, teniendo en cuenta factores adicionales como los posibles beneficios de las modificaciones en el estilo de vida. Según la guía, se debe iniciar el tratamiento con dosis de alta potencia, sin embargo se puede usar una dosis más baja si aplica se tiene interacciones potenciales de otros fármacos o alto riesgo de efectos adversas (NICE, 2018).

### **Mecanismo de acción**

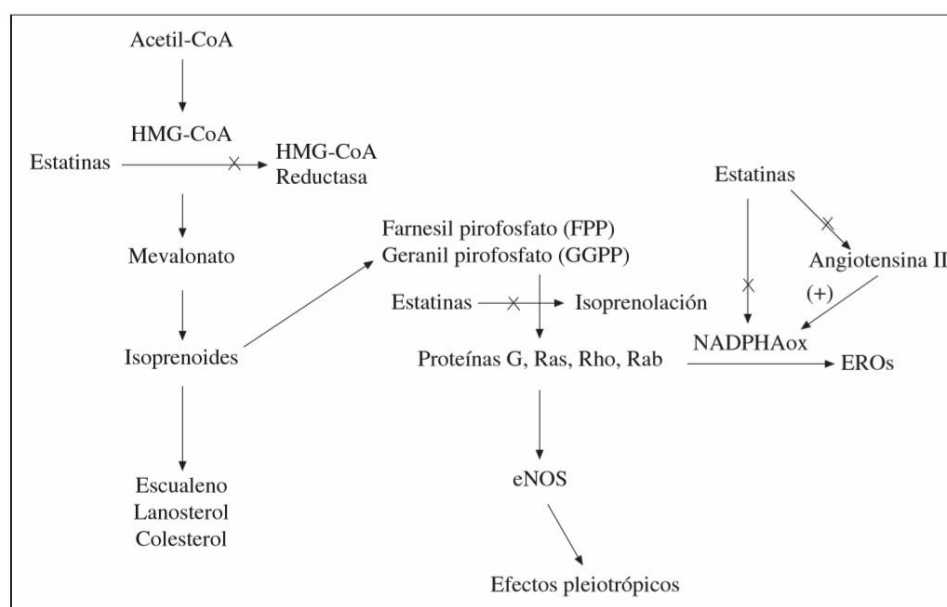
El mecanismo de acción de las estatinas se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, el cual es una molécula importante para el inicio de la formación de colesterol. Según Villalobos et al. (2010) dicha inhibición produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (sterol regulatory elements-binding proteins), que activan la transcripción proteica y generan una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito (p.890).

Por otro lado, Tapia, Picazo y Ruiz (2008) mencionan que las estatinas se unen a una porción del receptor, bloqueando la unión del sustrato al lugar de actividad enzimática. La disminución de colesterol activa una proteasa, la cual divide a las proteínas de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP) desde el retículo endoplásmico. Esta acción hace que los SREBP se unan al núcleo, aumentando la expresión de genes de receptores de LDL, lo que origina un incremento en la endocitosis mediada por receptor de LDL con el descenso de la concentración sérica de LDL (pp. 387-388).

No obstante, dicha inhibición de HMG-CoA reductasa, también disminuye las concentraciones intracelulares de isoprenoides, ya que estas moléculas tienen función en la biosíntesis de colesterol, lo cual aporta un beneficio adicional a la terapia con estatinas porque según Tapia, Picazo y Ruiz (2008) modifican los porcentajes de las subfracciones de LDL, y da como resultado un perfil menos aterogénico al disminuir el porcentaje de partículas de LDL pequeñas y densas (p. 388).

Además, alguna de ellas como la atorvastatina, también reduce la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), a través de un efecto mediado por la secreción hepática de apo-B, lo cual se asocia con una disminución de la actividad de la HMG-CoA reductasa. Después del tratamiento farmacológico, según Tapia, Picazo y Ruiz (2008) esta acción brinda una reducción de las concentraciones de triglicéridos (hasta el 17%) y dicho efecto depende de las dosis (p. 388).

Figura 3. Mecanismo de acción de las estatinas.



Nota: (Villalobos, 2010, p 891).

En la figura 3 se observa el mecanismo de acción que brindan las estatinas, se muestra el momento que la estatina inhibe la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) y frena la síntesis de las siguientes moléculas precursoras de colesterol.

De acuerdo con lo anterior, el efecto final del mecanismo de acción de las estatinas es una mayor eliminación de las LDL circulantes, lo que disminuye las concentraciones de c-LDL. Además, las estatinas reducen el ensamblaje y la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por lo que disminuyen la concentración de triglicéridos en plasma. Según Villalobos et al. (2010) también incrementan las concentraciones plasmáticas de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), por un mecanismo que no se sabe tan específicamente, pero de ahí que su aplicación terapéutica se base principalmente en su acción hipolipemiente (p.890).

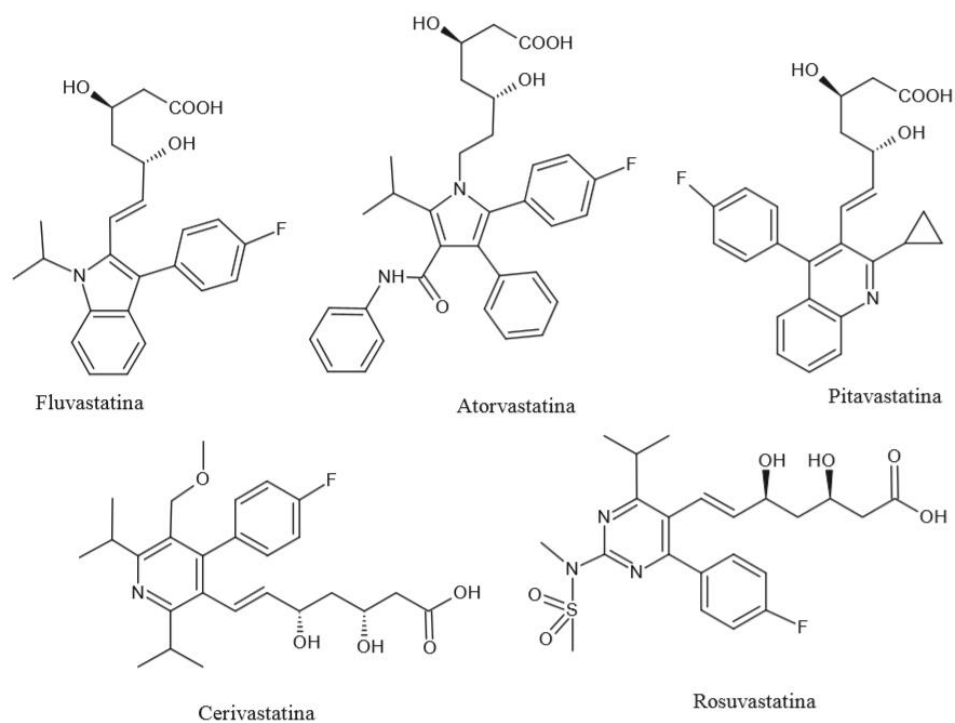
### **Estructura**

Las estatinas se clasifican según su estructura y su hidrofobicidad, para Castañeda (2014) se dividen en las estatinas hidrofílicas como la rosuvastatina y las lipofílicas como la atorvastatina. En esta categoría, las hidrofílicas son las que presentan una mayor selección hepática, menor paso a través de la barrera hematoencefálica y a otros tejidos, mientras que las estatinas lipofílicas tienen mayor penetración a nivel hepático, sistema nervioso y endotelio; lo cual conlleva a tener una mayor incidencia en presentar efectos adversos con su empleo; aunque de una manera positiva también van a presentar mayores efecto pleiotrópicos (p. 32).

Otra clasificación se debe a su síntesis; se encuentran las naturales conocidas como tipo I y las sintéticas conocidas como tipo II. Según Nieto, Chegwin, Atehortúa, Sepúlveda (2013) las tipo I poseen una mayor porción policética que las del tipo II, aunque presentan en común el anillo hexahidronaftaleno unido con un éster  $\alpha$ -metilbutírico y una  $\beta$ -hidroxi- $\delta$ lactona enlazada por un puente etilénico, pero se diferencian por la posición de los metilos sobre el anillo y la cadena lateral. Con respecto a las de estatinas de tipo II son producto de las diversas investigaciones que buscan la obtención de un medicamento hipocolesterolémico, con una acción farmacológica potenciada con respecto a las estatinas naturales (p. 51).

Según Nieto, Chegwin, Atehortúa, Sepúlveda (2013) la acción farmacológica de las estatinas se debe a que “El anillo de la  $\beta$ -hidroxi- $\delta$ -lactona de estos compuestos puede sufrir una apertura hidrolítica y convertirse en los correspondientes ácidos 3',5'-dihidroxiheptanoicos, que son las formas activas y las responsables del efecto inhibitor de la Hidroximetilglutaril (HMG) CoA reductasa” (p. 51).

Figura 4. Estructuras de las estatinas tipo II.



Nota: (Nieto, Chegwin, Atehortúa, Sepúlveda, 2013, p 52).

En la figura 4 se muestran las estructuras de las estatinas sintéticas, en las cuales se encuentran la atorvastatina y la rosuvastatina; ambas de tipo II.

### Potencia

La eficacia del tratamiento de estos fármacos hipolipemiente se debe a la capacidad de reducir la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y la concentración en plasma de c-LDL.

Según Mazón (2014) dependiendo de la capacidad reductora de c-LDL plasmático que tengan las estatinas. Estos fármacos se pueden clasificar en tres grupos, según su potencia o nivel hipolipemiante, las estatinas que presentan baja potencia tienen una reducción < 30%; moderada, entre el 30 y el 50%, y alta intensidad cuando se logra. En promedio, una disminución de cLDL > 50%; en donde para este último grupo, según la reciente guía del American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) se incluirían la rosuvastatina en dosis diaria de 20 mg y la atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg (p. 22).

Tabla 3. Potencia y dosis de las estatinas en la reducción del cLDL.

Alta potencia, ↓↓↓ cLDL ≥ 50%	Moderada potencia, ↓↓ cLDL 30- < 50%	Baja potencia, ↓ cLDL < 30%
Atorvastatina 40-80 mg	Atorvastatina 10-20* mg	Simvastatina 10 mg*
Rosuvastatina 20-40* mg	Rosuvastatina 5*-10 mg	Pravastatina 10-20 mg
	Simvastatina 20-40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 40-80* mg	Fluvastatina 20-40 mg*
	Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg*
	Fluvastatina XL 80 mg*	
	Fluvastatina 40 mg (×2)	
	Pitavastatina 2-4 mg*	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

\*Sin evidencia clínica en estudios clínicos aleatorizados.

Nota: Botet, Chillarón, Benaiges y Flores, (2014, p. 19).

En la tabla 3 se muestra la clasificación de la potencia de las estatinas. Según la reducción de los niveles de cLDL, de las diferentes dosis de rosuvastatina y atorvastatina que aporta la guía ACC/AHA.

## **Metabolismo**

Las estatinas tienen un metabolismo en común; independientemente del tipo que sea según Jiménez, Herrera (2016) son metabolizadas por el citocromo P450 (CYP450) y las enzimas (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2) presentes en el hígado y en el intestino. La atorvastatina es metabolizada en parte por CYP-C3A4, pero si el citocromo está inhibido, podrá ser eliminado por la vía de otros pasos metabólicos con la disminución en la velocidad de degradación (pp. 19-20).

En cuanto a la rosuvastatina, según Nuñez y Paredero (2010) no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. La rosuvastatina es un sustrato poco afín para estas isoenzimas, ya que aproximadamente, un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina (p. 1).

En general, la capacidad de las estatinas para atravesar membranas celulares aumenta mientras más lipofílicas se encuentren. Las que se presentan en forma de profármacos tienen una elevada lipofilia que les brinda la estructura química de lactona. Por otro lado, la unión a proteínas plasmáticas es elevada en las estatinas liposolubles; según Garcia, Gulín, et al. (2012) la actividad del CYP3A4 intestinal, de las proteínas transportadoras de fármacos y el pH gastrointestinal son causas de variabilidad en la biodisponibilidad de las estatinas (p. 99).

## **Excreción**

En cuanto a la excreción, que presentan las estatinas, estas se eliminan a través de la bilis en las heces después de su metabolismo por el hígado. Debido a esto, la disfunción hepática es un factor de riesgo de miopatía inducida por estatinas y por lo que según Nieto, Chegwin, Atehortúa, Sepúlveda (2013) recomiendan tener precaución cuando prescriben estatinas a pacientes con un historial de enfermedades hepáticas. Otro mecanismo de eliminación es mediante la orina; sin embargo, se excreta lo mínimo por este medio, las estatinas se eliminan tanto por el riñón como por el hígado, principalmente como fármaco sin alterar, tanto por el riñón como por el hígado y

sus propiedades farmacocinéticas no se alteran en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (p. 60).

### **Toxicidad**

Debido a las propiedades que brindan las estatinas se ha investigado sus características y su toxicidad, como la gran mayoría es metabolizada en el hígado, el daño a este órgano es evaluado por el nivel elevado de sus transaminasas, aspartato amino transferasa (ATS) y alanino amino transferasa (ALT). Según Nieto, Chegwin, Atehortúa, Sepúlveda (2013) el tratamiento con estatinas comúnmente lleva a un pequeño aumento de ALT, y los niveles de ALT tres veces más elevados del límite normal apuntan una potencial disfunción hepática (ictericia colestásica) (p. 60).

Se puede señalar que más del 5% de los pacientes a los que se le administró estatinas, a las seis semanas de haber iniciado el tratamiento, mostraron un leve aumento en ATS y ALT. Para Nieto, Chegwin, Atehortúa, Sepúlveda (2013) la elevación de las transaminasas por encima de los umbrales tóxicos están presentes en 1-2% de los pacientes con tratamiento de estatinas, y los síntomas clínicos dependen de los pacientes. Sin embargo, no se tiene evidencia relativa a un efecto carcinogénico, mutagénico ni tóxico para su reproducción, ni efectos endocrinos, por lo que no pueden ser categorizadas como sustancias con toxicidad potencial crónica (p. 60).

### **Seguridad**

Por lo general, las estatinas son fármacos que se toleran bien, sin embargo, no se puede descartar de efectos secundarios, para estos medicamentos la incidencia de reacciones adversas se incrementa con las dosis altas de estatinas. Según Mariño y Cantera (2011) los efectos secundarios más frecuentes suelen ser leves, y las mialgias y el incremento de la actividad hepática son los responsables de aproximadamente dos tercios de los acontecimientos adversos que se han manifestado por su uso (p. 47).

De la misma forma, Galván (2012) indica que los efectos secundarios que manifiestan las estatinas son bien conocidos y poco severos, aunque las mialgias y la elevación discreta de creatinfosfocinasa no son infrecuentes, los casos de rabdomiólisis grave son extremadamente raros. Otro caso que sucede infrecuentemente es la elevación de las enzimas hepáticas, que raramente condicionan la suspensión del tratamiento. Distintos metaanálisis de los ensayos

clínicos con estatinas no han mostrado incremento de cáncer, muertes no vasculares ni ictus hemorrágico lo que hace que estos fármacos de carácter seguro (p. 152).

Es importante mencionar que se ha observado que la administración prolongada de estatinas puede incrementar el riesgo de desarrollar diabetes. Este aumento de la glucosa sanguínea oscila entre el 10 y el 25%, en términos relativos, dependiendo de los pacientes en estudio, la estatina y la dosis administrada. Sin embargo, para Galván (2012) va de la mano los factores que predispone a obtener esta patología como la edad avanzada, los niveles de glucosa en ayunas y componentes del síndrome metabólico, por lo que se alude que el uso de estatinas podría manifestar casos de diabetes que quizá iba a desarrollarse con el tiempo (p. 152).

### **Reacciones adversas**

Debido a que la administración de las estatinas, por lo general, es bien aceptada; rara vez presentan efectos adversos. Según Vergara (2015) uno de los mecanismos que puede desencadenar reacciones adversas, es la interacción sanguínea de estatinas, cuando se inhibe su metabolismo por otros fármacos que interaccionan, lo cual lo conlleva al acumulo del medicamento en el organismo. La aparición de estos efectos adversos puede actuar de forma negativa a la adherencia del tratamiento de las estatinas, especialmente, cuando se utiliza en pacientes sin enfermedad cardiovascular (pp. 1-2).

Por otro lado, según Jiménez y Herrera (2016) las reacciones adversas que presentan las estatinas son bien conocidas, sin embargo, este grupo farmacológico suele ser bien tolerado, pero si se llega a presentar una reacción no son de alta frecuencia y en algunos casos si pueden llegar a ser muy graves. Una de las que se encuentran son reacciones adversas tales como efectos musculares. La miopatía es el efecto indeseado más frecuente, las incidencias de sus diferentes formas son, mialgia de 190 casos por 100.000 pacientes y año, miopatía de 5 casos por 100.000 pacientes y año y rabdomiólisis de 1,6 casos por 100.000 pacientes y año (pp. 22-23).

Así mismo, el riesgo de tener miopía se debe a la dosis que use el paciente y este puede aumentar más si se usa otro fármaco que inhiba la metabolización de la estatina. En cuanto con la aparición de rabdomiólisis no se considera de una manera frecuente, pero puede tener una repercusión tan negativa que merece una atención particular; aparte de estas se pueden tener síntomas sobre el sistema nervioso; por ser un fármaco liposoluble y tener la capacidad de

atravesar barrera hematoencefálica. Jiménez y Herrera (2016) demuestra que el sueño y la cognición pueden ser parcialmente afectados durante el tratamiento, también es muy frecuente la cefalea, ya que es uno de los efectos adversos neurológicos más presentados junto con la falta de concentración y la neuropatía periférica (pp. 22-23).

Además, otras reacciones adversas presentadas según Jiménez y Herrera (2016) pueden ser lesiones en la piel (Rash), en hígado; hepatitis, pérdida del apetito, pérdida de peso, e incremento de las aminotransferasas séricas de 2 a 3 veces del límite superior del rango normal y a nivel de sistema gastrointestinal dolor abdominal, náusea y diarrea (pp. 22-23).

### **Efectos pleiotrópicos**

Con el fin de entender el término pleiotrópico Villalobos (2010) explica que son efectos no relacionados directamente con los niveles de colesterol o con el perfil lipídico, sino que incluyen efectos como el control del peso corporal, sensibilidad a la insulina, mejora de la función endotelial, propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas, antiarrítmicas y efectos sobre la presión arterial (p. 893).

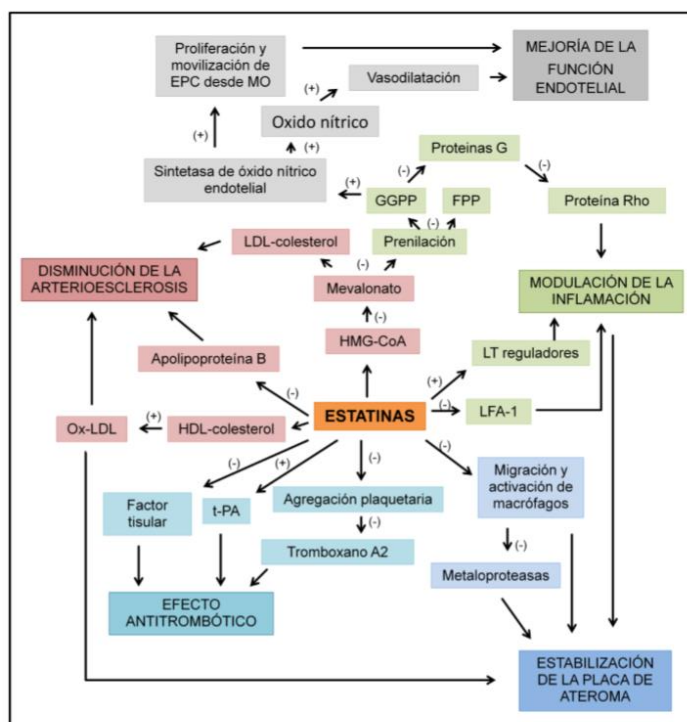
Para comprender de una manera más profunda el término de la palabra Mazón (2014) indica que el zoólogo alemán Ludwig Hermann Plate acuñó el término pleotropismo en 1910, que deriva del griego pleiotrop (pleio, «más numeroso», y trop, «cambio») y significa «que afecta a más de una característica» (pp.24-26).

Según, Mazón (2014) los efectos pleiotrópicos de las estatinas serían los no atribuibles a la reducción del cLDL; debido al mecanismo de acción de las estatinas, ya que al inhibir la HMG-CoA reductasa. También interfieren en la formación de isoprenoides a partir del mevalonato; que esto como consecuencia, la prenilación de las proteínas G (Rho, Rac, Rab y

Ras) se reduce y a través de estos potenciales efectos en las proteínas celulares, las estatinas pueden tener una serie de propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas (pp.24-26).

Por lo tanto, según Mazón (2014) la disfunción endotelial es un precursor de aterosclerosis y al mejorar la función endotelial contribuirá de forma indiscutible a la protección vascular; lo que han descrito múltiples acciones de las distintas estatinas en diferentes contextos, clínicos y experimentales, que participarían en este fenómeno vasculoprotector independientemente de la reducción del cLDL (pp.24-26).

Figura 5. Diferentes efectos pleiotrópicos atribuibles a los mecanismos de acción.



(+): Incrementa. (-): Reduce. HMG-CoA: 3hidroxi-3metil-glutaril Coenzima A reductasa. GGPP: Geranyl geranyl pirofosfato. FPP: Farnesilpirofosfato. LFA-1: Antígeno de función linfocitaria. LT reguladores: Linfocitos T reguladores. t-PA: Activador del plasminógeno tisular.

Nota: (Castañeda, 2014, p.34).

En la imagen 5 se observa los diferentes mecanismos de acción de las estatinas y el beneficio que estas realizan aparte de la reducción del colesterol sanguíneo. La imagen muestra

como estos fármacos pueden estabilizar la placa de ateroma, disminuir la aterosclerosis, mejorar la función endotelial, entre otras funciones.

### **Restauración de la función endotelial**

Se puede señalar que el óxido nítrico y la prostaciclina tienen un papel importante en la vasodilatación del endotelio, el óxido nítrico se sintetiza del aminoácido L-Arginina, en células endoteliales por el óxido nítrico sintetasa, acción que mantiene la homeostasis vascular por la modulación del tono vascular, regulación de crecimiento celular local, y la protección de los vasos, de los daños que pueden producir las células circulantes en sangre. Por otro lado, Rodríguez y Rodríguez (2014) también mencionan que la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, actúa como vasoconstrictor, modulando el efecto de los vasodilatadores (p. 118).

Se puede adicionar que el endotelio vascular actúa como un importante órgano regulador en la contracción de la pared vascular y su composición celular. Debido a muchas patologías como la hipercolesterolemia, este órgano se puede deteriorar. La disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de aterosclerosis y según Mennickent y Bravo et al (2008) una característica importante de la disfunción endotelial es una alteración en la síntesis, liberación y actividad del óxido nítrico (NO) endotelial. Una acción muy importante de las estatinas es mejorar la disfunción endotelial mediante la disminución de los niveles sanguíneos de colesterol, que su mecanismo de acción brinda y mediante un aumento en la síntesis endotelial de NO, estimulando y regulando la acción de la NO sintasa endotelial (eNOS) (pp. 777-778).

Por otro lado, se menciona que la hipercolesterolemia produce disfunción endotelial y reduce la vasodilatación arterial inducida por óxido nítrico liberado por las células endoteliales. Según Cubedo y Téllez (2015) esto se debe a que las LDL oxidadas inhiben la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales, lo que estimula la actividad de la NADPH-oxidasa, incrementándose la producción de radical superóxido, que inactiva el óxido nítrico y como consecuencia disminuyen las acciones del óxido nítrico lo que provoca vasodilatación, antiagregación plaquetaria y antimotógeno (p. 5).

Cabe destacar que el grupo farmacológico de las estatinas, es un importante regenerador de la función endotelial y aumentan la perfusión de los segmentos isquémicos coronarios, debido a dos acciones como la anterior mencionada; la expresión de la eNOS y la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Según Cubedo y Téllez (2015) se debe a que las estatinas inhiben la síntesis de geranilpirofosfato y la prenilación y translocación de la Rho-GTPasa a la membrana, donde regulan negativamente la actividad de la eNOS. Estas también disminuyen la formación de LDL oxidadas, la actividad de la NADPH-oxidasa y la formación de radical superóxido, por lo que aumenta la disponibilidad de óxido nítrico (p. 6).

Se puede sustentar que el desarrollo de la aterosclerosis conduce a la alteración de los mecanismos protectores mencionados inherentes al endotelio, favoreciendo la formación de la placa de ateroma y la trombosis. Lo que conlleva a la oclusión de la arteria coronaria es el efecto directo de formación del trombo en placas quebradas y no quebradas en el sitio de aterosclerosis. Según, Rodríguez y Rodríguez (2014) es responsable de un 60 % – 80 % de los síndromes coronarios agudos. La neovascularización mediada por la inflamación, junto con la necrosis celular en el foco lipídico, es la causa de la formación del trombo, es por esto la importancia del efecto restaurador del endotelio que brindan las estatinas, además de otros efectos pleiotrópicos (p. 118).

### **Disminución del estrés oxidativo.**

Es importante mencionar que para poder disminuir la generación de especies reactivas del oxígeno (EROs) sintetizadas por la enzima NADPH oxidasa (NADPHox) del endotelio, los efectos antioxidantes de las estatinas se vuelven primordiales. Es fundamental reducir este anión, ya que tiene la capacidad de reaccionar con el NO y formar el ONOO que no tiene las cualidades relajantes que presenta el NO sobre el músculo liso arterial. Según Villalobos et al.(2010) la producción de EROs puede considerarse como otro efecto derivado de la isoprenilación de las proteínas Ras, Rho y Rab; se debe considerar que todos los tipos de células contenidas en la pared del vaso sanguíneo, ya sean células endoteliales, células del músculo liso y envoltura

externa de los fibroblastos, expresan NADPH oxidasa que se puede activar por la acción de angiotensina II al actuar sobre receptores de membrana de la angiotensina II (pp. 896-897).

Por otro lado, se determina que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) contenidos en plasma son sensibles a la oxidación mediada por EROs y este proceso conduce a la transformación de LDL nativo (LDL<sub>n</sub>) a LDL oxidado o modificado (oxLDL). Para Mennickent, Bravo et al. (2008) los oxLDLs no se unen a los receptores de LDL<sub>n</sub>, sino a los receptores scavenger en monocitos/macrófagos, endotelio y células vasculares del músculo liso, lo que conlleva a la acumulación y la formación intracelular de las células de espuma, produciendo un sello de colesterol en lesiones ateroscleróticas tempranas (p. 778).

Además, las oxLDLs son citotóxicas para las células vasculares y deterioran la función endotelial; de forma que el efecto proapoptótico de oxLDL puede desestabilizar las placas ateroscleróticas, conduciendo a trombosis intravascular y a complicaciones isquémicas agudas, por lo que se espera que los agentes que inhiben la oxidación de LDL tengan características ateroprotectoras. Según Mennickent, Bravo et al. (2008) el estrés oxidativo también desempeña un papel importante en otras patologías cardiovasculares, tales como hipertensión arterial, remodelación e hipertrofia del miocardio y paro cardíaco (p. 778).

Cabe destacar que la hipercolesterolemia aumenta la producción de EROs en el sistema vascular. Las estatinas debido a su acción reductora de colesterol LDL disminuye la cantidad de sustratos disponible para el proceso de peroxidación lipídica; pero aparte de este beneficio las estatinas poseen una acción más directa sobre EROs. Se ha demostrado que estos fármacos poseen la capacidad de capturar EROs, pero solamente a concentraciones relevantes (>40 mg/día). Para Mennickent, Bravo et al. (2008) la mayoría de estatinas sintéticas presentan esta característica, pero las de origen natural tienen la capacidad de capturar EROs a dosis bajas (20 mg/día) (pp. 778-779).

De igual manera, para Castañeda (2014) las estatinas aumentan la expresión del óxido nítrico sintetasa endotelial, estimulando la producción de NO; también contribuyen a la disminución del estrés oxidativo, el aumento de la capacidad antioxidante del HDL, que se traduce en una reducción del ox-LDL y, de forma secundaria, reduce la inhibición de NO

producida por la Dimetilarginina (importante inhibidor de la NO-sintetasa); el aumento del NO que brindan las estatinas se traduce en una mejora de la función endotelial y la reducción del ox-LDL limita el proceso de formación de la placa de ateroma (p.36).

De la misma forma, podemos incluir que algunos de los metabolitos de las estatinas son los responsables de una parte de la potente acción antioxidante que presentan estos fármacos hipolipemiantes, previniendo la oxidación de las LDL, lo que explica la disminución del contenido de colesterol de las lipoproteínas, disminuyendo el sustrato disponible para la oxidación. Además, según Cubedo y Téllez (2015) se unen a la fracción fosfolipídica de las LDL, por lo que previenen la difusión de los radicales libres generados en el interior de las lipoproteínas en condiciones de estrés oxidativo (p. 6).

### **Propiedades antiinflamatorias**

En medida de que la enfermedad aterosclerótica tiene un componente inflamatorio iniciado por citoquinas proinflamatorias, radicales libres y déficit de NO. Cabe destacar que esta inflamación se caracteriza por la presencia de monocitos, macrófagos y linfocitos T en la placa de ateroma. Por lo que los autores, Villalobos et al. (2010) mencionan que las estatinas, además de aumentar la biodisponibilidad de NO inhiben a varias de las citoquinas proinflamatorias. Debido a esta acción antiinflamatoria, las estatinas aumentan la estabilidad de la placa ateromatosa, y gran parte de la disminución de las complicaciones coronarias es atribuible a este mecanismo (p. 897).

En relación con la disminución de la placa de ateroma, estudios preclínicos demostraron que las estatinas reducen la acumulación de macrófagos en la placa ateromatosa e inhiben la producción de metaloproteinasas por los macrófagos activados. El investigador Villalobos et al. (2010) enuncian que las metaloproteinasas tienen la capacidad de degradar proteínas de sostén y por lo tanto, son en parte responsables del accidente de placa con formación de trombo por lo que la acción que brindan las estatinas al reducir estas partículas tiene un gran beneficio antiinflamatorio (p. 897).

Una molécula fundamental relacionada a los procesos inflamatorios es la proteína C reactiva (PCR), ya que es un reactante de fase aguda no específico, llamada así por su capacidad de precipitar el polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae*. Esta proteína es un buen marcador sistémico de inflamación y daño tisular y se ha considerado factor pronóstico de riesgo de enfermedad coronaria, ya que ha sido utilizado tradicionalmente para detectar lesiones agudas, infecciones e inflamaciones, por lo que utiliza para evaluar la actividad de las enfermedades inflamatorias. El autor Villalobos et al. (2010) mencionan que esta proteína se produce fundamentalmente en el hígado con el control de las citocinas, en especial de la interleucina-6 (IL-6), esencial en la respuesta inflamatoria, ya que es el polipéptido que se utiliza como señalamiento para activar macrófagos en el proceso inflamatorio (p. 897).

Debido a lo mencionado anteriormente, las estatinas tienen efectos antiinflamatorios, ya que disminuyen los niveles de PCR de forma dosis dependiente. Según, Castañeda (2014) estos fármacos aumentan los LT reguladores, existiendo además una correlación entre dicho aumento y un incremento de sus propiedades inhibitorias. Las estatinas alteran la función de las células presentadoras de antígeno mediante la inhibición de la producción de mediadores inflamatorios, lo que demuestra una disminución en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH-II) y de moléculas de adhesión. (p. 35).

Por otro lado, se describe que las estatinas inhiben el proceso inflamatorio en la placa de ateroma; al reducir la infiltración por macrófagos, la expresión de citocinas proinflamatorias y la liberación de metaloproteinasas. Al mismo tiempo, Cubedo y Téllez (2015) indican que las estatinas también reducen los niveles plasmáticos de diversos marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular como la proteína C reactiva, TNF-alfa o IL-6. Se ha observado que los efectos beneficiosos de estos fármacos son mayores en pacientes que presentan una elevación de estos marcadores, lo que explica que estos medicamentos inhiben la inducción del complejo principal de histocompatibilidad tipo II, por lo que se comportan como inhibidores de la activación de linfocitos T; lo que es importante también, ya que este hecho explica un beneficio aparte que aportan las estatinas, mejorado el estado inmunológico tras un trasplante (p. 6).

Con respecto a los efectos sobre las células inflamatorias, los fagocitos son fuente importante de EROs que son generados por NAD(P)H oxidasa de la membrana celular en respuesta a citoquinas proinflamatorias, como se había explicado anteriormente, el estímulo sobre NAD(P)H oxidasa genera grandes cantidades de anión superóxido ( $O_2^-$ ). Este se libera al espacio extracelular donde es convertido a otro EROs, incluyendo peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) e hipoclorito. Según Mennickent y Bravo et al. (2008) lo que aportan las estatinas para disminuir este proceso es la disminución de la actividad de NAD(P)H oxidasa, inhibiendo la geranilgeranilación de la proteína Rac, proteína de la familia de reguladores de vías de señalización que unen los estímulos extracelulares o intracelulares al ensamblaje y organización de la actina del citoesqueleto (p. 779).

### **Efecto en la presión arterial**

La presión arterial es causante de más de la mitad de los accidentes cerebrovasculares y el riesgo de tener un primer accidente cerebrovascular aumenta cuando las cifras de la presión se tienen por encima de 115/75 mmHg. Por lo que, según Fonseca, Franca et al. (2010) el uso de estatinas es un posible mecanismo de prevención de los accidentes cerebrovasculares, ya que puede estar relacionado con la capacidad de estos medicamentos de reducir la presión arterial (p.557).

Se puede señalar que este efecto es mayor entre los pacientes hipertensos y no está sustancialmente influenciado por cambios en los niveles de colesterol. De igual manera Fonseca, Franca et al. (2010) mencionan que los posibles mecanismos implicados incluyen el restablecimiento de la función endotelial, disminución de la inflamación; la hipertensión suele ir aparecer con el aumento de los marcadores séricos de inflamación, tales como la proteína C reactiva, disminución de la activación del sistema renina-angiotensina y reducción de la forma de onda de la presión carotídea (p. 558).

Así mismo, se determina el efecto sobre la señalización de angiotensina que poseen las estatinas, debido a que es un posible detonante para el aumento de la presión arterial. La angiotensina II actúa sobre receptores AT1, lo que conlleva al estímulo de la actividad de NAD(P)H oxidasa y la producción de anión superóxido, tanto en células vasculares como en

fagocitos. Mennickent, S., Bravo, M., et. al. (2008) describen que en diversos estudios sugieren que las estatinas disminuyen la producción de anión superóxido, mediante atenuación de la actividad del sistema renina-angiotensina, lo que reduce la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la aorta (p. 779).

En la misma línea, lo que explica este efecto es la reducción de los lípidos del plasma, porque la hipercolesterolemia aumenta la ECA vascular y estos medicamentos normalizan el colesterol del plasma. Cabe destacar, que las estatinas inhiben la generación de EROs inducida por angiotensina II, por las células vasculares y por los fagocitos, mediante disminución del receptor de la ECA y de angiotensina (AT1). Según Mennickent y Bravo et al. (2008) este efecto se observa no sólo en hiperlipidemia, sino también en condiciones de normolipidemia (p. 779).

Por otro lado, como las estatinas inhiben la actividad del sistema renina-angiotensina tisular y la hipertrofia-hiperplasia de las células musculares lisas vasculares, disminuyen la presión arterial, lo que es un factor de riesgo cardiovascular. En lo que respecta, estos fármacos reducen los niveles tisulares de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de angiotensina II y la densidad de receptores AT1. También inhiben la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos y del NF-beta producida por la angiotensina II. Lo que, según Cubedo y Téllez (2015) demuestra que las estatinas disminuyen las hospitalizaciones y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca y que poseen acciones antiarrítmicas en pacientes con fibrilación auricular, extrasístoles y/o taquicardias ventriculares (p. 7).

Otro estudio realizado por Villalobos et al. (2010) apunta que es evidente que existe una interrelación metabólica, epidemiológica y clínica entre la hipertensión arterial y la dislipidemia. También propone que la inflamación crónica de bajo grado puede estar implicada en el desarrollo de la hipertensión, ya sea como efecto primario o secundario. Se ha observado que un indicador es la PCR, ya que esta se encuentra incrementada en pacientes con hipertensión, incluso en individuos prehipertensos se han registrado niveles elevados de hsPCR. Este autor menciona que estudios realizados a pacientes sin tratamiento para la hipertensión que se les administra estatinas presentan una mejoría en la presión arterial, sin embargo, a los que se les administran estatinas y toman fármacos para la hipertensión, no se observan cambios significativos (pp. 901-902).

Cabe destacar que recientemente se ha determinado que la inflamación y el sistema renina-angiotensina son componentes implicados en el origen de fibrilación auricular (FA). Según, Villalobos et al. (2010) existen fundamentos experimentales y clínicos, basados en aumentos de niveles de PCR, que sugieren que la inflamación aparece en la primera fase de la remodelación eléctrica y además promueve la permanencia de la FA. Se ha observado que en resultados de biopsias tomadas de aurículas de pacientes con FA han demostrado presencia de infiltrados inflamatorios y daño oxidativo. También se han encontrado evidencias que apuntan hacia el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como factor de destacada importancia en el desarrollo e incluso en el mantenimiento de la fibrilación auricular (p. 900).

### **Propiedades antitrombóticas**

Para prevenir una manifestación aterotrombótica se considera; según Villalobos et al. (2010) la utilización de fármacos que ayuden a controlar o revertir factores que conducen al desarrollo de la placa aterosclerótica y obstrucción de las arterias. Las estatinas tienen propiedades antitrombóticas debido a los diversos efectos pleiotrópicos que pueden modificar la estabilidad de la placa aterosclerótica; entre las diversas acciones que brindan las estatinas destaca la reducción de la expresión del factor tisular (TF, tromboplastina o factor III), glicoproteína transmembrana producida fundamentalmente por los macrófagos (p. 898).

Así mismo, este factor es liberado tras la ruptura de la placa; con esta exposición se activa la fase extrínseca de la coagulación que incluye numerosos factores de la coagulación y la formación de complejos procoagulantes (factor VIIa y luego Xa) que, posteriormente, con ayuda del factor V y fosfolípidos tisulares darán lugar al activador de protrombina, y ésta a su vez a la trombina. Por lo que para Villalobos et al.(2010) es importante la administración de las estatinas, ya que están va disminuir la formación de trombina y factores pro-coagulantes catalizados por ésta. Entre los que se encuentran, además de los anteriores, el fibrinógeno; además, otro factor importante por tener en cuenta es el PAI-1, que inhibe la fibrinólisis por medio del bloqueo de la función del activador tisular del plasminógeno (t-PA), impidiendo que éste se una a la fibrina (pp. 898-899).

Cabe destacar la función de las estatinas en la inhibición del sistema de endotelina, inhibición de la actividad de las plaquetas, e inhibición del citocromo P450 hepático; mecanismos que le brindan a las estatinas propiedades antitrombóticas importantes. Mennickent, Bravo, et al. (2008) refieren que la endotelina-1 (ET-1) es un péptido de 21 aminoácidos producido por células endoteliales, con propiedades como la vasoconstricción y proliferación de las células vasculares del músculo liso. La sobreproducción que realizan estas moléculas está implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial, aterosclerosis y las anomalías cardiovasculares de isquemia y reperfusión asociadas al estrés oxidativo; en estudios recientes se ha determinado que la ET-1 estimula la NAD(P)H oxidasa endotelial y que las estatinas disminuyen la producción de ET-1 (p. 780).

En el mismo contexto se describe que el radical superóxido es producido durante la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> catalizado por ciclooxigenasas de plaquetas activadas. La producción de O<sub>2</sub><sup>-</sup> por plaquetas es aumentada en pacientes hipercolesterolémicos y se ha determinado que gracias a la administración de estatinas retorna a niveles normales, hasta antes de la reducción de colesterol plasmático. Según Mennickent, Bravo, et al. (2008) las reacciones catalizadas por citocromo P450 son la principal fuente de EROs en el hígado y se ha demostrado que el uso de estatinas se acumula en hepatocitos en concentraciones más altas que en el plasma, por lo que es muy probable que este fármaco inhiba la generación de O<sub>2</sub><sup>-</sup> por el citocromo P450 (p. 780).

Por otro lado, se mencionan las propiedades antitrombóticas que tienen las estatinas al inhibir la agregación plaquetaria y la producción plaquetaria producida por ADP, colágeno y fibrinógeno y potenciar las acciones antiagregantes del óxido nítrico. Según Cubedo, Téllez (2015) también disminuyen la producción plaquetaria de tromboxano A<sub>2</sub>, los niveles de fibrinógeno y la expresión de factor tisular y aumentan la fibrinólisis; debido a estos mecanismos se les otorga a estos fármacos estas propiedades antitrombóticas (p. 7).

Tabla 4. Resumen de los principales mecanismos de los efectos pleotrópicos atribuidos a las estatinas.

<b>Función endotelial</b>	↑ Producción y biodisponibilidad de óxido nítrico
---------------------------	---

	↓ Síntesis de endotelina-1
	↑ Respuesta vasodilatadora a la acetilcolina
<b>Propiedades antioxidantes</b>	↓ Generación de especies reactivas de oxígeno
	↓ Expresión y actividad vascular de oxidasa
	↓ Actividad de la xantina-oxidasa
	↑ Biodisponibilidad de óxido nítrico
	↓ Proteína C reactiva (PCR)
	↓ Acumulación de macrófagos en la placa ateromatosa
<b>Propiedades antitrombóticas</b>	Inhibición de agregación plaquetaria
	↓ expresión del factor tisular
	↓ formación de trombina y factores procoagulantes

Nota: Elaboración propia, tomado de Mazón (2014, p. 25)

En la tabla 4, se muestra un breve resumen de los efectos pleiotrópicos que muestran las estatinas como en la restauración de la función endotelial, la disminución del estrés oxidativo y las propiedades antitrombóticas, además se muestra los mecanismos de acción que propician dichos efectos.

### Guía para el manejo de colesterol

Antes que la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) publicaran a finales de 2013 sus guías para el manejo del colesterol plasmático tendiente a la reducción del riesgo cardiovascular aterosclerótico en pacientes adultos. Según Díaz, Solache, Aldrete (2017) en “estudios de gran escala, quedó demostrado que las estatinas disminuyen significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en prevención primaria y secundaria, además de que atenúan la progresión de la aterosclerosis coronaria y promueven la regresión de ésta” (p. 60).

Antes del año de publicación de la guía 13 se manejaba que cuanto mayor fuera el nivel basal de c-LDL, mayor riesgo se tenía de padecer de una enfermedad cardiovascular y cuanto

menor fuera las concentraciones plasmáticas de c-LDL disminuidas por el tratamiento hipolipemiante, serían más favorables los resultados del mismo. Según Díaz, Solache, Aldrete (2017) el manejo del riesgo cardiovascular se enfocó hasta antes de ese año en cuantificar con exactitud el perfil lipídico del paciente, esto para poder determinar su riesgo cardiovascular a 10 años y así intentar la reducción en las concentraciones de c-LDL hasta un mínimo preestablecido de acuerdo con el riesgo cardiovascular atribuido a cada paciente (p.61).

Además, se ha observado que el abandono de la estrategia basada en cifras meta de c-LDL, de la insistencia en la utilidad de las modificaciones favorables en el estilo de vida y de la recomendación para la administración preferencial de estatinas, un aspecto decisivo planteado en el paradigma de las Guías ACC/AHA-2013. Según Díaz, Solache, Aldrete (2017) es la identificación de cuatro grupos de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de estatinas (p. 62).

Tabla 5. Pacientes que se benefician del tratamiento con estatinas.

Pacientes	Subgrupo	Estatina
Enfermedad cardiovascular	≤ 75 años	Alta potencia
	> 75 años	Moderada potencia
cLDL ≥ 190 mg/dl		Alta potencia
40-75 años DM1 o DM2	RCV ≥ 7,5%	Alta potencia
	RCV < 7,5%	Moderada potencia
40-75 años y RCV ≥ 7,5%		Moderada/alta potencia

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; RCV: riesgo cardiovascular.

Nota: Botet, Chillarón, Benaiges y Flores, (2014, p. 19).

En la tabla 5 se observa una guía diseñada para aplicarla a adultos mayores de 21 años, la cual identifican cuatro grupos prioritarios de pacientes que pueden obtener el mayor beneficio de la terapia con estatinas.

### **Grupo 1**

El objetivo principal de este grupo para Abufhele, Acevedo, Varleta, Akel, Fernández (2014) es incluir a todos los pacientes mayores de 21 años con enfermedad cardiovascular aterosclerótica demostrada. También incluye a aquellos con antecedente de enfermedad coronaria (infarto, angina estable o inestable y/o revascularización quirúrgica o percutánea), enfermedad cerebrovascular (accidente vascular encefálico o accidente isquémico transitorio de origen aterosclerótico) y enfermedad arterial periférica aterosclerótica (p. 138).

Para estos pacientes, las ventajas de estas guías es la recomendación de administrar las estatinas más potente y en altas dosis como tratamiento de primera línea, ya que estos pacientes se consideran de alto riesgo absoluto de eventos. Para Abufhele, Acevedo, Varleta, Akel, Fernández (2014) estas nuevas guías pretenden que no se requiera seguimiento de niveles de colesterol, por lo que se podría simplificar el tratamiento en el manejo ambulatorio de estos pacientes (p. 138).

### **Grupo 2**

En este grupo se incluyen todos los sujetos mayores de 21 años con un colesterol LDL mayor o igual a 190 mg/dl. Según, Abufhele, Acevedo, Varleta, Akel, Fernández (2014) existen coincidencia sobre esto entre todos los grupos de expertos en colesterol, y la indicación absoluta de estatinas en este grupo de sujetos es una excelente consejo de las nuevas guías. Para este autor es habitual que en este grupo estén los pacientes con hipercolesterolemia familiar (heterocigota u homocigota); estos sujetos va a ser de alto riesgo cardiovascular y requieren estatinas potentes, en las máximas dosis toleradas (p. 138).

### **Grupo 3**

Aquí se van a tratar sujetos entre 40-75 años con diabetes mellitus, sin enfermedad aterosclerótica, y LDL 70-189 mg/dL; para Abufhele, Acevedo, Varleta, Akel, Fernández (2014) uno de los aciertos de las nuevas guías es que confirman el tratamiento con estatinas en todos los pacientes diabéticos (de 40 a 75 años) sin antecedente de enfermedad aterosclerótica previa (pp. 138-139).

### **Grupo 4**

En este grupo están, según Abufhele, Acevedo, Varleta, Akel, Fernández (2014), sujetos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sin diabetes entre 40 y 75 años, con colesterol LDL entre 70 -189 mg/dl y un riesgo cardiovascular aterosclerótico a 10 años mayor o igual a 7,5% (según la nueva calculadora de riesgo (p.138).

En el mismo contexto, una de las posibles ventajas de esta nueva indicación es que podría beneficiar a sujetos que no presentan enfermedad aterosclerótica, sí tienen mayor riesgo cardiovascular, fundamentalmente por la agregación de factores de riesgo. Para Abufhele, Acevedo, Varleta, Akel, Fernández (2014) la principal limitación en este grupo, es que en casi todos los pacientes de mayor edad podría sobreestimarse el riesgo, por lo que en este sentido, la discusión con el paciente sobre los riesgos versus los beneficios de las estatinas, que promueve explícitamente la guía, cobra importancia fundamental (p. 139).

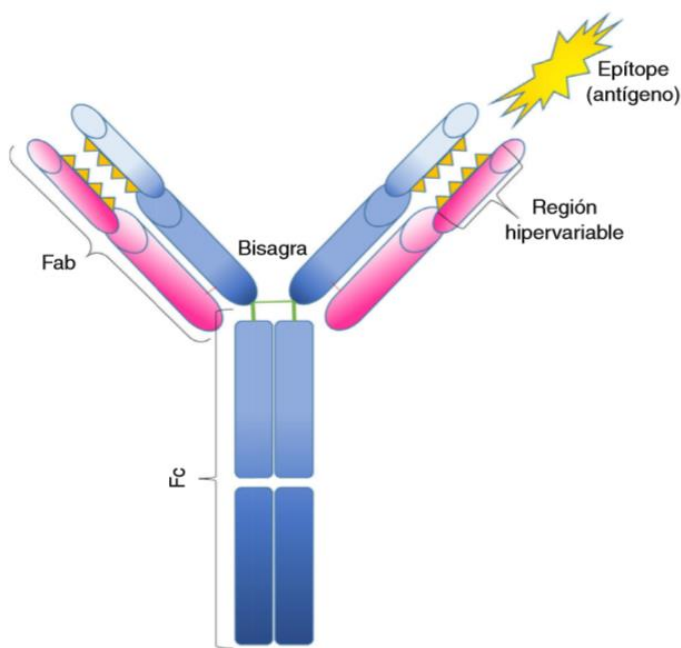
### **Anticuerpo Monoclonal**

Luego del descubrimiento de la técnica de cultivo de hibridomas, a partir de la fusión de linfocitos B con células de mieloma múltiple murino y adquirir la información necesaria para síntesis de un anticuerpo específico de manera indefinida, se desarrolló la tecnología adecuada para la producción de anticuerpos humanos para reducir PCSK9. Según Sosa, Aragón et al. (2017) la síntesis de los anticuerpos humanos monoclonales se generan a través de dos líneas de células madre murinas, en las cuales a la primera se le inserta el gen que codifica para la

inmunoglobulina humana y se conserva el otro alelo de inmunoglobulinas murinas, luego para la segunda línea, se inactivan ambos genes de inmunoglobulina. Una vez obtenido el cruce de estas líneas, se crea un ratón con la capacidad de producir únicamente IgG humanas xeno-mouse; después se obtienen linfocitos B para producir hibridomas en cultivo celular; los cuales permiten generar anticuerpos monoclonales humanos específicos anti-PCSK9 (pp. 232-233).

Debido al desarrollo de la biología molecular, las posibilidades terapéuticas han ido aumentando; con el avance que se ha dado de la terapia biológica basada en anticuerpos monoclonales y el mayor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades genera nuevos blancos que impactan en la etiopatogenia de la enfermedad. Lo que según Adams y Tobón (2016) permite una terapia personalizada. Los anticuerpos (o inmunoglobulinas) son moléculas producidas por los linfocitos B, y se componen 4 cadenas poliinsaturadas, 2 pesadas y 2 ligeras, que se unen con una disposición de “Y”, su estructura se puede clasificar en una fracción cristalizante (Fc), una bisagra y una fracción variable (Fab); otra propiedad que tienen es que estas moléculas pueden circular unidas a las membranas celulares o de una manera soluble en el suero (p. 294).

Figura 6. Anticuerpo monoclonal y sus componentes.



Nota: Adams, C. y Tobón, G. (2016, P.294).

En la figura 6 se observa las partes de un anticuerpo, en azul se determina la cadena pesada y de color rojo se contempla la cadena ligera. Además, se define su fracción cristalizable (Fc), una bisagra y una fracción variable (Fab), esta última contiene una región hipervariable que se une al antígeno.

### **Mecanismo de acción**

Cuando se descubrió la acción de la proteína proconvertasa subtilisina-kexina (PCSK9) en el metabolismo de c-LDL se impulsó el desarrollo de nuevas terapias con la capacidad de reducir los niveles de colesterol unidos a este tipo de lipoproteínas. Según Sosa, Aragón et al. (2017) los inhibidores de PCSK9 tienen la capacidad de reducir de manera significativa las concentraciones de cLDL (p. 229).

Se puede incluir que las convertasas de proproteínas tienen como función la convertir en hormonas o receptores a la forma activa de proteínas secretorias; una de las cuales tiene función en la PCSK9, esta es codificada por el gen PCSK9 y se expresa principalmente en el hígado. Según, Ruiz (2017) tienen como función la regulación de los receptores de superficie para LDL, a los que se une en el exterior del hepatocito y luego que están ahí, se produce el clivaje y la lipoproteína es degradada para la utilización de sus componentes, y el receptor, que debería volver a la superficie para cumplir su función, pero no lo hacen porque la PCSK9 la destruye con ayuda de los lisosomas (p.6).

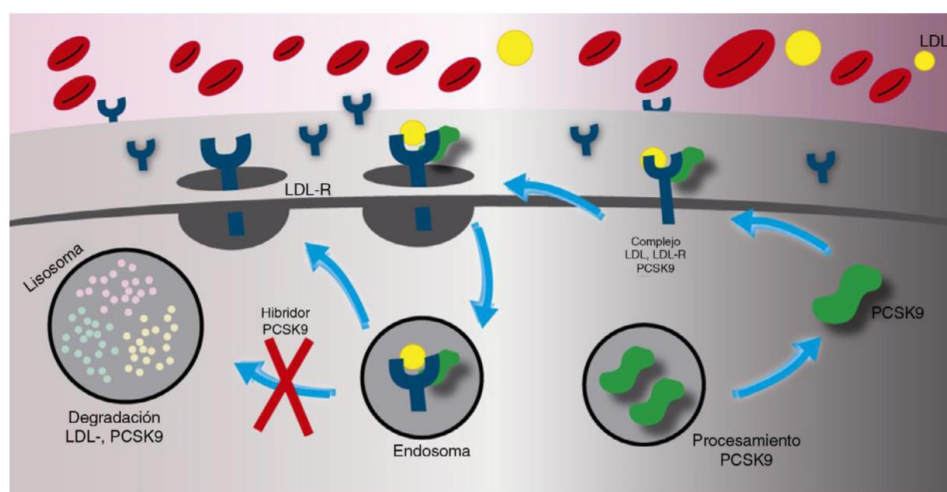
Así mismo, la PCSK9 se une al receptor de LDL en la superficie celular y solamente se separa cuando el complejo LDL-PCSK9 haya entrado. No obstante, como endosoma tiene un medio ácido, la afinidad de la PCSK9 por una estructura específica del receptor puede elevarse hasta 150 veces. Según, Ruiz (2017) se ha probado que dicha estructura es fundamental para que el receptor de LDL vuelva a salir a la superficie celular, y la unión cambia la función del receptor y facilita su degradación por los lisosomas. Como el resultado el reciclaje de receptores se ve alterado y la disponibilidad de estos en la superficie celular se ve claramente disminuida (p. 6).

Por lo tanto, si se tiene un aumento de la actividad de PCSK9 se va a dar como consecuencia la disminución en el número de receptores para LDL, lo que conlleva a un aumento de los niveles extracelulares de colesterol, dando un incremento en la expresión de reductasa de HMG-CoA por la menor disponibilidad intracelular. Según Ruiz (2017) estos dos mecanismos, captación disminuida y producción aumentada, son los que producen la consecuencia de la hipercolesterolemia en los casos en los que hay menor cantidad o función de receptores para LDL (P. 6).

Debido a esto, se vio la necesidad de desarrollar un fármaco que inhiba de manera directa la proteína mediante anticuerpos monoclonales, el evolocumab. Según Fernández (2017) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que tiene la capacidad de unirse selectivamente a la PCSK9 circulante y evita la degradación de los R-LDL; por lo que de este modo desciende los niveles de c-LDL en sangre (p.5).

Cuando el anticuerpo monoclonal logra la unión sobre la célula blanco, según Wills, Rincón, Montenegro y Buitrago (2016) hay una menor degradación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad, lo que ocasiona una mayor cantidad de estos hacia la superficie celular, lo que conlleva a una receptación más eficiente del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad desde el torrente sanguíneo (p. 413).

Figura 7. Mecanismo de acción de los inhibidores de PCSK9.



Nota: (Wills, Rincon, Montenegro y Buitrago 2016, p. 413).

En la figura 7, se determina el mecanismo de acción de los inhibidores de paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Además, se detalla el mecanismo fisiológico que realiza normalmente los PCSK9 hasta llegar a su desintegración junto con el LDL y el r-LDL, sin embargo, al eliminar el paso marcado con la equis roja la PCSK9 no logra llegar a lisosoma y los r-LDL logran ser reutilizados nuevamente disminuyendo los c-LDL del plasma.

### **Administración**

Con respecto a la administración, los anticuerpos monoclonales pueden ser aplicados de manera parenteral por vías como intravenosa, subcutánea o intramuscular, así su administración puede estar asociada a reacciones infusionales. Asimismo. Para Adams, y Tobón (2016) la vía intravenosa, es la más usada por la alta biodisponibilidad (cercana al 100%), con una difusión asociada al tamaño molecular, la polaridad, la lipofilidad, la concentración, la presión hidrostática y la afinidad por su molécula blanco (p. 295).

Es importante mencionar que el evolocumab ha sido autorizado en adultos que no alcanzan los objetivos de c-LDL aun con la dosis máxima tolerada de estatinas y con todo tipo de combinaciones de tratamiento. Además, según Fernández (2017) este tratamiento también ha sido autorizado en pacientes a partir de 12 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en combinación con otros hipolipemiantes (p. 5).

### **Indicación y recomendación**

Según las agencias reguladoras, incluidas la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y la European Medicines Agency (EMA) en Europa, como este fármaco produce una reducción de c-LDL, aprobaron el uso clínico del evolocumab en 2015. Según, López, Castro y Dalmau (2017) 2 años antes de conocerse los resultados de los estudios de morbilidad, luego de su aprobación por las agencias reguladoras, las principales guías de práctica clínica establecieron las primeras recomendaciones de uso. Generalmente, las recomendaciones se basan

en 3 condiciones, alto riesgo cardiovascular; colesterol elevado a pesar de la dieta y el ejercicio adecuados y la máxima dosis de estatinas tolerable, y en algunas guías se añade, además, el tratamiento con ezetimiba para intentar un control del c-LDL antes de establecer la indicación de los iPCSK9 (pp. 13- 14).

En la misma línea, se explica lo que incluyen las recomendaciones aprobadas por la EMA, para el evolocumab está indicado. Además, para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica mayores de 12 años como se mencionaba anterior mente; de modo que, la Sociedad Europea de Cardiología (y, por consiguiente, también la Sociedad Española de Cardiología) considera muy alto riesgo cardiovascular la presencia de enfermedad cardiovascular previa o diabetes con lesiones en órgano diana y otro factor de riesgo cardiovascular. Según López, Castro y Dalmau (2017) la concentración de cLDL necesaria para la recomendación de PCSK9 es  $> 100$  mg/dl. (p. 14).

Es importante mencionar que este fármaco presenta estudios FOURIER, en el cual se señala que la administración del anticuerpo monoclonal como terapia coadyuvante con otros fármacos hipolipemiantes, brinda una reducción máxima del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). También demostró de forma estadísticamente significativa una reducción en el riesgo de infarto de miocardio (27 por ciento, nominal  $p < 0.001$ ), ictus 21 por ciento, nominal ( $p = 0.01$ ) y revascularización coronaria 22 por ciento, nominal  $p < 0.001$ ) (FOURIER, 2018).

### **Seguridad**

Se han comparado pacientes en tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 con controles en estudios en fases II y III, en los cuales se demostró que existe una incidencia similar de efectos adversos. Según Sosa, Aragón et al. (2017) en ninguno de los ensayos clínicos de fase III se han observado anticuerpos neutralizantes que pudieran disminuir la eficacia de las anticuerpos monoclonales humanos anti-PCSK9. (p.234).

Se puede incluir que se reportó una prevalencia de aproximadamente 5% de reacciones locales leves en el sitio de la inyección de los anticuerpos en los brazos en que se administraba el tratamiento. Además, según Sosa, Aragón et al. (2017) en pacientes que discontinuaron el tratamiento con estatinas por síntomas musculares, mostró seguridad y tolerancia adecuadas; también se analizó que los anticuerpos anti-PCSK9 pueden elevar ligeramente las concentraciones séricas de creatinina fosfocinasa (CPK; sin embargo, este incremento es de la misma magnitud que el observado con ezetimiba (p.234).

Como en todo tratamiento, hay cierta preocupación por los posibles efectos secundarios, en especial por posibles reacciones alérgicas secundarias a la administración parenteral del anticuerpo monoclonal, daño muscular secundario a la disminución del c-LDL y problemas de origen cognitivo, potencialmente atribuidos a una reducción del c-LDL en exceso y prolongada a cifras nunca alcanzadas previamente en estudios a gran escala. Según López, Castro y Dalmau (2017) en su estudio menciona que las reacciones adversas fueron similares en los grupos de tratamiento activo y los grupos de control (p. 13).

### **Efectos secundarios**

El medicamento evolocumab puede causar efectos secundarios graves como reacciones alérgicas. Si se presenta síntomas tales como erupción cutánea intensa, enrojecimiento, picazón intensa, hinchazón del rostro o dificultad para respirar es recomendable acudir al sector de salud más cercano. Además, puede producir efectos secundarios comunes como: goteo nasal, dolor de garganta, síntomas de resfrío común, gripe o síntomas seudogripales, dolor de espalda, niveles altos de azúcar en la sangre (diabetes), y enrojecimiento, dolor o hematomas en el lugar de la inyección (REPATHA®, 2018).

### CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se va a detallar acerca del método por el cual se llevó a cabo la investigación, se va a mencionar los criterios de inclusión y exclusión que fueron tomados en cuenta para la información presente; además se categorizará las fuentes de donde se tomó la información para llevar a cabo dicha investigación y por ultimo mostrar las categorías de análisis de los objetivos propuestos.

#### Método

Para el presente estudio se seleccionaron un total de 15 artículos, se consideraron artículos en español y otros idiomas; para los criterios de inclusión se seleccionaron artículos que presentan información de las estatinas, anticuerpos monoclonales, efectos hipolipemiantes y sobre efectos pleiotrópicos; tomando en cuenta los artículos con un rango de diferencia de 10 años al año de investigación realizada por lo que deben de estar entre los años 2008 y 2018.

En cuanto al criterio de exclusión se tomó en cuenta los artículos que presentan fecha de publicación inferior al año 2008, excluyendo los que no se relacionan con los objetivos de la investigación; por lo tanto, los que no tienen relevancia con estatinas, anticuerpos monoclonales y sus efectos cardioprotectores.

#### Fuentes de información

En este apartado se tomaran en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica.

**Tabla 1. Fuentes de información**

Artículo	Resumen
(2008). Ridker et al. <i>Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein</i> . The New England Journal of Medicine.	En esta investigación se estudió aleatoriamente a 17,802 hombres y mujeres aparentemente sanos con niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) de menos de 130 mg por decilitro y niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad de 2,0 mg por litro. Se

	adminostróa rosuvastatina 20 mg al día, o placebo y se dio seguimiento de 1,9 años observando concentración plasmática de cLDL y reducción de la proteína C reactiva.
(2009). Alcaíno et al. <i>El tratamiento con atorvastatina reduce la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: ¿Un posible nuevo efecto pleiotrópico?</i> Chile.	En este estudio se sometieron a terapia de estatinas contra placebo a un total de 25 pacientes, en donde se determinó que la terapia farmacológica disminuyó considerablemente los niveles de ecXO, los de ácido úrico, colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos.
(2009). Muñoz et al. <i>Posible efecto antioxidante de la atorvastatina en individuos hiperlipidémicos.</i> Venezuela.	En este artículo se evaluó el posible efecto antioxidante de las estatinas. Se llevó a cabo en 30 pacientes con consentimiento previo; todos con un padecimiento en común, hipercolesterolemia; en donde se les administraron diferentes dosis de estatinas para medir el nivel de reducción de triglicéridos y colesterol.
(2009). Takayama et al. <i>Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects. (COSMOS).</i> Circ J. 2009;73(11):2110-7.	En el siguiente estudio se determinó en 126 pacientes con enfermedad coronaria estable, el efecto de la rosuvastatina en la aterosclerosis, los pacientes recibieron rosuvastatina en dosis de 2,5 mg al día (con la ventaja de poderse aumentar hasta 20 mg al día en un intervalo de 4 semanas); también se observó la disminución de la placa de ateroma por ultrasonido intravascular.

<p>(2011). Giunta et al. <i>La rosuvastatina atenúa la progresión de la estenosis aórtica generada por hipertensión arterial, independientemente de sus efectos hipolipemiantes</i>. Argentina.</p>	<p>En esta investigación se utilizaron conejos NZ machos; los animales se les dieron una dieta alta en lípidos y se les administraron estatinas con el fin de evaluar el efecto de los fármacos sobre el desarrollo de estenosis valvular aortica.</p>
<p>(2012). Han et al. <i>Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound</i>. Int J Cardiol. 2012;158(2):217-24.</p>	<p>En este estudio se analizó los efectos de la rosuvastatina combinado con ramipril en el volumen de ateroma y su mecanismo en pacientes con enfermedad coronaria intermedia.</p>
<p>(2012). Koren et al. <i>Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study</i>.</p>	<p>En dicha investigación se evaluaron varias dosis de evolocumab a diferente frecuencia. El desenlace primario fue la disminución del colesterol LDL a las 12 semanas de tratamiento en 406 pacientes con concentraciones séricas de c-LDL de 2,6 mmoles / L o más pero menos de 4,9 mmoles / L.</p>
<p>(2012). Pitt et al. <i>Comparación de la eficacia modificadora de lípidos de rosuvastatina versus atorvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo (del estudio LUNAR)</i>. The American Journal of Cardiology, 109 (9), 1239-1246. doi: 10.1016 / j.amjcard.2011.12.015.</p>	<p>En esta investigación se comparó la eficacia de la rosuvastatina con la de la atorvastatina en la disminución del colesterol LDL, en pacientes con síndrome coronario agudo. Los pacientes fueron hospitalizados por un síndrome coronario agudo en las primeras 48 horas de los primeros síntomas fueron aleatorizados a un tratamiento abierto, una vez al día con rosuvastatina 20 mg,</p>

	rosuvastatina 40 mg, o atorvastatina 80 mg durante 12 semanas.
(2012). Sullivan et al. <i>Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Intolerant Patients The GAUSS Randomized Trial</i> . American Medical Association.	En este estudio de fase 2, metacéntrico aleatorizado, controlado con el ezetimibe. Se llevó a cabo durante doce semanas la evaluación de varias dosis cada cuatro semanas en ese periodo, con o sin el ezetimibe contra el ezetimibe y el placebo, en donde el resultado que se determinó fue la disminución del colesterol LDL en 160 pacientes.
(2014). Fernández, Sastre et al. <i>La atorvastatina inhibe la progresión de la lesión aterosclerótica inducida por el factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral en ratones deficientes en apolipoproteína E</i> . España.	Para el estudio realizado se utilizaron ratones ApoEKO de 8 semanas de edad. Durante cuatro semanas se les administró una dieta hiperlipidémica; a un grupo se les dio estatinas y al otro grupo no con la finalidad de determinar el factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral el desarrollo de la lesión aterosclerótica.
(2014). Restrepo, Castaño. <i>Eficacia y seguridad de la atorvastatina en dosis altas en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de diálisis peritoneal</i> . Colombia.	El objetivo de esta investigación consiste en determinar cambios en el perfil lipídico y seguridad del tratamiento con estatinas en dosis altas, para lograrlo se estudiaron pacientes con enfermedad renal crónica a los cuales se les dio una estatina de 40mg.
(2015). Nucette et al. <i>Atorvastatina y concentraciones de proteínas C reactiva en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y sobrepeso</i> . Venezuela.	Este artículo se basó en determinar las concentraciones de proteína C reactiva y los efectos que las estatinas pueden causar en esta, para poder llevarlo a cabo se seleccionaron un total de 45 pacientes, a

	<p>las cuales se les realizó exámenes de sangre para determinar concentraciones de colesterol, triglicéridos, colesterol unidos a lipoproteínas de alta densidad.</p>
<p>(2016). Araya y Bolaños. Evolocumab y sus posibles beneficios para una población en riesgo. <i>Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD</i>.</p>	<p>En esta investigación, el autor realiza una revisión de artículos; relacionados con la terapia novedosas para disminuir el colesterol en sangre, de anticuerpos monoclonales (evolocumab); con el fin de ayudar a obtener otra opción o una terapia coadyuvante, para pacientes que no cumplen sus metas con monoterapias como las estatinas; debido a que son intolerantes o sufren hipercolesterolemias severas.</p>
<p>(2016). Machado et al. <i>Tratamiento hipolipemiente y su efectividad en pacientes de cuatro ciudades colombianas</i>. Colombia.</p>	<p>En este artículo se realizó un estudio de corte transversal para determinar la efectividad del tratamiento hipolipemiente en una muestra aleatoria de 211 pacientes adultos tratados con estatinas. El objetivo fue determinar la efectividad del tratamiento hipolipemiente en estos pacientes.</p>
<p>(2014). Blom et al. <i>A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia</i>. <i>New England Journal of Medicine</i>, 370 (19), 1809-1819. doi: 10.1056 / nejmoa1316222.</p>	<p>Se estudió el evolocumab como terapia hipolipemiente complementaria por 52 semanas con placebo controlado en 901 pacientes con un nivel de colesterol LDL de 75 mg por decilitro, que evaluó como objetivo primario la disminución del colesterol LDL y seguridad a la semana 52 de tratamiento.</p>

<p>(2014). Carvajal. <i>Niveles De Lípidos Sanguíneos en Pacientes Adultos del Cantón De Pococí, Costa Rica 2013</i>. Costa Rica.</p>	<p>Para este estudio se determinó el riesgo cardiovascular global en las personas adultas mayores y se observó que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue hipertensión arterial 68%; obesidad abdominal 59%; LDL elevado 48%; HDL bajo 39%; diabetes mellitus 37%; tabaquismo 32% y antecedentes cardiovasculares 18%.</p>
<p>(2015). Raal et al. <i>Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>, 385 (9965), 341-350. doi: 10.1016 / s0140-6736 (14) 61374-x.</p>	<p>Se evaluó el evolocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. En este estudio placebo controlado evaluó 420mg cada mes, obteniendo como criterio primario el descenso del colesterol LDL después de 12 semanas de tratamiento en 50 pacientes.</p>
<p>(2015). Vásquez, Castillo. <i>Riesgo cardiovascular global en una población adulta mayor del área rural, Cantón de Garabito, Puntarenas</i>. Costa Rica.</p>	<p>Para poder determinar el valor promedio de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos sanguíneos, se tomaron valores de lípidos sanguíneos de la base de datos del Laboratorio del Hospital de Guápiles de pacientes adultos, de ambos sexos, de Consulta Externa y se calculó para cada analito, el promedio por sexo y combinado. En donde se puede afirmar que la situación global de los lípidos estudiados no es la óptima y esto queda reflejado en los promedios por sexo y por grupo de edad.</p>

### **Categoría de análisis**

A continuación se va a describir los contenidos de las categorías de análisis extraídas de los objetivos específicos de la investigación.

#### **Categoría 1. Reducción de colesterol.**

Según Galván (2012) las estatinas forman parte de los medicamentos más prescritos en la actualidad. Su mecanismo de acción es a la inhibición competitiva de la enzima 3-hidroxi-3-Metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es enzima limitante de la síntesis de colesterol, por lo que esta acción sigue de una regulación al alza de los receptores hepáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), reduciendo así los niveles de colesterol LDL circulante (pp. 151-152).

De la misma forma, el anticuerpo monoclonal humano tiene la propiedad hipocolesterolemica al inhibir a la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), la cual fisiológicamente se encarga de degradar el receptor de las proteínas de baja densidad. Este fármaco novedoso en el mercado; evolocumab, gracias a su mecanismo de acción inhibe la PCSK9, aumentando la cantidad de r-LDL, lo que aumenta la captación de lipoproteínas en sangre y disminuye las concentraciones de colesterol LDL. (Wills et al, 2016, pp. 412-414).

#### **Categoría 2. Efecto cardioprotector.**

Debido a que las dislipidemias aumentan el riesgo de aterosclerosis, porque favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales. Se comprende que la reducción de colesterol total y colesterol LDL que brindan los fármacos hipolipemiantes, aumentan los factores cardioprotectores como el aumento de la producción y biodisponibilidad de óxido nítrico, aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, propiedades antioxidantes y propiedades antitrombóticas. (Mazón, 2014, p. 25).

**Categoría 3. Monoterapia y terapia coadyuvante.**

Se ha observado que hay pacientes que la monoterapia con estatinas, particularmente no es suficiente, personas con hipercolesterolemia severa, pacientes con hipercolesterolemia familiar, o en pacientes intolerantes a éstas; por lo que según Araya y Bolaños (2016) se necesitan múltiples fármacos para disminuir los niveles de colesterol en sangre, se ha determinado que la terapia coadyuvante de evolocumab más estatinas logra una reducción significativa en estos pacientes (pp. 12-14).

## **CAPÍTULO IV. ANALISIS Y RESULTADOS**

### **Categoría 1. Reducción de colesterol.**

A continuación se expone el análisis de los resultados de diferentes artículos que contienen información acerca de la reducción de colesterol total y colesterol LDL que proporcionan las estatinas y el anticuerpo monoclonal.

Uno de los mayores problemas en la salud son las enfermedades cardiovasculares (ECV). Estas constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial y en Costa Rica este escenario es semejante. Según Carvajal (2015) se estima que para el año 2030 se mantenga a las ECV como la causa primaria de muerte en el país. El estudio realizado por dicho autor determinó el valor promedio de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos sanguíneos por sexo y combinado en pacientes mayores de edad, desde los 18 años en adelante, de ambos sexos. En donde se observó que el colesterol que manejan los hombres tienen un 53 % de valores deseables y un 15 % de valores altos, contra un 42 % y un 25 % respectivamente en las mujeres (pp. 2-5).

Dichos valores tienen mucha congruencia, ya que existe una relación significativa entre las ECV y la alteración en concentraciones de lípidos sanguíneos, específicamente de los triglicéridos y del colesterol total o alguna de sus lipoproteínas, ya sea c-LDL o c-HDL. Cabe destacar que las enfermedades cardiovasculares son multifactoriales. Para Carvajal (2015) algunos de estos factores están relacionados al estilo de vida y los malos hábitos como el fumado de tabaco, la falta de actividad física y costumbres dietéticas, pero se consideran modificables. También hay otros factores de riesgo modificables, como la presión arterial elevada y las dislipidemias, sin embargo, existen factores como la edad, el sexo masculino o femenino y la herencia que se determinan no modificables (pp. 2-5).

Debido a la incidencia de patologías como las dislipidemias, las enfermedades cardiovasculares, entre otras; surge la necesidad de tener una terapia para controlar y prevenir estos padecimientos. Uno de los fármacos de primera elección y de prevención son las estatinas, las cuales brindan un efecto reductor de lípidos en sangre considerable, debido a su mecanismo de acción al inhibir la 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A reductasa. En el estudio realizado por Muñoz et al. (2009) a 30 individuos hiperlipidémicos, a los cuales se les administran estatinas; demuestra una reducción significativa en los niveles de colesterol, lipoproteínas y triglicéridos (p. 2).

En este estudio se administró atorvastatina en dosis de 10mg y de 20mg, a pacientes que presentaban hiperlipidemia y no habían sido tratados con estatinas, no habían sido suplementados con antioxidantes, no eran fumadores, ni poseedores de otras patologías asociadas; y se les tomó muestras basales en un corto periodo de siete días. Según, Muñoz et al.(2009) se determinó que en cuanto a la administración de 10mg de atorvastatina, el colesterol total disminuyó significativamente un 81.4%, para los niveles de c-LDL tuvo un comportamiento semejante mostrando una reducción de 76.1%. En cuanto con la dosis de 20mg se obtuvieron valores positivos para el colesterol total, ya que se disminuyó en un 71.5% y el c-LDL demostró una disminución de 61.5% (pp. 2-4).

Tabla 6. Comparación de diferentes dosis de atorvastatina y su efecto hipolipemiente.

<b>Atorvastatina 10mg</b>						
<b>Periodo</b>		<b>Antes</b>		<b>Después</b>		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	13	202.84	22.88	165.23	34.92	*0.0031
<b>c-LDL (mg/dl)</b>	13	123.76	32.99	94.23	30.52	*0.0193
<b>Atorvastatina 20mg</b>						
<b>Periodo</b>		<b>Antes</b>		<b>Después</b>		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>	<b>Valor de</b>

			estándar		estándar	p
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	17	226.64	34.54	162.23	29.85	*0.0001
<b>c-LDL (mg/dl)</b>	17	142.35	45.16	87.58	34.08	*0.0001

\*Significación  $p \leq 0,05$

Nota: Elaboración propia, tomado de Muñoz, et al (2009, p. 4).

En la tabla 6, se determina la disminución del colesterol total y el c-LDL, atribuido por la atorvastatina en dosis de 10 y 20 miligramos. En donde se observa las concentraciones plasmáticas en mg/dl antes del tratamiento y después de la administración de la terapia con estatina. Los valores obtenidos son positivos porque se observa una disminución a corto plazo de las variables y se analiza que los resultados obtenidos son dosis dependiente.

Resulta cierto que la atorvastatina logra disminuir los niveles lipídicos en sangre a corto plazo. Algo semejante ocurre en el estudio realizado por Restrepo y Castaño (2014) que también determina cambios en el perfil lipídico y aparte la seguridad de la atorvastatina en dosis altas o iguales a 40 mg/día. El tratamiento lo ponen a prueba en pacientes con enfermedad crónica renal de estadio cinco, pero esta vez se realiza el estudio por un periodo más largo, de 27 meses, en el ensayo se evaluaron variables como el perfil lipídico, función hepática, glucemia en ayunas, entre otras variables. De manera periódica, durante los cuatro meses, la meta terapéutica del estudio fue obtener valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos menores a 200, 100, 130 y 150 mg/dl respectivamente (p. 384).

En cuanto con los resultados obtenidos en este estudio, inicialmente 19 de los pacientes presentaban cifras de colesterol total mayor a 200 mg/dl y 20 pacientes tenían cifras de c-LDL mayores a 100 mg/dl; además 5 pacientes tenían el colesterol HDL menor de 40mg/dl, a los pacientes se les administró a los 8, 12, 24, 36 y 44 meses, una dosis promedio de atorvastatina de 68, 64, 64, 66 y 40 mg/día respectivamente. Según Restrepo y Castaño (2014) se establecieron las variables lipídicas entre los intervalos de 0-12 meses, 0-24 meses y 0-36 meses, donde los resultados obtenidos fueron cambio de colesterol total de 46.5 mg/dl, 69.2 mg/dl y 60.3 mg/dl respectivamente, determinando una reducción considerable por parte de la atorvastatina en un periodo más largo (pp. 384-385).

De igual forma, para el colesterol LDL se establecieron las variables lipídicas entre los intervalos de 0-12 meses, 0-24 meses y 0-36 meses, el cambio de las concentraciones de c-LDL fueron de 34.5 mg/dl, 42.3 mg/dl y 27.6 mg/dl, respectivamente. Asimismo, para Restrepo y Castaño (2014) un 50% de los pacientes en estudio, obtuvieron metas menores a 100 mg/dl y de estos el 50% eran resultados menores a 70 mg/dl, por lo que se determinó que la atorvastatina redujo mayoritariamente el c-LDL con la terapia a corto plazo y en un periodo más duradero redujo una menor cantidad, pero siempre mantuvo las concentraciones dentro de las metas deseadas, por lo que se comprende que en terapia de diálisis peritoneal e hipercolesterolemia, la atorvastatina en dosis altas resulta ser una terapia certera que logra reducir los niveles de c-LDL en metas en el 50% en los pacientes tratados (p. 387).

Tomando en cuenta el mismo estudio realizado por Restrepo y Castaño (2014), en donde se analiza la seguridad de la atorvastatina en pacientes con enfermedad crónica renal de estadio cinco, lamentablemente durante el estudio se presentaron cuatro desenlaces fatales; las muertes se presentaron después de quince meses de seguimiento, tres de los cuatro pacientes recibían dosis de atorvastatina de 40 mg/día y solo un paciente recibía 80 mg/día. También se presentó un caso de hemorragia subaracnoidea espontánea, por rotura de aneurisma cerebral, en una paciente anticoagulada por accidente cerebrovascular cardioembólico previo. Sin embargo, en relación con la seguridad de la atorvastatina, en este estudio, no se encontró modificaciones importantes relacionadas con la medicación, en los valores de las enzimas hepáticas, ni fosfatasa alcalina (p. 388).

Adicionando a la reducción de lípidos que brinda la atorvastatina, en otro estudio se pretende determinar la efectividad del tratamiento hipolipemiente en pacientes con diagnóstico de dislipidemia, mayor de edad, de cualquier sexo, atendidos en consulta médica durante un periodo no menor de 12 meses que recibieran manejo hipolipemiente. En esta investigación realizada por Machado et al. (2016) se estudiaron un total de 211 pacientes, donde la efectividad del tratamiento se basó en las guías según ATP III, los valores deseados de colesterol total (C-total) son menores a 200 mg/dl y c-LDL menor a 100 mg/dl si el paciente tiene cardiopatía coronaria y equivalentes de riesgo (riesgo a 10 años  $\geq 20\%$ ); para pacientes con dos o más factores de riesgo (riesgo a 10 años de 10-20%) se pretende un c-LDL  $< 130$  mg/dl; y para pacientes que tiene dos o más factores de riesgo pero riesgo a 10 años  $< 10\%$ , un c-LDL  $< 160$  mg/dl (p. 183).

Es importante mencionar que en los 211 pacientes se encontró un predominio de personas femeninas por encima de los 65 años con alta prevalencia de hipertensión, sobrepeso u obesidad. También se observó que consumían monoterapia hipolipemiente con atorvastatina, con una dosis promedio de 35.2 mg/día. Según Machado et al. (2016) los resultados de esta investigación se basaron en la comparación de los grupos en estudio en donde para el grupo 1 (n=138; 65,4% de los casos), cuyos pacientes eran de alto riesgo, se alcanzó la meta de un c-LDL <100 mg/dl en el 43.4% de los casos; para el grupo 2 (n=40) el objetivo de alcanzar un c-LDL <130 mg/dl se cumplió en 55%; en cuanto al grupo 3 la meta de mantener un C-LDL <160 mg/dl se logró en 50.0% de casos (pp. 183-184).

Tabla 7. Valores promedio iniciales y finales de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con factores de riesgo alto (grupo 1) tratados con atorvastatina.

<b>Atorvastatina media</b>						
	Inicial	Rango inicial	Final	Rango final	Reducción neta	% Reducción
<b>C-total mg/dl</b>	179.8±49.5	86-423	159.1±38.0	92-375	20.7±19.5	11.5
<b>C-LDL mg/dl</b>	103.7±48.2	31-341	81.9±31.2	30-257	21.8±17.0	21.0

Nota: Elaboración propia, tomado de Machado, et al (2016, p. 184).

En la tabla 7, se observa los valores del colesterol total y el colesterol LDL antes de iniciar con el tratamiento con atorvastatina y después de tomar el medicamento, la diferencia estadísticamente significativa entre la media de C-LDL inicial y final ( $p < 0.001$ ).

Algo semejante ocurre con la rosuvastatina. Este fármaco hipolipemiante comparte el mismo mecanismo de acción con la atorvastatina, ambos inhibidores de la 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A reductasa. En el estudio LUNAR realizado por Pitt et al. (2012) realiza una comparación de los efectos reductores de lípidos en sangre de la rosuvastatina contra la atorvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo, ya que para estos pacientes es recomendable la reducción de colesterol LDL. Además, este estudio también comparó la eficacia que presentan ambas estatinas; para la investigación se sometieron a prueba 825 personas y se utilizó 20 mg/día de rosuvastatina (RSV20), 40 mg/día de rosuvastatina (RSV40) y atorvastatina de 80 mg/día (ATV80), durante 12 semanas (p. 1239).

En la comparación realizada en el estudio LUNAR se eligieron pacientes de 18 a 75 años de edad que tenían enfermedad arterial coronaria y fueron hospitalizados por síndrome coronario agudo. A estos se les administró al azar en una relación 1:1 una vez al día RSV20, RSV40, o ATV80 durante un periodo de doce semanas; estos pacientes se evaluaron en las semanas 2, 6 y 12 después de que inicio el tratamiento. Según Pitt et al. (2012) se tomó una primera línea base para el análisis, la cual consistía en determinar la eficiencia de la RSV20 y RSV40 en comparación con la ATV80 en la reducción del colesterol LDL y de colesterol total (p. 1240).

Para que los pacientes fueran aceptados en el estudio, debían cumplir ciertos criterios. Al final en total, 1.391 pacientes entraron en el período de selección y 566 fracasaron en la selección, 825 pacientes fueron asignados al azar al tratamiento, y 799 de ellos recibieron una dosis de 1 de la medicación del estudio y se evaluaron para determinar su seguridad. Según Pitt et al.(2012), en general, la mayoría de los pacientes eran hombres (76%), blancos (80%) y menores de 65 años (89%) en cuanto a la obesidad (con un índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) fue común (335 de 825, 41%) y como criterios de ingreso, todos los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST debían tener un tratamiento exitoso con un agente trombolítico. Es importante mencionar que al inicio el colesterol LDL promedio fue similar en los 3 brazos de tratamiento y dentro del rango de 133 a 139 mg / dl (pp. 1241-1242).

Tabla 8.Determinación la eficiencia de la RSV20 y RSV40 en comparación con la ATV80 en la reducción del colesterol LDL.

<b>Variables</b>	<b>RSV20</b>	<b>RSV40</b>	<b>ATV80</b>
<b>C-total</b>	200.7	201.7	195.9
<b>(mg/dl)</b>	-28.6 ± 15.4	-32.2 ± 15.7	-30.9 ± 15.1
<b>C-LDL</b>	138.4	138.8	133.2
<b>(mg/dl)</b>	-42.0 ± 18.5	-46.8 ± 18.2	-42.7 ± 17.7
<b>C-HDL</b>	39.5	38.8	39.9
<b>(mg/dl)</b>	9.7 ± 16.4	11.9 ± 19.7	5.6 ± 19.1

Nota: Elaboración propia, tomado de Pitt, et al (2012, p. 1241).

En la tabla 8 se determina la reducción de colesterol total y colesterol LDL que propician la RSV20 y RSV40 en comparación con la ATV80; en donde se observa que la rosuvastatina de 20 mg y la atorvastatina de 80 mg tienen comportamientos semejantes, mientras que la rosuvastatina de 40 mg se observan efectos hipolipemiantes un poco más altos que las otras. Por otro lado, también se estudia el efecto de las estatinas en el colesterol de la lipoproteína de alta densidad, para lo cual se determinan comportamientos iguales para la RSV20 y la ATV80, mientras que la RSV40 tiende a disminuir un poco más el c-HDL.

Por consiguiente, en los resultados obtenidos se observa un cambio promedio con respecto al valor basal en el colesterol LDL promediado en las semanas 6 y 12 fue significativamente mayor con RSV40 en comparación con ATV80, sin embargo, la reducción del colesterol LDL por RSV20 fue similar a la de ATV80. Asimismo, para Pitt et al. (2012) tampoco se observaron diferencias en pacientes obesos contra los que no presentaban obesidad. Además el análisis que se realizó de sensibilidad del colesterol c-LDL, determinó que había disminuido hasta aproximadamente sus valores finales en los 3 grupos en 2 semanas después de comenzar el tratamiento. Los cambios posteriores de la semana 2, a las semanas 6 y 12, fueron de menor magnitud. También se observó que la disminución en el colesterol LDL con RSV40 fue significativamente mayor que con ATV80 en la semana 12, aunque no fue así para las semanas 2 y 6, lo cual induce a que para lograr los rangos deseados con RSV40 se ocupa una terapia más prolongada (pp. 1242-1243).

Siguiendo en la misma línea, la disminución en el colesterol LDL con RSV20 fue similar a la de ATV80 en la semana 12, aunque en semana 2 y 6 fue significativamente menor. Por otro lado, la media del colesterol HDL basal fue parecida en los 3 grupos de tratamiento; en cuanto al cambio con respecto al valor basal en el colesterol HDL, durante las semanas 6 y 12 mostró que el colesterol HDL aumentó significativamente con RSV20 y RSV40, que con ATV80, también se observó que en semana 2, el colesterol HDL aumentó un 3,6% con RSV20 y un 8,1% con RSV40, pero disminuyó un 1,3% con ATV80. Cabe destacar que, según, Pitt et al. (2012) en comparación con ATV80, los aumentos en el colesterol HDL fueron significativamente mayores con RSV20 y RSV40 en las semanas 2, 6 y 12 (pp. 1242-1243).

En cuanto a la reducción de colesterol en el estudio JUPITER, se puso a prueba la rosuvastatina, para determinar su efecto hipolipemiante, contra un placebo. En dicho ensayo se estudiaron al azar 17,802 hombres y mujeres aparentemente sanos con niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de menos de 130 mg por decilitro (3,4 mmol por litro) y niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad de 2,0 mg por litro o más. Según Ridker et al. (2008) el seguimiento de este proyecto se realizó de la siguiente manera, las visitas de seguimiento estaban programados para ocurrir a las 13 semanas y luego 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, y 60 meses después de la aleatorización (p. 2197).

Para proporcionar estadísticas de un margen certero el estudio JUPITER fue dirigido para continuar hasta 520 puntos finales primarios, pero el resultado primario fue la aparición de un primer evento cardiovascular mayor, definido como infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, la hospitalización por angina inestable, un procedimiento de revascularización arterial, o la muerte confirmado por causas cardiovasculares; Ridker et al. (2008) utilizaron 20 mg de rosuvastatina por día y placebo lo cual los guio para la obtención de los puntos finales primarios (p. 2197).

Los datos de este estudio demuestran cifras muy significativas en cuanto a la reducción de colesterol, para las pruebas tomadas a los doce meses se obtuvo que el colesterol LDL se encontraba en la mediana de 55 mg por decilitro (1,4 mmol por litro) y la mediana de proteína C reactiva de alta sensibilidad el nivel fue de 2,2 mg por litro. Según Ridker et al. (2008) al compararlo con los resultados del grupo placebo a las doce meses, se mostraba un nivel de 50% menos de c-LDL, un 37% más bajo con respecto a la mediana de proteína C reactiva de alta sensibilidad y adicional una mediana de 17% menos de triglicéridos. Cabe destacar que estos resultados persistieron durante todo el período de estudio. También es importante mencionar que el nivel de colesterol HDL media fue de 4% mayor en el grupo de rosuvastatina que en el grupo placebo, solo que estas cifras no se dieron hasta el final (p. 2199).

Tabla 9. Resultados obtenidos de la comparación de la rosuvastatina contra placebo durante 12, 24, 36 y 48 meses.

Nivel	12 meses		24 meses		36 meses		48 meses	
	Rosuvastatina	Placebo	Rosuvastatina	Placebo	Rosuvastatina	Placebo	Rosuvastatina	Placebo
<b>Proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)</b>	2.2	3.5	2.2	3.5	2.0	3.5	1.8	3.3
<b>C-LDL (mg/dl)</b>	55	110	54	108	53	106	55	109
<b>C- HDL (mg/dl)</b>	52	50	52	50	50	49	50	50
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	99	119	99	116	106	123	99	118

Nota: Elaboración propia, tomado de Ridker, et al (2008, p. 2200).

En la tabla 9 se observa la comparación de rosuvastatina contra un placebo para los niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, para un periodo de 12, 24, 36 y 48 meses. Donde se determina que en la primera muestra en cuanto a los niveles de c-LDL la rosuvastatina alcanza disminuir en un 50% comparada contra el placebo. Esta tendencia se logra mantener durante todo el transcurso del tratamiento hasta los cuarenta y ocho meses, en cuanto a otro parámetro fundamental como lo es la Proteína C reactiva de alta sensibilidad se observa también una reducción significativa en la primera toma comparado contra el placebo, manteniendo también esta tendencia hasta el final.

Para la reducción de lípidos en sangre, especialmente la disminución de colesterol y lipoproteínas de baja densidad, en el mercado no se encuentran tantas alternativas. Desgraciadamente las estatinas no son un tratamiento para todas las personas, por distintos motivos pueden ser que no las puedan utilizar, ya sea por hipersensibilidad o por un problema relacionado al medicamento. Afortunadamente el avance tecnológico y médico brindan nuevas alternativas como los anticuerpos monoclonales, que estos según Bloom et al. (2014) debido a su mecanismo de acción disminuyen el colesterol LDL y colesterol total; ya que se unen selectivamente a la PCSK9 circulante y evita la degradación de los R-LDL y de este modo disminuye los niveles de c-LDL en plasma ya que se capta de una mayor manera por los R-LDL que no pudieron ser degradadas (p. 2).

Por supuesto, que los anticuerpos monoclonales están siendo actualmente estudiados, ya que brindan una gran ventaja en la salud. En el estudio DESCARTES realizado por Bloom et al. (2014) menciona que los inhibidores de PCSK9 juega un papel importante en la regulación de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediante la unión a los receptores de LDL hepáticos y la promoción de su degradación. Este ensayo se realizó en 88 centros de nueve países y se eligieron pacientes adultos de 18 a 75 años de edad con un nivel de colesterol LDL de 75 mg por decilitro (1,94 mmol por litro) o superior y un nivel de triglicéridos en ayunas de 400 mg por decilitro (4,52 mmol por litro) o inferior (p. 2).

Para los pacientes que si cumplieron con las especificaciones del estudio y que aceptaron someterse a un régimen de inyecciones subcutáneas mensuales durante un año, recibieron asesoramiento sobre los componentes de la dieta de cambios en el estilo de vida terapéutico. Tal como se describe en el Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol. Según Bloom et al. (2014) al final de las primeras 4 semanas del período inicial, la elegibilidad para la asignación al azar se basó en un nivel de colesterol LDL en ayunas de 75 mg por decilitro o más. Los pacientes que presentaban enfermedad coronaria (o un riesgo de enfermedad cardíaca coronaria equivalente) que tenían un nivel de colesterol LDL inferior a 100 mg por decilitro (2.59 mmol por litro) y aquellos sin enfermedad coronaria (o un riesgo de enfermedad coronaria equivalente) que tenían un c-LDL inferior a 130 mg por decilitro (3.36 mmol por litro), fueron elegibles para la aleatorización (pp. 2-3).

Luego del debido procedimiento, los pacientes fueron asignados en una proporción de 2: 1 para recibir 6 ml (420 mg) de evolocumab o placebo, administrado por vía subcutánea cada 4 semanas durante 48 semanas, las inyecciones mensuales podrían ser divididos en dos dosis de 3 ml o tres 2-ml dosis). Según Bloom et al. (2014) de los 2120 pacientes que fueron examinados, 905 fueron aleatorizados, 901 recibieron al menos una dosis de un fármaco del estudio y 800 (88,4%) completaron 52 semanas de tratamiento; de eso, 901 pacientes que recibieron un fármaco del estudio, 111 recibieron terapia de fondo para reducir los lípidos con dieta sola, 383 recibieron 10 mg de atorvastatina diariamente, 218 recibieron 80 mg de atorvastatina diariamente y 189 recibieron 80 mg de atorvastatina más 10 mg de ezetimiba diariamente (p. 4).

Tabla 10. Comparación en los niveles de c-LDL, según la dieta que les correspondió y la administración de evolocumab o placebo.

Variable	Dieta sola		Dieta+10mg de atorvastatina		Dieta+80mg de atorvastatina		Dieta+80mg de atorvastatina +10mg de ezetimiba	
	Placebo (N=37)	Evolocumab (N=74)	Placebo (N=129)	Evolocumab (N=254)	Placebo (N=73)	Evolocumab (N=145)	Placebo (N=63)	Evolocumab (N=126)
<b>Media de c-LDL (mg/dl) En línea base</b>	112,3 ± 15,9	111,6 ± 15,2	98,4 ± 14,5	101,3 ± 15,1	96,2 ± 13,3	94,6 ± 12,9	119,8 ± 32,4	116,8 ± 35,3
<b>Media de c-LDL (mg/dl) En semana 52</b>	117,3 ± 4,3	53,5 ± 2,7	103,9 ± 2,3	44,7 ± 1,5	104,6 ± 3,7	49,6 ± 3,1	115,0 ± 5,6	63,9 ± 4,1

Nota: Elaboración propia, tomado de Bloom, et al (2014, p. 7).

En la tabla 10 se determina los niveles de c-LDL en la línea base y después del tratamiento en la semana 52, según la dieta que le correspondió llevar a los pacientes en estudio, ya sea dieta más 10mg de atorvastatina, dieta más 80mg de atorvastatina, dieta más 80mg de atorvastatina más 10mg de ezetimiba, o simplemente la dieta sola. Los resultados se comparan en cuanto a la administración de evolocumab o la administración de un placebo.

De acuerdo con los datos obtenidos en el estudio DESCARTES a las 52 semanas, la reducción que se determina, según la media en el colesterol LDL desde el inicio en el grupo de al que le administro evolocumab, teniendo en cuenta el cambio en el grupo de placebo, fue de  $57.0 \pm 2.1\%$  en la semana cincuenta y dos y  $57,5\% \pm 1,6\%$  en la semana doce.

Asimismo, para Bloom et al. (2014) en el análisis según el grupo de terapia de fondo, la reducción de c-LDL, según la media en el grupo de evolocumab, teniendo en cuenta el cambio en el grupo de placebo, fue de  $55,7 \pm 4,2\%$  en el grupo de dieta sola,  $61,6 \pm 2,6\%$  en el grupo que recibió 10 mg de atorvastatina,  $56,8 \pm 5,3\%$  en el grupo que recibió 80 mg de atorvastatina y  $48,5 \pm 5,2\%$  en el grupo que recibió 80 mg de atorvastatina más 10 mg de ezetimiba; mostrando datos en los que confirman que el anticuerpo monoclonal reduce los niveles de c-LDL considerablemente (p. 4)

Es importante mencionar que el nivel de colesterol LDL se redujo por debajo de 70 mg por decilitro en el 82,3% de los pacientes en el grupo de evolocumab, en comparación con el 6,4% de los del grupo de placebo. Bloom et al. (2014) destaca que el tratamiento con evolocumab, en comparación con placebo, también estableció disminuciones significativas desde el inicio en los niveles de apolipoproteína B, colesterol no HDL y triglicéridos. Sin embargo, es importante referir que no se observaron cambios significativos en los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad; no obstante cabe destacar que las reducciones en los niveles de PCSK9 no unidos, después de 1 semana, fueron sistemáticamente alrededor del 90% independientemente de la terapia de fondo, pero después de las 4 semanas de la administración del fármaco, fueron mayores en el grupo de dieta sola y en el grupo que recibió 10 mg de atorvastatina que en los dos grupos que recibieron 80 mg de atorvastatina (p. 4).

Se puede agregar a los estudios de disminución de colesterol LDL con anticuerpos monoclonales el estudio GAUSS, el cual se realiza con en el fin de encontrar una terapia similar a las estatinas que proporcionen la disminución de lípidos sanguíneos, para pacientes que son alérgicos a las estatinas. Dicho estudio realizado por Sullivan et al. (2012) comparó el medicamento evolocumab contra una dosis placebo y junto con ezetimiba. Los participantes de

este estudio fueron adultos de 18 a 75 años con hipercolesterolemia que se consideraron intolerantes a las estatinas. El punto final primario fue el cambio porcentual desde el inicio en la semana 12 en c-LDL medido por ultracentrifugación preparativa en pacientes, también se incluyeron otros objetivos como la evaluación de la seguridad y la tolerabilidad de las diferentes dosis administradas (p. 2498).

Se debe destacar que para Sullivan et al. (2012) un paciente se considera intolerante a las estatinas, si no es capaz de tolerar al menos 1 estatina, en cualquier dosis, o un aumento de la dosis por encima de los máximos semanales de rosuvastatina, en 35 mg; atorvastatina, 10 mg; simvastatina, 140 mg; pravastatina, 140 ml y lovastatina, 140 mg; o fluvastatina, 280 mg; debido a la incapacidad de no poder soportar el dolor por mialgia (dolor, debilidad o calambres musculares) o miopatía (mialgia más creatinina quinasa) y con mejoría o resolución de los síntomas con la suspensión de la estatina (p. 2498).

Para el procedimiento de esta investigación, a los pacientes se les administró de un manera aleatoria y de 1:1, dosis de evolocumab de 280 mg, 350 mg, o 420 mg, cada 4 semanas; también evolocumab, 420 mg cada 4 semanas más ezetimiba oral diaria, 10 mg; o placebo cada 4 semanas más ezetimiba oral diaria, 10 mg. En cuanto a la administración de ezetimiba no fue cegado; para la administración de evolocumab o placebo, esta se administró por vía subcutánea. El periodo del estudio se llevó a cabo por un lapso de 12 semanas. Según Sullivan et al. (2012) el periodo de la toma de pruebas fue el día 1 y en las semanas 2, 4, 8, y 12 los pacientes recibieron evolocumab subcutánea o placebo en el día 1 y en las semanas 4 y 8 (3 dosis) (p. 2498).

Sobre la base anteriormente expuesta, para el estudio se obtuvieron los datos de la investigación. Según Sullivan et al. (2012) la administración de evolocumab resultó en una reducción dependiente de la dosis en los niveles de colesterol LDL; para la semana 12 los porcentajes de la media, con respecto a la disminución de c-LDL, desde el inicio en los grupos de dosis se evolocumab fueron de -41% (IC 95%, -49% a -33%) en el grupo de 280 mg, -43% (95%

CI, -51% a -35%) en el grupo de 350 mg, -51% (95% CI, -59% a -43%) en el grupo de 420 mg, y -63% (95% CI, -71% a -55%) en el grupo de 420 mg / ezetimiba, comparado con -15% (95% CI, -23% a -7.0%) en el grupo de placebo más ezetimiba; mostrando datos positivos en cuanto a la disminución de c-LDL (p. 2499)

Tabla 11. Resultados del colesterol total y c-LDL desde la línea base hasta la semana 12 del tratamiento.

Variable	Anticuerpo monoclonal			Anticuerpo monoclonal o placebo y ezetimiba 10mg una vez al día	
	280 mg (n = 32)	350 mg (n = 31)	420 mg (n = 32)	AMG145 SC, 420 mg (N = 30)	placebo SC (N = 32)
<b>C-LDL mg/dl</b> <b>Línea base</b>	194.8	190.3	203.5	194.4	182.9
<b>C-LDL mg/dl</b> <b>Semana 12</b>	112.6	107.2	99.0	70.8	154.3
<b>Colesterol total</b> <b>Línea base</b>	284	281.5	292	279.7	274.5
<b>Colesterol total</b> <b>Semana 12</b>	196.4	194.4	179.5	152.8	242.5

Nota: Elaboración propia, tomado de Sullivan et al (2012, pp.2501-2502).

En la tabla 11 se determinan los valores de las variable de colesterol total y colesterol LDL, desde la línea base hasta la semana 12, donde se comparan los resultados de la administración del anticuerpo monoclonal en distintas dosis de 280 mg, 350mg y 420mg (cada cuatro semanas) contra la administración del evolocumab 420mg (cada cuatro semanas) más

ezetimiba 10mg (una vez al día), y el grupo placebo (cada cuatro semanas). En donde se observa una reducción considerable de las variables en estudio para los grupos que se utilizó fármacos.

Siguiendo la misma línea de estudio, se determinan que los cambios absolutos en c-LDL eran de -67 mg / dl, 280 mg; -70 mg / dl, 350 mg, -91 mg / dl, 420 mg; -110 mg / dl, 420 mg más ezetimiba; y -14mg / dl, placebo más ezetimiba. Para Sullivan et al. (2012) la disminución máxima en el nivel de c-LDL fue evidente en las primeras dos semanas del inicio del tratamiento con el anticuerpo monoclonal, ya sea con o sin ezetimiba, y el efecto se prolongó durante todo el estudio en las 12 semanas. Cabe destacar que la reducción en el nivel de c-LDL fue significativamente mayor con cada dosis de anticuerpo monoclonal que con placebo / ezetimiba. Asimismo en los grupos con evolocumab solo se lograron objetivos de c-LDL de menos de 100 mg / dL y menos de 70 mg / dL en el 54% y el 18% de los pacientes, respectivamente, en comparación con el 7% y el 0% con ezetimiba (p. 2499).

De igual manera, para aportar datos sobre la reducción de colesterol LDL, por parte del anticuerpo monoclonal, se realizó el estudio TESLA, en donde se evaluó en sujetos con anomalía en los receptores de LDL. Según Raal et al. (2014) el estudio se llevó a cabo en diecisiete sitios en diez países en América del Norte, Europa, Oriente Medio y África del Sur y se sometieron a prueba pacientes masculinos o femeninos mayores de 12 años y de más edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica diagnosticada, ya sea por análisis genético o criterios clínicos (antecedentes de niveles de LDL > 13 mmol / L no tratado o bien xantoma antes de los 10 años de edad o evidencia de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en ambos padres); lo que es de mucha utilidad, ya que se obtienen datos que se pueden utilizar en un futuro para personas que no puedan usar otras terapias hipolipemiantes por su condición (p. 2).

Para llevar a cabo este estudio, a los pacientes elegidos, se les administró al azar en una relación 2: 1 inyecciones subcutáneas de evolocumab 420 mg o placebo cada 4 semanas. Según Raal et al. (2014) las visitas del estudio se llevaron a cabo como día 1 (el día de visita de

selección, en la aleatorización), y en las semanas 4, 6, 8 y 12, con visitas opcionales en las semanas 2 y 10. En cada visita, los análisis de los lípidos evaluaron y analizaron los lípidos en ayunas, la química, la hematología, los parámetros farmacodinámicos de evolocumab y los anticuerpos anti-evolocumab. En cuanto a la genotipificación y la actividad del receptor se realizaron por programas que contenían una extensa base de bibliografía y, por este medio, se caracterizó si la funcionalidad del receptor LDL se encontraba defectuosa o negativa (p. 2).

Asimismo, el estudio arrojó datos sobre el criterio de valoración principal, el cual fue el cambio porcentual con respecto al valor basal en el colesterol LDL en la ultracentrifugación en la semana doce, que fue cuatro semanas después de la administración de la dosis final del medicamento en estudio; además. Según Raal et al. (2014) los criterios de eficacia secundarios fueron el cambio absoluto en el colesterol LDL, desde el inicio hasta la semana 12 y en la media de las semanas 6 y 12. El porcentaje cambió en el colesterol LDL de ultra centrifugación en la media de las semanas 6 y 12, también cambió el porcentaje desde el inicio en la semana 12 y en la media de las semanas 6 y 12, en apolipoproteína B, lipoproteína (a), colesterol HDL, triglicéridos y PCSK9 (p. 3).

Para el análisis estadístico se tomaron en cuenta 51 pacientes (de los cuales 34 se asignaron a evolocumab). Según, Raal et al. (2014) tomando en cuenta que algunos pacientes abandonaron el estudio (tanto pacientes del grupo de evolocumab y del grupo placebo); se continuó el estudio con los 49 que siguieron la terapia; a estos se les dio al inicio de la investigación estatinas, ya sea de alta intensidad (atorvastatina  $\geq 40$  mg al día o rosuvastatina  $\geq 20$  mg al día) o que recibieron ezetimiba. No obstante, aunque tenían un tratamiento existente, al comienzo, la media de colesterol LDL por ultracentrifugación en los pacientes fue de 347,94 mg/dl. Además, la enfermedad arterial coronaria clínicamente evidente estuvo presente en 21 (43%) de 49 pacientes, de los cuales 12 (25%) se sometieron a una cirugía de derivación coronaria y siete (14%) de reemplazo de válvula aórtica, también estuvo presente la enfermedad cerebrovascular en cuatro (8%) de 49 pacientes (p. 5).

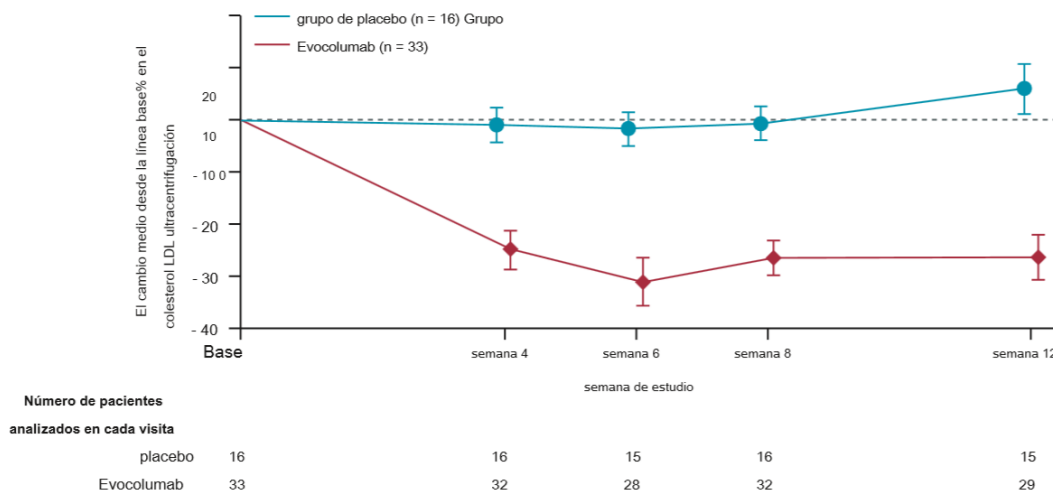
En la misma línea, tomando en cuenta el resultado primario de porcentaje de cambio en el colesterol LDL por ultracentrifugación desde que se inició el estudio hasta la semana doce, se determinó una reducción significativa de c-LDL de 23.1% en el grupo al que se administró evolocumab en comparación con el grupo placebo que obtuvo una reducción de 7.9%. Raal et al.

(2014) determina que los mínimos cuadrados significan una reducción absoluta de colesterol LDL de 92,78 mg/dl con evolocumab contra placebo en la semana 12; también indica que el porcentaje de reducción en el colesterol LDL de la línea de base en las semanas 6 y 12 fue de 25,6% en el grupo evolocumab, correspondiente a una reducción de tratamiento de 29,8 % en comparación con placebo (p. 5).

De igual manera, se observa que reducciones reportadas en la semana 4 se mantuvieron durante todo el estudio. Además, Raal et al. (2014) menciona que en los siete pacientes adolescentes menores de 18 años de edad que reciben evolocumab, los mínimos cuadrados, dan el valor de una reducción en el colesterol LDL de 26,0% de la línea de base en la semana 12. Es importante destacar que analizado las respuestas de c-LDL, según la función del receptor LDL; los 28 pacientes con una mutación defectuosa en el receptor en uno o ambos alelos que recibieron evolocumab, tuvieron una reducción significativa de c-LDL por ultracentrifugación contra placebo. Además, los pacientes con dos mutaciones defectuosas (todos los pacientes que recibieron evolocumab) también presentaron una reducción significativa en el colesterol LDL de ultra centrifugación en la semana 12 en comparación con los que recibieron placebo (p. 5).

Sin embargo, para el grupo que poseían una mutación defectuosa y una negativa tuvieron una reducción media más pequeña, pero aún significativa, en comparación con el placebo. Para Raal et al (2014) la interacción entre estas dos poblaciones no fue significativa; para los 22 pacientes del grupo de evolocumab con mutaciones del receptor de LDL en ambos los alelos (de los cuales uno o ambos no se clasificaron) tuvieron una reducción media del 17,9% desde el inicio hasta la semana 12, que es una reducción no significativa del tratamiento versus placebo (p. 5).

Figura 8. Cambio del porcentaje medio de colesterol LDL desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12.



Nota: traducido del inglés, tomado de Raal, et al (2014, p. 6).

El gráfico que se muestra en la figura 8 demuestra la comparación de los niveles de colesterol LDL que dieron las muestras de plasma sanguíneo, después de la administración de evolocumab o placebo desde el primer día de estudio hasta la semana doce. Se observa que en la primera semana de estudio para el evolocumab el nivel de c-LDL disminuye en un gran porcentaje comparado con el grupo placebo, lo mismo pasa para la sexta semana de estudio donde se reduce un poco más que lo anterior para el grupo de evolocumab y para el placebo se mantienen sin ningún cambio los datos, esta tendencia se da hasta semana 12 del estudio, confirmando el efecto del anticuerpo monoclonal.

A continuación, se van a detallar los resultados anteriormente mencionados, con el fin de realizar una comparación sobre los niveles de reducción de las estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolocumab); con respecto a las concentraciones de colesterol LDL y colesterol total descritas en la categoría de análisis 1.

Tabla 12. Comparación de la reducción de colesterol LDL, de las estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolocumab).

Estudio (Referencia)	Tiempo de estudio	Atorvastatina	Rosuvastatina	Evolocumab
		Disminución de C-LCL (mg/dl)	Disminución de C-LCL (mg/dl)	Disminución de C-LCL (mg/dl)
<b>Muños et al (2009).</b>	7 días	10mg: 29.53 20mg: 54.77	_____	_____
<b>Restrepo y Castaño (2014).</b>	27 meses	40mg o más: 27.6	_____	_____
<b>Machado et al (2016).</b>	12 meses	Media: 21.8	_____	_____
<b>Pitt et al (2012).</b>	12 semanas	80mg: 42.7	20mg: 42.0 40mg: 46.8	_____
<b>Ridker et al (2008)</b>	48 meses	_____	20mg: 53.0	_____
<b>Bloom et al (2014).</b>	52 semanas	10mg + evolocumab: 56.6 80mg + evolocumab: 45.0	_____	420 mg: 58.1
<b>Sullivan et al (2012).</b>	12 semanas	_____	_____	280 mg: 82.2 350 mg: 83.0 420 mg: 104.5
<b>Raal et al (2014).</b>	12 semanas	_____	_____	420 mg: 73.45

Nota: elaboración propia, recuperado de los artículos mencionados en la tabla 12.

En la tabla 12 se observan las concentraciones de colesterol LDL que otorgan los fármacos hipolipemiantes, estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal, se mencionan la duración de cada estudio y como estos medicamentos lograron disminuir el c-LDL en este tiempo determinado.

De acuerdo con los datos suministrados por la tabla anterior, se puede señalar como los tres medicamentos hipolipemiantes, brindan una reducción de colesterol c-LDL importante, sin embargo, todos no lo hacen de la misma manera, ni en el mismo tiempo durante la terapia. En cuanto a la atorvastatina se observa que las reducciones van a ser dosis de pendiente, entre más miligramos del fármaco se administre al día mayor va a ser la reducción de c-LDL obtenida. En cuanto al tiempo, las dosis medias y bajas de la atorvastatina brindan una mayor disminución en

un tiempo más corto y en cuanto se prolonga en tratamiento, la reducción se van a ir disminuyendo al contrario de las dosis altas de atorvastatina, por ejemplo, la de 80mg que producen descensos de c-LDL de más de 40 mg/dl; cifras que se comparan con dosis bajas de rosuvastatina (20mg), que logran disminuir en más de 40 mg/dl durante el mismo tiempo.

Además, en la tabla anterior, se observa que a diferencia de la atorvastatina, la rosuvastatina, ya sea en concentraciones de 20 o 40mg, tiene reducciones por más de 40 mg/dl, independientemente de que el estudio haya sido en un corto o largo periodo tiempo. Por otra parte, en comparación a la reducción que brindan las estatinas, el anticuerpo monoclonal realiza disminuciones de colesterol LDL por encima de los 50 mg/dl. Se observa que a cuanto mayor sea la dosis de evolocumab, mayor va a ser la reducción de colesterol. Para dosis de 420mg, el descenso de c-LDL puede ser hasta de cifras de más de 100mg/dl, lo cual es muy beneficioso para los pacientes que tienen índices de colesterol muy alto (190 mg/dl o más) que ocupan llegar a los niveles óptimos para disminuir los riesgos de las dislipidemias.

Tabla 13.Comparación de la reducción de colesterol total, de las estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolocumab).

Estudio (Referencia)	Tiempo de estudio	Atorvastatina	Rosuvastatina	Evolocumab
		Disminución de C- total (mg/dl)	Disminución de C- total (mg/dl)	Disminución de C- total (mg/dl)
Muños et al (2009).	7 días	10mg: 37.61 20mg: 64.41	_____	_____
Restrepo y Castaño (2014).	27 meses	40mg o más 60.3	_____	_____
Machado et al (2016).	12 meses	Media: 20.7	_____	_____
Pitt et al (2012).	12 semanas	80mg: 30.9	20mg: 28.6	_____

			40mg: 32.2	
<b>Sullivan et al (2012).</b>	12 semanas	_____	_____	280 mg: 87.6 350 mg: 87.1 420 mg: 112.5

Nota: elaboración propia, recuperado de los artículos mencionados en la tabla 13.

En la tabla 13 se determina la reducción de colesterol total que brindan los fármacos; estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolcumab), durante el tiempo de estudio realizado.

Según los datos anteriores, de una manera positiva, todas las terapias analizadas logran disminuir el colesterol total para beneficio de los pacientes dislipidemicos. Para las estatinas, la atorvastatina que redujo en una mayor cantidad, reportada en los estudios analizados, fueron las de 20 y 40 mg que lograron disminuir más de 60 mg/dl el c-total en un periodo de evaluación largo y corto, en comparación con la atorvastatina de baja intensidad que bajaron el c-total 37.61 mg/dl; un valor que se asemeja al reducción de atorvastatina de 80 mg; datos que en comparación con la rosuvastatina de 20 y 40 mg se aproximan mucho.

### **Categoría 2. Efecto cardioprotector.**

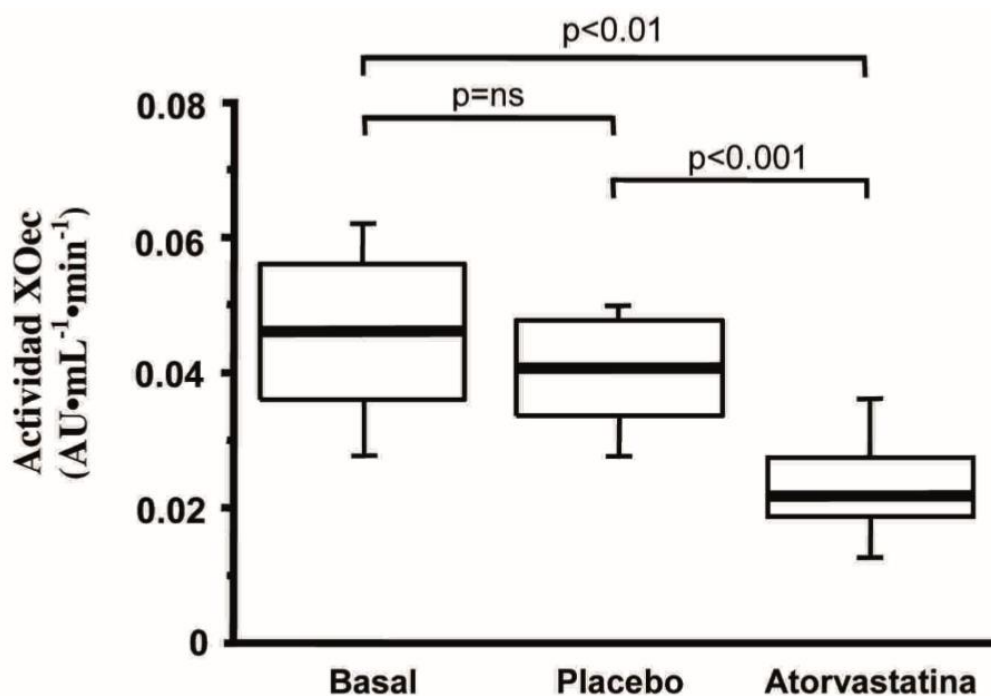
En la siguiente categoría, se expone el análisis de los resultados de diferentes artículos que contienen información acerca del efecto cardioprotector que proporcionan las estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) y el anticuerpo monoclonal (evolcumab).

Los tratamientos dislipidémicos, aparte de reducir el colesterol sanguíneo; tienen un papel muy importante a nivel vascular, debido a su mecanismo de acción. Estos fármacos brindan dicha actividad; tal es el caso de la estatinas, los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA reductasa, son capaces de restaurar la función endotelial por varios mecanismos; y en el artículo realizado por Alcaíno et al. (2009), determina la reducción de la actividad xantina-oxidasa unida al endotelio con el fin de determinar un posible efecto cardioprotector (p. 141).

El artículo realizado por Alcaíno et al. (2009) estudió un total de 25 pacientes con IC (Fracción de eyección < 40 %), los cuales recibieron placebo por 4 semanas y luego se les dio por 8 semanas atorvastatina de 20 mg por día. Las muestras de sangre fueron recolectadas basalmente en la semana 4 y la semana 12. Además, se evaluaron criterios de inclusión como la fracción de eyección ventricular izquierda, medida por ecocardiograma < 40%, el tratamiento farmacológico convencional (incluye diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, digoxina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), la estabilidad clínica durante las últimas cuatro semanas, y niveles plasmáticos de colesterol < 201,03mg/dl; luego para la obtención de la actividad de XOec y los niveles de ácido úrico se midieron por espectrofotometría (p. 141).

Seguido de esto, se llevó a cabo la obtención de los resultados. La edad promedio de los pacientes en estudio fue de  $60 \pm 14$  años, 22 (88%) eran varones. La etiología de la IC fue isquémica en 6 casos y no isquémica en 19 casos; para la determinación del efecto de la atorvastatina en el perfil lipídico y niveles de creatinina plasmática. Según Alcaíno et al. (2009) fueron durante las 8 semanas del tratamiento, reducciones de niveles de colesterol total ( $p < 0,01$ ), colesterol-LDL ( $p < 0,01$ ) y triglicéridos ( $p < 0,05$ ). Sin encontrarse cambios en los niveles de colesterol-HDL, presión arterial sistólica y diastólica y creatinina, comparado con el placebo (p. 143).

Figura 9. Efecto de atorvastatina en la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio (XOec).



Nota: Alcaíno, et al, (2009, p.144).

En la figura 9 se observa como la estatina de 20 mg, en un periodo de 8 semanas, logra disminuir la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio, propiciando un gran actividad ateroprotectora, ya que al lograr este efecto, desciende la actividad de los mecanismos que participan en la progresión de insuficiencia cardiaca y cumplen un papel importante en el estrés oxidativo. Al lograr disminuir la XOec se aumenta la actividad del superoxido dismutasa extracelular, el cual es uno de los mecanismos de defensa enzimático antioxidante para la eliminación de especies reactivas del oxígeno, protegiendo el endotelio vascular de la disfunción.

En la misma línea de cardioprotección, se encuentra el estudio realizado por Muñoz et al. (2009) el cual determina el posible efecto antioxidante de la atorvastatina, que tiene como objetivo evaluar los niveles séricos de  $\alpha$ -Tocoferol y retinol en individuos hiperlipémicos. En el ensayo se administró 10 mg de atorvastatina la cual redujo significativamente los triglicéridos, el colesterol total y ldl-c, ( $p=0.0308$ ), ( $p=0.031$ ) y ( $p=0.0193$ ), con un incremento del 2,26% en las hdl-c, también se administraron 20 mg de atorvastatina lo que intensificó significativamente el efecto mencionado para los triglicéridos, colesterol total y ldl-c ( $p=0.0211$ ), ( $p=0.0001$ ) y ( $p=0.0001$ ) respectivamente (p.144).

Tabla 14. Comparación de antioxidantes en individuos hiperlipidemicos antes y después del tratamiento a corto plazo con 10 y 20 mg de atorvastatina.

<b>Atorvastatina 10mg</b>						
<b>Periodo</b>		<b>Antes</b>		<b>Después</b>		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Retinol (R-OH) <math>\mu\text{g/dl}</math></b>	13	133,43	31,58	121,07	29,71	0,0919
<b>Tocoferol (T-OH) <math>\mu\text{g/dl}</math></b>	13	577.19	127.97	519.65	117.64	0.1979
<b>Atorvastatina 20mg</b>						
<b>Periodo</b>		<b>Antes</b>		<b>Después</b>		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Retinol (R-OH) <math>\mu\text{g/dl}</math></b>	17	163.80	67.97	164.59	58.79	0.9711
<b>Tocoferol (T-OH) <math>\mu\text{g/dl}</math></b>	17	736.03	382.65	676.86	210.49	0.4237

Nota: Elaboración propia, tomado de Muñoz, et al (2009, p. 74).

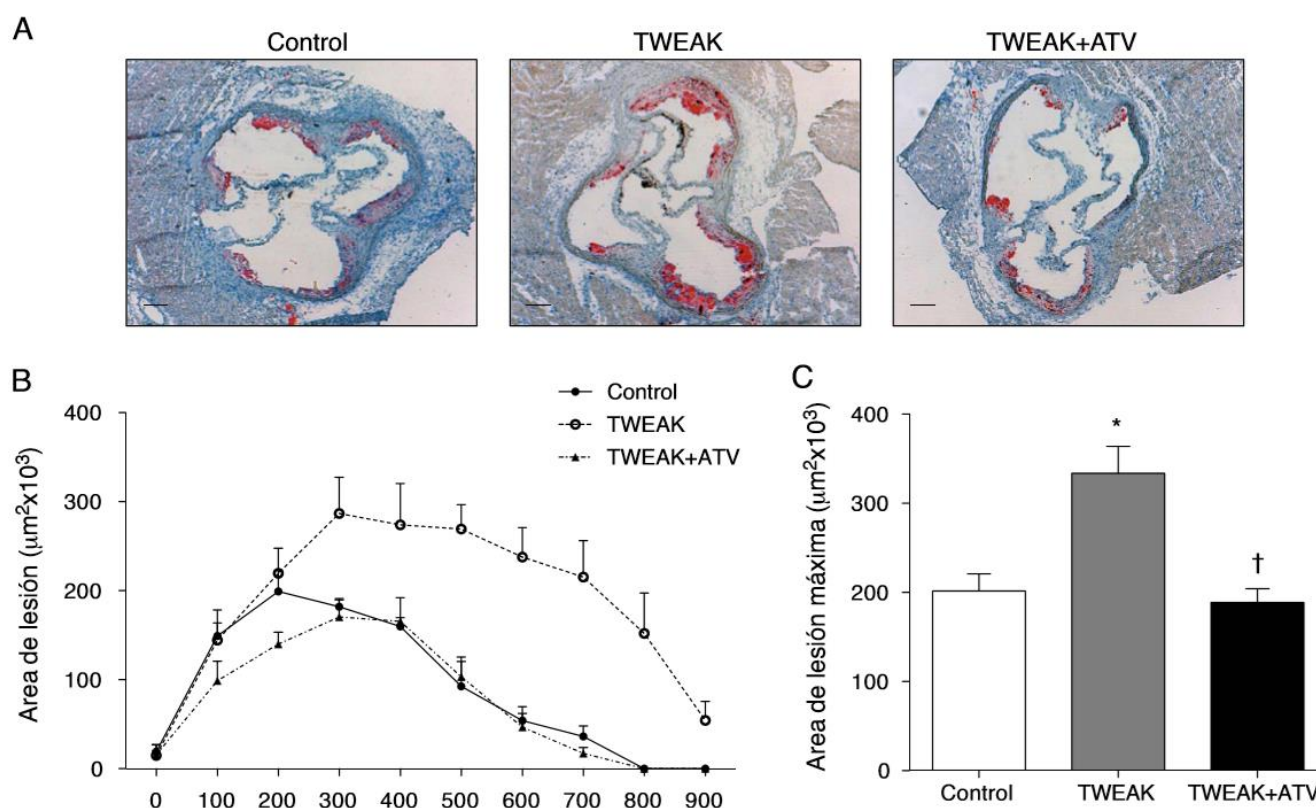
En la tabla 14 se observa la comparación de la disminución de antioxidantes de la atorvastatina de 10 mg, contra la atorvastatina de 20 mg, en donde se determina para la potencia de 10 mg. A pesar de tener una concentración más baja, el efecto antioxidante, mostrando el efecto de mayor disminución, en comparación con la atorvastatina de 40 mg en las variables de Retinol (R-OH) y Tocoferol (T-OH).

Con base en los datos mostrados en el artículo de Muñoz et al. (2009) se determinó una leve disminución de los niveles séricos de las Vitaminas A y E, cuya acción se puede deber a que los altos niveles de colesterol en sangre indujo incremento de la peroxidación lipídica en un 43,86%, lo que trajo como consecuencia el consumo de las vitaminas antioxidantes. También se observa un incremento, cuando se administra la atorvastatina en 20 mg/día, lo que demuestra que a mayor dosis se modifican los valores de las vitaminas; aunque el estudio fue a corto plazo, es importante destacar que con una administración más prolongada se pueda llegar a un aumento en los niveles de las vitaminas por la disminución de los lípidos en sangre, lo que es muy favorable, ya que va a disminuir la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo produciendo una protección cardiaca importante (p. 74).

Sin duda alguna, las estatinas brindan un gran efecto cardioprotector y juegan un papel muy importante en la disminución del estrés oxidativo, pero además tienen otras propiedades como el inhibir la progresión de la lesión aterosclerótica. En el estudio realizado por Fernández et al. (2014), determinan la interacción del factor inductor débil de apoptosis similar a el factor de necrosis tumoral que acelera el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Dicho análisis, se realiza utilizando ratones deficientes en ApoE, a los cuales se les administra medicamento inhibidor de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina) (p. 19).

Para la realización de dicho estudio, se utilizan quince ratones machos ApoE KO de 8 semanas de edad, a los que se alimentaron con una dieta hiperlipidémica para poder aumentar el colesterol en sangre. Un grupo de ratones fueron tratados con 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/2$  veces a la semana de TWEAK y los otro tratados con rTWEAK más atorvastatina (1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ) durante 4 semanas. En cuanto al peso, no se observaron diferencias significativas. Según Fernández et al. (2014) lo que si se terminó fue que los animales tratados con rTWEAK mostraban un aumento en el tamaño de las lesiones ateroscleróticas presentes en el seno aórtico, comparado con los animales control, de otro modo el tratamiento con atorvastatina disminuyó significativamente el tamaño de las lesiones ateroscleróticas en comparación con los ratones tratados con rTWEAK (p. 20).

Figura 10. Disminución generada por la atorvastatina de la progresión aterosclerótica acelerada por TWEAK en ratones deficientes de ApoE.



Nota: Fernández, et al, (2014, p. 21).

En la figura 10 se observa como la atorvastatina logra disminuir, de manera significativa, la progresión de una aterosclerótica acelerada por TWEAK en ratones deficientes de ApoE. Además, en la parte A. se contempla imágenes representativas del seno aórtico con Oil Red y hematoxilina, donde se percibe como se reduce la capa de ateroma en el grupo al que se le administraba atorvastatina. También se determina en la parte B. la cuantificación del área de la lesión a lo largo de la obstrucción aortica de ratones control, tratados con TWEAK y el grupo tratado con TWEAK más atorvastatina.

De modo idéntico, se analiza que la inflamación tienen un gran impacto en la vulnerabilidad de la placa de ateroma, por lo que Fernández et al. (2014) determina el grado de inflamación, el cual se representa como el contenido de macrófagos; se observa que los ratones con rTWEAK presentaron un incremento del 125% de los macrófagos en las lesiones ateroscleróticas del seno aórtico en comparación con los ratones control. Sin embargo, el grupo tratado con rTWEAK y atorvastatina mostraron una reducción del 40% de los macrófagos presente en las lesiones ateroscleróticas comparados con los tratados únicamente con rTWEAK; lo que significa que para la atorvastatina, además, de una reducción de la placa de ateroma, brinda una acción muy significativa en la respuesta antiinflamatoria (p. 22).

Como se afirmó anteriormente, las estatinas tienen una participación considerable en respuesta antiinflamatoria y la proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. Esto quiere decir que es un marcador de la inflamación subyacente al proceso de la aterosclerosis. Es por esto que Nucette et al. (2015) realizaron el estudio para determinar la influencia de la atorvastatina en la concentración de proteína C reactiva. El análisis se realiza en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) con sobrepeso, con una edad promedio de  $23.2 \pm 2.8$  años, relación cintura cadera  $0.87 \pm 0.07$  y con concentraciones promedio de proteína C reactiva de  $17.4 \pm 5.8$  mg/dl (p. 2).

En cuanto a los resultados, la muestra de mujeres en el estudio fue de 45, que cumplieron con los criterios de inclusión. Según Nucette et al. (2015) se determinaron al comparar las concentraciones de lípidos plasmáticos, al momento del inicio del estudio, que presentaron valores de colesterol de  $212,6 \pm 17,8$  mg/dl y después del tratamiento se observaron valores de  $178,4 \pm 19,1$  mg/dl, siendo la disminución de 19,1% ( $p < 0,05$ ). En cuanto a las concentraciones de triglicéridos, se observó una disminución estadísticamente significativa de 11% ( $p < 0,05$ ) y lo mismo pasó para concentraciones de LDL en las mujeres seleccionadas presentaron reducciones significativas de 8,5% en las ( $p < 0,05$ ) (p. 2-3).

Tabla 15.Efectos del tratamiento con atorvastatina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

<b>Variable</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
<b>C-total mg/dl</b>	$212.6 \pm 17.8$	$178.4 \pm 19.1$
<b>C-LDL mg/dl</b>	$105.0 \pm 21.1$	$96.7 \pm 5.2$
<b>PCR mg/dl</b>	$24.2 \pm 6.9$	$17.4 \pm 5.8$

Nota: Elaboración propia, tomado de Nucette, et al, (2015, p.4).

En la tabla 15 se observa la reducción que ejerce la atorvastatina con las variables de colesterol total, c-LDL y proteína C reactiva; donde se observa que las concentraciones iniciales fueron de  $24.2 \pm 6.9$  mg/dl y posterior al tratamiento las concentraciones promedios fueron de  $17.4 \pm 5.8$  mg/dl, mostrando una reducción muy significativa superior al 39% de la PCR. Lo que significa que la atorvastatina ejerce un efecto antiinflamatorio que ayuda a la función cardioprotectora, en cuanto a la disminución del proceso de aterosclerosis.

Como se ha mencionado las estatinas posee propiedades cardioprotectoras muy valiosas para la prevención en pacientes con dislipidemias; tal es el caso para la rosuvastatina. En el estudio realizado por Giunta et al. (2011) se evalúa el efecto de este fármaco sobre el desarrollo de estenosis valvular aórtica (EVA), ya que la progresión de esta patología se debe al depósito de lípidos y lipoproteínas oxidadas en las válvulas. El estudio de las estatinas tiene mucho peso en la EVA gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que podrían ser independientes de sus efectos sobre los lípidos plasmáticos (p. 15).

De acuerdo con el estudio para el criterio de análisis se utilizaron 43 conejos New Zealand machos adultos con el modelo 1-riñón 1-clip de Goldblatt para generarles hipertensión arterial. Para poder tomar la presión arterial de los animales se puso a prueba el método directo, a través de un catéter en la arteria central de la oreja; en cuanto a la toma de la HTA se definió una persistencia durante dos semanas consecutivas de una presión superior a la media + 2 desviaciones estándar respecto del promedio preoperatorio y los valores fueron de 114 mmHg para la presión arterial sistólica (PAS) y 88 mmHg para la presión arterial diastólica (PAD) luego de poder aumentar la presión arterial. Asimismo, Giunta et al. (2011) separaron los conejos en grupos de HT (n = 17) alimentados con dieta regular; HT+R (n = 14) dieta regular + rosuvastatina 2,5 mg/kg/d y HT+R+C (n = 12) dieta regular + rosuvastatina 2,5 mg/kg/d + suplemento individual de colesterol en la dieta para mantener niveles de normocolesterolemia (p. 15).

En efecto, los resultados obtenidos muestran valores favorables para la atorvastatina, a los 6 meses de estudio el grupo HT mostró, respecto de la situación basal, el mayor incremento de PAS y PAD (49% y 40%, respectivamente;  $p < 0,001$ ), para los grupos HT+R y HT+R+C también aumentaron significativamente los valores de presión arterial (PAS 23% y 25%; PAD 28% y 26%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, este aumento fue sustancialmente menor que el experimentado por el grupo HT. Además Giunta et al. (2011) reportan datos de los valores de colesterol total durante el seguimiento, para el grupo HT-R, la disminución de colesterol fue significativo a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento ( $38,3 \pm 4$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). En cuanto al efecto hipolipemiante máximo, este se obtuvo en la semana 8 y se mantuvo estable, alcanzando una reducción del 45,7% ( $p < 0,01$ ) en HT+R al final del estudio (p. 16).

Tabla 16. Parámetros electrocardiográficos estudiados en los grupos HT, HT+R y HT+R+C.

		<b>Control</b>	<b>HT</b>	<b>HT+R</b>	<b>HT+R+C</b>
<b>AVA (cm<sup>2</sup>)</b>	Basal	0,264 ± 0,022	0,277 ± 0,024	0,259 ± 0,019	0,259 ± 0,021
	3 meses	0,305 ± 0,015	0,2 ± 0,029	0,266 ± 0,022	0,249 ± 0,02
	6 meses	0,322 ± 0,016	0,208 ± 0,014	0,262 ± 0,019	0,271 ± 0,021
<b>EV (mm)</b>	Basal	0,48 ± 0,02	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,01	0,47 ± 0,01
	3 meses	0,5 ± 0,02	0,58 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,52 ± 0,02
	6 meses	0,49 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,54 ± 0,02

Nota: Elaboración propia, tomado de Giunta et al. (2011, p. 18).

En la tabla 16 se determinan los valores basales, a los 3 y 6 meses del estudio, del área valvular aórtica (AVA) y el espesor de la válvula (EV), para los grupos HT, HT+R y HT+R+C. Donde se observa que el AVA mostró una reducción significativa en el grupo HT a los 3 meses ( $0,200 \pm 0,029 \text{ cm}^2$ ;  $p < 0,05$ ) y a los 6 meses ( $0,208 \pm 0,014 \text{ cm}^2$ ;  $p < 0,05$ ) respecto a los datos basales ( $0,277 \pm 0,024 \text{ cm}^2$ ). En cuanto a los grupos HT+R y HT+R+C no mostraron cambios significativos durante el estudio en el AVA durante el estudio; datos que determinan que el tratamiento con rosuvastatina logra disminuir el desarrollo de EVA, otorgándole una propiedad cardioprotectora mas a el grupo de las estatinas.

Otro estudio que aporta información acerca del efecto cardioprotector de la rosuvastatina es el estudio COSMOS, en el cual se determina el efecto de la rosuvastatina sobre la placa de ateroma en la enfermedad arterial coronaria estable. Según Takayama et al. (2009) las estatinas no tienen un mecanismo exacto para la mejora de la enfermedad arterial coronaria, sin embargo, la regresión de la placa de ateroma puede tener una relación muy beneficiosa, por lo que el enfoque que le da este estudio al efecto de la rosuvastatina es razonable para evaluar la eficacia de las intervenciones médicas que se utilizan para prevenir eventos cardiovasculares (p. 2110).

En el estudio se evaluaron 214 pacientes japoneses entre 20 – 75 años de edad, los cuales para el criterio de inclusión debían presentar hipercolesterolemia con cardiopatía isquémica estable. A los elegidos se les administró rosuvastatina 2.5 mg una vez al día y a aquellos cuya LDL-C se mantuvo > 80 mg / dl después de 4 semanas de tratamiento, la dosis podría ajustarse hasta un máximo de 20 mg / día, que es el más alto régimen aprobado por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón. Según Takayama, et al. (2009) los pacientes asistieron a las visitas de seguimiento cada 4 semanas durante 76 semanas después de comenzar el tratamiento; en cuanto con las patologías asociadas, 47 pacientes (37,3%) tenían diabetes, 96 (76,2%) tenían hipertensión y el 7,9% tenían angina inestable; además 92 pacientes (73.0%) habían sido tratados previamente con medicamentos hipolipemiantes (pp. 2111 - 2112).

Para los datos sobre la reducción del volumen de la placa de ateroma, se observó una regeneración desde el inicio del estudio hasta el seguimiento. Según Takayama, et al. (2009) en cuanto a la evaluación final, el porcentaje de cambio promedio en el volumen total de ateroma (TAV, por sus siglas en inglés) fue de  $-5.1 \pm 14.1\%$  (mediana de  $-6.5\%$ ,  $P < 0.0001$ ); se puede observar que el volumen de la placa se redujo significativamente, independientemente del uso anterior de fármacos hipolipemiantes ( $P < 0.02$ ). Cabe decir que en todos los pacientes incluidos, el 60% tuvo regresión de placa neta; además es importante mencionar que aunque el volumen de luz aumentó significativamente (porcentaje de cambio promedio en el volumen de luz  $+ 7,3 \pm 15,6\%$  ( $P < 0,0001$ ), el volumen del vaso no cambió (el del volumen del vaso fue de  $+ 0,8 \pm 11,7\%$ ). (p. 2113).

Tabla 17. Resultados de la línea de base y de seguimiento de ultrasonido intravascular.

<b>Volumen (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Línea base</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Cambio porcentual</b>
<b>Placa</b>	72.1±38.1	66.8±34.0	-5.1±14.1
<b>Lumen</b>	78.3±40.2	81.6±39.3	7.3±15.6
<b>Vaso</b>	150.4±72.4	148.5±67.4	0.8±11.7

Nota: Elaboración propia, tomado de Takayama et al. (2009, p. 2113).

En la tabla 17 se analiza el volumen de la placa de ateroma, además el lumen y el vaso; desde la línea base hasta el momento del seguimiento, y se determina el cambio porcentual que obtuvieron cada uno de estas variables. En donde se contempla que la terapia intensiva de reducción de lípidos con rosuvastatina logró una regresión significativa del volumen de la placa de ateroma; independientemente de que hubieron personas que antes tomaban estatinas. Esto no altero los resultados, pero en el estudio se observó que estas personas también tuvieron una reducción significativa del volumen de placa, lo que quiere decir que una terapia a largo plazo aumenta las probabilidades de regresión de placa, brindándole un efecto cardioprotector de suma importancia a la rosuvastatina.

Se puede adicionar para la rosuvastatina otro estudio en donde se determina la reducción de ateroma por el mecanismo antiinflamatorio que brinda este fármaco. Para Han et al. (2012) el objetivo fue determinar los efectos de la rosuvastatina solo o junto con ramipril en el volumen de ateroma en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Para el análisis se obtuvo una edad media de los sujetos de estudio de 57,8 años; en el cual se incluyó 9 sujetos hipertensos (22,5%) y 7 sujetos diabéticos (17,5%), mientras que 22 sujetos (55,0%) presentaron angina estable, además, se contempla que las características basales no difirieron significativamente entre los grupos rosuvastatina solos y combinados (p. 218).

Asimismo, se define que los valores basales de la presión arterial, los perfiles lipídicos y los parámetros metabólicos no tuvieron un valor significativo entre la rosuvastatina sola y los grupos combinados. Además, ninguno de los 2 grupos en estudio mostró cambios significativos en la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca después de cada tratamiento. Lo que si se observó según Han et al. (2012) de una manera igualitaria, que en ambos grupos se redujo significativamente el colesterol total (tanto  $p < 0,001$ ) como el colesterol LDL (ambos  $p < 0,001$ ). Sin embargo, para el grupo combinado se contempló una reducción significativa en los triglicéridos y el nivel de glucosa en ayunas en relación con las mediciones de referencia (todas  $p < 0,01$ ), pero la rosuvastatina sola no cambió (p. 218).

Tabla 18. Efectos del tratamiento con rosuvastatina sobre los parámetros de ultrasonido intravascular.

Variable	Rosuvastatina		Rosuvastatina + ramipril	
	Base	Tratamiento	Base	Tratamiento
<b>TAV / 10 mm,</b> <b>(mm<sup>3</sup>)</b>	53.2 ± 14.7	48.7 ± 16.6	59.7 ± 14.5	52.8 ± 12.9
<b>PAV / 10 mm</b> <b>(%)</b>	36.9 ± 8.6	35.2 ± 8.6	38.9 ± 8.0	37.8 ± 7.0

Nota: Elaboración propia, tomado de Han, et al, (2012, p. 221).

En el tabla 18 se determina los valores de las variables sobre los parámetros de ultrasonido intravascular, calculados con el tratamiento de rosuvastatina sola y rosuvastatina más ramipril. En donde se determina que el valor de volumen de ateroma total es significativamente mayor para el grupo de fármacos combinados contra el grupo de rosuvastatina sola; en cuanto con la rosuvastatina sola, se analiza que produce un porcentaje mayor en el volumen de ateroma, en comparación con la rosuvastatina más ramipril.

Por otro lado, se comprende que la reducción de colesterol en sangre es fundamental para la función cardioprotectora que realizan los fármacos dislipidémicos. A pesar que la terapia con anticuerpos monoclonales es nueva en el mercado, esta tiene estudios para determinar su efecto en la progresión de la enfermedad coronaria. Tal es el caso para el estudio GLAGOV, realizado por Nicholls, et al. (2016), el cual tiene como objetivo determinar los efectos de la inhibición de PCSK9 con evolocumab sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes mayores de 18 años que demostraran al menos una estenosis coronaria epicárdica del 20% o mayor en la angiografía coronaria clínicamente indicado, con un 50% o menos obstrucción visual, y que fueran tratados con estatinas (p. E2).

En cuanto al análisis del ensayo, se estudió una muestra de 968 pacientes con enfermedad coronaria que fueron tratados con el evolocumab inhibidor de PCSK9 o placebo, en un periodo de 76 semanas, a los cuales se les realizó ultrasonido intravascular de serie de volumen de ateroma coronario. Se observaron los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad más baja en el grupo de evolocumab, con lo cual que también se asoció con una reducción en el volumen de ateroma para el anticuerpo monoclonal. Según Nicholls, et al. (2016) la exposición media al fármaco del estudio fue de 17,6 meses; también se determinó que en la línea de base, los pacientes tenían un nivel medio de LDL-C de 92.5 (SD, 27.2) mg / dl (p. E2).

Tabla 19. Volumen de la disminución de ateroma desde la línea base hasta la semana 78.

<b>Parámetro</b>	<b>Placebo</b>	<b>Evolocumab</b>	<b>Diferencia entre los grupos</b>
<b>Volumen total de ateroma (mm<sup>3</sup>), línea base</b>	191,4 (183,2-199,6)	187,0 (179,1-194,8)	-4,3 (-15,6 a 7,0)
<b>Volumen total de ateroma (mm<sup>3</sup>), semana 78</b>	190,6 (182,5-198,7)	181,5 (174,1-188,9)	-8,9 (-19,9 a 2,0)
<b>El volumen total de ateroma (mm<sup>3</sup>)</b>	-0,91 (-3,29 a 1,47)	-5,80 (-8,19 a -3,41)	-4,9 (-7,3 a -2,5)

Nota: Elaboración propia, tomado de Nicholls, et al, (2016, p. E7).

En la tala 19 se definen los valores de la reducción del volumen de ateroma desde la línea base hasta la semana 78 del evolocumab contra el grupo placebo, que donde se observa una considerable reducción de ateroma total de 5.80 mm<sup>3</sup> para el inhibidor de PCSK9 en comparación con el anticuerpo monoclonal que no tuvo cambios significativos.

De acuerdo con los cambios que se determinaron en el estudio GLAGOV, según ecografía intravascular realizada para el grupo evolocumab y placebo, se observa que para los datos de eficacia primaria, el porcentaje de volumen de ateroma (PAV) no tuvo cambio alguno en el grupo placebo (0.05%,  $P = .78$  en comparación con el valor inicial), sin embargo, si disminuyó en 0.95% en el grupo de evolocumab ( $p < 0,001$  en comparación con la línea de base). Además, Nicholls et al. (2016) determinó la eficacia en cuanto al volumen total de ateroma, el cual no cambió en el grupo de placebo ( $-0.9 \text{ mm}^3$ ,  $P = .45$  en comparación con la línea de base), pero sí logró una disminución en  $5.8 \text{ mm}^3$  en el grupo de evolocumab ( $P < .001$  en comparación con la línea de base); la diferencia entre grupos fue de  $-4.9 \text{ mm}^3$  [95% CI, regresión (61.5% vs 48.9%,  $p < .001$ ), lo que demuestra que los inhibidores de PCSK9 también ofrecen un efecto cardioprotector importante para los pacientes hipercolesterolémicos (p. E7).

### **Categoría 3. Monoterapia y Terapia coadyuvante.**

A continuación se plantea una relación sobre la aplicación de la monoterapia de estatinas o el anticuerpo monoclonal en la patología de dislipidemias o una terapia coadyuvante con el fin de analizar la que mejore los índices lipídicos del paciente y el efecto cardioprotector.

Habitualmente a las personas con índices de colesterol alto se tratan con fármacos hipolipemiantes, que le permitan llegar a los parámetros promedio lipídicos. Generalmente la terapia de estatinas es lo más usado debido a su mecanismo de acción, el cual le permite reducir el colesterol y lipoproteínas, sin embargo, hay pacientes a los cuales las dislipidemias severas no les permite llegar a los niveles de colesterol estables, poniendo en peligro esta población debido al aumento de riesgos cardiovasculares que esta patología desencadena. Es por esto, que se ha estudiado si terapias novedosas ayudan a la disminución del colesterol como terapias coadyuvantes. Tal es el caso en el estudio DESCARTES, en donde Bloom et al. (2014) analizan si el anticuerpo monoclonal debido a su mecanismo de acción permite reducir niveles de colesterol junto a otros fármacos como las estatinas (p. 2).

En el estudio se ponen a prueba los fármacos evaluados: atorvastatina y ezetimiba, además se les da una dosis placebo y dieta. De los 905 pacientes que clasificaron en el criterio de inclusión, Bloom et al. (2014) los dividen en grupos, 112 fueron tratados con la dieta sola, 385 fueron tratados con atorvastatina (10 mg / día), 219 fueron tratados con atorvastatina (80 mg / día) y 189 fueron tratados con atorvastatina (80 mg / día, más ezetimiba, 10 mg / día). Luego cada grupo se dividió en dos, a un grupo se le administró evolocumab y al otro una dosis placebo; y para todos los grupos se calculó la reducción de colesterol LDL (pp. 2-5).

Efectivamente, en la tabla 10 se observa una reducción significativa del colesterol LDL en los fármacos administrados en comparación con el placebo. La relación que se determina es que al administrar el evolocumab con la atorvastatina se logra disminuir de una mayor manera el c-LDL en comparación con el evolocumab solo y con el placebo. Se observa que la disminución es dependiente de la dosis, que a mayor dosis administrada, mayor va a ser la reducción de colesterol. Además, se analiza que al agregar otro fármaco hipolipemiante como la ezetimiba ayuda a generar un aumento en el descenso de c-LDL; por lo que la terapia coadyuvante de estos fármacos se comprende que es de gran beneficio para pacientes hipercolesterolémicos que no logran alcanzar cifras promedio. (Bloom et al. 2014, p. 7).

Por otro lado, Araya y Bolaños (2016) muestran en su investigación que la monoterapia con estatinas, generalmente no funciona para pacientes que presentan hipercolesterolemia familiar o poblaciones con hipercolesterolemia severa y se necesitan múltiples fármacos para poder acercarse a la meta. Esto resulta ser de gran importancia para personas de alto riesgo cardiovascular; además determina que el evolocumab resulta ser un fármaco que cada vez va adquiriendo mayor evidencia de que podría ser una excelente opción terapéutica, eficaz y segura para disminuir los niveles de c-LDL en pacientes con intolerancia a las estatinas o que no logran alcanzar la meta de colesterol LDL con las terapias convencionales. Según el autor, específicamente, aquellos con hipercolesterolemia familiar homocigota; por lo que se relaciona que la terapia coadyuvante de estos fármacos puede incrementar el nivel de reducción de colesterol en sangre (pp. 12-14).

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Se determinó que la reducción de colesterol plasmático en enfermedades como las dislipidemias, disminuyen factores de riesgo para desencadenar cardiopatías. Además, se estudió que al reducir las dislipidemias desciende el riesgo de aterosclerosis, al disminuir el depósito de lípidos en las paredes arteriales; previniendo patologías como infarto agudo de miocardio, la cual es considerada un problema de salud de atención frecuente a nivel público y privado en los servicios de emergencia y ocupa la primera causa de muerte.

Se comprendió que una terapia preventiva y de primera elección como los fármacos hipolipemiantes son fundaméntales para disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Asimismo, se determinó que el tratamiento con estatinas reduce, de manera significativa, los niveles de colesterol total y c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia. En la comparación que se realizó se observó que la atorvastatina produce cambios significativos en terapias a corto plazo, comparado con la rosuvastatina. Sin embargo, se analizó que en terapias más extensas la rosuvastatina alcanzó a reducir de una forma mayor el colesterol en concentraciones más bajas que la atorvastatina de alta intensidad.

De la misma manera, se analizó que terapias novedosas como el anticuerpo monoclonal, producen reducciones de colesterol significativas. Además, se determinó que el anticuerpo monoclonal en comparación con las estatinas, produce una mayor reducción de colesterol. Por otra parte, se contempló que todos los fármacos analizados son dosis dependientes; entre mayor concentración es administrada, se obtiene mayor efecto hipolipemiante.

Se concluyó, de una manera positiva, que tanto las estatinas como el anticuerpo monoclonal tienen efectos cardioprotectores por sus mecanismos de acción hipolipemiantes. Se definió que la reducción de colesterol que propician, estimula el aumento de factores que ayudan a regenerar el endotelio vascular, además inducen a la reducción significativa de la placa de ateroma.

Se observó que cada uno de los fármacos aplicados como monoterapia, producen efectos hipolipemiantes importantes. Sin embargo, se contempló que hay pacientes con dislipidemias severas, pacientes con distintos tipos de hipercolesterolemias y pacientes intolerantes a las estatinas que la terapia con un solo fármaco no les permite alcanzar metas, por lo cual, se relacionó que la terapia coadyuvante produce efectos importantes, tanto en la reducción de colesterol como en los efectos cardioprotectores.

### **Recomendaciones**

Se le recomienda a la población en estudios llevar estilos de vida más saludables, alimentación sana, actividad física, dormir bien; para evitar el aumento de lípidos en sangre. Además, informarse de una manera más completa, sobre los beneficios cardioprotectores que les brinda la terapia con estatinas a los pacientes que consumen estos fármacos.

De igual manera, se recomienda a los farmacéuticos brindar atención farmacéutica con mayor información sobre los beneficios de los medicamentos que están consumiendo los pacientes, hablar sobre los efectos pleiotrópicos de las estatinas, para informar a la población que usa estos fármacos sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares; con esto, evitar el abandono de la terapia y prevenir patologías mayores.

Se aconseja al departamento de investigación de la Universidad Internacional de las Américas, estudiar fármacos novedosos que no se encuentran en el mercado nacional. En esta circunstancia, medicamentos hipolipemiantes como los anticuerpos monoclonales.

Se recomienda a los estudiantes, investigar a fondo los efectos cardiovasculares de los anticuerpos monoclonales, ya que terapias novedosas como estas, todavía se encuentran en estudio en el mercado y es, de suma importancia, saber qué más propiedades se pueden atribuir al efecto hipolipemiante que estos fármacos brindan.

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica para que promueva la actualización profesional; acerca de los efectos extralipídicos que atribuyen las estatinas y terapias hipolipemiantes innovadoras, a los farmacéuticos que se encuentran laborando en el área de farmacia asistencial.

## REFERENCIAS

- Abufhele, A., Acevedo, M., Varleta, P., Akell, C., Fernández, M. (2014). *Nuevas guías ACC / AHA 2013 en el manejo del colesterol: “Una mirada crítica del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular”*. Rev Chil Cardiol 2014; 33: 136-141.
- Adams, C. y Tobón, G. (2016). *Terapia con anticuerpos monoclonales en cardiología y medicina interna. Sociedad de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. P.294 Publicado por Elsevier España.
- Alcaíno, H. et al. (2009). *el tratamiento con atorvastatina reduce la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: ¿Un posible nuevo efecto pleiotrópico?*. pp. 139-149 Revista chilena de cardiología.
- Araya, J. y Bolaños, M. (2016). *Evolocumab y sus posibles beneficios para una población en riesgo*. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD.
- Arce, M., Haro, E., et al. (2008). *ATEROGENESIS*. Revista Salud Pública y Nutrición. Volumen 9. No. 4
- Argüeso, R., Díaz, J. et. al. (2011). *Lípidos, colesterol y lipoproteínas*. Galicia Clin 2011; 72 (Supl. 1): S7-S17.
- Ávila, G. (2010). *Estudio comparativo en pacientes con infarto agudo del miocardio postrombolisis tratados con atorvastatina contra pacientes con pravastatina. Seccio de estudios de posgrado e investigación*. México, D.F.

- Blom, D., et al. (2014). *A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia*. *New England Journal of Medicine*, 370 (19), 1809-1819. doi: 10.1056 / nejmoa1316222.
- Botet, J., Chillarón, J., Benaiges, D. y Flores, J. (2014). *Las guías estadounidenses de dislipemia. Fortalezas y debilidades*. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.
- Brites, F., Gómez, L. et al. (2012). *Lípidos y Lipoproteínas Características, Fisiología y Acciones Biológicas*. Institución Afilada a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.
- Caballero, J., Hernández, J., y Sanchis, J. (2009). *Complicaciones mecánicas en el infarto agudo de miocardio.¿ Cuáles son, cuál es su tratamiento y qué papel tiene el intervencionismo percutáneo?*. *Revista española de cardiología suplementos*, 9(3), 62-70.
- Campo, R. (2017). *Estudios clínicos con inhibidores de la PCSK9*. *Revista colombiana de cardiología*.
- Carvajal, C. (2014). *Niveles De Lípidos Sanguíneos en Pacientes Adultos del Cantón De Pococí, Costa Rica 2013*.
- Casco, J., Zago, A., et al. (2015). *PATOFISIOLOGÍA DE LA PLACA CORONARIA ATEROSCLERÓTICA VULNERABLE Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS*. *Revista médica de Honduras*, Vol. 83, Nos. 1 y 2.

- Castañeda, A. (2014). *Efecto del tratamiento con atorvastatina y su retirada sobre marcadores de arterioesclerosis subclínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico*, facultad de medicina, Madrid.
- Tapia, L., Picazo, B., y Ruiz, C. (2008). *Uso de estatinas durante la infancia*. *Anales de Pediatría*, 68(4), 385–392. doi:10.1157/13117712
- Cofan, M. (2013). *Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides*. Servicios de endocrinología y nutrición. Barcelona, España.
- Conesa, N. (2017). *Influencia de la dieta vegetariana en la reducción de los factores de riesgo cardiovascular en la población mayor de 65 años*. Universitat de les Illes Balears.
- Cuartas, S. y Pérez, M. (2018). *Dieta aterogénica y alteración de los índices de riesgo cardiovascular*. *Revista Cubana de Pediatría*.
- Cubedo, L., Téllez, A. (2015). *Perfil de seguridad de las diferentes estatinas comercializadas*. Trabajo de grado. Facultad de farmacia. Universidad Complutense.
- Díaz, A., Solache, G., Aldrete, J. (2017). *El legado científico y el papel actual de la atorvastatina en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica*. *Med Int Méx.* 2018 ene;34(1):57-71.
- Dr. Angulo, J. et al. (2015). *Caja Costarricense de Seguro Social. Guía para la Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares*. I Edición. San José, Costa Rica.
- Dr. Labrada, A., Dra. Machado, M., Dr. Crespo, A. (2016). *Uso preoperatorio de Atorvastatina en pacientes con factores de riesgo coronario en cirugía mayor no cardíaca*. Hospital Universitario “Gral. Calixto García”. La Habana. Cuba.

Dra. Araya, J. y Dr. Bolaños, M. (2016). *Evolocumab y sus posibles beneficios para una población en riesgo*. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD

Estudio FOURIER. (17/12/18). *Evolocumab disminuye a niveles sin precedentes el c-LDL y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares sin nuevos problemas de seguridad*.

Recuperado de: <https://www.cardioteca.com/noticias/noticia-lipidos-diabetes/2458-estudio-fourier-evolocumab-disminuye-a-niveles-sin-precedentes-el-c-ldl-y-reduce-el-riesgo-de-eventos-cardiovasculares-sin-nuevos-problemas-de-seguridad.html>

Fernández, A. (2017). *Nuevas estrategias de tratamiento de la Hipercolesterolemia a través de anticuerpos monoclonales*. Facultad de farmacia, Universidad Complutense.

Fernández, O., García, A., Torres, A., Zacarías, R. (2008). *Aspectos terapéuticos de las estatinas y su participación multiorgánica*. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 16, No. 3.

Fernández, V., Sastre, C., et al. (2014). *La atorvastatina inhibe la progresión de la lesión aterosclerótica inducida por el factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral en ratones deficientes en apolipoproteína E*. Pp. 17-25 Laboratorio de patología vascular, Madrid, España.

Fonseca, C. y Sáenz, C. (2011). *Estatinas para el Síndrome Coronario Agudo Medicina basada en evidencia sobre la administración temprana con dosis de carga*. Acta méd. Costarricense. Vol. 53 (3).

Fonseca, F., Franca, C., et al. (2010). *Estatinas y accidente cerebrovascular: posibles mecanismos de acción de la protección neurovascular*. revista de Neurología.

- Galván, E. (2012). *Estatinas: Perspectiva actual*. Departamento de medicina, Universidad de Malaga, España.
- García, A., Gulín, J. et. al. (2012). *Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas*. Servicio de farmacia, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.
- Giunta, G. et al (2011). *La rosuvastatina atenúa la progresión de la estenosis aórtica generada por hipertensión arterial, independientemente de sus efectos hipolipemiantes*. Pp 14-20. Revista argentina de cardiología.
- Gómez, P., Navarro, B. et al. (2009). *INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO*. Gómez González del Tánago P, Navarro Vidal B, González Sicilia C, Panadero, 1-10.
- Han, SH., et. al. (2012). *Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound*. Int J Cardiol. 2012;158(2):217-24.
- Jiménez, R., Herrera, C. (2016). *Estudio exploratorio de reacciones adversas por estatinas reportados al programa distrital de farmacovigilancia Bogotá d.c*. Proyecto trabajo de grado.
- Koren, M., et. al. (2012). *Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study*.
- Laboratorio Pfizer en el (2015). *Planet 1 confirma beneficios renales de atorvastatina vs. Rosuvastatina en pacientes diabéticos*.

- López, J., Castro, A. y Dalmau, R. (2015). *Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico*. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
- Machado, J. et al. (2016). *Tratamiento hipolipemiante y su efectividad en pacientes de cuatro ciudades colombianas*. Pp.181-186. Acta Médica colombiana.
- Mata, P. Alonso, R. y Pérez, F. (2014). *Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva*. Revista Española de cardiología.
- Mazón, P. (2014). *Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas*. Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.
- Mennickent, S., Bravo, M., et al, (2008). *Efectos pleiotrópicos de las estatinas*. Revista médica de Chile.
- Merchán, A., Ruiz, Á., Campo, R., Prada, C., Toro, J. et. al. (2016). *Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión*. Revista Colombiana de Cardiología, 23, 4–26. doi:10.1016/j.rccar.2016.05.002
- Moreno, M. (2012). *Definición y clasificación de la obesidad*. Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile.
- Muñoz, M. et al. (2009). *Posible efecto antioxidante de la atorvastatina en individuos hiperlipidémicos*. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo – Valencia. Venezuela.
- Guía NICE. (15/12/18). *Enfermedades cardiovasculares: evaluación y reducción del riesgo, incluida la modificación de los lípidos* Recuperado de:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-Recommendations#lifestyle-modifications-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cvd>

Nicholls, J., Puri, R., Anderson, T., Ballantyne, C., et al. (2016). *Efecto de Evolocumab en la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes tratados con estatinas*. JAMA, 316 (22), 2373. doi: 10.1001 / jama.2016.16951

Nieto, J., Chegwin, C., Atehortúa, L., Sepúlveda, L. (2013). *LAS ESTATINAS: QUÍMICA, TÉCNICAS ANALÍTICAS, BIOSÍNTESIS Y FARMACOCINÉTICA*. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Nucette, G. et al. (2015). *Atorvastatina y concentraciones de proteínas C reactiva en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y sobrepeso*. Pp 1-5. Venezuela.

Organización Mundial De La Salud (OMS). (30/9/18.) *Obesidad y sobrepeso 2018* Recuperado de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Pitt, B., et. al. (2012). *Comparación de la eficacia modificadora de lípidos de rosuvastatina versus atorvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo (del estudio LUNAR)*. The American Journal of Cardiology, 109 (9), 1239-1246. doi: 10.1016 / j.amjcard.2011.12.015.

Raal, F., et. al. (2015). *Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, 385 (9965), 341-350. doi: 10.1016 / s0140-6736 (14) 61374-x.

Ramos, A. (2009). *Estatinas en la insuficiencia cardiaca*. Acta Médica Costarricense.

REPATHA® (17/12/18). *Información para el paciente REPATHA® (evolocumab) inyectable, para uso subcutáneo.* Recuperado de:

[https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/repatha/repatha\\_ppi\\_pt\\_spanish.ashx](https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/repatha/repatha_ppi_pt_spanish.ashx)

Restrepo, C. y Castaño, J. (2014). *Eficacia y seguridad de la atorvastatina en dosis altas en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de diálisis peritoneal.* Pp. 382-391 Revista colombiana de cardiología.

Ridker, P., et. al. (2008). *Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein.* The New England Journal of Medicine.

Rodríguez, A. y Rodríguez, G. (2014). *La prevención y regresión de la aterosclerosis: tratamientos emergentes.* Trinidad, Sancti Spíritus, Cuba.

Ruiz, A. (2017). *PCSK-9: papel en las hipercolesterolemia y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios.* Rerevista colombiana de cardiología.

Soca, P. (2009). *Dislipidemias.* Máster en Bionergética y Medicina Natural. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad Médica «Mariana Grajales Coello». Holguín, Cuba.

Sosa, M., Aragón, J. et al. (2017). *Inhibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa.* Med Int Méx. 2017 March;33(2):226-237.

Speranza, M. (2010). *Insuficiencia Cardíaca y Dislipidemias: Rol actual de las Estatinas.* Revista costarricense de cardiología. Volumen 12, N.º 1 – 2.

- Sullivan, D., et. al. (2012). *Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Intolerant Patients The GAUSS Randomized Trial*. American Medical Association.
- Takayama, T., et. al. (2009). *Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects. (COSMOS)*. Circ J. 2009;73(11):2110-7.
- Vásquez, C., Castillo, J. (2015). *Riesgo cardiovascular global en una población adulta mayor del área rural, Cantón de Garabito, Puntarenas*. Acta Médica Costarricense.
- Vergara, J. (2015). *Nota de seguridad de medicamentos estatinas y sus efectos adversos*. Directora Nacional de Farmacia y Drogas. Panamá.
- Villalobos, E. et al. (2010). *Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3*. Madrid. España.
- Wills, B., Rincon, A., Montenegro, A y Buitrago, A. (2016). *Inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: una alternativa de manejo para las dislipidemias*. Revista colombiana de cardiología.
- Zarate, A., Apolinar, L., Basurto, L., Saldívar, E., Saldívar, I. (2015). *Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento*. p. 167. Centro Médico Nacional, IMSS México.