

CARTA CIENTÍFICA

Primeros datos clínicos y de eficacia de evolocumab en práctica clínica habitual en servicios de endocrinología y nutrición en España: un estudio observacional retrospectivo (RETOSS-ENDO)



First clinical and efficacy data on evolocumab in routine clinical practice in endocrinology and nutrition services in Spain: a retrospective observational study (RETOSS-ENDO)

En los servicios de endocrinología y nutrición, entre otros, son atendidos pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, como los pacientes con diabetes mellitus (DM) y con hipercolesterolemia familiar (HF). La DM es un factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas¹. Uno de los principales factores causales de dichas enfermedades es el colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)². En este sentido, los estudios controlados han aportado una evidencia científica robusta sobre la importancia de la reducción del c-LDL en la disminución del riesgo cardiovascular³.

El desarrollo y la disponibilidad clínica de los inhibidores de la PCSK9 han supuesto un gran avance en el manejo de la hipercolesterolemia, al facilitar que los pacientes de alto y muy alto riesgo vascular alcancen los objetivos terapéuticos recomendados en las guías de diversas sociedades científicas^{4,5}. En el estudio FOURIER, evolocumab ha demostrado que reduce el nivel de c-LDL en más del 60%, así como reduce de forma significativa el número de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, cardíaca, cerebral y periférica previa en un periodo de 2,2 años⁶. La reducción ha sido similar en pacientes con y sin DM2, pero el riesgo absoluto de reducciones ha sido mayor en pacientes con DM2⁷. También, en el estudio ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab se observó una reducción en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario reciente⁸.

El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas (nivel de c-LDL, antecedentes de DM o HF), las características demográficas y la evolución del perfil lipídico (incluyendo colesterol total, c-LDL, colesterol vehiculado por lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], triglicéridos y colesterol no HDL) de los primeros pacientes

tratados con evolocumab en la práctica clínica en los servicios de endocrinología y nutrición de España.

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico con revisión consecutiva de todas las historias clínicas de los pacientes que acudieron a la consulta. Se incluyó a los pacientes que iniciaron tratamiento con evolocumab en 21 servicios de endocrinología y nutrición (entre febrero de 2016 y abril de 2017) en España, según práctica clínica habitual y que cumplieran los criterios de selección (pacientes ≥ 18 años, con al menos una dosis de evolocumab en el periodo antes mencionado y con una determinación de c-LDL). Se consideraron como valores basales los últimos parámetros analíticos dentro de las 12 semanas previas al inicio de tratamiento con evolocumab y se recogieron datos clínicos hasta 12 +/- 4 semanas después del inicio de evolocumab.

El protocolo del estudio fue aprobado por los comités éticos y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para todas las variables.

Fueron incluidos 120 pacientes con una edad media de 57,0 años (desviación estándar, DE 11,5); el 51,7% eran mujeres; el 88,3% tenían HF (72,5% HF heterocigótico). El 55,0% al menos tenía un evento cardiovascular previo, mayoritariamente revascularización coronaria (54,5%), enfermedad arterioesclerótica carotídea (47,0%), angina (45,5%), infarto de miocardio (39,4%), enfermedad arterial periférica (22,7%) e ictus isquémico (15,2%) y el 25,0% presentaba DM (23,3% DM2). La media del c-LDL basal fue de 180,2 mg/dL (DE 62,2). Tras 8 semanas de tratamiento, el nivel medio de c-LDL se redujo a 83,0 mg/dL (DE 63,8), un 54,3% de reducción respecto al basal (IC 95%: 62,8%, 45,8%) y el 33,3% alcanzó valores < 50 mg/dL. La evolución de los diferentes parámetros lipídicos a las 8 semanas se muestra en la [figura 1](#). En los pacientes con DM, la media basal del c-LDL fue de 176,9 mg/dL (DE 79,4), con un 74,0% de reducción, lo que permitió que el 66,7% de los pacientes alcanzara niveles de c-LDL < 50 mg/dL.

Dado que fueron los primeros pacientes en recibir esta terapia, no sorprende que su nivel basal de c-LDL fuera inusualmente alto (180 mg/dL). No obstante, pese a los niveles de partida tan elevados, los pacientes lograron reducciones significativas en su c-LDL (-54,3%; IC 95%: -62,8%, -45,8%) tras solo 8 semanas de tratamiento con evolocumab, que fueron mayores en el subgrupo con DM2 (-74,9%).

Según los nuevos objetivos terapéuticos indicados en las recientes guías, el 83% de los pacientes con DM estarían por debajo del objetivo marcado para pacientes de alto riesgo (<70 mg/dL) y el 67% por debajo del nuevo objetivo marcado para pacientes de muy alto riesgo (<55 mg/dL) después del

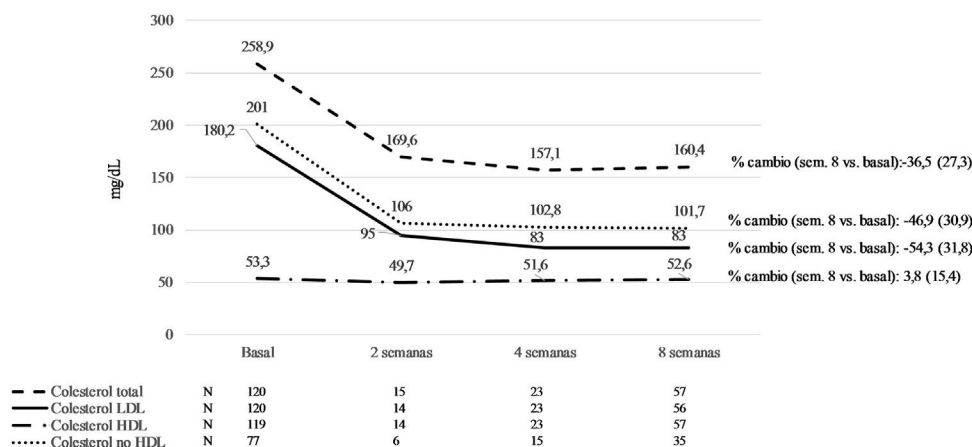


Figura 1 Evolución de los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y colesterol no HDL durante el tratamiento con evolocumab.

tratamiento con evolocumab. Los resultados de este estudio se obtuvieron en una población que no alcanzaba los objetivos terapéuticos y a la que no se le podía ofrecer un tratamiento alternativo. Esto queda reflejado porque el 36% de los pacientes sufría intolerancia a las estatinas, el 50% estaba tratado con ezetimiba, el 47% con estatinas de alta intensidad y el 5,8% con estatinas de moderada intensidad.

Es importante destacar la alta adherencia al tratamiento a corto plazo (98,2%), con un 96,7% de autoadministración; solo 6 pacientes interrumpieron el tratamiento con evolocumab.

El estudio presenta algunas limitaciones inherentes al diseño, con un tiempo de observación limitado. Asimismo, presenta un tamaño muestral reducido, que limita la evaluación por subgrupos.

Este es el primer estudio de evolocumab en práctica clínica habitual en los servicios de endocrinología y nutrición y confirma los resultados obtenidos tanto en los ensayos clínicos aleatorizados como en otros estudios de práctica clínica habitual^{9,10}.

Como conclusión, se observa que, en los servicios de endocrinología y nutrición, los primeros pacientes priorizados para el tratamiento con evolocumab en condiciones de práctica clínica habitual fueron pacientes con HF y que más de la mitad ya habían presentado uno o más acontecimientos vasculares previos. El 23% de los pacientes incluidos tenían DM2. En esta fase inicial de disponibilidad de la terapia, el uso de evolocumab se ajustó a las pautas de uso de inhibidores establecidas, pero con niveles de c-LDL iniciales significativamente más elevados que los umbrales recomendados, quizá porque se administró evolocumab en pacientes sin otras alternativas terapéuticas. Pese a esto, y en consonancia con los resultados de los ensayos clínicos previos, los niveles de c-LDL se redujeron de forma significativa (54% respecto al valor basal y 74% en el subgrupo de pacientes con DM) muy pronto: a las 8 semanas del inicio del tratamiento con evolocumab.

Bibliografía

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A

collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22.

2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
5. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm - 2020 Executive summary. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2020;26(10):1196–224.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22.
7. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: A prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941–50.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107.
9. Barrios V, Escobar C, Arrarte V, García E, Fernández MR, Rincón LM, et al. First national registry on the effectiveness and safety of evolocumab in clinical practice in patients attended in cardiology in Spain: The RETOSS-CARDIO study. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(6):231–41.
10. Masana L, López Miranda J, Civeira F, Reinares L, Guisjarro C, Plana N, et al. Clinical profile of patients treated with evolocumab in lipid/internal medicine units of Spain Observational study (RETOSS-IMU). *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(5):183–92.

Antonio Pérez Pérez^{a,*},
Emilio Ortega Martínez de Victoria^b,
Francisco Arrieta Blanco^c, Assumpta Caixàs Pedragós^d,
Estefanía Santos Mazo^e, Pablo Fernández-Catalina^f,
Sergio Martínez-Hervas^g, José Antonio López-Medina^h,
Lorena Suárez-Gutiérrezⁱ, Juan Ramón Urgeles Planelles^j,
Sònia Gatell Menchén^k y Francisco Tinahones Madueño^h

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Burgos, España

^f Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Montecelo, Pontevedra, España

^g Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^h Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

ⁱ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^j Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^k Departamento Médico, Departamento Médico, Amgen, S.A., España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aperez@santpau.cat (A. Pérez Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.07.009>

2530-0164/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

Probable impacto de la COVID-19 sobre las derivaciones a endocrinología infantil: aumento de incidencia de pubertad precoz en un hospital de tercer nivel



Likely impact of COVID-19 on referrals to pediatric endocrinology: Increased incidence of precocious puberty in a third-level hospital

El primer caso de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se detectó en Wuhan (China) en diciembre de 2019, y desde entonces comenzó a extenderse por todo el mundo. Los casos confirmados y las muertes crecieron rápidamente¹, produciendo un impacto emocional en la población, con síntomas de ansiedad, estrés y depresión².

En España, entre el 9 y el 13 de marzo de 2020 se produjo el cierre de colegios. El 14 de marzo se declaró el estado de alarma y el 16 de marzo se estableció el confinamiento de la población. El 5 de abril de 2020 se habían registrado 130.759 casos de COVID-19 en España, 1.200.000 casos confirmados a nivel mundial y más de 68.000 muertes¹. España se convertía en el tercer país del mundo con más personas afectadas por esta pandemia.

Para muchos ciudadanos esta ha sido su primera emergencia social y sanitaria, causada por un agente vírico, lo que ha generado una gran incertidumbre y consecuencias adversas para la salud¹.

Esta situación de pandemia puede haber ocasionado un cambio en el tipo y número de derivaciones a las distintas especialidades, por lo que nos planteamos identificar si existía una disminución o retraso en las derivaciones a la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel, así como en la distribución de las mismas. A esto se sumaba la sensación subjetiva, por parte del personal de endocrinología pediátrica, de un incremento del número de derivaciones por pubertad precoz, por lo que se hacía nece-

sario, como un tercer objetivo, comprobar si la pandemia estaba influyendo en el momento de inicio de la pubertad.

Llevamos a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles con muestreo consecutivo no probabilístico de los menores de 14 años derivados por primera vez desde atención primaria y especializada al servicio de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel, en el periodo de marzo de 2019 a diciembre de 2019 y de marzo de 2020 a diciembre de 2020, registrados en el software de consultas.

Se llevó a cabo una recogida de datos de todos los diagnósticos primarios y secundarios de la primera visita, así como al mes de la derivación.

Los criterios utilizados para la selección de pacientes fueron:

- Criterios de inclusión: menores de 14 años derivados por primera vez a la consulta de endocrinología pediátrica de nuestro centro durante un periodo de 18 meses.
- Criterios de exclusión: mayores de 14 años, falsas primeras visitas y derivaciones duplicadas del mismo paciente.

El estudio estadístico de comparación de medias independientes se realizó mediante el software R. Previamente se utilizó la prueba inferencial de normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk.

En 2019 hubo un total de 598 derivaciones a la consulta de endocrinología pediátrica que cumplían los criterios establecidos (grupo control), mientras que en 2020 hubo un total de 471 derivaciones en el mismo periodo de tiempo.

Las causas más frecuentes de derivación durante el periodo control fueron: talla baja 37,5% (224/598), obesidad 17,4% (104/598) e hipotiroidismo 15,4% (92/598), mientras que en el grupo de casos de 2020 fueron: talla baja 27,8% (131/471), pubertad precoz 18,5% (87/471) e hipotiroidismo 14% (66/471) (fig. 1).

Dado que se trataba de muestras normales, se analizaron las diferencias entre todos los motivos de derivación mediante el test estadístico de la t de Student, obteniéndose significación estadística en talla baja ($p=0,0019$), obesidad