



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



INTRODUCCIÓN

Necesidades no cubiertas: una visión de futuro

Juan Pedro-Botet^{a,*} y Jesús Millán Núñez-Cortés^b

^a *Unitat de Lípids i Risc Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^b *Unidad de Lípidos, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España*

La enfermedad cardiovascular (ECV) de origen aterosclerótico sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, y sus tasas están en progresivo aumento en los países en desarrollo¹. El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de la ECV. Las estatinas son el pilar fundamental de la prevención cardiovascular debido a su contrastada eficacia en la disminución del cLDL², hecho que refuerza el papel del cLDL en la ECV. Las últimas directrices estadounidenses de 2013 recomiendan la prescripción de una estatina potente a dosis altas para la población de alto riesgo³. Sin embargo, incluso en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, como aquellos con ECV establecida, un reciente análisis efectuado a partir de una gran base de datos americana de atención médica demostró que solo el 26% de los pacientes estaba recibiendo una estatina de alta potencia⁴. Ello, de alguna forma, puede explicar por qué solo alrededor de un tercio de los pacientes de muy alto riesgo alcanzan una concentración de cLDL < 70 mg/dl^{5,6}. No sería justo dejar de mencionar aquí que la implementación de la estrategia terapéutica con estatinas a dosis altas ha sido relativamente lenta durante la década transcurrida desde la publicación de los resultados del Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT TIMI 22)⁷, estudio que estableció por primera vez la superioridad de la terapia hipolipemiante de alta intensidad comparada con la de moderada intensidad en los pacientes de alto riesgo. Entre otros posibles motivos de la infratilización de las estatinas de alta intensidad cabe destacar la intolerancia a dichos fármacos, que se estima entre el 10 y el 20% de los pacientes, y/o las preferencias del paciente/médico. Ensayos clínicos re-

cientos han señalado la efectividad y seguridad de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) para la reducción del cLDL, fármacos que representan una nueva e importante contribución al esfuerzo para conseguir reducir el riesgo cardiovascular. Dos anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, alirocumab y evolocumab, han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency). Los estudios de aleatorización mendeliana demuestran que las mutaciones en PCSK9 con pérdida de función comportan una modesta reducción del 15 al 28% en el cLDL, pero una importante disminución (del 47 al 88%) en los episodios cardiovasculares⁸.

Dados los efectos consistentes en cLDL con los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 en una amplia variedad de escenarios clínicos, el beneficio más obvio para los pacientes a título individual es que se puede lograr una baja concentración de cLDL y, en consecuencia, una alta probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico de < 70 mg/dl⁹.

Este suplemento de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS tiene como objetivo revelar de forma comprensible el mecanismo de acción, resumir la evidencia disponible y hacer hincapié en el papel clínico de estos nuevos fármacos hipolipemiantes, especialmente en los pacientes con hipercolesterolemia familiar grave, con ECV establecida, con intolerancia a las estatinas o en las situaciones clínicas refractarias a alcanzar un cLDL aceptablemente bajo, a pesar de recibir el máximo tratamiento farmacológico hipolipemiante tolerado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpedrobotet@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

Bibliografía

1. Castellano JM, Peñalvo JL, Bansilal S, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular en tres etapas de la vida: nunca es demasiado pronto, nunca demasiado tarde. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:731-7.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63 25 Pt B:2889-934.
4. Rodriguez F, Olufade T, Heithoff K, Friedman HS, Navaratnam P, Foody JM. Frequency of high-risk patients not receiving high potency statin (from a large managed care database). *Am J Cardiol.* 2015;115:190-5.
5. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J.* 2014;35:960-8.
6. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, Farkouh ME, Levitan EB, Yun H, et al. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:270-7.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
9. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37:536-45.