



## EDITORIAL

**Peligro: se ha detectado un cortocircuito en la prescripción de los inhibidores de PCSK9****Warning: a short circuit has been detected in the prescription of PCSK9 inhibitors**Juan Pedro-Botet<sup>a,b,c,\*</sup> y Elisenda Climent<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar; Passeig Marítim, 25-29; 08003 Barcelona, España<sup>b</sup> Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España<sup>c</sup> Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Dr. Aiguader, 80; 08003, Barcelona, España

El conocimiento fisiopatológico de la aterosclerosis no ha parado de progresar y es cada vez más preciso<sup>1</sup>. Los pilares de la salud cardiovascular incluyen abandonar o evitar el tabaquismo, una dieta cardiosaludable, el control ponderal, la realización de ejercicio físico regular, el control del estrés y revisiones periódicas de la presión arterial, glucemia y colesterolemia. Estos elementos de acción engañosamente sencillos son a menudo ignorados por la persona afecta y en no pocas ocasiones deficientemente abordados por los profesionales de la salud; este simple hecho puede explicar, al menos en parte, la epidemia de enfermedad cardiovascular (ECV) con la que nos seguimos enfrentando a diario. Por tanto, que las intervenciones preventivas reduzcan el riesgo de ECV es un concepto fácil de entender, pero, sin embargo, difícil de implementar en la práctica clínica.

Las guías de práctica clínica son un conjunto de recomendaciones basadas en la revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos/beneficios de las diferentes alternativas para optimizar la atención sanitaria a los pacientes. Si lo aplicamos al control de las dislipemias, cabe asumir, como no podía ser de otra forma, que los objetivos terapéuticos en el colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) recomendados por la guía conjunta 2019 de la *European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)*<sup>2</sup> son alcanzables con las herramientas hipolipemiantes disponibles para realizar una prevención cardiovascular eficaz. Sin embargo, diferentes estudios nacionales<sup>3</sup> e internacionales<sup>4</sup> señalan de forma reiterada una inaceptable baja tasa de consecución de los objetivos terapéuticos en colesterol LDL, especialmente en los pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular, convirtiéndose en uno de los principales retos de la medicina cardiovascular.

En la práctica asistencial concerniente al control de la dislipemia y del riesgo cardiovascular, existen tres situaciones clínicas en las que es más difícil, o mejor dicho, requieren un mayor esfuerzo terapéutico, alcanzar

los objetivos en colesterol LDL: los pacientes con intolerancia a las estatinas, aquellos que parten con concentraciones muy elevadas de colesterol LDL, como es el caso del síndrome de hipercolesterolemia familiar, y los que requieren una reducción muy importante del colesterol LDL, como acontece en los pacientes de muy alto riesgo vascular.

Los pacientes con ECV establecida son considerados de muy alto riesgo cardiovascular, por lo que la guía europea 2019 para el control de las dislipemias<sup>2</sup> recomienda como objetivo terapéutico un colesterol LDL < 55 mg/dL con una reducción  $\geq 50\%$  con respecto al basal, apoyándose en los resultados de los estudios IMPROVE-IT<sup>5</sup>, FOURIER<sup>6</sup> y ODISEY<sup>7</sup>. Además, estas evidencias apuntan a cambiar la terminología de la utilización de estatinas de alta potencia por las terapias hipolipemiantes de alta intensidad<sup>8</sup> y, posteriormente, por el de tratamiento hipolipemiante optimizado, término acuñado por la *Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)*<sup>9</sup> para aquel que teóricamente produce una reducción de al menos un 50% del colesterol LDL con una adherencia del 80%. Sabemos que la principal barrera en este escenario clínico sigue siendo la falta de consecución de los objetivos terapéuticos en colesterol LDL, fruto del infratratamiento. Existen diferentes razones para explicar el tratamiento insuficiente, pero en última instancia, en pacientes de muy alto riesgo, no nos cansaremos de repetir que el médico debe planificar la estrategia terapéutica hipolipemiante en base a dos parámetros: el colesterol LDL objetivo según el riesgo cardiovascular del paciente y la reducción porcentual requerida para elegir la terapia farmacológica óptima que asegure la consecución del objetivo deseado. Se ha documentado que la planificación terapéutica previa mediante la utilización de las tablas de tratamiento hipocolesterolemiantes orientado a la obtención de objetivos terapéuticos<sup>10</sup>, o la utilización de herramientas informatizadas incorporadas a la historia clínica<sup>11</sup> o la aplicación de algoritmos terapéuticos<sup>12</sup> facilitan de forma significativa la tasa de consecución de los objetivos terapéuticos, especialmente en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular<sup>13</sup>.

Por otra parte, la indicación de cualquier estrategia terapéutica en prevención cardiovascular debe estar asentada en tres elementos: el beneficio obtenido, los efectos adversos y el esfuerzo económico, social y personal de la intervención<sup>14</sup>. En determinadas ocasiones ya sea por el precio, por los efectos secundarios o por el esfuerzo complementario no asumido por el sistema o por el individuo, como puede ser un

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

cambio de estilo de vida en el tratamiento de la obesidad<sup>15</sup>, un tratamiento eficaz tiene un éxito muy pobre por el esfuerzo terapéutico que requieren. En este sentido, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son fármacos hipolipemiantes muy potentes, eficaces, efectivos, con un excelente perfil de seguridad y muy bien aceptados por los pacientes, que por el momento solo podemos utilizar en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular con concentraciones inaceptables de colesterol LDL. La SEA ha propuesto recientemente unas indicaciones de prescripción de iPCSK9 valorando el número necesario de pacientes a tratar para evitar un episodio cardiovascular (NNT) y por tanto el riesgo absoluto del paciente, el descenso absoluto de colesterol LDL a alcanzar, el tipo de intervención que estamos planteando y la concentración basal de colesterol LDL previa a la intensificación terapéutica<sup>9</sup>. De acuerdo con el coste de otras intervenciones aceptadas en nuestro país, se estableció como coste-efectivo y, por tanto, susceptible de indicación todo NNT a 5 años < 25.

La realidad es que estas nuevas terapias hipolipemiantes están infrautilizadas<sup>4</sup>, y disponemos de estudios de simulación que demuestran que por ejemplo dentro de los 90 días posteriores a un síndrome coronario agudo, más de un tercio de los pacientes serían potencialmente elegibles para iPCSK9<sup>16</sup>, o que, incluso con el uso de estatinas de alta intensidad a la máxima dosis tolerada y ezetimiba, alrededor de la mitad de los pacientes con un infarto de miocardio serían elegibles para el tratamiento con iPCSK9 de acuerdo con las guías 2019 ESC/EAS<sup>17</sup>.

En nuestro país, la prescripción de iPCSK9 presenta limitaciones importantes desde el punto de vista administrativo y por la restricción de la prescripción. Así el proyecto efecto mariposa<sup>18</sup> demostró un perfil muy heterogéneo de uso en las distintas comunidades autónomas, siendo en general, el uso de iPCSK9 más extendido en los hospitales y áreas con unidades de lípidos acreditadas por la SEA y aquellas sin comisión específica de control de la prescripción. Además, el 78% de los encuestados asumió que se encontraba con dificultades moderadas o elevadas en la prescripción de iPCSK9 en sus centros hospitalarios. Este hecho es relevante al existir una relación inversa entre la dificultad y el número de prescripciones.

En el presente número de *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, Barrios et al<sup>19</sup> presentan un análisis del proceso de prescripción de iPCSK9 en los servicios de cardiología (estudio IKIGAI). De una muestra nacional representativa, cabe destacar la infrautilización de los iPCSK9, y de entre las principales causas los participantes refirieron que las solicitudes no eran acordes con el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) (52%), falta de detección de pacientes/falta de tiempo (47%) o situaciones en las que se preveía la denegación (36%) o sólo en los que se está muy seguro (27%). En base a estos resultados, los autores aportan unas oportunas propuestas de mejora entre las que cabe destacar la optimización del informe de alta hospitalaria y simplificar los formularios de solicitud/aprobación. Dado que la actualización del IPT de los iPCSK9 debe considerarse un avance importante en el uso racional de estos fármacos<sup>9</sup>, sería positivo una mayor difusión de las propias recomendaciones de la *Sociedad Española de Cardiología*<sup>20</sup> entre sus miembros para conseguir una mayor penetrancia.

## Bibliografía

1. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41:2313–30.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–88.
3. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. en nombre del grupo de investigadores EDICONDIS-ULISEA Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2013;25:155–63.
4. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying

therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1279–89.

5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–107.
8. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications Should the ‘‘high-intensity cholesterol-lowering therapy’’ strategy replace the ‘‘high-intensity statin therapy’’? *Atherosclerosis.* 2015;240:161–2.
9. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:128–39.
10. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemiantes orientadas a la obtención de los objetivos terapéuticos. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:271–7.
11. Zamora A, Fernández de Bobadilla F, Carrion C, Vázquez G, Paluzie G, Elosua R, et al., VALIDA Study Group. Network of Lipid Units of Catalonia (XULA) Pilot study to validate a computer-based clinical decision support system for dyslipidemia treatment (HTE-DLP). *Atherosclerosis.* 2013;231:401–4.
12. Pedro-Botet J, Climent E. Colesterol LDL en un paso. *Med Clin (Barc).* 2020;155:316–7.
13. Ribas N, Recasens L, Pérez S, Bazán V, Pedro-Botet J, Ruiz S, et al. Una nueva estrategia para alcanzar los niveles objetivos de colesterol LDL tras un síndrome coronario agudo. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:93–100.
14. Civeira F, Pedro-Botet J. Evaluación del coste-efectividad de la utilización de los inhibidores de PCSK9. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;68:369–71.
15. Dutton GR, Lewis CE, The Look AHEAD. trial: implications for lifestyle intervention in type 2 diabetes mellitus. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58:69–75.
16. Sarak B, Savu A, Kaul P, McAlister FA, Welsh RC, Yan AT, et al. Lipid testing, lipid-modifying therapy, and PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor eligibility in 27 979 patients with incident acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14:e006646.
17. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J.* 2020;41:3900–9.
18. Guijarro C, Civeira F, López-Miranda J, Masana L, Pedro-Botet J, Pintó X, et al. Situación en 2020 de los requerimientos para la utilización de inhibidores de PCSK9 en España: resultados de una encuesta nacional. *Clin Investig Arterioscler.* <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.07.002>.
19. Barrios V, Escobar C, Arrarte V, Bravo M, del Campo A, Hidalgo R, et al. Análisis del proceso de prescripción de inhibidores de PCSK9 en los servicios de cardiología de los hospitales españoles y propuesta de optimización. Estudio IKIGAI. *Clin Investig Arterioscler.* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.083>.
20. Cequier A, Arrarte V, Campuzano R, Castro A, Cordero A, Fernández Olmo MR, et al. Tratamiento hipolipemiente en los pacientes con enfermedad cardiovascular de riesgo muy elevado Documento de consenso SEC sobre las indicaciones de los iPCSK9 en la práctica clínica. *REC CardioClinics.* 2021;56:39–48.