

Polipectomía colonoscópica y prevención a largo plazo de muertes por cáncer colorrectal

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366:687-96.

Introducción: El *National Polyp Study* (NPS) mostró que la extracción colonoscópica de pólipos adenomatosos disminuyó la incidencia del cáncer colorrectal. Este estudio evalúa el efecto a largo plazo de la polipectomía colonoscópica sobre la mortalidad por cáncer colorrectal.

Métodos: Se incluyó a todos los pacientes del NPS que se sometieron entre los años 1980 y 1990 a una colonoscopia en la que se demostró algún pólipos, adenomatoso o no. Se utilizó el *National Death Index* para evaluar la mortalidad total y sus causas en los pacientes incluidos. La mortalidad por cáncer colorrectal observada entre los pacientes con pólipos adenomatosos extirpados se comparó con la incidencia esperada de mortalidad por cáncer colorrectal en la población general y estimada por el *Surveillance Epidemiology and End Results Program*, y con la mortalidad observada en los pacientes con pólipos no adenomatosos.

Resultados: Se les extirpó algún pólipos adenomatoso a 2.602 pacientes y fueron seguidos durante una mediana de 15,8 años; 1.246 fallecieron durante el período de seguimiento, 12 de ellos por cáncer colorrectal. En base a una estimación de 25,4 muertes esperadas por cáncer colorrectal en la población general, la tasa de mortalidad estandarizada fue de 0,47 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,26-0,80; $p = 0,008$) en los pacientes sometidos a una polipectomía colonoscópica, sugiriendo una reducción de la mortalidad del 53%. La mortalidad por cáncer colorrectal durante los primeros 10 años después de la polipectomía fue similar entre los pacientes con pólipos adenomatosos y

aquellos con pólipos no adenomatosos (riesgo relativo: 1,2; IC del 95%: 0,1-10,6; $p = 0,1$).

Conclusiones: La extirpación colonoscópica de pólipos adenomatosos disminuye la muerte por cáncer colorrectal.

Comentario

Los síntomas del cáncer colorrectal se desarrollan tarde en el curso de la enfermedad; sin embargo, sus lesiones precursoras pueden ser detectadas y extirpadas precozmente. Se podría disminuir la mortalidad por cáncer colorrectal de 2 maneras: 1) Detectando el cáncer de forma temprana en un estadio curable, y 2) Mediante la detección y la extirpación de pólipos colónicos, potencialmente pre-malignos. La detección de la enfermedad en un estadio precoz ha demostrado que reduce la mortalidad por cáncer de colon (*Lancet.* 1996;348:1472-7). Los resultados de este estudio sugieren que la extirpación de pólipos adenomatosos reduce el riesgo de muerte por cáncer colorrectal en los años posteriores.

La principal limitación de este estudio es la baja incidencia del cáncer colorrectal en los pacientes a quienes se les extirpó un pólipos adenomatoso. Se demostró que la polipectomía colonoscópica disminuye la mortalidad por cáncer colorrectal, lo que supone un requisito esencial para sustentar la recomendación preventiva de efectuar colonoscopia en la práctica clínica.

La colonoscopia permite estratificar a las personas según su riesgo de cáncer de colon. Un concepto atractivo sería ofrecer una colonoscopía a todas las personas a partir de los 60 años de edad, para establecer si hay un bajo riesgo de cáncer de colon (no adenomas detectados) o un riesgo elevado (adenomas, particularmente los de estadio avanzado). Se debería efectuar un seguimiento estricto del último grupo, pero no tanto del primero (*N Engl J Med.* 2012;366:759-60).

J. García Sánchez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Correo electrónico: georgetrunk@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.04.012>

Efecto de un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 sobre el colesterol LDL

Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366:1108-1118.

Antecedentes. La proproteína convertasa *subtilisin/kexin* (PCSK9) es una de las proteasas de serina que se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) acelerando su degradación, y causando aumentos de

los niveles séricos de colesterol LDL. En este artículo se presentan los resultados de 3 ensayos clínicos en fase 1 con REGN727/SAR236553 (REGN727), un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9.

Métodos. Se randomizaron 72 voluntarios sanos en 2 estudios para recibir una sola dosis creciente de REGN727, con administración intravenosa (40 sujetos), subcutánea (32 sujetos), o placebo. Posteriormente se efectuó un estudio randomizado, placebo-controlado en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que recibían atorvastatina (21 sujetos) y adultos con hipercolesterolemia no familiar tratados con atorvastatina (30 sujetos) (LDL colesterol basal >100 mg/dl [2,6 mmol/l]) o con dieta (10 sujetos) (LDL colesterol basal >130 mg/dl [3,4 mmol/l]). Se administraron dosis de REGN727 de 50, 100 o 150 mg vía

subcutánea en los días 1, 29 y 43. El criterio de valoración primario fue la aparición de efectos adversos. El criterio de valoración secundario fueron los efectos de REGN727 sobre el perfil lipídico.

Resultados. Entre los sujetos que recibieron REGN727, no hubo interrupciones por efectos adversos. REGN727 redujo significativamente los niveles de colesterol LDL en todos los estudios. En el estudio con dosis múltiples, REGN727 a dosis de 50, 100 y 150 mg en combinación con atorvastatina, redujo los niveles de colesterol LDL en 77,5 mg/dl (2,00 mmol/l); 61,3 mg/dl (1,59 mmol/l) y 53,8 mg/dl (1,39 mmol/l), con una diferencia con respecto al valor medio basal de -39,2; -53,7 y -61,0%, respectivamente, en comparación con placebo ($p < 0,001$ para todos los contrastes).

Conclusiones. El anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 REGN727 redujo significativamente los niveles de colesterol LDL, tanto en voluntarios sanos como en sujetos con hipercolesterolemia familiar y no familiar.

Comentario

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido con elevada prevalencia. La consecución de objetivos terapéuticos es difícil, sobre todo en los enfermos que han sufrido un evento vascular. Por lo tanto, necesitamos nuevas estrategias que mejoren el manejo de algunos pacientes con hipercolesterolemia. Además, la prevalencia de intolerancia a las estatinas no es despreciable.

En el artículo comentado se describen los resultados de un abordaje terapéutico completamente novedoso, la

utilización de un anticuerpo monoclonal, REGN727, dirigido contra una de las proteasas de serina, la PCSK9, que regula la expresión y actividad de los receptores de LDL.

Los 3 estudios presentados demuestran que REGN727 reduce los niveles séricos de colesterol LDL, tanto en voluntarios sanos, como en pacientes con hipercolesterolemia familiar y no familiar, especialmente en combinación con atorvastatina. No obstante, tan solo se trata de ensayos clínicos fase 1, y antes de la aplicación de este tratamiento en clínica se deben precisar numerosos aspectos. Se debe demostrar la eficacia y seguridad de este tratamiento en comparación con la de las estatinas más eficaces. Solo así podremos concretar la indicación de este tratamiento en pacientes que no cumplen objetivos de colesterol LDL con las estatinas. Es posible, que a largo plazo, el tratamiento con estos fármacos biológicos constituya una alternativa a las estatinas, de ahí la necesidad de revisar sus indicaciones, su balance riesgo-beneficio y su coste-efectividad. El elevado coste de producción e investigación de los anticuerpos monoclonales requiere una justificación muy clara para su utilización en clínica.

R. Bailén Almorox

*Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Correo electrónico: rebeca.bailen@gmail.com*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.05.002>