

“MÁS ALLÁ DE LAS ESTATINAS: NUEVAS TERAPIAS SUBCUTÁNEAS PARA EL CONTROL DEL C-LDL”

Autores:

Choqui Chaud, Tatiana - Medica residente del Servicio de Cardiología del Sanatorio del Salvador.

Curtino, Joaquin Mario - Medico residente del Servicio de Cardiología del Sanatorio del Salvador.

Fecha de envío: 25 de Septiembre del 2026.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Número total de palabras: 1021

RESUMEN

Introducción: La enfermedad aterosclerótica es una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular a nivel mundial. A pesar del uso de estatinas de alta intensidad y ezetimibe, muchos pacientes con cardiopatía isquémica persisten con niveles elevados de LDL, lo que incrementa el riesgo de nuevos eventos. Los inhibidores de PCSK9 representan una herramienta terapéutica eficaz para alcanzar objetivos lipídicos más estrictos en individuos de muy alto riesgo cardiovascular. **Objetivo:** Destacar la utilidad de los inhibidores de PCSK9 como estrategia terapéutica en logro de objetivos lipídicos y reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica y dislipemia refractaria. **Caso clínico:** se presenta caso clínico de un paciente masculino de 67 años, militar retirado, con antecedentes de cardiopatía isquémica multivaso (angioplastia con tres stents en 2022, uno ocluido posteriormente 2023), enfermedad carotídea bilateral (30% derecha, 50% izquierda), aneurisma de aorta abdominal de 30 mm, hiperplasia prostática benigna y ex tabaquismo. En seguimiento cardiovascular desde enero de 2025, se mantuvo clínicamente asintomático. Laboratorio inicial (enero 2025): colesterol total 187 mg/dL, HDL 39 mg/dL, LDL 120 mg/dL, TG 138 mg/dL, función renal y tiroidea normales. Pese a tratamiento con rosuvastatina 40 mg y ezetimibe 10 mg, los controles de julio de 2025 mostraron persistencia de dislipemia (LDL 134 mg/dL). Ante el elevado riesgo cardiovascular residual, se indicó evolocumab 140 mg cada 15 días, con inicio en octubre de 2025, reforzando medidas higiénico-dietéticas. **Resultados:** Durante el seguimiento, el

paciente mantuvo estabilidad clínica sin nuevos eventos, con adecuada adherencia al tratamiento. Los estudios evidenciaron persistencia de LDL elevado previo al inicio de PCSK9, justificando su incorporación para alcanzar el objetivo de LDL <55 mg/dL recomendado en prevención secundaria. **Conclusión:** Este caso ejemplifica la relevancia del uso de inhibidores de PCSK9 en pacientes con enfermedad coronaria establecida y dislipemia resistente al tratamiento combinado. La intensificación terapéutica más allá de las estatinas constituye una estrategia fundamental para reducir el riesgo residual y mejorar el pronóstico cardiovascular global.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 67 años de edad, militar retirado, con antecedentes de cardiopatía isquémica en 2022, con compromiso multivaso (lesión del tronco coronario izquierdo (TCI) distal del 50% con FFR negativo, oclusión de la arteria coronaria derecha (ACD) con circulación colateral y obstrucción septal, angioplastia transluminal coronaria (ATC) con colocación de tres stents (dos farmacológicos y uno convencional por oclusión del stent en la ACD en 2023), enfermedad arterial periférica con obstrucciones carotídeas del 30% a derecha y 50% a izquierda, aneurisma de aorta abdominal (AAA) de 30 mm diagnosticado en 2023, hiperplasia prostática benigna (HPB) y ex tabaquismo con abandono hace siete años. En tratamiento con aspirina 100 mg, clopidogrel 75 mg, rosuvastatina 40 mg y tamsulosina/dutasteride, manteniéndose activo físicamente con caminatas y gimnasio regular.

En su primera consulta cardiovascular del 24 de enero de 2025, paciente asintomático, con presión arterial de 130/80 mmHg y frecuencia cardíaca de 80 lpm. Se solicitaron estudios complementarios de laboratorio, electrocardiograma, ecocardiograma y eco Doppler de vasos del cuello. El laboratorio de enero de 2025 mostró:

- Hemoglobina de 13.7 g/dL, leucocitos $6.5 \times 10^9/L$, creatinina 0.7 mg/dL, glucemia 104 mg/dL, TSH 1.77 $\mu UI/mL$, colesterol total 187 mg/dL, HDL 39 mg/dL, LDL 120 mg/dL, triglicéridos 138 mg/dL, microalbuminuria 7.2 mg/L y ácido úrico 7.4 mg/dL.

Los resultados reflejaron dislipemia mixta con LDL elevado a pesar del uso de estatina de alta potencia y HDL bajo, perfil compatible con un riesgo cardiovascular residual elevado.

HALLAZGOS CLÍNICOS

El electrocardiograma mostró ritmo sinusal a 75 lpm, con intervalos y eje dentro de límites normales y sin alteraciones de la repolarización, interpretándose como trazado normal. El ecocardiograma Doppler color bidimensional efectuado el 31 de enero de 2025 reveló cavidades cardíacas y estructuras valvulares normales, fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada (60%), sin trastornos segmentarios de la contractilidad ni signos de hipertrofia ventricular. Se observó leve insuficiencia mitral y disfunción diastólica grados I, compatibles con una cardiopatía isquémica crónica compensada. El eco Doppler de vasos del cuello evidenció engrosamiento miointimal leve bilateral sin estenosis hemodinámicamente significativa, con flujos conservados, hallazgo concordante con una ateromatosis carotídea incipiente pero sin compromiso funcional.

En el control del 2 de febrero de 2025, el paciente se mantenía asintomático, con TA 120/80 mmHg y FC 70 lpm. Ante la estabilidad clínica y el tiempo cumplido de doble antiagregación, se decide suspender clopidogrel y se agregar ezetimibe 10 mg para potenciar el control lipídico.

En el control del 18 de julio de 2025, continuaba asintomático, bajo tratamiento con aspirina, rosuvastatina 40 mg, ezetimibe y tamsulosina/dutasteride, con TA 140/90 mmHg. Se solicitó un nuevo control metabólico, cuyos resultados, obtenidos en julio de 2025, mostraron:

- Hemoglobina 15 g/dL, creatinina 0.9 mg/dL, glucemia 105 mg/dL, TSH 1.02 μ UI/mL, colesterol total 200 mg/dL, HDL 44 mg/dL, LDL 134 mg/dL y triglicéridos 111 mg/dL.

Estos valores confirmaron la persistencia de un LDL elevado (aumento respecto al valor previo de 120 mg/dL) pese a la terapia combinada con estatina de alta intensidad y ezetimibe, configurando una dislipemia resistente al tratamiento convencional. Se recibe en este laboratorio valor de Lp(a) de 98 nmol/L lo cual demuestra el alto riesgo que presentaba el paciente.

ANÁLISIS CLÍNICO Y RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO

Dado el contexto de cardiopatía isquémica crónica multivaso, enfermedad aterosclerótica carotídea, aneurisma de aorta abdominal y persistencia de dislipemia severa, el paciente fue clasificado como de muy alto riesgo cardiovascular. En consecuencia, se planificó la incorporación de un inhibidor de PCSK9 (evolocumab) para lograr objetivos de LDL <55 mg/dL, en concordancia con las guías actuales de prevención secundaria.

El 22 de agosto de 2025 se iniciaron los trámites correspondientes, y el 31 de octubre de 2025 se concretó el inicio del tratamiento con evolocumab 140 mg subcutáneo cada 15 días, reforzando además las medidas higiénico-dietéticas y la educación sobre signos de alarma.

El laboratorio después de la 2da dosis (20/11/2025) mostró: CT 105 mg/dL, HDL 42 mg/dL, LDL 44 mg/dL y triglicéridos 107 mg/dL. Estos resultados evidencian una optimización del perfil lipídico, particularmente en el componente aterogénico, con una reducción absoluta de más de 90 mg/dL respecto a los valores previos al inicio del tratamiento con PCSK9.

CONCLUSIÓN

Los inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9), son una fiel muestra del desarrollo acelerado de nuevas terapias creadas a partir de los descubrimientos de la genética.

El presente caso report ejemplifica la relevancia del uso de inhibidores de PCSK9 en pacientes con enfermedad coronaria establecida y dislipemia resistente al tratamiento combinado. Tras su incorporación, el paciente mostró una respuesta bioquímica marcada y clínicamente relevante. Luego de la segunda dosis del fármaco —administrada durante los primeros días de noviembre y repetida 15 días después— se obtuvo un descenso significativo del colesterol LDL, alcanzando 44 mg/dL, objetivo terapéutico recomendado para pacientes de muy alto riesgo cardiovascular según guías actuales.

La intensificación terapéutica más allá de las estatinas constituye una estrategia fundamental para reducir el riesgo residual y mejorar el pronóstico cardiovascular global.

La encuesta EUROASPIRE V, recientemente presentada en Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, mostró que el 60% de los enfermos coronarios recibía un “esquema

hipolipemiente” de alta intensidad, sin embargo, solo el 32% logró la meta de C-LDL <70 mg/dl.

La evidencia disponible respalda que la combinación de estatinas con inhibidores de PCSK9 constituye una estrategia terapéutica altamente eficaz para la reducción del colesterol LDL. Las estatinas disminuyen la síntesis hepática de colesterol, lo que incrementa la expresión de receptores LDL y favorece la depuración plasmática. De manera complementaria, los inhibidores de PCSK9 evitan la degradación de estos receptores, aumentando su disponibilidad y potenciando el efecto hipolipemiente. La sinergia entre ambos tratamientos permite alcanzar reducciones más significativas del LDL-c que con monoterapia, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado o con respuesta subóptima a estatinas, consolidando esta combinación como una herramienta de gran utilidad clínica en el manejo integral de la hipercolesterolemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1_ Lozano, Rafael y otros. Mortalidad mundial y regional por 235 causas de muerte en 20 grupos de edad en 1990 y 2010: un análisis sistemático para el Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad 2010. The Lancet, Volumen 380, Número 9859, 2095 – 2128 .
- 2_ Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, et al. Colesterol total sérico y mortalidad a largo plazo por cardiopatía coronaria en diferentes culturas. Seguimiento a veinticinco años del estudio de los siete países. JAMA. 1995;274:131–6.
- 3_ Tomkin GH, Owens D. LDL como causa de aterosclerosis. Open Atheroscler Thromb J. 2012;5:13–21.
- 4_ Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J 2015; 36: 1163-70.
- 5_ Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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. Circulation 2014;129 (25 Suppl 2): S1-45.

- 6_ Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1263-82.
- 7_ Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/ EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
- 8_ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
- 9_ Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
- 10_ Gencer B, Auer R, Nanchen D, et al. Expected impact of applying new 2013 AHA/ACC cholesterol guidelines criteria on the recommended lipid target achievement after acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2015; 239: 118-24.
- 11_ Gencer B, Rodondi N, Auer R, et al. Reasons for discontinuation of recommended therapies according to the patients after acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 56-62.
- 12_ MS Brown , SE Dana , JL Goldstein. Regulación de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa en fibroblastos humanos por lipoproteínas. *Proc Natl Acad Sci USA.* , 70 (1973) , pp. 2162 - 2176
- 13_ M. Abifadel , M. Varret , JP Rabés , D. Allard , K. Ouguerram , M. Devillers , et al. Las mutaciones en PCSK9 causan hipercolesterolemia autosómica dominante. *Nat Genet.* , 34 (2003) , pp. 154 - 156
- 14_ J. Cohen , A. Pertsemlidis , IK Kotowski , R. Graham , CK García , HH Hobbs Colesterol LDL bajo en individuos de ascendencia africana como resultado de mutaciones sin sentido frecuentes en PCSK9. *Nat Genet.* , 37 (2005) , pp. 161 - 165
- 15_ Z. Zhao , Y. Tuakli-Wosornu , TA Lagace , et al. Caracterización molecular de mutaciones de pérdida de función en PCSK9 e identificación de un heterocigoto compuesto. *Am J Hum Genet.* , 79 (2006) , pp. 514 - 523
- 17_ MS Brown , JL Goldstein. Una vía mediada por receptores para la homeostasis del colesterol. *Ciencia* , 232 (1986) , págs . 34-47

18_ MS Brown , JL Goldstein. Un homenaje a Akira Endo, descubridor de una “penicilina” para el colesterol. Suplemento de Aterosclerosis , 5 (2004) , págs . 13-16

19_ MS Sabatine , RP Giugliano , AC Keech y col. Evolocumab y resultados clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular. N Inglés J Med. , 376 (2017) , págs. 1713 – 1722.

TABLAS Y FIGURAS

Evolución del LDL-C			
Fecha	Tratamiento hipolipemiente	LDL-C	Cambio respecto al basal 
24/01/2025	Rosuvastatina 40 mg	120 mg/dL	Basal
02/02/2025	Rosuvastatina 40 mg + se inicia ezetimibe 10 mg	—	—
18/07/2025	Rosuvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg	134 mg/dL	+14 mg/dL (+11,7%)
31/10/2025	Se inicia evolocumab 140 mg SC c/15 días	—	—
20/11/2025	Rosuvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg + evolocumab	44 mg/dL	–76 mg/dL (–63,3%) vs. basal

Tabla 1:

Se demuestra mediante esta tabla el descenso progresivo del c-LDL del paciente desde su inicio de atención en enero a noviembre del 2025 objetivando una reducción del 67,2% que equivale a 90 mg/dL de colesterol de los 134 mg/dL como valor máximo alcanzado luego de la incorporación de un iPCSK9 a su tratamiento.



Figura 1:

Presentación farmacéutica en caja y dispositivo autoinyector para administración subcutánea de Evolocumab 140 mg.