

“Inhibidores del PCSK9: que nos dice la evidencia”

Análisis crítico del estudio VESALIUS-CV y sus implicancias para la prevención cardiovascular.

Autores:

Robles Rivas, Janet del valle - Residente de 4to año del Sanatorio del Salvador

Curtino, Joaquin Mario - Residente de 3er año del Sanatorio del Salvador.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad a nivel mundial, responsable de aproximadamente 18 millones de muertes al año⁽¹⁾. Entre sus factores de riesgo modificables, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ocupa un lugar central por su papel causal en la aterosclerosis. La evidencia demuestra que su reducción disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares y que el beneficio depende tanto de la magnitud como de la duración de dicha reducción, especialmente en pacientes de mayor riesgo ⁽²⁾.

El tratamiento hipolipemiente ha evolucionado desde un enfoque basado principalmente en estatinas hacia estrategias combinadas. Si bien las estatinas continúan siendo la base del tratamiento, algunos pacientes de alto o muy alto riesgo no alcanzan los objetivos de cLDL, por lo que los inhibidores de PCSK9 constituyen una alternativa para lograr reducciones adicionales cercanas al 60%. Estos fármacos evitan la degradación del receptor de LDL en el hepatocito, favoreciendo su reciclaje y aumentando la depuración de LDL circulante.

Evolocumab fue el primer iPCSK9 en demostrar regresión de la placa coronaria mediante técnicas de imagen. En GLAGOV, su adición a estatinas redujo el volumen porcentual de ateroma y aumentó la proporción de pacientes con regresión de placa. Posteriormente, FOURIER demostró una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida.

HIPÓTESIS

Los iPCSK9 han demostrado reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, consolidándose como una herramienta relevante para intensificar el tratamiento hipolipemiante y reducir el riesgo cardiovascular residual ⁽³⁾. Sin embargo, la evidencia sobre la reducción de eventos provenía principalmente de pacientes con enfermedad aterosclerótica manifiesta y un riesgo cardiovascular muy elevado ⁽⁴⁾. Esto planteaba una cuestión aún no resuelta: si la reducción intensiva del cLDL mediante la inhibición de PCSK9 podía traducirse en un beneficio clínico antes de la aparición de un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular ⁽⁵⁾.

A partir de esta premisa se diseñó el estudio VESALIUS-CV para evaluar, en el ámbito de la prevención primaria, el efecto de añadir evolocumab al tratamiento hipolipemiante habitual sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El desenlace principal estuvo compuesto por muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico, mientras que un segundo desenlace incorporó además la revascularización arterial indicada por isquemia, definida como la revascularización de cualquier territorio vascular —coronario, cerebrovascular o periférico— ante la presencia de isquemia del órgano correspondiente. Asimismo, se evaluaron la seguridad del tratamiento y su impacto en la prevención del primer evento cardiovascular.

VESALIUS-CV fue un ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 774 centros de 33 países, incluyendo Argentina. Los participantes fueron asignados en una proporción 1:1 a recibir evolocumab 140 mg por vía subcutánea cada 2 semanas o placebo, además del tratamiento hipolipemiante habitual.

Se incluyeron pacientes hombres entre los 50 a 80 años en hombres y mujeres entre 55 a 80 años, con LDL-C ≥ 90 mg/dL, colesterol no-HDL ≥ 120 mg/dL o ApoB ≥ 80 mg/dL, bajo tratamiento hipolipemiante estable, con enfermedad aterosclerótica coronaria, cerebrovascular o periférica significativa, o diabetes de alto riesgo, definida por enfermedad

microvascular, uso crónico de insulina o una evolución mayor o igual a 10 años, junto con al menos un factor adicional de alto riesgo.

Se excluyeron aquellos con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, revascularización reciente o programada, insuficiencia renal avanzada, arritmias de alto riesgo no controladas, fibrilación auricular sin anticoagulación, hipertrigliceridemia grave, FEVI <30% o insuficiencia cardíaca NYHA III/IV.

Los dos criterios de valoración principales fueron el 3P-MACE, definido como muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico, y el 4P-MACE, que incorporó además la revascularización arterial indicada por isquemia. Esta última comprendió la revascularización de cualquier territorio vascular ya sea coronario, cerebrovascular o periférico, ante la presencia de isquemia del órgano correspondiente.

Los criterios de valoración secundarios relevantes incluyeron otros compuestos de eventos cardiovasculares, como la evaluación individual de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización arterial indicada por isquemia y mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, analizados siguiendo un orden jerárquico preespecificado.

RESULTADOS

Se aleatorizaron 12.257 pacientes, con una mediana de edad de 66 años y un 43% eran mujeres. Aproximadamente dos tercios presentaban aterosclerosis calificante y cerca del 60% tenía diabetes. La mediana de LDL-C basal fue de 122 mg/dL.

El 3P-MACE ocurrió en el 6,2% con evolocumab frente al 8,0% con placebo, con una reducción relativa del riesgo del 25% (HR 0,75; IC 95%: 0,65–0,86; $p < 0,001$). La reducción absoluta fue del 1,8%, equivalente a aproximadamente 2 eventos evitados por cada 100 pacientes tratados, con un NNT cercano a 56 durante el seguimiento. El 4P-MACE ocurrió en el 13,4% frente al 16,2%, con una reducción relativa del 19% (HR 0,81; IC 95%: 0,73–0,89; $p < 0,001$) y una reducción absoluta del 2,8%, es decir, aproximadamente 3 eventos evitados por cada 100 pacientes tratados.

Además, evolocumab logró una reducción marcada del cLDL, alcanzando aproximadamente 47 mg/dL frente a 109 mg/dL con placebo. El beneficio cardiovascular también se mantuvo

en los 6.002 pacientes con diabetes de alto riesgo, con una reducción del 29% en 3P-MACE (HR 0,71) y del 21% en 4P-MACE (HR 0,79). De manera similar, en pacientes con angioplastia coronaria previa sin antecedente de IAM, el 3P-MACE se redujo un 30% (HR 0,70).

Por último, se observó una menor mortalidad por todas las causas con evolocumab (7,9% vs. 9,7%; HR 0,80; IC 95%: 0,70–0,91), lo que representa una reducción relativa del 20%. Sin embargo, este hallazgo debe interpretarse como un resultado secundario, dado que la mortalidad no constituyó el objetivo primario del ensayo.

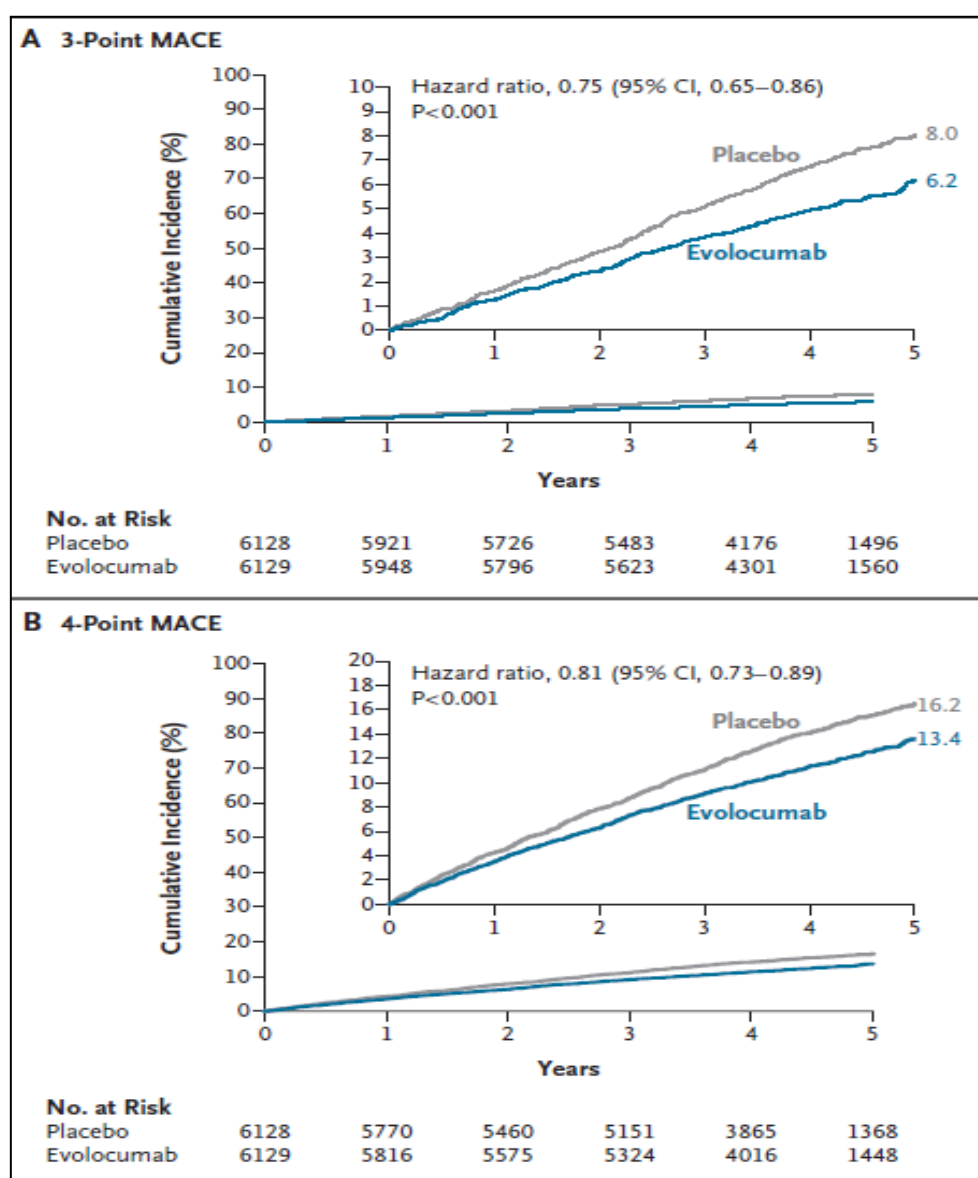


Figura 1. Criterios de valoración principales de eficacia a lo largo del tiempo: Se muestra la incidencia acumulada de los dos end points principales: el compuesto de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico

(eventos cardiovasculares adversos mayores de 3 componentes [MACE-3]) (Panel A) y el compuesto de MACE-3 o revascularización arterial impulsada por isquemia (MACE-4) (Panel B).

Se presentan las estimaciones de Kaplan-Meier a 5 años y los hazard ratios (HR) con sus intervalos de confianza del 95%, junto con los valores de P para superioridad. En ambos paneles, el recuadro interior muestra los mismos datos utilizando una escala ampliada del eje Y.

CONCLUSIÓN

VESALIUS-CV demostró que añadir evolocumab al tratamiento hipolipemiente habitual reduce los eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo con aterosclerosis o diabetes, sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Estos resultados amplían la evidencia sobre los iPCSK9 hacia la prevención de un primer evento cardiovascular. Sin embargo, la magnitud del beneficio absoluto fue moderada, por lo que su aplicación debe considerar el riesgo cardiovascular basal, el beneficio esperado, la adherencia y el costo del tratamiento.

Más allá de reafirmar la eficacia de evolocumab, como ya había sido establecido por FOURIER, VESALIUS-CV aporta evidencia a favor de una reducción intensiva del cLDL capaz de prevenir eventos cardiovasculares mayores incluso antes de la aparición de un IAM o un ACV. Estos resultados sugieren un posible cambio en el enfoque de la prevención cardiovascular, al considerar intervenciones intensivas incluso antes de la aparición de un primer evento.”

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las principales fortalezas del estudio se encuentran su diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el elevado número de participantes y la mediana de seguimiento de 4,6 años. La adjudicación centralizada y ciega de los eventos cardiovasculares contribuyó a reducir el riesgo de sesgo en la evaluación de los desenlaces. Además, la inclusión de pacientes con aterosclerosis o diabetes de alto riesgo, sin antecedentes de eventos cardiovasculares mayores, permitió evaluar la eficacia de la inhibición de PCSK9 en una población poco estudiada previamente.

Sin embargo, la población estuvo constituida predominantemente por pacientes de raza blanca, lo que puede limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones. Asimismo, aunque la mayoría recibía tratamiento hipolipemiante de alta intensidad, existió heterogeneidad en el tratamiento de base. La duración del seguimiento, si bien prolongada, puede ser insuficiente para establecer con certeza los efectos a muy largo plazo, particularmente sobre la mortalidad.

Por otra parte, los resultados sobre mortalidad deben interpretarse con cautela, ya que la muerte por enfermedad coronaria no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el análisis preespecificado. Por este motivo, los resultados posteriores sobre mortalidad deben considerarse exploratorios y no permiten afirmar de manera definitiva que el evolocumab reduzca la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol. 2023;91(Supl 3).
2. Sociedad Española de Cardiología. Actualización 2025 de las guías ESC sobre el manejo de las dislipemias. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2025.
3. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. Rev Esp Cardiol Supl. 2017;17(A):10-15.
4. 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):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
5. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, et al. Evolocumab in patients without a previous myocardial infarction or stroke. N Engl J Med. 2026;394:117-127. doi:10.1056/NEJMoa2514428.