

Inhibidores orales de PCSK9: entre la promesa y la evidencia pendiente

Oral PCSK9 Inhibitors: Between Promise and Pending Evidence

FERNANDO VICHI¹, 

La reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) sigue siendo un pilar central tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), sostenido por décadas de evidencia genética y clínica que confirman su rol causal. (1) Sin embargo, una proporción considerable de pacientes de alto riesgo no logra alcanzar las metas recomendadas pese al uso de estatinas a la máxima dosis tolerada.

Los inhibidores de PCSK9 por vía subcutánea (anticuerpos monoclonales) representaron un avance sustancial en este escenario, con reducciones sostenidas del C-LDL y beneficio clínico demostrado sobre eventos cardiovasculares. (2) Pese a ello, su vía de administración parenteral y su elevado costo siguen limitando una adopción más amplia.

El trabajo de Masson y colaboradores (3) actualiza, mediante una revisión sistemática y metaanálisis, la evidencia disponible sobre cinco inhibidores orales de PCSK9. Los autores documentan reducciones del C-LDL cercanas al 58 % frente a placebo, con magnitudes comparables a las de los agentes inyectables, y sin diferencias significativas en eventos adversos.

Este metaanálisis ya incorpora datos de fase 3 con enlicitide, un salto respecto de la evidencia mayormente descriptiva disponible hasta hace poco. Resulta especialmente relevante que uno de los estudios incluidos haya mostrado superioridad de un inhibidor oral frente a ezetimibe y ácido bempedoico, alternativas orales de amplio uso actual. (4)

Dicho esto, algunos aspectos invitan a moderar el entusiasmo. El número de estudios sigue siendo reducido, el seguimiento en la mayoría no supera las 12 semanas, y la lipoproteína(a) mostró una heterogeneidad estadística marcada ($I^2 = 99,2\%$), lo que relativiza

esa estimación puntual. A esto se suma que uno de los cinco fármacos ya fue discontinuado por razones estratégicas, recordatorio de lo temprano que sigue siendo este desarrollo. Tampoco debería asumirse que la vía oral resolverá por sí sola el problema del acceso: de hecho, mientras se preparaba esta editorial la FDA aprobó enlicitide (Lipfendra) como primer inhibidor oral comercializado, sobre la base de la reducción del C-LDL demostrada en el programa CORALreef, a USD 315 mensuales de lista, apenas la mitad de los agentes inyectables pero lejos de ser un costo trivial. La droga aún no está aprobada en Argentina ni en el resto de Latinoamérica, aunque vale destacar que varios centros argentinos participaron activamente del programa CORALreef.

Ante todo, ningún inhibidor oral de PCSK9 cuenta todavía con datos de desenlaces cardiovasculares duros. El estudio CORALreef Outcomes, en curso, será determinante para establecer si estas reducciones lipídicas se traducen en beneficio clínico concreto. (5)

En definitiva, el trabajo de Masson y cols. aporta una síntesis oportuna y metodológicamente sólida de una clase terapéutica en rápida evolución. Los inhibidores orales de PCSK9 son una de las estrategias más prometedoras para optimizar el tratamiento hipolipemiante intensivo, pero su incorporación definitiva a los algoritmos deberá esperar estudios de mayor escala, seguimiento prolongado y, fundamentalmente, resultados sobre eventos cardiovasculares duros.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:445-446 <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i5.21046>

Dirección para correspondencia: Fernando Vichi, Clínica San Nicolás, Chilecito, La Rioja, Argentina. Correo electrónico: fernandovichi.vf@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Médico especialista en Cardiología (UCC), Ultrasonido Cardiovascular (UCC) y Cardiomatometabolismo (UCA). Clínica San Nicolás, Chilecito, La Rioja, Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
2. 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;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>

3. Masson W, Lobo M, Giunta G, Barbagelata L, Nogueira JP. Evidencia actual sobre la eficacia hipolipemiente y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:302-313. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21026>
4. Catapano AL, Mikhailova E, Navar AM, Banka P, Corral P, Saxena M, et al. Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide Versus Oral Nonstatin Therapies: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2026;S0735-109705832-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.036>
5. CORALreef Outcomes (Enlicitide Decanoate, MK-0616) Cardiovascular Outcomes Study (MK-0616-015) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008756> (NCT06008756).

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Agradecemos al autor de la carta por sus comentarios y por la valoración de nuestro trabajo. Coincidimos en que, en la actualidad, el cumplimiento de los objetivos lipídicos continúa siendo subóptimo, debido a diferentes factores relacionados con el paciente (adherencia), el médico (inercia terapéutica) y el sistema de salud (acceso a los tratamientos). En este contexto, consideramos que los inhibidores orales de PCSK9 podrían representar una estrategia terapéutica muy prometedora, particularmente por la magnitud de la reducción del C-LDL alcanzada y por la posibilidad de disponer de una alternativa oral a los anticuerpos monoclonales y a inclisiran.

Asimismo, compartimos la necesidad de interpretar estos resultados con cautela. Como señalamos en nuestro estudio, la evidencia disponible continúa siendo relativamente reciente, con un seguimiento limitado en buena parte de los estudios y sin datos de desenlaces cardiovasculares clínicos para esta nueva clase terapéutica. No obstante, cabe señalar que la ausencia de resultados sobre desenlaces cardiovasculares también se aplica actualmente al inclisiran, que, pese a ello, ya constituye una herramienta terapéutica

adicional en la práctica clínica. Los resultados de los estudios de desenlaces cardiovasculares en curso serán fundamentales para establecer el beneficio clínico de ambas estrategias.

Por otro lado, al momento de redactar nuestro manuscrito no contábamos con información sobre el precio de estos fármacos y, menos aún, sobre cuál podría ser su costo en nuestro país al momento de su eventual comercialización. En este sentido, la posibilidad de que una formulación oral pueda contribuir a reducir los costos y, fundamentalmente, favorecer una mayor competencia en el mercado debe considerarse, por el momento, una hipótesis, tal como fue planteada en nuestro trabajo en términos potenciales. Incluso si se dispusiera del precio de estos fármacos en su país de origen, cualquier extrapolación a otros mercados seguiría siendo imprecisa, considerando que los precios y las condiciones de acceso pueden variar sustancialmente entre países.

Agradecemos nuevamente al autor por enriquecer la discusión sobre el potencial y las actuales limitaciones de esta estrategia terapéutica.

Walter Masson[®]

Hospital Italiano de Buenos Aires

El impacto del monto isquémico en la práctica médica actual

The Impact of Ischemic Volume on Current Medical Practice

PAULA ELIZABETH BARBOZA¹, CLAUDIA MARIANA CORTÉS²

Históricamente, la evaluación de la isquemia miocárdica ha sido un parámetro útil en la práctica del cardiólogo clínico para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones. Para esta evaluación, desde la Cardiología Nuclear, Hachamovitch y colaboradores, en su estudio observacional de gran envergadura, definieron que un monto de isquemia (MI) superior al 10% de la masa ventricular, en ausencia de necrosis miocárdica extensa, identificaba a los pacientes que se beneficiaban de la estrategia invasiva y la revascularización temprana comparado con el tratamiento médico en términos de sobrevida. (1)

A lo largo de los años, tanto el tratamiento médico como las técnicas de revascularización han mejorado significativamente. Esto motivó a la realización de estudios aleatorizados para identificar qué subgrupos se beneficiaban de la estrategia invasiva inicial (2-4). Entre ellos, se diseñó el ISCHEMIA trial, el cual demostró que, en pacientes con isquemia moderada a severa, tanto el tratamiento médico inicial como el invasivo logran reducir eventos cardiovasculares mayores y mortalidad sin diferencias significativas. (5) No obstante, es importante tener en cuenta que este trabajo tomó como criterio de evaluación inicial la realización de un estudio anatómico coronario (vía angiotomografía) para descartar enfermedad severa del tronco coronario izquierdo o enfermedad coronaria no obstructiva, excluyéndolos del estudio.

A la vista de las referencias bibliográficas expuestas hasta acá, se observa que en el trabajo titulado “Evaluación del manejo clínico y seguimiento de pacientes con isquemia miocárdica grave detectada mediante SPECT gatillado” (6) se actualizan estos temas de manera interesante, en el ámbito de un hospital público de nuestro país. Lo primordialmente relevante es la selección de pacientes con un MI mayor o igual al 10%

en un estudio de perfusión miocárdica. Evaluando en este grupo la conducta terapéutica (invasiva versus conservadora) adoptada por los médicos tratantes ante el hallazgo de estos resultados de isquemia miocárdica grave.

Es muy valioso el aporte que nos brinda este estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de Herrero y colaboradores, dado que nos muestra como la conducta de los médicos tratantes para la indicación de un estudio invasivo inicial fue significativamente mayor en la cohorte de pacientes con un MI mayor o igual al 16%. Siendo además este subgrupo de pacientes los que presentaron mayor porcentaje de revascularización. Esto podría ser el inicio de plantearnos una actualización en el valor del MI para dirigir la conducta terapéutica.

Este estudio presentó limitaciones, como el considerable número de pérdidas en el seguimiento y la corta mediana de tiempo de evaluación longitudinal (18 meses). Sin embargo, demostró una mayor cantidad de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes revascularizados, registrándose una importante cantidad dentro del primer mes post-procedimiento. Por este hallazgo, podría resultar interesante el seguimiento a mayor plazo para evaluar cómo se comporta la rama de tratamiento médico, teniendo en cuenta que a mayor tiempo del mismo la adherencia puede disminuir.

En conclusión, es un valioso estudio observacional con aporte de evidencia sobre la toma de decisiones en la práctica médica real.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web)

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:447-448. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i5>.

Dirección para correspondencia: Paula E Barboza, Avenida Belgrano 1746, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico: pebarboz@ffavaloro.org



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Staff del Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

² Jefa del Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization versus medical therapy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq500>.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease (COURAGE Trial). *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
3. BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease (BARI 2D Trial). *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
4. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction (STICH Trial). *N Engl J Med* 2016;374:1511-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>
5. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
6. Herrero JA, Brodsky LD, Casuscelli JF, Maciel NR, Rojas Valera RB, Gagliardi J, y cols. Evaluación del manejo clínico y seguimiento

de pacientes con isquemia miocárdica grave detectada mediante SPECT gatillado. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:273-9. <https://doi.org/rac.es.v94.i4.21025>

RESPUESTA DE LOS AUTORES

En primer término, agradecemos a la Dra. Barboza y la Dra. Cortes, por haber dedicado su tiempo a leer y analizar profundamente nuestro artículo, esto va a favorecer que aquellos que lean esta carta al lector se estimulen a leer el artículo original.

Estamos de acuerdo con las limitaciones que las Dras. mencionan en su carta.

Creemos que puede ser un punto de partida para convocar a realizar un estudio multicéntrico y mayor seguimiento para tener una validación externa de nuestros resultados, consideramos que nuestra publicación puede ser útil como hipótesis para avanzar en la comprensión de la fisiopatología y la toma de decisiones en la cardiopatía isquémica crónica.

Saludos Atte.
Los autores

Una brecha que interpela directamente a la cardiología

A Gap That Directly Challenges Cardiology

ANALÍA. L. GUAZZONE¹ 

El trabajo de Forte y colaboradores sobre la brecha terapéutica en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiorrenal merece una lectura detenida, no solo por sus resultados sino por lo que exige de nuestra práctica diaria. (1)

El hallazgo central es una omisión, que supera el 90 %, en combinaciones de clase IIa como gliflozinas (iSGLT2) + agonistas GLP1 (arGLP-1), o finerenona + iSGLT2, frente a brechas menores al 10% para inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA), algo que no debería sorprendernos, pero sí

incomodarnos. Coincide con lo descripto por Nelson y colaboradores en Estados Unidos, donde apenas el 2,7% de los pacientes elegibles recibía el esquema completo recomendado (2), y confirma que el problema no es la evidencia disponible, sino su traducción en la práctica diaria.

Lo que aporta este estudio de interesante es no reportar tasas de uso terapia por terapia, sino que construye un índice ponderado que jerarquiza las intervenciones según su peso clínico. Esto permite ver que la brecha no es pareja: se concentra en las

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:448-450. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i5.21050>

Dirección para correspondencia: Analía. L. Guazzone, Correo electrónico: analiaguazzone@hotmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Jefa del Servicio de Cardiología del Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

terapias cardiorrenales de incorporación más reciente como iSGLT2, arGLP-1, y finerenona. Mientras que las herramientas “clásicas” (estatinas, antiagregación, iSRAA) mantienen una penetración aceptable. Esta distinción es clínicamente relevante porque sugiere que el freno no es la resistencia genérica a prescribir, sino algo más específico: inercia frente a lo nuevo, incertidumbre sobre a quién le corresponde iniciar el fármaco, o desconocimiento de los criterios actualizados.

Aquí es donde el artículo interpela particularmente a los cardiólogos. Dixon y colaboradores ya habían documentado que la prescripción de iSGLT2 y arGLP-1 varía significativamente según la especialidad interviniente, con menor utilización precisamente en las consultas de cardiología (3). Si el cardiólogo es, en muchos sistemas de salud, el primer o único contacto especializado del paciente con enfermedad cardiorrenal, delegar el inicio de estas terapias a otras especialidades perpetúa la brecha antes que reducirla.

Dos hallazgos secundarios del estudio merecen atención especial en la consulta: la mayor brecha en mujeres y en pacientes de mayor edad. Ambos patrones fueron descriptos previamente, el primero por Regensteiner y colaboradores en su declaración científica de la *American Heart Association*, (4) el segundo en el análisis de McCoy y colaboradores sobre beneficiarios de *Medicare Advantage*, (5) y su repetición en una cohorte argentina sugiere que no son artefactos locales sino sesgos sistemáticos del proceso de prescripción, posiblemente vinculados a percepciones erróneas de riesgo o tolerabilidad más que a contraindicaciones reales.

Como limitación, coincido con los propios autores en que el diseño observacional impide establecer causalidad, y que variables no relevadas: cobertura, costos, y adherencia, probablemente expliquen parte de la brecha. Pero esto no resta valor al mensaje práctico: contar con un índice reproducible para auditar la propia práctica, e incorporar sistemáticamente la revisión de elegibilidad para arGLP-1 y finerenona en cada consulta de un paciente cardiorrenal, parece un paso concreto y de bajo costo para achicar esta distancia entre la guía y la prescripción real.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

La autora declara que no tiene conflicto de intereses

(Véase formulario de conflicto de intereses de la autora en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Forte EH, Adkiman C, Araya C, Castaño YMN, Conforti MJ, De'Marzian G, y cols. Brecha terapéutica en pacientes de muy alto riesgo con enfermedad cardiorrenal: análisis de la implementación de terapias basadas en la evidencia. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:314-22. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21027>

2. Nelson AJ, Ardissino M, Haynes K, Shambhu S, Eapen ZJ, McGuire DK, et al. Gaps in Evidence-Based Therapy Use in Insured Patients in the United States With Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e016835. doi:10.1161/JAHA.120.016835

3. Dixon DL, Salgado TM, Robinson A, Carbone S, Wagner TD, Hyder H, et al. Prescribing patterns of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes at cardiology, endocrinology, and primary care visits. *Mayo Clin Proc*. 2025;100(4):647-656. doi:10.1016/j.mayocp.2024.08.026

4. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, et al. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(25):2424-2447. doi:10.1161/CIR.0000000000000343

5. McCoy RG, Van Houten HK, Deng Y, Mandic PK, Ross JS, Montori VM, et al. Comparison of Diabetes Medications Used by Adults With Commercial Insurance vs Medicare Advantage, 2016 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2035792. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35792

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Sr. Editor:

Agradecemos a la Dra. Analía L. Guazzone su lectura de nuestro trabajo y sus comentarios sobre las implicancias para la práctica cardiológica. Compartimos la necesidad de asumir un papel activo en la implementación de terapias con beneficio cardiorrenal y de evitar que la fragmentación entre especialidades demore decisiones terapéuticas pertinentes.

El índice de brecha terapéutica proporcional busca integrar las oportunidades de tratamiento según la elegibilidad de cada paciente. (1) Su potencial para orientar auditorías clínicas merece un análisis más profundo; su utilización como indicador de calidad asistencial requiere evaluar su validez externa y su sensibilidad al cambio. Asimismo, la ponderación de sus componentes no debe interpretarse como una estimación directa del beneficio clínico perdido.

Coincidimos con la autora en que las barreras de acceso merecen especial atención. La falta de información detallada sobre contraindicaciones, tolerabilidad, adherencia, cobertura y costos impide atribuir la ausencia de tratamiento exclusivamente a inercia terapéutica. (1) Por ello, la brecha identificada debe entenderse como una oportunidad potencial de mejora, que requiere revisar las circunstancias clínicas y las posibilidades de acceso de cada paciente.

Respecto de las diferencias por edad y sexo, corresponde precisar que las asociaciones con mayor edad y sexo femenino observadas en el modelo lineal perdieron significación estadística en la regresión beta. (1) Estos resultados son exploratorios y justifican nuevas investigaciones, pero no permiten afirmar que existan sesgos sistemáticos de prescripción en nuestra cohorte.

Como propone la Dra. Guazzone, una revisión estructurada de la elegibilidad durante la consulta consti-

tuye una estrategia razonable. Sugerimos acompañarla con el registro de los motivos de no prescripción y con acuerdos entre cardiología, diabetología y nefrología que definan responsabilidades para el inicio y seguimiento del tratamiento. Esta propuesta es concordante con las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Cardiología para implementar unidades cardiorrenales, publicadas en esta revista, que promueven equipos multidisciplinarios con participación de diabetología, protocolos compartidos y seguimiento estructurado con indicadores de calidad. (2) En particular, las combinaciones terapéuticas deben valorarse según la indicación individual y la clase de recomendación correspondiente. Evaluar posteriormente la prescripción efectiva y la continuidad del tratamiento permitiría determinar si estas acciones reducen la brecha observada. El aporte

de la carta es, precisamente, invitar a transformar estos resultados en intervenciones concretas cuya efectividad pueda medirse.

Ezequiel H. Forte
Por los autores

BIBLIOGRAFÍA

1. Forte EH, Adjiman C, Araya C, Castaño YM, Conforti MJ, De'Marziani G, y cols. Brecha terapéutica en pacientes de muy alto riesgo con enfermedad cardiorrenal: análisis de la implementación de terapias basadas en la evidencia. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:314-22. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21027>
2. Thierer J, Scatularo E, Renedo MF, Caruso N, Castellaro C, Lavenia G, y cols. Recomendaciones para la implementación de unidades cardiorrenales en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2025;93(Supl 7):1-39. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.s7>