

## ARTÍCULO COMENTADO MES DE ABRIL DE 2026

### GRUPO DE LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA SEEN

**Artículo comentado:** *Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes. Results From the VESALIUS-CV Trial.*

**Autores del trabajo:** Marston N.A; Bohula E.A; Bhatia A.K; DeFerrari G.M; Leiter L.A; Nicolau J.C; Park JG; Murphy S.A; Walsh E; Liu L; Verma S; Sattar N; Nicholls S.J; Lopez-Sendon J; Gouni-Berthold I; Tokgozoglul L; Blankstein R; Cyrille M; , MD; da Silva Lima G.P; Giugliano R.P; Sabatine M.S.

**Citación (Revista):** JAMA. 2026 Mar 28:e263277

**DOI:** [doi: 10.1001/jama.2026.3277](https://doi.org/10.1001/jama.2026.3277)

**Autor del comentario:** Ana María González Lleó

**Fecha:** Abril/2026

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la reducción intensiva del colesterol LDL (c-LDL) mediante inhibidores de la PCSK9 (i-PCSK9), añadidos al tratamiento hipolipemiante de base —habitualmente estatinas—, disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) mayores. Sin embargo, hasta la fecha, la evidencia más sólida en términos de reducción de eventos procedía fundamentalmente de estudios realizados en pacientes en prevención secundaria (estudios FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES).

El ensayo VESALIUS-CV, publicado en Noviembre de 2025, ha supuesto un cambio de paradigma al demostrar que la intensificación del tratamiento hipolipemiante con Evolocumab reduce un 25% el riesgo de un primer ECV mayor en pacientes sin antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) ni ictus, pero con elevado riesgo cardiovascular (RCV).

El presente trabajo es un análisis preespecificado del estudio VESALIUS-CV, centrado en pacientes con diabetes mellitus (DM) sin aterosclerosis significativa conocida. El objetivo fue determinar si la intensificación adicional del descenso del c-LDL mediante Evolocumab, es capaz de reducir la incidencia de un primer ECV mayor en esta población de alto riesgo en prevención primaria.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO.

De los 12.257 participantes incluidos en el ensayo VESALIUS-CV, el presente análisis preespecificado sólo evaluó el subgrupo de pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- **DM de alto riesgo:** uso de insulina diaria, duración  $\geq 10$  años o enfermedad microvascular.
- **Sin aterosclerosis significativa conocida**, definida como ausencia de:

*Información elaborada por Ana M. González Lleó, Unidad de Medicina Vasculardel Metabolismo (UVASMET), Hospital Universitari Salut Sant Joan, Reus*

- Revascularización arterial previa
- Estenosis arterial  $\geq 50\%$
- Score de calcio coronario (CAC)  $\geq 100$  unidades Agatston

Los participantes fueron aleatorizados a recibir Evolocumab 140 mg cada 2 semanas (n=1.849) o placebo (n=1.806) y los objetivos clínicos evaluados fueron:

- **MACE de 3 puntos (3P-MACE):** compuesto por muerte por enfermedad coronaria, IAM e ictus isquémico.
- **MACE de 4 puntos (4P-MACE):** compuesto por muerte por enfermedad coronaria, IAM, ictus isquémico o revascularización arterial motivada por isquemia.

Las determinaciones lipídicas durante el seguimiento no se realizaron de forma sistemática en la totalidad de la cohorte, sino únicamente en un subestudio lipídico preespecificado.

## RESULTADOS.

La muestra final estuvo constituida por **3.655 pacientes** con DM y c-LDL  $\geq 90$  mg/dL, lo que representa aproximadamente el 30% de la población total del ensayo VESALIUS-CV.

La edad mediana fue de 65 años, con un 57% de mujeres y un índice de masa corporal medio de 31,4 kg/m<sup>2</sup>. El c-LDL basal fue de 132 mg/dL, y prácticamente la totalidad de los participantes presentaba DM. El seguimiento mediano fue de 4,8 años.

En relación con el tratamiento hipolipemiante de base, el 84% de los pacientes recibía estatinas, el 64% en régimen de alta intensidad, y el 14% estaba en tratamiento concomitante con ezetimiba.

A las 48 semanas, Evolocumab se asoció a una **reducción del c-LDL del 51,1%**, alcanzando concentraciones medias de 52 mg/dL frente a 111 mg/dL en el grupo placebo. Asimismo, se observó una reducción del 43,4% del colesterol no-HDL y del 40,3% de apolipoproteína B.

En cuanto a los ECV, **Evolocumab redujo de forma significativa la incidencia de eventos mayores:**

- **3P-MACE: HR 0,69** (IC 95%: 0,52–0,91) P=0,009
- **4P-MACE: HR 0,69** (IC 95%: 0,55–0,86) P=0,001

El análisis landmark mostró que el beneficio se hacía más evidente tras el primer año de tratamiento, con reducciones del 41% (HR 0,59 [95% CI,0,43-0,81]) en 3P-MACE y del 39% (HR 0,61 [95%CI,0,48-0,79]) en 4P-MACE en el periodo posterior.

Los resultados fueron consistentes en los distintos componentes individuales del objetivo compuesto, incluyendo:

- **Muerte cardiovascular: HR 0,68** (IC 95%: 0,46–0,99)
- **Mortalidad por todas las causas: HR 0,76** (IC 95%: 0,61–0,95)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos graves ni en efectos secundarios relevantes entre los grupos de tratamiento.

#### **LIMITACIONES.**

La principal limitación del estudio es la **falta de evaluación sistemática mediante técnicas de imagen que permitiera confirmar objetivamente la ausencia de aterosclerosis subclínica al inicio** del estudio. En este sentido, la definición de “*ausencia de aterosclerosis significativa conocida*” no excluye la posible presencia de enfermedad en fases iniciales o no diagnosticada.

Asimismo, la extrapolación de los resultados puede verse limitada por las características de la población incluida, compuesta mayoritariamente por pacientes con **DM de alto RCV y predominio de raza blanca**, lo que podría restringir su aplicabilidad a otros perfiles clínicos o poblaciones con diferente distribución étnica.

#### **CONCLUSIONES PRINCIPALES.**

Este estudio demuestra que la **intensificación de la reducción del c-LDL con Evolocumab en pacientes con DM de alto riesgo en prevención primaria, sin eventos isquémicos previos ni aterosclerosis significativa conocida, se asocia a una disminución relevante del riesgo de primer ECV mayor.**

Estos resultados apoyan el beneficio de estrategias hipolipemiantes intensivas en fases más precoces del continuum aterosclerótico, ampliando su potencial uso más allá de la prevención secundaria y del perfil clásico de muy alto riesgo.

#### **OPINIÓN PERSONAL:**

Este estudio muestra por primera vez la reducción de ECV con un i-PCSK9 en individuos con DM de alto RCV sin aterosclerosis clínicamente conocida, lo que sugiere que podría ser necesario reevaluar los objetivos actuales de c-LDL en este tipo de pacientes.

No obstante, los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la población incluida corresponde a un perfil RCV alto-muy alto dentro de la prevención primaria, en el que es muy probable la presencia de aterosclerosis subclínica no documentada.

#### APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN DERIVADAS DEL ESTUDIO:

Este análisis aporta la primera evidencia de **beneficio clínico con i-PCSK9 en pacientes sin aterosclerosis clínicamente establecida**, lo que amplía el potencial de estas terapias hacia fases más precoces de la ECV.

En conjunto, los hallazgos respaldan la necesidad de **reevaluar los objetivos de c-LDL en pacientes con DM de alto riesgo en prevención primaria** y apoyan la intensificación precoz de su tratamiento hipolipemiante. Asimismo, abren nuevas líneas de investigación orientadas a redefinir umbrales terapéuticos y estrategias de intervención en fases subclínicas de la enfermedad aterosclerótica.

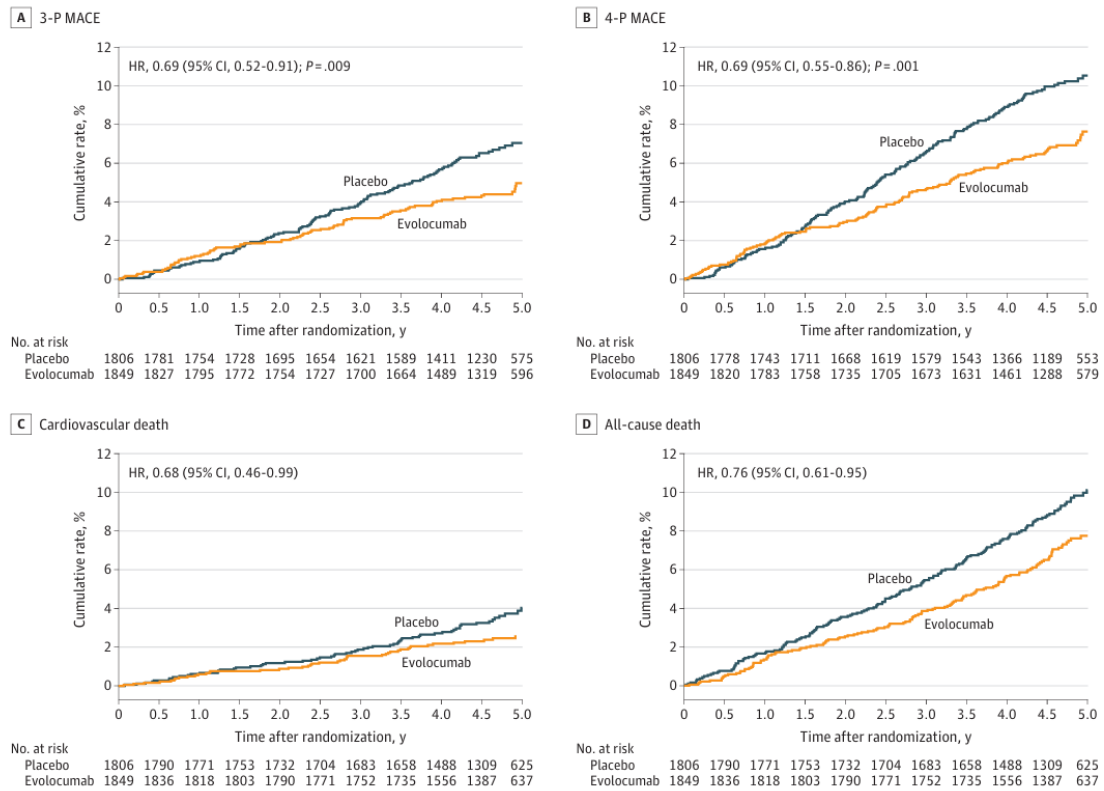
#### RESUMEN PARA LA POBLACIÓN GENERAL Y PACIENTES:

Este estudio muestra que los inhibidores de PCSK9, tratamientos que reducen forma intensa el colesterol LDL, pueden disminuir el riesgo de infarto, ictus u otros eventos cardiovasculares en personas con diabetes y alto riesgo, incluso aunque no hayan tenido problemas vasculares previos. En general, el tratamiento fue bien tolerado y no se observaron nuevos problemas de seguridad relevantes.

Estos resultados apoyan la importancia de controlar el colesterol de forma estricta en fases tempranas del riesgo cardiovascular.

#### GRÁFICO, FIGURA O INFOGRAFÍA

Figure 2. Kaplan-Meier Curves of 3-P MACE, 4-P MACE, Cardiovascular Death, and All-Cause Mortality by Treatment Group



Three-point major adverse cardiovascular events (3-P MACE) included coronary heart disease death, myocardial infarction, or ischemic stroke. Four-point MACE (4-P MACE) included 3-P MACE plus ischemia-driven arterial revascularization. The Cox model for the hazard ratios includes from the entire trial follow-up.

Figure 3. Forest Plot of Primary and Secondary Outcomes

