

Inclisirán: experiencia de una molécula innovadora en nuestro país

Bruno Lenzi¹, Ximena Reyes¹, Natalia Lluberas², Gustavo Tortajada¹,
Gabriel Parma¹

Resumen

Existe amplio consenso en el vínculo entre los niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad y el riesgo de eventos cardiovasculares. En la búsqueda de preparados farmacológicos que permitan reducir los niveles sanguíneos de estos lípidos, se ha desarrollado inclisirán, un preparado que modula la expresión de la PCSK9 y con ello favorece el clearance plasmático de LDL. Estudios de fase 3 han avalado su uso y actualmente se encuentra incluido en las guías de práctica clínica para el manejo de dislipemias. En el presente trabajo, evaluamos la utilidad de este preparado farmacológico en una cohorte nacional de 14 pacientes, de forma observacional y sin grupo control. Evaluamos su efecto sobre el LDL sérico y el cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de riesgo cardiovascular alto y muy alto que no lograban las metas mediante la terapia estándar. Se observó una reducción de LDL en todos los pacientes tratados, un 50% de ellos cumplió metas terapéuticas a los 6 meses.

Palabras clave DISLIPIDEMIA
INCLISIRÁN
RIESGO CARDIOVASCULAR

Inclisiran: experience with an innovative molecule in Uruguay

Abstract

There is broad consensus regarding the link between plasma levels of low-density lipoproteins (LDL) and the risk of cardiovascular events. In the search for pharmacological agents that can reduce blood levels of these lipids, inclisiran has been developed—a compound that modulates PCSK9 expression, thereby enhancing the plasma clearance of LDL. Phase 3 studies have supported its use, and it is currently included in clinical practice guidelines for the management of dyslipidemias. In this study, we evaluated the usefulness of this pharmacological agent in a national cohort of 14 patients, using an observational design without a control group. We assessed its effect on serum LDL and the achievement of therapeutic goals in patients at high and very high cardiovascular risk who were unable to meet these goals with standard therapy. We observed a decrease in LDL in all treated patients, with 50% of them achieving therapeutic goals at 6 months.

Key words: DYSLIPIDEMIA
INCLISIRAN
CARDIOVASCULAR RISK

1. Hospital Evangélico.

2. Asociación Española.

Autor responsable: Dr. Bruno Lenzi. Correo electrónico: brunol22222@gmail.com

Los autores no reportan conflictos de intereses.

Recibido: Jun 9, 2025; aceptado: Jun 23, 2026.

Inclisiran: experiência com uma molécula inovadora em Uruguai

Resumo

Há amplo consenso sobre a relação entre os níveis plasmáticos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e o risco de eventos cardiovasculares. Na busca por agentes farmacológicos que reduzam os níveis sanguíneos desses lipídios, foi desenvolvido o inclisiran, um composto que modula a expressão da PCSK9 e, com isso, favorece a depuração plasmática do LDL. Estudos de fase 3 respaldam seu uso, e está atualmente incluído nas diretrizes de prática clínica para o manejo das dislipidemias.

Neste estudo, avaliamos a utilidade deste agente farmacológico numa coorte nacional de 14 doentes, utilizando um desenho observacional sem grupo de controle. Avaliamos o seu efeito sobre o LDL sérico e a consecução dos objetivos terapêuticos em doentes com risco cardiovascular elevado e muito elevado, que não conseguiam atingir esses objetivos com a terapia padrão. Observamos uma diminuição do LDL em todos os doentes tratados, tendo 50% deles atingido os objetivos terapêuticos aos 6 meses.

Palavras-chave

DISLIPIDEMIA

INCLISIRAN

RISCO CARDIOVASCULAR

Introducción

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en el mundo occidental^(1,2) y en nuestro país⁽³⁾. Además, es una de las manifestaciones más importantes de la aterosclerosis. Existe consenso acerca de que hay una relación casi lineal entre los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores; también se ha observado que la reducción de LDL disminuye la incidencia de estos eventos^(4,5,6). Los niveles plasmáticos de LDL son principalmente regulados por la densidad de receptores de LDL (rLDL) presentes mayormente en los hepatocitos⁽⁷⁾.

La PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin 9*) es una proteína producida en los hepatocitos que interactúa con el rLDL y promueve su degradación. En función de esto, su acción es reducir el número de rLDL disponible y con ello disminuir el *clearance* de LDL sérico por parte del hígado⁽⁸⁾. La inhibición de la PCSK9 se ha convertido en una diana atractiva para aumentar el *clearance* plasmático de LDL y con ello reducir el desarrollo de aterosclerosis. Inclisiran es un ARN de interferencia que inhibe la síntesis de la PCSK9 al degradar su ARN mensajero. A través de este mecanismo, se aumenta la disponibilidad de rLDL y con ello aumenta el *clearance* de LDL. Los estudios ORION 10 y 11 demostraron una reducción cercana al 50%

del LDL al administrarse inclisiran a pacientes bajo estatinas a máximas dosis toleradas que alcanzaban las metas de LDL⁽⁹⁾.

Con base en las guías vigentes de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la American Heart Association (AHA), se considera que los pacientes que más se benefician del tratamiento con inhibidores de la PCSK9 son los siguientes: aquellos con enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) que no alcanzan los valores objetivo de LDL bajo tratamiento con estatinas y ezetimibe (recomendación 1A); aquellos con hipercolesterolemia familiar y factores de riesgo cardiovascular que no alcanzan cifras de LDL objetivo (prevención primaria, recomendación 1C); y aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular e intolerancia a las estatinas (prevención secundaria, recomendación 2b)^(4,10,11). En el trabajo actual buscaremos evaluar el efecto sobre el perfil lipídico del uso de uno de los inhibidores de PCSK9, inclisiran, en pacientes del medio local.

Objetivos

Observar el cambio y el cumplimiento de metas terapéuticas de LDL en pacientes bajo tratamiento hipolipemiante óptimo, con estatinas y ezetimibe, frente al agregado de inclisiran, extraídos de una cohorte uruguaya.

Metodología

Estudio observacional y descriptivo, de una cohorte reclutada en diversos centros de salud, de carácter transversal. Como criterios de inclusión se definieron: pacientes mayores de 18 años, bajo tratamiento hipolipemiante mediante estatinas y ezetimibe, donde no se logran los objetivos terapéuticos de LDL objetivo según las guías de práctica clínica vigentes (ESC, AHA). Todos los pacientes dieron su consentimiento para el estudio. Se analizaron variables demográficas, antropométricas, factores de riesgo cardiovascular, presencia de enfermedad coronaria conocida o presencia de aterosclerosis subclínica (a través de eco-Doppler arterial, angio-TAC coronaria o score de calcio). En función de esta información, se estratificó el riesgo cardiovascular de los pacientes, con su consiguiente objetivo de LDL, según las guías de práctica ya mencionadas.

También fueron valorados los posibles efectos adversos. Se comprobó la normalidad de los datos obtenidos (prueba de Shapiro-Wilk) mediante el software estadístico IBM SPSS 25. Los datos con distribución normal fueron analizados mediante pruebas paramétricas (test de T) y se expresaron como media $\pm$ error estándar (SE).

Cuando los datos no superaron los tests de normalidad, se analizaron mediante una prueba no

paramétrica (prueba de Wilcoxon) y se expresaron como mediana y rango intercuartílico. El nivel de significación estadística fue $p < 0,05$.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 14 pacientes, cuyas características poblacionales se resumen en la Tabla 1. Todos los pacientes incluidos se clasificaron según las guías de práctica clínica como de riesgo cardiovascular muy alto o alto, ya sea por diagnóstico de enfermedad coronaria, diagnóstico de hipercolesterolemia familiar o por detección de aterosclerosis subclínica (4 pacientes con *score* de calcio mayor a 300 UA, 1 paciente con aterosclerosis diagnosticada mediante Doppler arterial).

El tratamiento con inclisirán se asoció a una reducción significativa de las concentraciones de colesterol LDL. La mediana basal fue de 130 mg/dL, disminuyendo a 60 mg/dL a los 3 meses de tratamiento (prueba de Wilcoxon, $p < 0,01$, Tabla 2). A los 6 meses, la mediana de LDL mostró una reducción adicional hasta 40 mg/dL, aunque esta diferencia no logró la significancia estadística respecto a la reducción observada a los 3 meses.

Tabla 1. Descriptiva de los pacientes incluidos en el estudio.	
Variable (n=14)	Valor
Sexo masculino	10 (71%)
Edad*	59.0 (43.5–70.0)
IMC*	24.8 (23.9–29.4)
Tabaquismo	2 (14%)
Cardiopatía isquémica	7 (50%)
Hipercolesterolemia Familiar	6 (43%)
Aterosclerosis subclínica	5 (35%)
Diabetes Mellitus	4 (28%)
Hipertensión arterial	6 (43%)
Pacientes de riesgo muy alto	12 (85%)
Pacientes de riesgo alto	2 (15%)
Datos expresados como valor absoluto (%) o mediana* (Q1-Q3)	

Tabla 2. Variación de LDL y cumplimiento de metas terapéuticas bajo tratamiento con inclisirán.	
Variable (n=14)	Valor
LDL pre tratamiento*	130.0 (92.5-172.5)
LDL post tratamiento 3 meses*	60.0 (46.0-82.1)
LDL post tratamiento 6 meses*	40.0 (23.5-83.2)
Menor descenso de LDL a 3 meses(%)	27%
Mayor descenso de LDL a 3 meses(%)	65%
Descenso promedio de LDL a 3 meses(%)	42%
Pacientes en LDL objetivo a 3 meses(%)	21%
Pacientes en LDL objetivo a 6 meses(%)	50%
Datos expresados como mediana (Q1-Q3) o porcentajes. LDL medido como mg/dL.*	

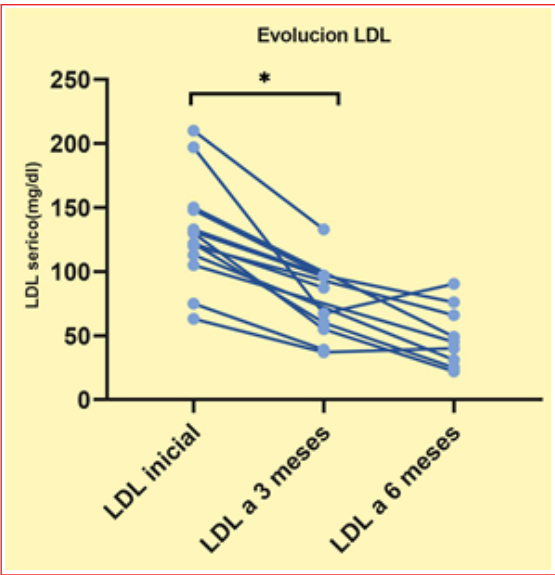


Figura 1. Evolución de LDL a 3 y 6 meses de tratamiento con inclisirán.

En relación con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos por las guías de práctica clínica, 4 pacientes (28%) alcanzaron las metas propuestas a los 3 meses de tratamiento. A los 6 meses, esta cifra aumentó a 7 pacientes (50%). Los resultados se presentan en la Tabla 2 y se ilustran en la Figura 1. No se registraron eventos adversos durante el período de seguimiento, tampoco se observaron pérdidas de seguimiento.

Discusión

En el presente trabajo logramos observar una reducción importante de LDL en todos los pacientes, se llegó a las metas terapéuticas en el 50% de los pacientes a los 6 meses frente al agregado de inclisirán. Los estudios de fase 3 (ORION-9, ORION-10, ORION-11) han observado que los cambios más sustanciales de LDL sérico se dan entre los días 60-90 posterior al inicio del tratamiento, y se mantienen hasta 540 días bajo tratamiento⁽⁹⁾. Nuestros resultados son acordes a esos estudios, se observa la mayor reducción de LDL sérico a los 3 meses (~ 90 días). El efecto de la reducción de LDL sobre los eventos cardiovasculares mayores ha sido demostrado ampliamente en varios metaanálisis, observándose que cada reducción de 38 mg/dl de LDL (1 mmol/L) se asocia a una reducción del 23% de riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares mayores⁽¹²⁾. Como punto destacable de nuestro estudio, en nuestro trabajo evaluamos y reportamos el alcance de las metas terapéuticas de LDL de nuestros pacientes, lo cual no fue evaluado en los estudios de fase 3 ya mencionados, y creemos que constituye una fortaleza del análisis realizado.

Hasta donde sabemos no hay experiencias nacionales publicadas en revistas arbitradas, aunque se encontró un reporte más pequeño que observó resultados similares⁽¹³⁾.

No se reportaron efectos adversos entre los pacientes. En la literatura disponible, los estudios de fase 3 han demostrado su seguridad en comparación al placebo, siendo el único efecto para destacar reacciones inflamatorias en el sitio de punción de entidad leve y transitoria⁽¹⁴⁾. Nuestros hallazgos siguen la misma línea de la literatura y constituye un fármaco seguro.

Por otro lado, debemos plantear que la principal desventaja de este tratamiento es su accesibilidad, vinculada a su costo económico. Se ha reportado en los Estados Unidos que uno de cada ocho pacientes no puede acceder al tratamiento hipolipemiente óptimo debido a sus costos⁽¹⁵⁾; la mala adherencia al tratamiento médico en función de esto se asocia a mayor incidencia de hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular⁽¹⁶⁾. A su vez, la mayor adherencia a los tratamientos hipolipemiantes se asocia a mejor pronóstico cardiovascular y con ello a una menor carga económica sobre los sistemas de salud⁽¹⁴⁾, por lo que consideramos que es importante y podría resultar costo-efectivo optimizar el acceso al tratamiento adecuado de los pacientes.

Como principales limitaciones de este estudio, destacamos el bajo número de pacientes reclutados, debido fundamentalmente a su escasa accesibilidad al fármaco. Por otro lado, la ausencia de un grupo control limita el alcance de las conclusiones de nuestro estudio.

Conclusiones

En nuestra experiencia preliminar, el tratamiento combinado con estatinas, ezetimibe e inclisiran permitió alcanzar las metas terapéuticas de reducción de LDL a los 6 meses en el 50% de los pacientes, sin reportarse efectos adversos.

Bruno Lenzi, ORCID: 0009-0009-4392-3490.
Ximena Reyes, ORCID: 0000-0003-1988-6799.
Natalia Lluberas, ORCID: 0000-0003-1400-0784.
Gustavo Tortajada, ORCID: 0000-0002-9522-8299.
Gabriel Parma, ORCID: 0000-0001-6358-3723.

Editor responsable: Dr. Ignacio Farro.

Bibliografía

1. Curtin SC, Tejada-Vera B, Bastian BA. Deaths: Leading Causes for 2020. Natl Vital Stat Rep. 2023 Dec;72(13):1-115. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr72/nvsr72-13.pdf>
2. Lopez-Jaramillo P, Joseph P, Lopez-Lopez JP, Lanás F, Avezum A, Diaz R, et.al. Risk factors, cardiovascular disease, and mortality in South America: a PURE sub-

tudy. Eur Heart J. 2022 Aug 7;43(30):2841-2851. doi: 10.1093/eurheartj/ehac113.

3. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Informe de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en el Uruguay, 2022 [Internet]. Montevideo: CHSCV; 2023 [citado 17 Dic 2024]. Disponible en: <https://cardiosalud.org/informemortalidad2022/>

4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et.al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1)2020:111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

5. Mortensen MB, Dzaye O, Bøtker HE, Jensen JM, Maeng M, Bentzon JF, et.al. Low-density lipoprotein cholesterol is predominantly associated with atherosclerotic cardiovascular disease events in patients with evidence of coronary atherosclerosis: the Western Denmark Heart Registry. Circulation. 2023;147(14):1053-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061010.

6. Peng K, Li X, Wang Z, Li M, Yang Y. Association of low-density lipoprotein cholesterol levels with the risk of mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of cohort studies with 1,232,694 participants. Medicine (Baltimore). 2022;101(48):e32003. doi: 10.1097/MD.00000000000032003.

7. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et.al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(20):2292-333. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182160726.

8. Pedro-Botet J, Badimón L. PCSK9: estructura y función. PCSK9 y receptor de lipoproteínas de baja densidad. Mutaciones y cambios derivados de estas. Clínica e investigación en arteriosclerosis.2016;28 (Supl2):3-8

9. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387

10. Vivas D, Escobar C, Cordero A, Fernández-Olmo R, Oterino A, Blanco Echevarría A, et.al. Uso de nuevas terapias hipolipemiantes en la práctica clínica. Consenso SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N. REC: Cardioclinics. 2024;59(4):310-21. DOI: <https://10.1016/j.rccl.2024.06.002>

11. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AA-CVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of Dyslipidemia: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2026;28;153(17):e1154-e1276. doi: 10.1161/CIR.0000000000001423

12. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giu-

gliano RP, Grundy SM, et.al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985.

13. Méndez E, Ormaechea G, Andrade R. Uso de inclisiran en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular con LDL fuera de objetivo terapéutico, experiencia nacional. Presentado en: Semana académica 2025 – 72º aniversario del Hospital de Clínicas; 2025 Set 23-26; Montevideo, Uruguay.

14. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et.al. Safety and tolerability of inclisiran for treatment of hypercholesterolemia in 7 clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(24):2251-61. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.007.

15. Khera R, Valero-Elizondo J, Das SR, Virani SS, Kash BA, de Lemos JA, et.al. Cost-related medication nonadherence in adults with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States, 2013 to 2017. *Circulation*. 2019; 140(25):2067-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041974.

16. Axon DR, Vaffis S, Chinthammit C, Lott BE, Taylor AM, Pickering M, et.al. Assessing the association between medication adherence, as defined in quality measures, and disease-state control, health care utilization, and costs in a retrospective database analysis of Medicare supplemental beneficiaries using statin medications. *JMCP* [Internet]. 2020 [consulta: 17 Jun 2025];26(12): [aprox.10p.]. Disponible en: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2020.26.12.1529>

Contribución de autores:

Bruno Lenzi: Administración de los datos, análisis formal, investigación, redacción: borrador original.

Ximena Reyes: Conceptualización, administración de los datos, análisis formal, supervisión.

Natalia Lluberás: Conceptualización, análisis formal, supervisión, metodología, redacción: revisión y edición.

Gustavo Tortajada: Conceptualización, análisis formal, supervisión, metodología, redacción: revisión y edición.

Gabriel Parma: Conceptualización, análisis formal, supervisión, evaluación, metodología, redacción: revisión y edición.