

Efectos cardiovasculares del ácido bempedoico

Comentario crítico

Pablo Corral

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DEL ÁCIDO BEMPEDOICO

En pacientes con intolerancia a las estatinas, el tratamiento con ácido bempedoico se asocia con riesgo reducido de eventos cardiovasculares graves, es decir mortalidad por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o revascularización coronaria.

Introducción

En pacientes con indicación de prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés) se recomienda el uso de estatinas con la finalidad de reducir los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y, por ende, de MACE. Sin embargo, se estima que entre el 7% y el 29% de estos pacientes son intolerantes al tratamiento con estatinas, ya que presentan efectos adversos musculoesqueléticos que complican la indicación de las dosis óptimas de estos fármacos.

El ácido bempedoico (AB) es un inhibidor de ATP-citrato liasa dirigido a la síntesis de colesterol antes de que participe la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, la enzima que es inhibida por las estatinas. El AB disminuye la síntesis hepática de colesterol, y aumenta la expresión de los receptores de LDLc, con lo cual la depuración de LDLc de la sangre se incrementa. Como se activa en el hígado, pero no en la mayoría de los tejidos periféricos, incluidos músculos esqueléticos, se explicaría el riesgo reducido de efectos adversos de tipo musculares. Hasta ahora no se dispone de información acerca de los efectos del AB sobre el riesgo de MACE. El estudio *Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid* [ECT1002], *an ACL-Inhibiting Regimen* (CLEAR) *Outcomes* tuvo por objetivo determinar los efectos del AB sobre los MACE en una población mixta de pacientes con indicación de prevención cardiovascular primaria o secundaria, pero con intolerancia a las estatinas.

Pacientes y métodos

El estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se realizó en 1250 centros de 32 países; se reclutaron pacientes de entre 18 y 85 años con intolerancia a las estatinas por efectos adversos inaceptables y con antecedentes o con riesgo elevado de MACE. Los participantes fueron asignados de manera aleatoria a tratamiento oral con AB en dosis de 180 mg por día o placebo. El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por 4 componentes (MACE), es decir la mortalidad por causas cardiovasculares (MCC), el infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, el accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o la revascularización coronaria.

Resultados

El reclutamiento tuvo lugar entre diciembre de 2016 y agosto de 2019; se analizaron 13 970 pacientes: 6992 fueron asignados a tratamiento con AB y 6978 recibieron placebo. Las características basales de los enfermos de ambos grupos fueron similares. La edad promedio de los participantes fue de 65.5 años, 6740 pacientes (48.2%) eran mujeres, 6373 (45.6%) tenían diabetes, 9764 (69.9%) tenían antecedente de MACE, 3174 (22.7%) recibían estatinas y 1612 (11.5%) estaban tratados con ezetimibe. Los niveles promedio de LDLc y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad fueron de 139 mg/dl y de 49.5 mg/dl, respectivamente. La mediana de los niveles de triglicéridos y de proteína C-reactiva (PCR) fue de 159 mg/dl y de 2.3 mg/l, en ese orden. El 29.1% y 31.7% de los pacientes asignados a AB y placebo, respectivamente, interrumpieron el tratamiento de manera prematura. El criterio principal de valoración pudo determinarse en 13 313 pacientes (95.3%).

Efectos del tratamiento sobre el LDLc y la PCR ultrasensible

La concentración de LDLc a los 6 meses de tratamiento con AB fue de 107 mg/dl, en comparación con 136 mg/dl en el grupo placebo, con una diferencia de 29.2 mg/dl y con diferencia en el porcentaje de reducción de 21.1% a favor del AB. A los 6 meses, en el modelo ajustado de patrones para datos ausentes, la disminución de los niveles de LDLc fue de 20.3%, con diferencia promediada en el tiempo entre los grupos de 22 mg/dl y de 15.9% a favor del tratamiento con AB. El 15.6% de los pacientes del grupo placebo, en comparación con el 9.4% de aquellos del grupo de tratamiento activo, recibieron medicación hipolipemiente adicional. A los 6 meses, la diferencia en el porcentaje de cambio en la mediana de PCR ultrasensible fue de -21.6% a favor del AB.

Criterios de valoración de eficacia

Los índices del criterio principal de valoración (4 componentes) fue de 11.7% (n = 819) en el grupo de AB, y de 13.3% (n = 927) en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR] de 0.87; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.79 a 0.96; p = 0.004).

La MCC, el ACV no fatal o el IAM no fatal ocurrieron en 575 pacientes (8.2%) del grupo de AB, en comparación con 663 pacientes (9.5%) en el grupo placebo (HR de 0.85; IC 95%: 0.76 a 0.96; p = 0.006).

Se registraron eventos de IAM fatal o no fatal en 261 pacientes (3.7%) en el grupo de AB, en comparación con 334 pacientes (4.8%) en el grupo placebo (HR: 0.77; IC 95%: 0.66 a 0.91; p = 0.002). Los índices de revascularización coronaria fueron de 6.2% (n = 435) en el grupo de AB, y de 7.6% (n = 529) en el grupo placebo (HR: 0.81; IC 95%: 0.72 a 0.92; p = 0.001). Los resultados para los restantes criterios secundarios de valoración (ACV fatal o no fatal, MCC y mortalidad por cualquier causa) no difirieron entre los grupos.

Efectos adversos

La incidencia global de efectos adversos (EA), EA graves y EA que motivaron la interrupción del tratamiento fue similar en los dos grupos. La incidencia de EA específicos tampoco difirió de manera significativa entre los dos grupos, con excepción del aumento de las enzimas hepáticas (4.5% en el grupo de AB y 3% en el grupo placebo) y de los EA renales (11.5% y 8.6%, respectivamente). Los índices de mialgias fueron de 5.6% y de 6.8%, en igual orden, en tanto que se registró rabdomiólisis referida por los investigadores en 8 pacientes (0.06%). Se registraron aumentos de los niveles de las aminotransferasas hepáticas más de 3 veces por encima del límite superior de normalidad en más pacientes asignados a AB, respecto del grupo placebo. La incidencia de hiperuricemia fue de 10.9% en el grupo de AB, en comparación con 5.6% en el grupo placebo; la incidencia de gota (3.1% respecto de 2.1%) y de coleditiasis (2.2% respecto de 1.2%) también fue más alta en el grupo de AB.

Conclusión

Los resultados del estudio realizado con pacientes con intolerancia a las estatinas indican que el tratamiento con AB como prevención cardiovascular primaria o secundaria se asocia con riesgo reducido de MACE.

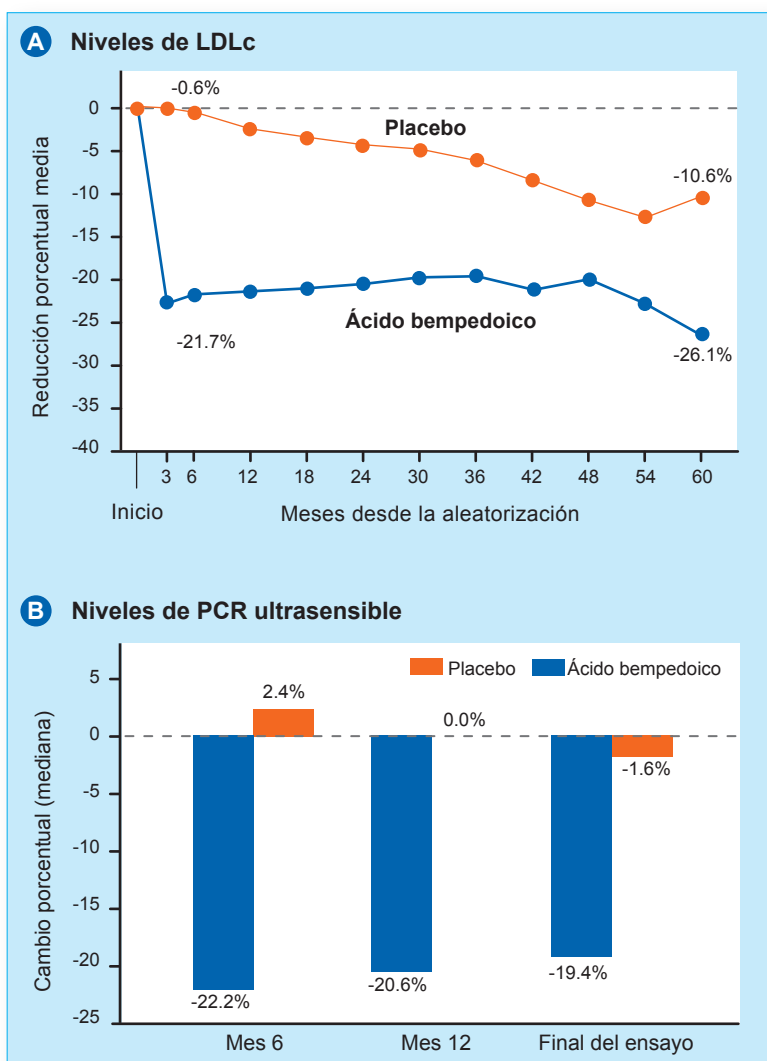


Figura 1. Cambios en los niveles de LDLc y PCR ultrasensible con el tiempo. El panel A muestra los cambios porcentuales desde el inicio en el nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en el grupo de ácido bempedoico y el grupo placebo a lo largo del ensayo. El nivel medio de LDLc inicial en ambos grupos fue de 139.0 mg/dl. La diferencia promedio en el tiempo en la reducción del nivel de LDLc entre el grupo de ácido bempedoico y el grupo placebo durante el ensayo fue de -22.0 mg/dl (-0.57 mmol/l); la diferencia en el porcentaje de reducción fue de 15.9 puntos porcentuales a favor del ácido bempedoico. Para convertir los valores de colesterol a milimoles por litro, multiplique por 0.02586. El panel B muestra los cambios desde el inicio en el nivel de proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) en el grupo de ácido bempedoico y el grupo placebo en varios momentos durante el ensayo. La mediana de PCRus inicial fue de 2.3 mg/l.

ÁCIDO BEMPEDOICO, UNA OPCIÓN DISPONIBLE PARA EL PACIENTE INTOLERANTE A ESTATINAS



Dr. Pablo Corral

Especialista en medicina interna, lipidólogo; presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos; Instituto de Investigaciones Clínicas (IIC); docente carrera de Medicina, Cátedra de Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica está establecida como la principal causa de morbimortalidad en el mundo.¹ Las estatinas son compuestos que han cambiado la historia natural de la aterosclerosis, y se consideran la estrategia fundamental a la hora de intervenir sobre la prevención secundaria y primaria de alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La evidencia en función del beneficio en la utilización de estos fármacos se ha demostrado en diferentes escenarios y poblaciones, en casi tres décadas de desarrollos de estudios clínicos.² Sin embargo, entre un 5% y 10% de las personas con clara indicación de recibir estos fármacos, refieren intolerancia (parcial o total), por lo que son privadas del beneficio sustancial que ofrece este grupo farmacológico.³

Las alternativas terapéuticas en estos pacientes intolerantes van desde el ezetimibe, con un descenso en monoterapia del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de aproximadamente 18% a 20%, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina de tipo 9 (iPCSK9), con un importante efecto en el descenso del LDLc de hasta un 60%, pero de aplicación subcutánea y con alto costo, hasta el inclisiran (oligonucleótido anti-PCSK9), con un descenso del LDLc del 50% y limitaciones similares a los iPCSK9.⁴

El ácido bempedoico (AB) es un profármaco, inhibidor de la ATP-citrato liasa (ACLY) de administración oral; el efecto del AB sobre la ACLY genera una inhibición en la síntesis de colesterol, sobre la misma vía donde actúan las estatinas, pero en un paso previo, incrementando la expresión de receptores de LDL hepáticos y disminuyendo de esta manera el LDLc. Un dato no menor, es que la enzima activadora del AB no se encuentra presente en el músculo esquelético, con el potencial beneficio en cuanto a los síntomas y efectos adversos musculares relacionados con el uso de las estatinas.^{4,5}

El programa CLEAR está constituido por una serie de estudios de fase III (HARMONY, WISDOM, TRANQUILITY y SERENETY) en diferentes escenarios clínicos (pacientes con hipercolesterolemia familiar, con o sin estatinas, en prevención primaria o secundaria), con el fin de demostrar la seguridad y eficacia del uso de AB en ensayos clínicos con un número limitado de pacientes.⁶ Al mismo tiempo, el estudio CLEAR OUTCOMES, con casi 14 000 pacientes, fue el encargado de comprobar, sobre la base de eventos clínicos, la seguridad y eficacia de este fármaco en pacientes incapaces de tolerar estatinas, ya sea en prevención secundaria o primaria de alto riesgo.

Este estudio ha puesto de manifiesto un beneficio estadísticamente significativo en su objetivo de prevenir eventos cardiovasculares ateroscleróticos, tales como mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico no fatal y necesidad de revascularización coronaria. La reducción en el porcentaje de LDLc (22%) en la rama del AB está en línea, al mismo tiempo, con los resultados del metanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT); además, un porcentaje similar de descenso se puso en evidencia en los valores de proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) (22%), efecto potencialmente antiinflamatorio que contribuye al beneficio observado con el AB.⁷

Esta estrategia farmacológica, entonces, se suma a las estatinas, el ezetimibe y los fármacos que actúan sobre la PCSK9 (anticuerpos monoclonales e inclisiran) como herramienta a la hora de disminuir el LDLc y, de esta manera, prevenir eventos cardiovasculares ateroscleróticos. La falta de evidencia en relación con la disminución en la mortalidad cardiovascular con el AB, probablemente sea consecuencia del período de seguimiento relativamente corto (40.6 meses). Los efectos adversos observados en la rama de AB fueron mayor incidencia de litiasis vesicular, hiperuricemia/gota y elevación de transaminasas.⁷

Como conclusión, el resultado del estudio clínico CLEAR OUTCOMES y del programa CLEAR en su conjunto, nos brinda una nueva opción terapéutica, alternativa a todo lo conocido y sobre la base de una sólida evidencia

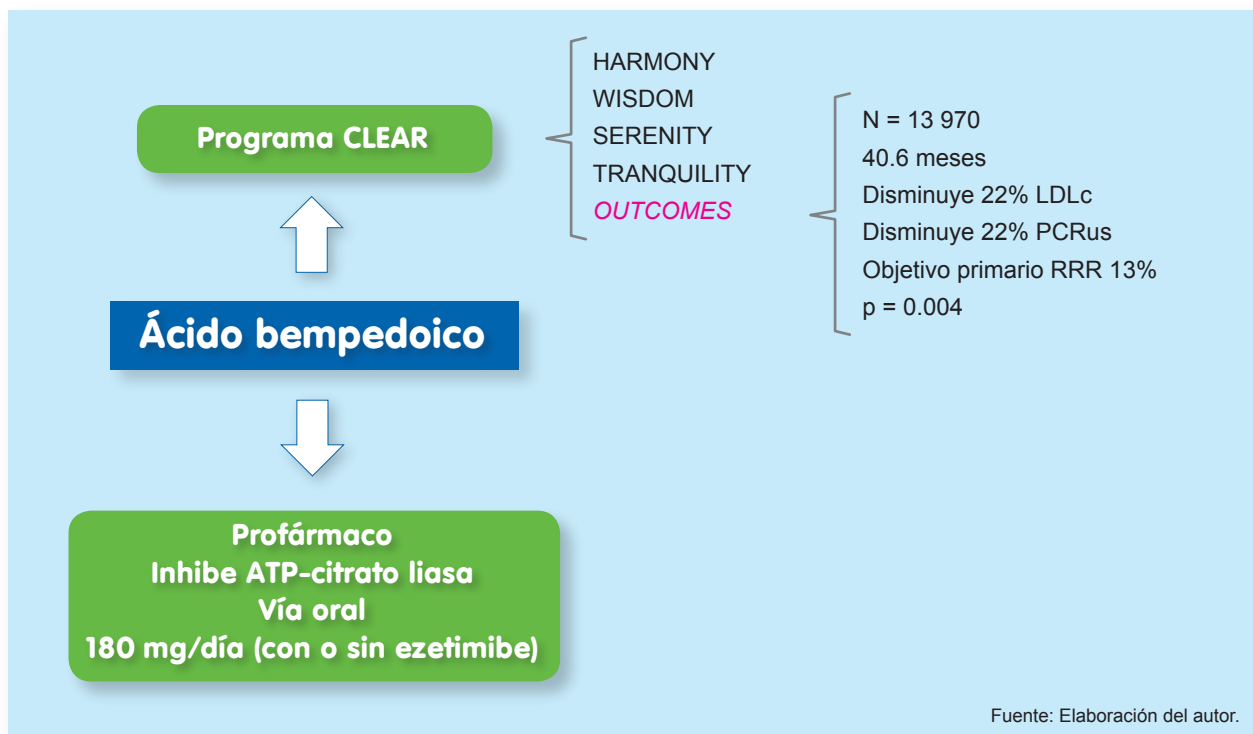


Figura 1. Resumen de evidencia del ácido bempedoico.

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; PCRus, proteína C-reactiva ultrasensible.

científica, fundamentalmente en los pacientes con incapacidad para recibir estatinas por intolerancia o efectos adversos, que estén en prevención secundaria o en prevención primaria, con riesgo cardiovascular alto y que requieran un tratamiento hipolipemiante.

Bibliografía

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 76(25):2982-3021, 2020.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Collins R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
- Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, Vesely EAK, Mogollon R, Montori VM. Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine* 79(3):430-436, 2023.
- Bosco G, Di Giacomo F, Spinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S, et al. Management of statin intolerant patients in the era of novel lipid lowering therapies: A critical approach in clinical practice. *J Clin Med* 12:2444, 2023.
- Uddin N, Syed AA, Ismail SM, Ashraf MT, Khan MK, Sohail A. Clinical efficacy and safety of bempedoic acid in high cardiovascular risk patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol* 27:102003, 2023.
- Laufs U, Ballantyne CM, Banach M, Bays H, Catapano AL, Duell PB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients not receiving statins in phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 16(3):286-297, 2022.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.