

Ácido bempedoico en prevención primaria de eventos cardiovasculares

Comentario crítico

Dr. Augusto Lavallo Cobo

ÁCIDO BEMPEDOICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

En el subestudio de prevención primaria, el ácido bempedoico redujo de manera significativa la incidencia de eventos cardiovasculares. El fármaco representa, por ende, una alternativa muy interesante para la prevención cardiovascular en pacientes que no toleran el tratamiento con estatinas.

Introducción

Las pautas vigentes recomiendan el uso de estatinas para la reducción de los niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas aterogénicas, en pacientes con aumento del riesgo de presentar un primer evento cardiovascular mayor (MACE), es decir pacientes en prevención primaria. Estas directrices se basan en ensayos clínicos realizados varias décadas atrás, cuando se introdujeron las estatinas para la disminución del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). En la actualidad, las terapias hipolipemiantes no se utilizan de manera óptima tanto en la población de pacientes con enfermedad cardiovascular previa como en aquellos con alto riesgo de presentar su primer evento cardiovascular. El estudio *Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen* (CLEAR Outcomes) evaluó el impacto del ácido bempedoico (AB) en pacientes en prevención secundaria y primaria de alto riesgo con intolerancia a las estatinas. Entre los 13 970 sujetos incluidos, 4206 (30%) no presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular e ingresaron al estudio por criterios de alto riesgo cardiovascular. En este estudio se comunican los resultados para el subgrupo específico de pacientes tratados con AB en prevención primaria.

Pacientes y métodos

Para el presente estudio clínico aleatorizado y enmascarado, entre diciembre de 2016 y agosto de 2019 se reclutaron 13 970 pacientes de entre 18 y 85 años, con niveles de LDLc de 100 mg/dl o más altos e intolerancia a las estatinas; el reclutamiento tuvo lugar en 1250 centros de 32 países. Un total de 4206 pacientes carecían de antecedente de eventos cardiovasculares. Los individuos con riesgo cardiovascular alto fueron hombres mayores de 65 años de edad o mujeres mayores a 60 años, aquellos con puntaje del *Reynolds Risk Score* > 30%, del *SCORE* > 7.5% a 10 años, un puntaje de calcio en arterias coronarias de más de 400 unidades Agatston, o diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2.

Los participantes fueron asignados de manera aleatoria al tratamiento con AB por vía oral en dosis de 180 mg por día (n = 2100) o a placebo (n = 2106). El criterio principal de valoración de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de un primer evento definido como el combinado de mortalidad por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o revascularización coronaria (MACE de 4 componentes).

Los principales criterios de valoración secundarios consistieron en el tiempo hasta la mortalidad por causas cardiovasculares, ACV no fatal o IAM no fatal (MACE de 3 componentes), el tiempo hasta un IAM fatal o no fatal, el tiempo hasta la revascularización coronaria, el tiempo hasta un ACV fatal o no fatal, el tiempo hasta el deceso por causas cardiovasculares y el tiempo hasta el deceso por cualquier causa. También se consideraron el tiempo hasta la internación por angina de pecho inestable y el parámetro integrado por MACE de 5 componentes, con el agregado de la internación por angina de pecho inestable. Mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 67.9 años, el 59% eran mujeres, el 66.1% tenía diabetes, el 19.3% utilizaba estatinas y el 8% se encontraba recibiendo ezetimibe. Los niveles séricos promedio de LDLc y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad fueron 142.5 mg/dl y 51 mg/dl, respectivamente. La mediana de la concentración de triglicéridos de 161.8 mg/dl y de proteína C-reactiva (PCR) de 2.4 mg/l. No hubo diferencias entre las características basales de los participantes de ambos grupos. El grupo de pacientes en prevención primaria tuvo una mediana de seguimiento de 39.9 meses. El criterio de valoración principal pudo analizarse en el 94.7% de los pacientes.

La reducción promedio de los niveles de LDLc a los 6 meses fue de 30.2 mg/dl en los pacientes del grupo asignado a tratamiento activo, con una diferencia promedio respecto del grupo control de 21.3%. A los 12 meses, el tratamiento con

Tabla 1. Efecto de los regímenes de prueba sobre los biomarcadores lipídicos e inflamatorios.

	Ácido bempedoico			Placebo			Ácido bempedoico frente a placebo	
	Media observada (DE) o mediana (RIC)		Cambio, valor inicial a 6 meses (IC 95%) ^a	Media observada (DE) o mediana (RIC)		Cambio, valor inicial a 6 meses (IC 95%) ^a	Diferencia (IC 95%) ^a	Diferencia (IC 95%) ^a
	Inicio	6 meses		Inicio	6 meses			
Lípidos, mg/dl								
Colesterol total	228.5 (40.2)	191.1 (43.5)	-37.3 (-38.9, -35.8)	229.1 (42.3)	225.2 (48.0)	-3.4 (-5.0, -1.9)	-33.9 (-36.1, -31.7)	-14.8 (-15.7, -13.8)
HDLc	51.1 (13.5)	47.6 (14.7)	-3.4 (-3.8, -3.0)	50.9 (13.7)	50.9 (14.1)	-0.05 (-0.4, 0.3)	-3.35 (-3.87, -2.82)	-6.9 (-7.9, -5.9)
LDLc	142.2 (34.5)	108.2 (36.4)	-34.0 (-35.3, -32.6)	142.7 (35.9)	138.6 (41.1)	-3.8 (-5.1, -2.4)	-30.2 (-32.1, -28.3)	-21.3 (-22.7, -19.9)
no HDLc	177.4 (38.7)	143.5 (41.8)	-34.0 (-35.5, -32.5)	178.2 (41.2)	174.4 (46.6)	-3.4 (-4.8, -1.9)	-30.6 (-32.7, -28.5)	-17.3 (-18.5, -16.1)
Triglicéridos	162.0 (120.5, 216.5)	156.0 (111.0, 219.0)	-6.0 (-9.0, -3.0)	161.5 (123.5, 215.5)	160.0 (117.0, 217.0)	-2.0 (-3.5, 0.5)	-4.25 (-7.5, -1.0)	-3.2 (-5.1, -1.3)
	Inicio	12 meses	Cambio, valor inicial a 12 meses (IC 95%) ^b	Inicio	12 meses	Cambio, valor inicial a 12 meses (IC 95%) ^b	Después de 2 meses de tratamiento	Después de 12 meses de tratamiento
PCRas, mg/l	2.39 (1.2, 4.5)	1.75 (0.87, 3.49)	-0.34 (-0.42, 0.29)	2.44 (1.2, 4.6)	2.52 (1.2, 5.0)	0.01 (-0.04, 0.09)	-0.56 (-0.68, -0.44)	-21.5 (-25.4, -17.6)

^a Las medias para el cambio y el cambio porcentual, respecto al valor inicial, se calcularon desde el inicio para LDLc, HDLc, colesterol total y no HDLc.

^b La estimación de Hodges-Lehmann del cambio de ubicación se utiliza para estimar el cambio y el cambio porcentual desde el valor inicial para PCRas y triglicéridos.

IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartílico; PCRas, proteína C-reactiva de alta sensibilidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 2. Criterios de valoración de eficacia de tiempo hasta el evento para el grupo de tratamiento con ácido bempedoico, en comparación con el grupo placebo.

Resultados	Nº de pacientes (%)		HR (IC 95%) ^a	Valor de p ^b
	Ácido bempedoico (n = 2100)	Placebo (n = 2106)		
Años-persona de seguimiento ^c	6898	6807		
Criterio principal de valoración de la eficacia MACE de 4 componentes ^d	111 (5.3)	161 (7.6)	0.70 (0.55-0.89)	0.002
Criterios de valoración secundarios de la eficacia MACE de 3 componentes ^e MACE de 5 componentes ^f	83 (4.0) 112 (5.3)	134 (6.4) 164 (7.8)	0.64 (0.48-0.84) 0.69 (0.54-0.88)	< 0.001
Componentes del criterio de valoración				
Mortalidad por cualquier causa	75 (3.6)	109 (5.2)	0.73 (0.54-0.98)	
Muerte cardiovascular	37 (1.8)	65 (3.1)	0.61 (0.41-0.92)	
IAM fatal y no fatal	29 (1.4)	47 (2.2)	0.61 (0.39-0.98)	
ACV fatal y no fatal	27 (1.3)	37 (1.8)	0.76 (0.46-1.26)	
Revascularización coronaria	50 (2.4)	68 (3.2)	0.71 (0.49-1.03)	
Hospitalización por angina inestable	10 (0.5)	17 (0.8)	0.58 (0.26-1.27)	

^a Hazard ratios ajustados para las características iniciales, incluida la región geográfica, la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, el nivel inicial de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, el índice de masa corporal, el nivel de proteína C-reactiva de alta sensibilidad, la tasa de filtración glomerular estimada, el uso de cualquier lípido modificador de la terapia al inicio y el estado de la diabetes (diabetes, prediabetes, normoglucemia).

^b De la prueba de rango logarítmico.

^c Años-persona de seguimiento para el criterio de valoración primario (MACE de 4 componentes).

^d El criterio principal de valoración de la eficacia (MACE de 4 componentes) es el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un evento adjudicado para un compuesto que incluye muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o revascularización coronaria.

^e Tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (MACE de 3 componentes).

^f Tiempo hasta la muerte por causas cardiovasculares, o la primera aparición de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable (MACE de 5 componentes).

HR, hazard ratio; MACE, eventos cardiovasculares adversos mayores; IAM, infarto de miocardio, ACV, accidente cerebrovascular.

AB redujo la concentración de PCR ultrasensible en 0.34 mg/l, en comparación con 0.01 mg/l en el grupo placebo, con una diferencia entre los grupos de 0.56 mg/l (21.5%).

Criterios de valoración primarios

Se registraron eventos definitivos del criterio principal de valoración de 4 componentes en el 5.3% (n = 111) de los pacientes del grupo que recibió AB y en el 7.6% (n = 161) de los pacientes del grupo placebo (HR: 0.70; IC 95%: 0.55 a 0.89; p = 0.002). El número necesario a tratar para prevenir un evento del parámetro combinado de valoración fue de 43.

Criterios de valoración secundarios

El tratamiento con AB se asoció con una reducción significativa del tiempo hasta la mortalidad por causas cardiovasculares, o la aparición de IAM no fatal y ACV no fatal (MACE), que ocurrieron en el 4% (n = 83) en el grupo de AB, respecto de 6.4% (n = 134) en el grupo placebo (HR: 0.64; IC 95%: 0.48 a 0.84; p < 0.001). La incidencia de IAM no fatal o fatal fue del 1.4% (n = 29) y de 2.2% (n = 47), respectivamente, con HR en los modelos ajustados de 0.61 (IC 95%: 0.39 a 0.98). La incidencia de ACV fatal o no fatal fue de 1.3% (n = 27) en el grupo de AB y de 1.8% (n = 37) en el grupo placebo, con HR ajustado de 0.76 (IC 95%: 0.46 a 1.26). Se produjo la muerte por causas cardiovasculares en el 1.8% (n = 37) de los sujetos del grupo de AB, en comparación con el 3.1% (n = 65) en el grupo placebo (HR ajustado de 0.61; IC 95%: 0.41 a 0.92). La mortalidad por cualquier causa fue del 3.6% (n = 75) en el grupo de AB, respecto del 5.2% (n = 109) en el grupo placebo (HR ajustado de 0.73; IC 95%: 0.54 a 0.98).

El criterio de valoración integrado por 5 componentes MACE (mortalidad por causas cardiovasculares, IAM, ACV, revascularización coronaria o internación por angina de pecho inestable) ocurrió en el 5.3% (n = 112) de los pacientes en el grupo de AB, en comparación con el 7.8% (n = 164) en el grupo placebo (HR: 0.69; IC 95%: 0.54 a 0.88). Se realizó revascularización coronaria en el 2.4% (n = 50) de los pacientes del grupo de AB y en el 3.2% (n = 68) de los del grupo placebo (HR: 0.71; IC 95%: 0.49 a 1.03).

Por último, la incidencia de internación por angina inestable fue de 0.5% (n = 10) en el grupo de AB, en comparación con 0.8% (n = 17) en el grupo control (HR: 0.58; IC 95%: 0.26 a 1.27).

Efectos adversos

No se registraron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de eventos adversos graves o eventos adversos que motivaron la interrupción del estudio. Sin embargo, se observó una mayor incidencia de elevación de transaminasas hepáticas (4.5% respecto de 2.6%) y de eventos adversos renales (10.3% respecto de 8.1%) en el grupo de AB.

La incidencia de mialgias informada fue del 4.2% y del 5.9% en los grupos de AB y placebo, respectivamente. En el grupo de AB se observó mayor incidencia de hiperuricemia, gota y coleditiasis.

Conclusión

En el presente subanálisis realizado en pacientes en prevención cardiovascular primaria, el tratamiento con ácido bempedoico se asoció con una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siic.salud.com

Título: Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients
Autores: Nissen S, Menon V, Lincoff A y colaboradores
Fuente: JAMA 330(2):131-140, Jul 2023

El artículo original fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de SIIC, Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), agosto 2023. Impreso en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

ÁCIDO BEMPEDOICO EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA: UNA OPORTUNIDAD PARA REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR



Dr. Augusto Lavalle Cobo

Médico cardiólogo; Jefe de Cardiología, Sanatorio Otamendi; Secretario de la Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la Argentina y en el mundo. Uno de los desafíos más importantes de la comunidad médica radica en identificar a las personas con mayor riesgo de presentar un primer evento cardiovascular, de manera de poder implementar medidas que reduzcan dicha posibilidad. Entre estas medidas, las estatinas han demostrado no solo reducir los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), sino también el riesgo de eventos cardiovasculares, y es por esto que, junto a la alimentación y la actividad física, constituyen las principales herramientas disponibles en prevención cardiovascular. Sin embargo, las estatinas son un grupo farmacológico infrautilizado en pacientes en prevención primaria, estimándose que solo las recibe el 20% de los individuos con indicación de recibirlas.

Como todo fármaco, existe la posibilidad de aparición de efectos adversos, los más frecuentes de los cuales son los que suceden a nivel muscular. Los pacientes que manifiestan estos efectos y no pueden recibir estatinas, o la dosis máxima que toleran es insuficiente para alcanzar los niveles de LDLc acordes a su riesgo cardiovascular, se denominan intolerantes. Determinar la prevalencia real de individuos con intolerancia parcial o completa a las estatinas ha sido, y continúa siendo, una ardua tarea. Parte de esta dificultad radica en la falta de una definición universal de intolerancia.

Si bien existe diferencia entre la prevalencia informada por estudios observacionales y la registrada en ensayos clínicos aleatorizados, a partir de los resultados de un metanálisis reciente que incluyó más de 4 143 517 pacientes se estima que la prevalencia sería del orden del 9%. Además, a la intolerancia se suma que, por temor a la aparición de estos efectos adversos, ciertos pacientes no desean recibir este grupo farmacológico. En lo que respecta al abordaje de estos individuos, la evidencia disponible hasta la publicación del estudio CLEAR OUTCOMES apoyaba el uso de terapias no estatínicas, como ezetimibe e inhibidores de la PCSK9, con el objetivo de reducir los niveles de LDLc, pero sin datos sobre el impacto en el descenso de eventos cardiovasculares (con excepción del estudio EWTOPIA 75). Con la publicación de los primeros estudios del programa CLEAR, el ácido bempedoico se posicionaba como una herramienta interesante en el escenario de los pacientes con intolerancia a las estatinas.

Para entender el por qué de esto, es importante conocer algunas características de este fármaco. El mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima adenosina trifosfato citrato liasa y, consecuentemente, la reducción de la biosíntesis de colesterol, incrementando la expresión de receptores hepáticos de LDLc. Es un profármaco que necesita para su activación la unión a la acil-CoA sintasa 1, enzima que se encuentra en el hígado, pero no a nivel muscular. Esta característica hace que, a diferencia de las estatinas, la aparición de efectos adversos a nivel muscular sea menos probable. El estudio CLEAR OUTCOMES incluyó 13 970 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo cardiovascular alto, intolerantes a las estatinas o que no deseaban utilizarlas, a los cuales se los aleatorizó a recibir ácido bempedoico vs. placebo. En esta investigación se puso de manifiesto una reducción del objetivo primario (MACE + revascularizaciones) del 13% en los pacientes aleatorizados a recibir ácido bempedoico. A partir de estos resultados, este fármaco, solo o en combinación con ezetimibe, se posicionó como agente de primera elección para esta población de individuos.

Muchos de los pacientes intolerantes a las estatinas se encuentran en prevención primaria, escenario en el que se han llevado a cabo pocos estudios. El análisis del subgrupo de individuos que ingresaron al CLEAR OUTCOME sin evento cardiovascular previo nos muestra que el beneficio es extensible a esta población, por lo que disponemos de una nueva herramienta para disminuir las posibilidades de un primer evento cardiovascular en los pacientes que no toleran las estatinas.

Bibliografía

- Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 3(34):3213-3223, 2022.
- Marcus ME, Manne-Goehler J, Theilmann M, Farzadfar F, Moghaddam SS, Keykhaei M, et al. Use of statins for the prevention of cardiovascular disease in 41 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data. *Lancet Glob Health* 10(3):e369-e379, 2022.
- Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, Vesely EAK, Mogollon R, Montori V. Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine* 79(3):430-436, 2023.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein J, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.
- The top 10 causes of death. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>