

El uso de ácido bempedoico en pacientes con intolerancia a las estatinas estuvo asociado con un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores

The use of bempedoic acid in patients with intolerance to statins was associated with a lower risk of major cardiovascular events

Comentado de:

Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. *N Engl J Med* 2023;388:1353-64. PMID: 36876740 DOI: 10.1056/NEJMoa2215024¹

Objetivo

Determinar el beneficio cardiovascular del ácido bempedoico en una población mixta de pacientes (prevención primaria y secundaria) con intolerancia a las estatinas.

Diseño y lugar

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, multicéntrico (1.250 centros de 32 países).

Participantes

Fueron incluidos los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de elegibilidad:

1. Edad comprendida entre 18 y 85 años.
2. Alto riesgo cardiovascular, determinado por antecedentes de eventos cardiovasculares o la presencia de características clínicas que le confieran un elevado riesgo de desarrollarlos (por ejemplo, por puntajes elevados en escalas de riesgo cardiovascular o pruebas de calcio coronario, o por diagnóstico previo de diabetes mellitus y una edad mayor de 65 años en mujeres o de 60 años en hombres).
3. Valor de colesterol LDL sérico (C-LDL) mayor de 100 mg/dL.
4. Historia de intolerancia a las estatinas (dos o más estatinas en cualquier dosis o una estatina en cualquier dosis y no estar dispuesto a intentar una segunda estatina).

La presencia de insuficiencia renal grave, un evento cardiovascular reciente (en los 90 días previos), cáncer activo o anomalías metabólicas marcadas (glucemia, triglicéridos, perfil tiroideo) fueron criterios de exclusión.

Intervención

Los participantes fueron asignados para recibir ácido bempedoico 180 mg vía oral en forma diaria o placebo.

Medición de resultados principales

El desenlace final primario fue una combinación de cuatro eventos: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y revascularización coronaria.

Resultados Principales

Fueron incluidos 13.970 pacientes (edad media 65,5 años, mujeres 48,2%, prevención secundaria 69,9%). La mediana de seguimiento fue de 40,6 meses. El nivel promedio basal de C-LDL fue de 139 mg/dL en ambos grupos. Después de seis meses, la reducción del C-LDL fue mayor con el ácido bempedoico que con el placebo (diferencia media de -20,3 puntos porcentuales, intervalo de confianza [IC] del 95% -21,1 a -19,5).

La incidencia del desenlace primario fue significativamente menor en el grupo ácido bempedoico en comparación al grupo placebo (11,7% vs. 13,3%; hazard ratio [HR] 0,87, IC 95% 0,79 a 0,96; p=0,004). El beneficio fue observado también al evaluar la incidencia de infarto de miocardio fatal o no fatal (HR 0,77; IC 95% 0,66 a 0,91) y revascularización coronaria (HR 0,81; IC 95% 0,72 a 0,92). El ácido bempedoico no tuvo efectos significativos sobre el accidente cerebrovascular, la muerte cardiovascular y la muerte por cualquier causa.

La incidencia de gota y colelitiasis fue mayor con ácido bempedoico que con placebo, así como la incidencia de pequeños aumentos en los niveles de creatinina sérica, ácido úrico y enzimas hepáticas.

Conclusiones

El tratamiento con ácido bempedoico estuvo asociado con un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con intolerancia a las estatinas.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: El ensayo fue diseñado y patrocinado por Esperion Therapeutics.



Comentario

El estudio resumido¹ agrega información valiosa relacionada con el beneficio cardiovascular de las drogas hipolipemiantes no-estatinas. El ácido bempedoico es una prodroga que inhibe la ATP citrato liasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol (previa a la hidroximetil-glutaril-Coenzima A reductasa, enzima diana de las estatinas)². La conversión a la forma activa ocurre en el hígado y no en el músculo, lo que evita la aparición de síntomas musculares. La eficacia lipídica, si bien modesta, del ácido bempedoico ha sido probada fundamentalmente en el programa CLEAR³.

La utilización de drogas no estatinas con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular residual ha sido evaluada en múltiples estudios. Algunos de ellos arrojaron resultados positivos (ezetimibe e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 o PCSK9)⁴⁻⁶, mientras que otros mostraron resultados negativos (fibratos o niacina)^{7,8}. Sin embargo, estos estudios evaluaron pacientes medicados con estatinas, siendo además predominantemente personas con antecedentes cardiovasculares (prevención secundaria). Por el contrario, el estudio CLEAR Outcomes¹ incluyó una población mixta de pacientes con intolerancia a las estatinas (aunque aproximadamente el 23% recibía mínimas dosis de estatinas). Este estudio permitió el uso de otras drogas hipolipemiantes, que fue mayor en el grupo placebo. En consecuencia, la diferencia



de C-LDL entre los grupos disminuyó a lo largo del tiempo. Sin embargo, la reducción del 13% en la tasa de eventos se correlacionó adecuadamente con el descenso de C-LDL observado.

Vale la pena resaltar que la subjetividad al definir la intolerancia a las estatinas suele ser un problema. En el estudio resumido los pacientes informaron por escrito que no podían o no querían recibir estas drogas debido a un efecto adverso, aún conociendo el beneficio cardiovascular de estas drogas¹. Este criterio es más laxo que el propuesto por la guía de práctica clínica de prevención cardiovascular local, que la define como la incapacidad de tolerarlas siquiera a bajas dosis, luego de haber intentado con tres estatinas diferentes⁹. Sin embargo, la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales sugiere que la verdadera intolerancia es muy infrecuente⁹.

Finalmente, la aparición de efectos adversos como la gota o la colecistitis deberían ser considerados.

Conclusiones del comentador

Este estudio mostró que la reducción moderada del C-LDL con ácido bempedoico en pacientes con intolerancia a las estatinas redujo los eventos cardiovasculares. Sin embargo, la población mostró un C-LDL basal elevado en comparación a otros estudios. En consecuencia, no sería adecuado extrapolar estos resultados a una población correctamente medicada con estatinas o con un C-LDL más bajo. Es importante destacar que esta droga no reemplaza a las estatinas. Definir adecuadamente a los verdaderos pacientes con intolerancia a las estatinas evitará tomar conductas terapéuticas inapropiadas.

Walter Masson [Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. walter.masson@hospitalitaliano.org.ar]

Masson W. El uso de ácido bempedoico en pacientes con intolerancia a las estatinas estuvo asociado con un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;26(2):e007072. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v26i3.7072>. Comentado de: Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-64. PMID: 36876740 DOI: 10.1056/NEJMoa2215024

Referencias

1. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353–1364. Available from: 10.1056/NEJMoa2215024.
2. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, et al. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(7):791–803. Available from: 10.1080/14656566.2019.1583209.
3. Masson W, Lobo M, Lavalle-Cobo A. Effect of Bempedoic Acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(3):117–126. Available from: 10.1016/j.arteri.2020.09.002.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97. Available from: 10.1056/NEJMoa1410489.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–1735. Available from: 10.1056/NEJMoa1615664.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097–2107. Available from: 10.1056/NEJMoa1801174.
7. Hps2-Thrive Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203–212. Available from: 10.1056/NEJMoa1300955.
8. Pradhan D, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1923–1934. Available from: 10.1056/NEJMoa2210645.
9. Argentina Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención Cardiovascular.; 2021. Available from: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-03/GPCCardio_1703_20-3-2023.pdf.