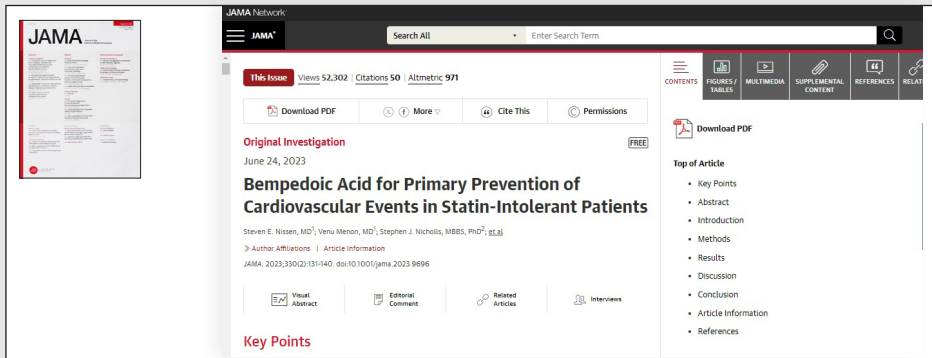


Texto Completo Autorizado – TCA



Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients

Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, et al.

JAMA 330(2):131-140, Jun 2023

Resumen SIIC (amplio, en castellano)



Ácido bempedoico en prevención primaria de eventos cardiovasculares

Cleveland, EE.UU.: En el estudio 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.

Comentarios exclusivos



Ricardo León de la Fuente
Hospital Papa Francisco, Salta,
Argentina

El resumen objetivo *Ácido Bempedoico en Prevención Primaria de Eventos Cardiovasculares* aborda un ensayo clínico multicéntrico y doble ciego, realizado en más de 150 centros de 32 países, que estudió los beneficios del ácido bempedoico frente al placebo. Del total de 13 970 pacientes, 6992 fueron aleatorizados a grupo bempedoico y 6978 al grupo placebo, 4206 pacientes fueron incluidos por alto riesgo cardiovascular, pero sin un evento cardiovascular previo. El tiempo medio de seguimiento fue de 40.6 semanas. Los resultados más importantes indican:

*El ácido bempedoico redujo 21.3% los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), en promedio luego de 6 meses de tratamiento una reducción de 30.2 mg/dl; y 22.2% los de PCR ultrasensible (0.34 mg/dl de descenso con bempedoico).

*Una reducción significativa del 13% en el compuesto MACE (muerte cardiovascular, infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria); del 7.6% de eventos en el grupo placebo, al 5.3% en el grupo bempedoico (HR, 0.70 [IC 95%, 0.55-0.89]; $p = 0.002$). El número necesario a tratar para prevenir un 1 MACE, fue de 43.

Estos beneficios se consiguieron sin diferencias significativas en los eventos adversos indeseables globales entre los dos grupos. Hay que tener en cuenta que el bempedoico estuvo asociado con aumentos significativos en la incidencia de gota (2.6% frente al 2.0%), cálculos biliares (2.5% frente al 1.1%), elevación de transaminasas (4.5% frente al 3.0%) e hiperuricemia (12.1 % frente al 6.3%) en comparación con placebo.

Lo más importante del ensayo *CLEAR Outcomes* es que todos los pacientes reclutados eran intolerantes o no respondían al tratamiento con estatinas. Se estima que un porcentaje del 5 a 10% de sujetos que no toleran las estatinas no se benefician de los efectos positivos claramente demostrados de la reducción del colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad (LDLc) por las estatinas. El ácido bempedoico desarrolla su efecto hipolipemiante vía la inhibición del enzima ATP citrato liasa. Esta enzima, al igual que la hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, está involucrada en la síntesis endógena de colesterol, pero en un estadio más inicial. La mayor diferencia con las estatinas es que el ácido bempedoico es administrado como un pro fármaco que se convierte en fármaco activo tras su metabolización a nivel hepático, no a nivel de los tejidos periféricos como las estatinas. Se postula que esta diferencia a nivel metabólico es la causa del menor número de efectos adversos musculares. El fármaco estudiado en este ensayo, también fue bien tolerado en la población mixta de pacientes sujetos a prevención primaria y secundaria que no podían o no querían utilizar las estatinas.

Los autores del trabajo señalan que el concepto de intolerancia a las estatinas sigue siendo controvertido. Algunos estudios recientes parecen indicar que los efectos adversos notificados representan una anticipación del daño, a menudo descrito como efecto "nocebo". El estudio *CLEAR Outcomes* es el ensayo clínico de mayor tamaño realizado hasta la fecha en pacientes intolerantes a las estatinas. El estudio clínico, a pesar de tener una representación bastante balanceada entre mujeres y hombres, en la proporción de las diferentes etnias ofrece una imagen muy diferente. La raza negra, a pesar de su vulnerabilidad cardiovascular, está infrarrepresentada, ya que más del 90% de los participantes son blancos y solo el 19% son hispanos. De este modo, la escasa diversidad étnica limita la universalización de los resultados.

Otro dato curioso es que los resultados se apartan un poco del dogma tradicional de que los pacientes con enfermedad más avanzada son los que más se benefician de los tratamientos efectivos. En el caso del *CLEAR Outcomes*, en el que se reclutaron pacientes en prevención primaria y secundaria con niveles de colesterol LDL aproximados de 140 y con intolerancia a las estatinas, aquellos considerados como prevención primaria mostraron más beneficios que los incluidos en prevención secundaria.

Hablando de efectos de las diferentes intervenciones hipolipemiantes, siempre tenemos en cuenta que se alcancen diferencias significativas en mortalidad. Con relación a este punto, hay que considerar el relativamente breve periodo de seguimiento del estudio (mediana 40.6 meses) y que, probablemente, de extenderse el periodo de tratamiento encontraríamos diferencias significativas.

En este sentido, muchos ensayos individuales de estatinas tampoco han mostrado un efecto del agente sobre la mortalidad; y sólo a través del metanálisis de múltiples ensayos clínicos se hicieron evidentes los efectos de las estatinas sobre la mortalidad.

En los pacientes realmente intolerantes a las estatinas, nos deberíamos de centrar en las intervenciones no estatinas tales como ezetimibe en monoterapia, inhibidores de la PCSK9 y en este escenario es donde el ácido bempedoico "clarifica" mucho el horizonte. El uso del ácido bempedoico ha entrado ahora en la lista de alternativas a las estatinas basadas en la evidencia para la prevención primaria y secundaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular. La monoterapia con ezetimibe —en intolerantes a las estatinas— solo reduce los niveles de colesterol LDL aproximadamente un 20%. Los PCSK9 son más efectivos, ya que son capaces de reducir hasta un 60% los niveles de colesterol LDL, pero a costa de la administración parenteral y el elevado costo.

El ácido bempedoico ofrece la ventaja de una administración oral frente a la parenteral de los PCSK9. Este hecho podría tener un efecto importante en la adherencia al tratamiento a favor del bempedoico. El uso del ácido bempedoico también reduce el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes que toman estatinas, aunque se desconocen sus beneficios clínicos cuando se añade al tratamiento estándar con estatinas.

La ausencia de una relación clara entre el uso del ácido bempedoico y los trastornos musculares, la diabetes de nueva aparición o el empeoramiento de la hiperglucemia es una gran noticia para los pacientes que no toleran estatinas.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, el uso del ácido bempedoico puede aumentar los niveles circulantes de simvastatina y pravastatina, por lo que no debe utilizarse en pacientes que estén recibiendo estos fármacos en dosis superiores a 20 mg y 40 mg, respectivamente. Asimismo, el uso de ácido bempedoico no debe combinarse con fibratos distintos del fenofibrato debido a las inquietudes en relación con la colelitiasis.

Para el paciente común, las estatinas son y deben continuar siendo la primera elección con el objetivo conseguir los niveles de LDLc recomendados por las guías internacionales.

En aquellos casos en que no consigamos los objetivos recomendados, deberíamos plantear la combinación con ezetimibe.

Si a pesar de esa combinación no conseguimos los objetivos, hay que contemplar el uso de los inhibidores de la proteína PCSK9. Estos agentes, con unos beneficios claramente establecidos, presentan los inconvenientes de su administración parenteral y su elevado costo.

Los datos disponibles indican claramente que el uso del ácido bempedoico es una opción complementaria del tratamiento con y sin estatinas para producir una reducción adicional de 16% a 26% en el nivel de LDLc. El ácido bempedoico es un método eficaz para reducir los eventos cardiovasculares graves en los pacientes que no toleran las estatinas.

Bibliografía recomendada

Nissen E, Michael Lincoff A, Brennan D, Ray KK. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 388:1353-1364, Mar 2023.

Masana Marín L, Plana Gil N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 33(Suppl 1): 53-57, May 2021.

Conexiones temáticas

