El uso de ácido bempedoico reduce eventos cardiovasculares en intolerancia a las estatinas CLEAR Outcomes

Publicado el: 09-03-2023

Un nuevo enfoque para reducir el colesterol mediante ácido bempedoico dio por resultado una reducción significativa de los episodios cardiovasculares en pacientes con intolerancia a las estatinas en el amplio ensayo de fase 3 controlado con placebo CLEAR Outcomes.

El fármaco redujo el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en una proporción de 21% en el estudio y disminuyó 13% el criterio principal de valoración compuesto, consistente en muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, ictus o revascularización coronaria; el infarto de miocardio se redujo en una proporción de 23% y la revascularización coronaria en 19%.

El fármaco también fue bien tolerado en la población mixta de pacientes sujetos a prevención primaria y secundaria que no podían o no querían utilizar estatinas.

"Estos resultados demuestran que el ácido bempedoico es un método eficaz para reducir los eventos cardiovasculares graves en los pacientes que no toleran las estatinas", concluyó el Dr. Steve Nissen, director del estudio, de la Clínica Cleveland, en Ohio.

El Dr. Nissen presentó el ensayo CLEAR Outcomes el 4 de marzo en el Congreso Anual del *American College of Cardiology* (ACC) de 2023/*World Congress of Cardiology* (WCC).

El estudio fue publicado en versión electrónica simultáneamente en *The New England Journal of Medicine* (NEJM).[1] Los resultados principales fueron publicados en diciembre de 2022.

Nissen señaló que, aunque en el estudio actual el uso de ácido bempedoico se analizó como monoterapia, cree que el fármaco se utilizará principalmente en la práctica clínica en combinación con ezetimiba, una combinación que ha demostrado reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad en una proporción de 38%. "Creo que así es como se utilizará en la práctica clínica. Así, podemos lograr una reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad de casi 40% –que es más o menos lo mismo que con 40 mg de simvastatina o 20 mg de atorvastatina– sin administrar una estatina. Y ahí es donde veo el potencial de este tratamiento", comentó.

Nissen describió la intolerancia a las estatinas como "un problema acuciante" que impide a muchos pacientes alcanzar los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad asociados a beneficios cardiovasculares.

Explicó que el uso de ácido bempedoico, un inhibidor de la adenosín trifosfato citrato liasa, inhibe la síntesis hepática de colesterol antes que la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, la enzima inhibida por las estatinas. Ácido bempedoico es un profármaco que se activa en el hígado, pero no en los tejidos periféricos, lo que da lugar a una baja frecuencia de efectos adversos relacionados con el músculo. Aunque ácido bempedoico está aprobado para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, éste es el primer ensayo en el que se evalúan sus efectos sobre los resultados cardiovasculares.

El ensayo CLEAR Outcomes incluyó a 13.970 pacientes (48% mujeres) de 32 países que no

podían o no querían utilizar estatinas debido a efectos adversos inaceptables y que padecían o tenían un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Se les aleatorizó a ácido bempedoico oral (180 mg/día) o placebo.

El nivel promedio de colesterol de lipoproteínas de baja densidad al inicio del estudio era de 139 mg/dl en ambos grupos, y después de 6 meses, la reducción del nivel fue mayor con ácido bempedoico que con placebo: 29,2 mg/dl (una reducción de 21,1%).

El fármaco también se asoció a una reducción de 22% de la proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Tras una mediana de seguimiento de 40,6 meses, la incidencia de un criterio principal de valoración (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o revascularización coronaria) fue significativamente inferior (en una proporción de 13%) con ácido bempedoico que con placebo (11,7% frente a 13,3%; *hazard ratio*: 0,87; p = 0,004).

La reducción absoluta del riesgo fue de 1,6 puntos porcentuales, y el número necesario a tratar durante 40 meses para prevenir un episodio fue de 63.

El criterio secundario de valoración consistente en muerte por causas cardiovasculares, ictus o infarto de miocardio se redujo 15% (8,2% frente a 9,5%; *hazard ratio:* 0,85; p = 0,006).

El infarto de miocardio mortal o no mortal se redujo en una proporción de 23% (3,7% frente a 4,8%; *hazard ratio:* 0,77; p = 0,002), y la revascularización coronaria se redujo en 19% (6,2% frente a 7,6%; *hazard ratio:* 0,81; p = 0,001).

El uso de ácido bempedoico no tuvo efectos significativos sobre el ictus mortal o no mortal, la muerte por causas cardiovasculares y la muerte por cualquier causa.

El análisis de subgrupos mostró resultados similares en todos los grupos y ninguna diferencia en el efecto del tratamiento entre hombres y mujeres.

Veinticinco por ciento de los pacientes de ambos grupos notificaron efectos adversos, de los cuales 10,8% del grupo asignado a ácido bempedoico y 10,4% del grupo que recibió placebo interrumpieron el tratamiento.

Se notificaron trastornos musculares en 15,0% del grupo asignado a ácido bempedoico frente a 15,4% del grupo que recibió placebo. Tampoco hubo diferencias en los nuevos casos de diabetes (16,1% frente a 17,1%).

El uso de ácido bempedoico se asoció a pequeños aumentos de la incidencia de gota (3,1% frente a 2,1%) y colelitiasis (2,2% frente a 1,2%), y también a pequeños aumentos de los niveles séricos de creatinina, ácido úrico y enzimas hepáticas.

En el artículo de *NEJM*, los autores 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".

"Ya sea real o percibida, la intolerancia a las estatinas sigue siendo un problema clínico acuciante que puede impedir que los pacientes que cumplen los requisitos para recibir tratamiento con estatinas alcancen niveles colesterol de lipoproteínas de baja densidad asociados a beneficios clínicos. En consecuencia, se necesitan tratamientos alternativos sin estatinas para controlar el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en estos pacientes", escriben.

"El tratamiento de los pacientes que no pueden o no quieren utilizar estatinas representa un problema clínico difícil y frustrante. Independientemente de que este problema represente el efecto 'nocebo' o una intolerancia real, estos pacientes de alto riesgo necesitan tratamientos alternativos eficaces", concluyó Nissen. "El ensayo CLEAR Outcomes proporciona una justificación sólida del uso de ácido bempedoico para reducir los eventos cardiovasculares adversos graves en pacientes que no toleran las estatinas".

"Conclusiones convincentes"

La Dra. Michelle O'Donoghue, del *Brigham and Women's Hospital* en Boston, Estados unidos, habló del ensayo en la sesión de ensayos clínicos de última hora del ACC y señaló que se trata del mayor ensayo realizado hasta la fecha en pacientes que no toleran estatinas.

Señaló que, si bien el tema de la intolerancia a las estatinas sigue siendo controvertido, el cumplimiento del tratamiento con estatinas no suele ser bueno, por lo que se trata de una población de pacientes importante de estudiar.

Afirmó que era "bastante notable" que 48% de los participantes en el estudio fueran mujeres, y añadió: "Aún nos queda mucho por entender con respecto a por qué las mujeres parecen estar menos dispuestas o ser menos capaces de tolerar el tratamiento con estatinas".

La Dra. O'Donoghue concluyó que el estudio mostraba "hallazgos convincentes", y que la reducción de eventos coincidía con lo que cabría esperar de la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, lo que respaldaba aún más la hipótesis de las lipoproteínas de baja densidad.

Y añadió que: "El uso de ácido bempedoico es una importante adición a nuestro arsenal de tratamientos reductores del colesterol de lipoproteínas de baja densidad sin estatinas. Y aunque en general fue bien tolerado, no se le dio el visto bueno por completo, ya que hubo algunas preocupaciones en torno a algunos efectos adversos".

En un editorial adjunto a la publicación de *NEJM*, el Dr. John Alexander, del *Duke Clinical Research Institute* en Durham, Estados Unidos, comentó: "Los convincentes resultados del ensayo CLEAR Outcomes aumentarán y deberían aumentar el uso del ácido bempedoico en pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica establecida y en aquellos con alto riesgo de enfermedad vascular que no pueden o no quieren utilizar estatinas".[2]

Sin embargo, advirtió que es prematuro considerar el uso de ácido bempedoico como alternativa a las estatinas. "En vista de la abrumadora evidencia de los beneficios vasculares de las estatinas, los médicos deben continuar prescribiéndolas en las dosis máximas toleradas para los pacientes apropiados, incluidos aquellos que pueden haber interrumpido las estatinas debido a presuntos efectos secundarios", afirmó.

El Dr. Alexander también señaló que, aunque el uso de ácido bempedoico también reduce el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes que toman estatinas, se desconocen sus beneficios clínicos cuando se añade al tratamiento estándar con estatinas.

Con respecto a la observación de que el uso de ácido bempedoico no tenía ningún efecto observado sobre la mortalidad, señaló: "Muchos ensayos individuales de estatinas tampoco han mostrado un efecto del agente sobre la mortalidad; sólo a través del metanálisis de múltiples ensayos clínicos se hicieron evidentes los efectos de las estatinas sobre la mortalidad".

"El uso de 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", concluye Alexander. "Los beneficios del uso de ácido bempedoico son ahora más claros, y ahora es nuestra responsabilidad traducir esta información en una mejor prevención primaria y secundaria para más pacientes en riesgo, quienes, como resultado, se beneficiarán de menos eventos cardiovasculares".

En un segundo editorial, el Dr. John F. Keaney Jr., del *Brigham and Women's Hospital*, afirmó que la ausencia de una relación clara entre el uso de ácido bempedoico y los trastornos musculares, la diabetes de nueva aparición o el empeoramiento de la hiperglucemia es una "buena noticia" para los pacientes que no toleran estatinas.[3]

Pero recalcó que "estos datos deben interpretarse con cautela, porque el uso de ácido bempedoico, cuando se combina con una estatina, parece potenciar la aparición de síntomas musculares. Además, el uso de ácido bempedoico tiene sus propios efectos secundarios notificados, como rotura de tendones, aumento de los niveles de ácido úrico, gota y reducción de la tasa de filtración glomerular, que no se observan con el uso de estatinas".

En cuanto a las interacciones farmacológicas, Keaney señala que el uso de 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.

"Los datos disponibles indican claramente que el uso de ácido bempedoico es una opción complementaria del tratamiento con y sin estatinas (excepto en los casos indicados anteriormente) para producir una reducción adicional de 16% a 26% en el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, aún no está claro hasta qué punto el uso de ácido bempedoico complementario reducirá aún más el riesgo de eventos cardiovasculares".

Fuente: https://netsaluti.com