

Reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad con el uso de ácido bempedoico. Metanálisis estratificado según la edad

Reduction of cholesterol associated with low-density lipoproteins with the use of bempedoic acid. An age stratified meta-analysis

Dr. Walter Masson¹, Dr. Martín Lobo², Dr. Leandro Barbagelata¹, Dr. Juan P Nogueira³, Dr. Pablo Corral⁴

¹ Médico de Planta del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

² Jefe de Departamento Enfermedades Cardiovasculares y Cardio-metabolismo del Hospital Militar Campo de Mayo, Argentina

³ Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición, ex presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos, Formosa, Argentina

⁴ Médico Clínico, profesor de la cátedra de Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

Resumen

Introducción: El ácido bempedoico es un fármaco hipolipemiente no estatinico que inhibe la biosíntesis del colesterol a nivel hepático. Desconocemos si el efecto sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) cambia al considerar la edad. El objetivo del presente metanálisis fue investigar la eficacia lipídica (reducción del LDLc) del ácido bempedoico, considerando los grupos de edad informados en los ensayos clínicos.

Material y métodos: Realizamos un metanálisis de acuerdo con la declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas. Se incluyeron todos los estudios aleatorizados que informaron la eficacia lipídica (reducción porcentual del LDLc) del ácido bempedoico en los subgrupos de edad, en comparación con placebo o un grupo control. Para este análisis se consideraron como punto de corte los 65 años. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se consideraron 5 estudios, con 3481 pacientes, para el análisis del criterio principal de valoración. En general, este metanálisis mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción significativa en el nivel de LDLc (-19.2% [intervalo de confianza del 95%, IC 95%: -22.5 a -15.9], $P = 74\%$). Esta diferencia fue similar en los subgrupos analizados de edad (< 65 años: -18.0% [IC 95%: -24.4 a -11.6], $P = 85\%$; ≥ 65 años: -20.2% [IC 95%: -23.4 a -16.9], $P = 41\%$, p de la interacción = 0.55).

Conclusión: Nuestro análisis mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción aproximada del 20% en el nivel de LDLc, independientemente del grupo etario evaluado.

PALABRAS CLAVE: ácido bempedoico, LDLc, edad.

Abstract

Introduction: Bempedoic acid is a non-statin lipid-lowering drug that acts by inhibiting cholesterol biosynthesis in the liver. We do not know if the effect on LDLc changes when considering age. The objective of this meta-analysis was to investigate the lipid efficacy (LDLc reduction) of bempedoic acid, considering the age groups reported in clinical trials.

Material and methods: We performed a meta-analysis according to the PRISMA statement to inform systematic reviews. All randomized studies that reported lipid efficacy (percent reduction in LDLc) of bempedoic acid in age subgroups compared to placebo or control group were included. For this analysis, a cut-off point of 65 years was considered. A random effects model was used.

Results: Five studies were considered for the primary endpoint analysis, including 3481 patients. Overall, this meta-analysis showed that the use of bempedoic acid, compared to placebo/control group, was associated with a significant reduction in LDLc level (-19.2% [95% CI: -22.5 to -15.9], $P = 74\%$). This difference was similar in the analyzed age subgroups (< 65 years [-18.0%, CI 95%: -24.4 to -11.6], $P = 85\%$; ≥ 65 years: -20.2% [95% CI: -23.4 to -16.9], $P = 41\%$, interaction $p = 0.55$).

Conclusion: Our analysis showed that the use of bempedoic acid, compared to placebo/control groups, was associated with an approximate 20% reduction in LDLc level, regardless of the age group evaluated.

KEYWORDS: bempedoic acid, LDLc, age.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la utilización de dosis adecuadas de estatinas y ezetimibe, muchos pacientes no alcanzan los objetivos recomendados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en las guías actuales.¹ Asimismo, si consideramos las cuestiones asociadas con la adhesión, el problema sería aún más relevante. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) surgieron como una alternativa a las terapias tradicionales, aunque su uso se vio limitado en la práctica por su alto costo y por problemas relacionados con el acceso.² En ese contexto, se han creado nuevas estrategias hipolipemiantes para reducir el riesgo cardiovascular residual.

El ácido bempedoico es un fármaco hipolipemiante no estatínico creado para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Inhibe la enzima adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) y, consecuentemente, la biosíntesis del colesterol, lo que induce mayor expresión de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), incrementando la depuración (*clearance*) plasmática de esta lipoproteína. La inhibición sobre la ACL se produce en un punto proximal a la acción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA, sobre la que actúan las estatinas.³

Los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que la inhibición de la ACL se asocia con la disminución del colesterol asociado con LDL (LDLc) y, consecuentemente, con un efecto protector sobre la aparición de aterosclerosis.⁴ Múltiples ensayos clínicos revelaron que el ácido bempedoico reduce eficazmente el LDLc como monoterapia, en combinación con ezetimibe, agregado a la terapia con estatinas o en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas.⁵⁻⁹ Asimismo, el efecto hipolipemiante del ácido bempedoico quedó demostrado en varios metanálisis.^{10,11}

La población de adultos mayores suele estar subrepresentada en los ensayos clínicos. A pesar de ello, un metanálisis reciente que incluyó estudios aleatorizados que evaluaron el uso de diferentes fármacos demostró que el efecto hipolipemiante y el beneficio cardiovascular se observó tanto en los pacientes más jóvenes como en aquellos de mayor edad.¹² Sin embargo, no se analizaron estudios con ácido bempedoico.

Por tanto, el objetivo del presente metanálisis fue investigar la eficacia lipídica (reducción del LDLc) del ácido bempedoico, considerando los grupos de edad informados en los ensayos clínicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Extracción de datos y evaluación de la calidad

El metanálisis se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas.¹³ Se efectuó una búsqueda bibliográfica para identificar ensayos clínicos que evaluaran la terapia con ácido bempedoico, publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2021. Dos revisores independientes realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed/Medline, Embase, Scielo y *Cochrane Clinical Trials* usando los términos “ácido bempedoico”, “ETC-1002”, “LDLc”, “colesterol”, “dislipidemia”, “hipercolesterolemia”, “edad” y “estudios clínicos”.

Todos los estudios analizados cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: compararon la eficacia del ácido bempedoico con placebo o un grupo control, tuvieron un seguimiento ≥ 4 semanas, fueron ensayos clínicos aleatorizados e informaron el cambio del LDLc entre el inicio y el seguimiento en los subgrupos de edad. Se consideró como punto de corte la edad de 65 años. Algunos estudios informaron subgrupos dentro de los pacientes mayores de 65 años. En ese caso, se seleccionaron los subgrupos con edades entre los 65 y 75 años, ya que incluían un mayor número de sujetos.

El criterio principal de valoración del estudio fue el cambio porcentual en el nivel de LDLc entre el inicio y el final del seguimiento.

Se evaluó el riesgo potencial de sesgos para todos los ensayos incluidos, utilizando la herramienta Cochrane creada para este propósito.¹⁴ Esta herramienta evalúa el sesgo en cinco dominios diferentes: el que surge de la asignación al azar, el debido a desviaciones de la intervención prevista, el debido a datos faltantes de resultado, el sesgo en la medición del resultado y aquel en la selección del resultado informado. Cada dominio se calificó como “alto riesgo de sesgo”, “bajo riesgo de sesgo” o “estudio con algunas preocupaciones”.

Análisis estadístico

Las medidas del tamaño del efecto se expresaron como diferencias de medias con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%), utilizando modelos genéricos de varianza inversa. El estadístico I^2 se calculó para cuantificar la heterogeneidad y la inconsistencia entre los estudios. Se eligió un modelo de efectos aleatorios dado que el valor de I^2 fue $> 40\%$. Para comparar el efecto promedio entre los subgrupos, utilizamos la prueba Z. El nivel de significación estadística se estableció en 0.05 (análisis de dos colas). Para el análisis se utilizó el software estadístico R [15].

Análisis del sesgo de publicación

Para tal fin se creó un gráfico de embudo que utilizó el error estándar y las diferencias de las medias del LDLc. Asimismo, se realizó el test de asimetría de Egger.

RESULTADOS

En total, se eligieron 5 estudios que incluyeron a 3481 pacientes y se consideraron para el análisis del criterio principal de valoración.⁵⁻⁹ Un total de 2291 sujetos se analizó en la rama de ácido bempedoico y 1190, en el grupo placebo/control.

El diagrama de flujo que grafica el proceso de selección de los estudios puede observarse en la Figura 1.

La calidad de los estudios incluidos en el presente metanálisis se resume en la Figura 2.

Dos estudios analizaron pacientes con intolerancia a las estatinas, mientras que otros 3 estudios incluyeron sujetos adultos con enfermedad aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o ambas. Un estudio incluyó, además de estos pacientes, sujetos con múltiples factores de riesgo cardiovascular. En todos los ensayos, los pacientes fueron elegidos para participar si recibían la dosis máxima tolerada de una estatina, sola o en combinación con ezetimibe, y que, además, tuvieron un nivel de LDLc por encima del umbral definido en cada estudio. En la mayoría de los casos, este umbral de LDLc varió de 70 a 100 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular o hipercolesterolemia

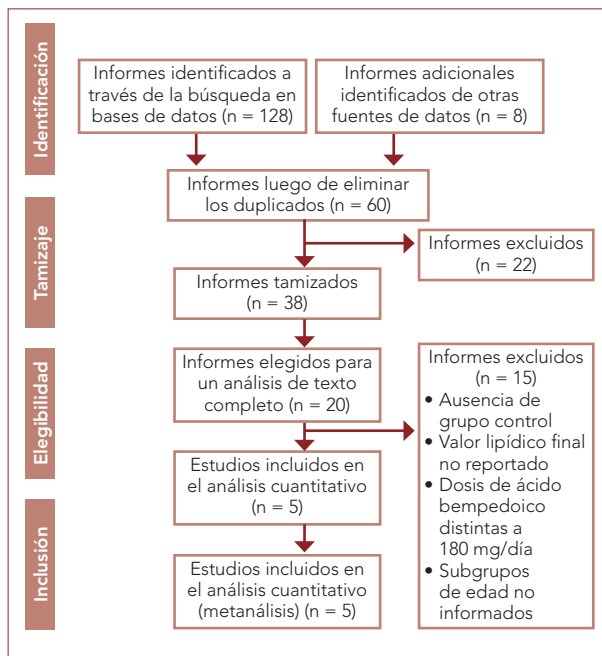


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

| | | Dominios para evaluación del riesgo de sesgos | | | | | |
|----------|-------------------------|---|----|----|----|----|---------|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | general |
| Estudios | CLEAR Harmony | + | + | - | + | + | + |
| | CLEAR Serenity | + | + | + | + | + | + |
| | CLEAR Wisdom | + | + | + | + | + | + |
| | CLEAR Tranquility | + | + | + | + | - | + |
| | Ballantine et al., 2020 | + | + | - | + | + | + |

Dominios
D1 Sesgo que surge de la aleatorización
D2 Sesgo debido a la desviación imprevista de la interpretación
D3 Sesgos debido a la pérdida de resultados
D4 Sesgo en la medición del resultado
D5 Sesgo en la selección del resultado informado

Evaluación
+ Alto
- Incierto
+ Bajo

Figura 2. Análisis de los sesgos de los estudios incluidos.

familiar heterocigótica, y entre 100 y 130 mg/dl en sujetos en prevención primaria. El seguimiento fue de 12 a 24 semanas. Las características de los estudios incluidos en el análisis se pueden ver en la Tabla 1.

En general, este metanálisis mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el análisis.

| Estudio | Tratamiento activo | N | Grupo control | n | Descripción de la población | Seguimiento (semanas) | Tratamiento hipolipemiante basal |
|--------------------------|---|------|---------------|-----|---|-----------------------|--|
| CLEAR Harmony | Ácido bempedoico (180 mg/día) | 1424 | Placebo | 725 | ECV o HeFH LDLc > 70 mg/dl | 12 | Máxima dosis tolerada de estatinas |
| CLEAR Serenity | Ácido bempedoico (180 mg/día) | 191 | Placebo | 92 | Intolerantes a las estatinas LDLc > 130 mg/dl (prevención primaria) LDLc > 100 mg/dl (ECV o HeFH) | 24 | Sin estatinas o bajas dosis de estatinas |
| CLEAR Wisdom | Ácido bempedoico (180 mg/día) | 445 | Placebo | 226 | ECV o HeFH LDLc > 70 mg/dl | 12 | Máxima dosis tolerada de estatinas |
| CLEAR Tranquility | Ácido bempedoico (180 mg/día) | 148 | Placebo | 67 | Intolerantes a las estatinas LDLc > 100 mg/dl | 12 | Ezetimibe ± bajas dosis de estatinas |
| Ballantyne <i>et al.</i> | Ácido bempedoico (180 mg/día) más ezetimibe | 83 | Ezetimibe | 80 | ECV, HeFH o múltiples factores de riesgo | 12 | Estatinas |

ECV, enfermedad cardiovascular; HeFH, hipercolesterolemia familiar heterocigota; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

significativa en el nivel de LDLc (-19.2% [IC 95%: -22.5 a -15.9], $I^2 = 74\%$). Al observar el análisis estratificado, en el subgrupo < 65 años, el uso de ácido bempedoico se asoció con una reducción significativa en el nivel de LDLc (-18.0% [IC 95%: -24.4 a -11.6], $I^2 = 85\%$). Asimismo, los resultados en el subgrupo > 65 años (-20.2% [IC 95%: -23.4

a -16.9], $I^2 = 41\%$) fueron similares (p para la interacción = 0.55) (Figura 3).

La evaluación gráfica (Figura 4) y analítica (test de Egger) sugieren la ausencia de sesgo de publicación (grupo < 65 años: p = 0.95; grupo ≥ 65 años: p = 0.42).

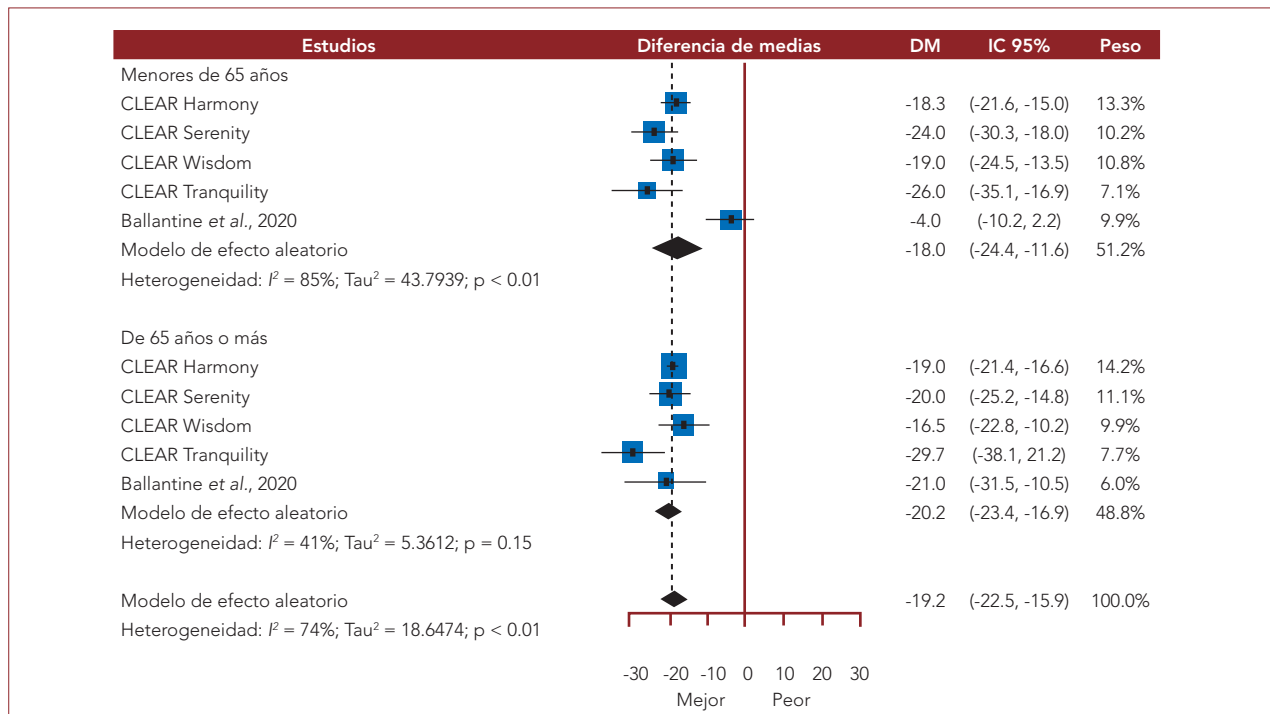


Figura 3. Efecto de la terapia con ácido bempedoico sobre el LDLc en comparación con placebo o el grupo control. Modelo de efectos aleatorios, diferencias de medias, intervalo de confianza 95% y estadístico I^2 .

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

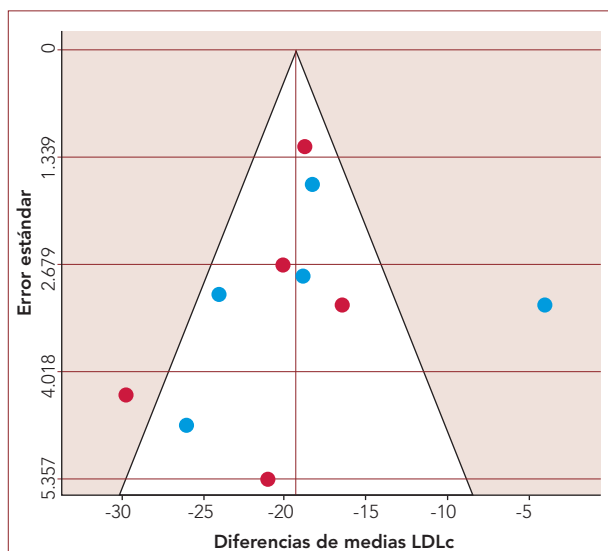


Figura 4. Evaluación gráfica del sesgo de publicación (gráfico de embudo). Azul: < 65 años; Rojo: ≥ 65 años.

DISCUSIÓN

A pesar de que los adultos mayores suelen ser excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos, la aparición de información nueva ha fortalecido el papel del LDLc como factor de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular en pacientes de 70 a 100 años.¹⁶

Nuestro metanálisis demostró por primera vez que la reducción porcentual del LDLc con el uso de ácido bempedoico fue similar en los grupos de menor o mayor edad.

El efecto hipolipemiante y, fundamentalmente, el beneficio cardiovascular asociado, se evaluaron previamente en diferentes grupos etarios, con otros fármacos utilizados en el tratamiento de las dislipidemias.

Las situaciones clínicas que se asocian con mayor o menor síntesis hepática de colesterol parecen influir en la respuesta a los fármacos que actúan inhibiendo este mecanismo, como las estatinas. Un estudio previamente publicado en la Argentina informó que los pacientes más jóvenes tuvieron mayor probabilidad de ser “hiporrespondedores” a las estatinas.¹⁷ Del mismo modo, un estudio antiguo comunicó una reducción menor del LDLc con lovastatina en sujetos de 45 años, en

comparación con pacientes de 65 años.¹⁸ En la misma línea, aunque evaluando metas y no porcentajes de reducción, Cone y col. encontraron que la probabilidad de alcanzar el objetivo de LDLc aumentó con la edad, aunque disminuyó a medida que los pacientes alcanzaban los 70 y 80 años.¹⁹ La presencia de dislipidemias con base genética, no diagnosticadas en la población más joven, parece explicar, en parte, estos hallazgos. Sin embargo, más allá de estudios pequeños que asocian la edad como una variable que podría modificar la respuesta a las estatinas, el metanálisis *Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaborators* demostró que el uso de estatinas redujo significativamente los eventos cardiovasculares, independientemente de la edad.²⁰

Siguiendo la misma hipótesis, los pacientes con menor síntesis hepática de colesterol fisiológicamente podrían contrarrestar este efecto absorbiendo más colesterol a nivel intestinal (“hiperabsorbedores”) y, en consecuencia, tener mejor respuesta con el uso de ezetimibe. A la fecha, desconocemos si la edad influye en la absorción intestinal. Sin embargo, un subanálisis del estudio IMPROVE-IT mostró que el tratamiento con simvastatina-ezetimibe, en comparación con la monoterapia con simvastatina, se asoció con la reducción significativa del riesgo cardiovascular, fundamentalmente en los pacientes mayores de 75 años que habían tenido recientemente un síndrome coronario agudo.²¹

La respuesta a un fármaco no es solo un fenómeno genético o farmacológico, sino que tiene una importante repercusión clínica. Al menos con las estatinas, en varios estudios se ha comprobado que los pacientes “hiporrespondedores” presentan un pronóstico cardiovascular adverso. Debido a las diferentes características de la homeostasis del colesterol que podrían observarse con la edad, es necesario conocer la respuesta a los nuevos hipolipemiantes. En ese contexto, nuestro estudio evaluó por primera vez, con la técnica de metanálisis, el efecto del ácido bempedoico considerando los estratos de edad.

Este metanálisis tuvo varias limitaciones: en primer lugar, se observó una importante heterogeneidad estadística. En segundo lugar, el análisis incluyó solo los datos generales de cada ensayo, sin tener

datos individuales. Tercero, nuestro análisis incluyó pocos estudios y el número de pacientes fue pequeño en algunos de ellos. Por último, los datos de otros marcadores lipídicos en los estratos de edad no se informaron en las publicaciones originales, por lo que no pudimos incluirlos en este análisis.

CONCLUSIÓN

El presente estudio mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción aproximada del 20% en el nivel de LDLc, independientemente del grupo etario evaluado. Según nuestros hallazgos, la edad no modifica las respuestas a este nuevo fármaco hipolipemiante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111-188, 2020.
2. López-Miranda J, Pedro-Botet J. Therapeutic targets in the treatment of dyslipidaemias: from statins to PCSK9 inhibitors. Unmet needs. *Clin Investig Arterioscler* 33(Suppl 1):46-52, 2021.
3. Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 30:1-9, 2019.
4. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 380:1033-1042, 2019.
5. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 380:1022-1032, 2019.
6. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 8:e011662, 2019.
7. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322:1780-1788, 2019.
8. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 27:593-603, 2020.
9. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 277:195-203, 2018.
10. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 168:108369, 2020.
11. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol* 21(1):86, 2020.
12. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 396:1637-1643, 2020.
13. Arya S, Kaji AH, Boermeester MA. PRISMA Reporting guidelines for meta-analyses and systematic reviews. *JAMA Surg* 156:789-790, 2021.
14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343:d5928, 2011.
15. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metaphor package. *J Stat Softw* 36:1-48, 2010.

16. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 396:1644-1652, 2020.
17. Masson M, Lobo M, Maenent D, Viatgiano L, Rostan M, Siniawski D, et al. Response to statins in cardiovascular prevention: hypo-responders' evaluation. *Rev Argent Cardiol* 82:34-41, 2014.
18. Shear CL, Franklin FA, Stinnett S, Hurley DP, Bradford RH, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Effect of patient characteristics on lovastatin induced changes in plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Circulation* 85:1293-1303, 1992.
19. Cone C, Murata G, Myers O. Demographic determinants of response to statin medications. *Am J Health Syst Pharm* 68:511-517, 2011.
20. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267-1278, 2005.
21. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 4:846-854, 2019.