

Eficacia y seguridad del ácido bempedoico en pacientes con y sin diabetes: análisis preespecificado del estudio CLEAR OUTCOMES

Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR OUTCOMES study

Dr. Walter Masson¹

¹Médico, Jefe de Prevención Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Recientemente se ha publicado un subanálisis preespecificado del ensayo clínico CLEAR OUTCOMES.¹ El trabajo original² (n = 13 970, mediana de seguimiento: 40.6 meses) fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que incluyó pacientes de 18 a 85 años con alto riesgo cardiovascular (con antecedentes cardiovasculares o en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular), intolerantes 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). El nivel promedio basal de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue de 139 mg/dl en ambos grupos. Después de seis meses, la reducción del LDLc fue mayor con el ácido bempedoico que con el placebo (diferencia 29.2 mg/dl, 21.1%). La incidencia del criterio de valoración primario (eventos cardiovasculares graves) fue significativamente menor en el grupo que recibió ácido bempedoico, en comparación con el grupo placebo (11.7% vs. 13.3%; *hazard ratio* [HR] = 0.87; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.79 a 0.96; p = 0.004).

En este reporte, realizado por Ray y col., se analizaron los datos considerando la presencia o ausencia de

diabetes en la población. En total, se analizaron 6373 pacientes con diabetes (45.6%), 5796 (41.5%) con prediabetes y 1801 (12.9%) con normogluceemia.

A los 6 meses, el ácido bempedoico redujo el LDLc en un rango de 24% a 26% y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) en un rango de 19% a 21%, con cambios porcentuales similares en los individuos con o sin diabetes (p < 0.001 a favor del ácido bempedoico vs. placebo dentro de cada estrato). Asimismo, la proteína C-reactiva de alta sensibilidad se redujo con el uso de ácido bempedoico en todos los estratos (-24.9% en sujetos con diabetes, -25.7% en aquellos con prediabetes y -19.4% en quienes tenían normogluceemia). Los pacientes con diabetes tuvieron una reducción significativa del criterio de valoración primario de eventos cardiovasculares graves con el uso de ácido bempedoico (HR = 0.83; IC 95%: 0.72 a 0.95; reducción del riesgo absoluto de 2.4%), en comparación con el placebo, sin evidencia estadísticamente significativa de modificación del efecto entre los estratos glucémicos (p para la interacción = 0.42). No hubo diferencias en la aparición de efectos adversos entre los pacientes con o sin diabetes. Se destaca, además, un efecto neutro

sobre la aparición de nuevos casos de diabetes en la población que, al inicio del estudio, no tenía esta enfermedad.

Los autores concluyen que el perfil de eficacia y seguridad cardiometabólica del ácido bempedoico lo convierte en una opción clínica para personas con y sin diabetes.

COMENTARIO

El ácido bempedoico es un profármaco de administración oral que, al igual que las estatinas, actúa inhibiendo la biosíntesis del colesterol.³ Su eficacia lipídica ha sido demostrada en un gran número de ensayos clínicos. La reducción aproximada en los niveles de LDLc varía entre 17% y 28%, observándose, además, un efecto antiinflamatorio.⁴ A diferencia de las estatinas, su uso no se asocia con miopatía. El beneficio cardiovascular del ácido bempedoico, al menos en pacientes de alto riesgo cardiovascular intolerantes a las estatinas, ha sido demostrado recientemente.²

Este tratamiento ha sido aprobado como complemento de la dieta y las estatinas, solo o en combinación con ezetimibe, en pacientes con hipercolesterolemia, dislipidemia mixta o intolerancia a las estatinas. Nuevas recomendaciones también sugieren su uso como medicamento alternativo en individuos de alto riesgo cardiovascular o con un nivel de LDLc muy elevado, cuando no se alcanzan con otros hipolipemiantes los objetivos lipídicos establecidos por las guías.⁵

El estudio publicado por Ray y col. aporta información muy importante. La eficacia lipídica y el efecto antiinflamatorio del ácido bempedoico en los pacientes con diabetes había sido comunicada previamente.⁶ Del mismo modo, conocíamos la “no asociación” entre el uso de ácido bempedoico y la aparición de nuevos casos de diabetes.⁷

Sin embargo, la información del beneficio cardiovascular de este fármaco en la población con diabetes es nueva y clínicamente relevante. Debido a que los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo absoluto de eventos cardiovasculares, obtienen mayores beneficios absolutos con una mayor reducción del LDLc. Es importante remarcar

que las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento hipolipemiante en los pacientes con diabetes; de ninguna manera el ácido bempedoico viene a reemplazar a las estatinas. Sin embargo, el artículo analizado demuestra que los pacientes con diabetes e intolerancia a las estatinas (aunque un grupo pequeño de sujetos recibió bajas dosis de estas últimas) tienen un claro beneficio cardiovascular al recibir ácido bempedoico. Esta evidencia se suma a la información ya conocida sobre el beneficio cardiovascular de otros agentes no estatínicos en la población con diabetes, como el ezetimibe o los inhibidores de la PCSK9.^{8,9}

Las próximas guías de práctica clínica deberán considerar estos nuevos datos al momento de sugerir las recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, Nissen S; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(1):19-28, 2024.
2. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.
3. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother* 20(7):791-803, 2019.
4. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Molinero G. Effect of bempedoic acid on atherogenic lipids and inflammation: a meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler* 33(3):117-126, 2021.
5. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM. 2022 ACC Expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution

Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 80(14):1366-1418, 2022.

6. Masson W, Barbagelata L, Lobo M, Nogueira JP. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes. *Rev Clin Esp (Barc)* 222(4):251-253, 2022.

7. Masson W, Lobo M, Lavalle-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.

8. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:941-950, 2017.

9. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špínar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 137:1571-1582, 2018.