

Nuevos sub-análisis de estudios de fármacos hipolipemiantes con análisis de sexo. ¿Qué información nos aportan?

Dra. Paola Varleta Hospital Dipreca, Santiago de Chile

Dra. Jorgelina Yannitto Hospital Dipreca, Santiago de Chile

El estudio CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid [ECT1002], an ACL-Inhibiting Regimen) Outcomes fue un estudio realizado en población con antecedente de un evento cardiovascular (ECV) aterosclerótico o ser portador de alto riesgo cardiovascular y ser intolerante a estatina. Estos pacientes fueron randomizados a recibir ácido bempedoico 180 mg día o placebo. El criterio de valoración primario del estudio incorporó cuatro eventos cardiovasculares: muerte de causa CV, infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o revascularización coronaria. Este estudio enroló a 13.970 sujetos, de los cuales 48 % fueron mujeres. Se observó una diferencia de 21% en reducción de colesterol LDL entre el grupo tratado con ácido bempedoico versus el grupo placebo. El end point combinado fue significativamente más bajo en los tratados con ácido bempedoico vs placebo (hazard ratio, 0.87; 95% [CI], 0.79 to 0.96; P=0.004).(1)

Sin duda, el estudio CLEAR Outcomes es un estudio excepcional en lo referente al % de mujeres incorporada. Recordemos que los primeros estudios con estatinas no incorporaron mujeres o incorporaban un % bajo el 25%. Este estudio hacía muy recomendable el análisis por sexo. Es así como este año, la Dra Leslie Chow de la Cleveland Clinic, presentó en el congreso de la American College of Cardiologists y publicó, la información específica por sexo del estudio CLEAR Outcomes.(2)

El ácido bempedoico redujo el colesterol LDL de manera similar tanto en mujeres como en hombres. La reducción de riesgo del criterio primario combinado se redujo de manera similar para los pacientes randomizados al tratamiento con ácido bempedoico comparado con placebo, tanto para mujeres como hombres. Al igual

como se ha observado en otros ensayos cardiovasculares, las tasas de ECV fueron más bajas para las mujeres en comparación con los hombres. Es así como en las mujeres, el criterio de valoración principal se observó en el 8,4% de las que recibieron ácido bempedoico frente al 9,7% que recibieron placebo (HR ajustado, 0,89 [IC 95 %, 0,75–1,04]). En cambio en los hombres, el criterio principal ocurrió en el 14,8% con ácido bempedoico vs el 16,6% con placebo (HR ajustado, 0,86 [IC 95 %, 0,77–0,97]). No se observó diferencia significativa en la tasa de eventos adversos en mujeres versus hombres.

Estos resultados son relevantes considerando que la población del estudio CLEAR outcomes tenía intolerancia a las estatinas, y se sabe que las mujeres reportan en registros de vida real mayor tasa de intolerancia a estatinas, y mayor discontinuación de éstas.(3)

Al igual que el estudio previo, este año se publicó el análisis por sexo del estudio ODISSEY Outcomes, en el cual, hubo pacientes de Sur América incorporados (Argentina, Brazil, Chile y Perú). Recordemos que el estudio ODISSEY Outcomes enroló pacientes post síndrome coronarios agudo (entre 1 a 12 meses) que recibían estatinas en alta dosis y presentaban un col LDL sobre 70 mg /dL. Los pacientes fueron randomizados a uso de alirocumab inyectable cada 2 semanas, anticuerpo monoclonal anti PCSK-9, vs placebo. El estudio enroló 18924 pacientes, de los cuales 4762 (25%) fueron mujeres.(4)

La Dra Vera Bittner reportó recientemente un sub- análisis por sexo. En este subanálisis el criterio de validación principal fue un ECV compuesto de: muerte de etiología coronaria, infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal, y angina inestable que requiriera hospitalización, en un seguimiento de 2,8 años . Las mujeres eran de mayor edad que los varones, y presentaban niveles basales de col LDL-C discretamente más elevados (89,6 mg/dL vs 85,3 mg/dL). También presentaban las mujeres niveles basales promedios mas elevados de Lipoproteína(a) (28,0 mg/dL vs 19,3 mg/dL). El efecto hipolipemiante del alirocumab a los 4 meses fue mayor en hombres como ya se ha reportado en

la literatura, reduciendo el col LDL en hombres en 54 mg /dL vs 49 mg/dl en mujeres ($p < 0,0001$). En cambio, la reducción de Lipoproteína(a) fue de 9,7 mg/dL en mujeres vs 8,1 mg/dL en hombres ($p < 0,0001$).

Alirocumab redujo el criterio de validación principal combinado de manera similar en ambos sexos. En ambos sexos, la reducción de los eventos cardiovasculares totales fue mayor con una lipoproteína (a) inicial más alta, pero este efecto fue más evidente en las mujeres que en los hombres (pininteracción = 0,08). Las tasas de adherencia a la medicación y de eventos adversos fueron similares en ambos sexos. Como limitación del estudio, Bittner y col indican que no se dispuso de la condición de menopausia de las mujeres ni de la determinación de niveles hormonales sexuales. Por lo cual no se pudo realizar un análisis de la eficacia del alirocumab estratificado por estado menopáusico.

1- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388: 1353–1364.

2- Karalis DG, Wild RA, Maki KC, Gaskins R, Jacobson TA, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol*. 2016; 10:833–841

3- Cho L, Plutzky J, Brennan D, Louie MJ, Lei L, et al Impact of Bempedoic Acid on Cardiovascular Outcomes by Sex. *Circulation*. 2024 May 28;149(22):1775-1777

4- Bittner VA, Schwartz GG, Bhatt DL, Chua T, De Silva, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes according to sex and lipoprotein(a) after acute coronary

syndrome: a report from the ODYSSEY OUTCOMES study. J Clin Lipidol. 2024
Apr 10:S1933-2874(24)00169-7.