

¿Puede el tratamiento con apabetalona reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica y síndrome coronario agudo reciente?

Kalantar-Zadeh K, Schwartz GG, Nicholls SJ, Buhr KA, Ginsberg HN, Johansson JO, et al.; BETonMACE Investigators. Effect of Apabetalona on Cardiovascular Events in Diabetes, CKD, and Recent Acute Coronary Syndrome: Results from the BETonMACE Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:705-16.

Análisis crítico: **Cayetana Moyano Peregrín**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2021;13(2):16-20

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Determinar el efecto de la inhibición BET (del bromodominio y extraterminal) selectiva del bromodominio 2 con apabetalona, sobre el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 con un evento coronario agudo reciente y con enfermedad renal crónica (ERC), con filtrado glomerular estimado (FGe) entre 30 y 59 ml/min/1,73 m².

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Subanálisis de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (BETonMACE)¹, multicéntrico y controlado con placebo, de 27 meses de duración.

■ Asignación

- Asignación aleatoria 1:1 para recibir placebo o tratamiento con apabetalona. La asignación se realiza por medio de un sistema interactivo de aleatorización informático.

■ Enmascaramiento

- Estudio doble ciego. Los investigadores principales, los patrocinadores y el comité directivo académico desconocían la asignación del tratamiento a los grupos. Solo el equipo que monitorizaba la seguridad de los datos conocía la asignación, para asegurar ese objetivo.

■ Ámbito

- Multicéntrico e internacional; incluía a 2.425 pacientes de 190 centros de 13 países, en el periodo comprendido entre el 11 de noviembre de 2015 y el 3 de julio de 2019. En el presente subanálisis, se analizan los datos de 288 pacientes (12%) que tenían ERC (FGe de 30-59 ml/min/1,73 m²) al inicio del estudio.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes ≥ 18 años, con diabetes mellitus tipo 2 (hemoglobina glucosilada o HbA_{1c} > 6,5%), niveles bajos de colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres y < 45 mg/dl en mujeres) y un evento coronario agudo reciente (infarto agudo de miocardio o angina inestable entre 7 y 90 días antes de la aleatorización).

Se clasificó a los pacientes con insuficiencia renal crónica si tenían un FGe < 60 ml/min/1,73 m² calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

■ Criterios de exclusión

FGe < 30 ml/min/1,73 m², valor de transaminasas > 1,5 veces por encima del límite máximo normal y valor de bilirrubina total mayor al límite máximo normal, diagnóstico de insuficiencia cardíaca grave (NYHA IV) y *bypass* coronario en los 90 días anteriores a la primera visita.

■ Intervención

- Grupo control (164 pacientes): recibían placebo + estatinas de alta intensidad + tratamiento estándar.
- Grupo con apabetalona (124 pacientes): recibían tratamiento con 100 mg de apabetalona por vía oral en dos dosis al día + estatinas de alta intensidad + tratamiento estándar.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

- Objetivo combinado (eventos adversos cardiovasculares mayores o MACE): tiempo hasta el primer evento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus.

■ Variables secundarias

- Hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).
- Componentes individuales del objetivo primario.

■ Análisis estadístico

El análisis de los efectos del tratamiento asignado, en MACE y en la hospitalización por IC, según la presencia o ausencia de ERC, fue especificado previamente en el plan de análisis estadístico suplementario que fue desarrollado y aceptado antes de desenmascarar los resultados del estudio BETonMACE. El propósito de este plan de análisis estadístico suplementario fue preespecificar un análisis más detallado del efecto en la función renal según la aleatorización a apabetalona o placebo. El objetivo que se marcaron, por tanto, fue evaluar la hipótesis de que apabetalona:

- Retrasara o invirtiera la progresión de ERC.
- Disminuyera el objetivo compuesto de eventos renales y cardiovasculares.
- El efecto sobre eventos cardiovasculares de apabetalona pudiera variar según la presencia o no de ERC basal. Este objetivo se analiza en el presente estudio.

El análisis de datos según la presencia o no de ERC fue *a posteriori* y exploratorio.

Las características basales fueron detalladas para los subgrupos de pacientes con ERC y sin ERC, y para los diferentes grupos de tratamiento según el subgrupo. Estas variables fueron expresadas en media (desviación estándar o DE) o mediana (rango intercuartílico o RIQ) para las variables continuas, y en porcentajes y recuentos para las variables cualitativas.

Los cambios en las variables de laboratorio se analizaron según el análisis de modelos de covarianza con el

valor basal del biomarcador y con las covariables estatinas y país.

El análisis del tiempo hasta el evento (MACE u hospitalización por ICC) fue realizado con test *log-rank* para calcular el valor p y se usó el modelo proporcional de Cox para estimar el *hazard ratio* (HR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), estratificando por estatinas y país, y ajustando por sexo y edad. Se usó también el modelo de Cox para calcular la interacción de valores p para el grupo de tratamiento y grupo con y sin ERC. Finalmente se realizó un análisis de Kaplan-Meier que evaluó el tiempo hasta los eventos según la rama de tratamiento y la presencia o no de ERC.

Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.2 y el programa R versión 3.5.1.

■ Tamaño muestral



Dado que este es un subanálisis del ensayo clínico BETonMACE, cuyo diseño y resultados han sido publicados previamente, no se especifica en el artículo el cálculo del tamaño muestral, ya que figura en el artículo original.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio BETonMACE fue financiado por la empresa Resverlogix. Todos los miembros del comité académico directivo contribuyeron a la interpretación de los datos, incluyendo a los coautores patrocinadores. Varios de los autores de la publicación reconocen ser consultores de Resverlogix y haber recibido apoyo económico.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En el estudio se analizan los datos de 288 pacientes con diagnóstico de ERC al inicio del estudio (FGe entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²). Este subgrupo analizado representa al 12% de los pacientes incluidos en el estudio BETonMACE.

El FGe medio de este subgrupo de pacientes con ERC fue de 49 ml/min/1,73 m², de los cuales 186 pacientes (65%) tenían un estadio 3a (FGe de 45-60 ml/min/1,73 m²) y 102 pacientes (35%) presentaban un estadio 3b (FGe < 45 ml/min/1,73 m²).

En comparación con los pacientes sin ERC, los pacientes con ERC eran más mayores (71 frente a 61 años), con mayor proporción de mujeres (el 42 frente al 23%), mayor duración de la diabetes (11,3 frente a 8,2 años), menos pacientes de raza blanca (el 82 frente al 88%) y menos proporción de fumadores (el 7 frente al 12%). Presentaban también menor presión arterial diastólica (74,9 frente a 76,5 mmHg), mayor ratio de neutrófilos/linfocitos (2,9 frente a 2,5) como marcador de inflamación, valores de fosfatasa alcalina mayores (91 frente a 81 U/l) y valores menores de alanina aminotransferasa (ALT) (23 frente a 26 U/l) que los pacientes sin ERC.

Ambos grupos (con y sin ERC) recibían tratamiento con inhibidores de sistema renina-angiotensina (iSRA), betabloqueantes y antiagregantes en más del 90%. En el grupo con ERC hubo menos pacientes tratados con metformina (el 69 frente al 84%) o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (el 6 frente al 13%) y no hubo diferencias en parámetros analíticos de colesterol (total, LDL y HDL), triglicéridos, HbA_{1c} y proteína C-reactiva (PCR).

De los 288 pacientes con ERC del estudio BETonMACE, 124 estaban incluidos en el grupo de tratamiento con apabetalona y 164 pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. No hubo diferencias en las características basales entre los dos grupos con ERC (apabetalona frente a placebo).

El tiempo de seguimiento medio fue de 27 meses.

Al analizar el cambio en los valores de las variables analíticas en el curso del estudio hasta la semana 24, destaca que apabetalona disminuyera los valores de fosfatasa alcalina comparada con el placebo (-4,8 frente a + 2,2 U/l; $p = 0,003$). Este descenso es más marcado en el grupo de pacientes con ERC (- 7,8 U/l) frente al grupo sin ERC (1,4 U/l) con una p de interacción de 0,004.

Variable principal

En el estudio BETonMACE no hubo diferencias en incidencia de MACE entre el grupo de tratamiento con apabetalona frente al placebo (el 10 frente al 12%; HR, 0,82, IC95%, 0,65-1,04; $p = 0,11$).

Al analizar a los pacientes con ERC frente a aquellos sin ERC, se puso de manifiesto que los pacientes con ERC que recibían placebo tuvieron mayor incidencia de MACE que aquellos sin ERC (el 21 frente al 11%; HR, 2,4; IC95%, 1,67-3,44; $p < 0,001$).

Al analizar al *subgrupo de pacientes con ERC* en el presente estudio, el tratamiento con apabetalona demostró una reducción considerable del riesgo de MACE (HR, 0,50; IC95%, 0,26-0,96). En el grupo de pacientes sin ERC no se observaron diferencias entre apabetalona y placebo en el riesgo de MACE (HR, 0,96; IC95%, 0,74-1,24).

Variable secundaria

En el estudio BETonMACE se observaron menos hospitalizaciones por ICC en el grupo de tratamiento con apabetalona frente a placebo (el 2,4 frente al 4,0%; HR, 0,59 [IC95%, 0,38-0,94]; $p = 0,03$).

Al analizar a los pacientes con ERC frente a aquellos sin ERC, se demostró que los pacientes con ERC que recibían placebo tenían mayor tasa de hospitalización por ICC que los pacientes sin ERC (el 9 frente al 3%; HR, 3,19; IC95%, 1,66-6,12; $p < 0,001$).

Al analizar al *subgrupo de pacientes con ERC* en el presente estudio, el tratamiento con apabetalona demostró una reducción considerable del riesgo de hospitalización por ICC (HR, 0,25; IC95%, 0,07-0,92; $p = 0,04$) y en el objetivo compuesto de tiempo hasta el primer evento de hospitalización por eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) o ICC (MACE + ICC) (HR, 0,48; IC 95%, 0,26-0,88). En el grupo de pacientes sin ERC no se observaron diferencias entre apabetalona frente a placebo en el riesgo de hospitalización por ICC (HR, 0,76; IC95%, 0,46-1,27) ni en el objetivo compuesto MACE o ICC (HR, 0,91; IC 95%, 0,71-1,17).

Al analizar la interacción del efecto de la apabetalona en la tasa de eventos según el estado de ERC, se observaba una diferencia importante en MACE y en MACE + ICC ($p = 0,03$).

Efectos adversos

Los efectos adversos ocurrieron en el 72 y el 71% de los pacientes con ERC tratados con apabetalona y placebo, respectivamente, aunque hubo menos efectos adversos graves en el grupo con apabetalona (el 29 frente al 43%; $p = 0,02$). En el grupo de placebo hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento (el 12 frente al 10%).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En el estudio BETonMACE¹, realizado en pacientes con DM tipo 2 tras un evento coronario agudo, no se demostró que el tratamiento con apabetalona tuviese un efecto importante en la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio [IAM] no mortal o ictus). Al realizar el subanálisis en pacientes con ERC, se demuestra que estos pacientes responden al tratamiento con apabetalona con una reducción de MACE del 50% a los 27 meses. Los autores concluyen que apabetalona es un tratamiento oral, seguro y efectivo para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC, diabetes y un evento coronario agudo.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Las proteínas BET (del bromodominio y extraterminal) son moduladores de transcripción epigenética en procesos de inflamación, metabolismo de lipoproteínas y trombogénesis que participan en la aterogénesis. Los inhibidores BET actúan de reguladores en la estructura de cromatina y expresión génica, y tienen un potencial efecto terapéutico sobre la aterosclerosis. Apabetalona es un inhibidor BET que actúa de forma selectiva sobre el bromodominio 2, actuando sobre la transcripción de diferentes mediadores aterotrombóticos²⁻⁴. En estudios de fase 2 ya se ha sugerido que el efecto de estos fármacos tendría mayor beneficio en pacientes con el sistema BET activado, como en DM, HDL bajo o PCR elevada⁵. Así, se diseñó el estudio de fase 3, BETonMACE, para examinar si el tratamiento con apabetalona en pacientes con DM tipo 2, HDL bajo y con evento coronario agudo reciente (7-90 días), reduce

los eventos cardiovasculares. En el análisis global, de los 2.425 pacientes incluidos, no se obtuvo ningún efecto importante de la apabetalona sobre el criterio de valoración primario. Sin embargo, al analizar a los pacientes con ERC (288), se obtiene una reducción del 50% del riesgo de MACE, el 75% de reducción de riesgo de hospitalización por ICC y el 52% de reducción de riesgo de MACE + ICC.

Los resultados de este subanálisis son muy importantes, teniendo en cuenta que los pacientes analizados son de muy elevado riesgo cardiovascular y estaban bien tratados, con estatinas de alta intensidad (atorvastatina, 40-80 mg al día, o rosuvastatina, 20-40 mg al día) y en más del 90% estaban recibiendo tratamiento con inhibidores iSRA, betabloqueantes y antiagregante. Solamente, algunos de estos pacientes con ERC recibían tratamiento con iSGLT2 (9 en grupo placebo y 9 en grupo con apabetalona) y/o agonistas de glucolipoproteína 1 (GLP1; 4 en grupo placebo y 1 en grupo con apabetalona), que han demostrado también su eficacia en reducir MACE.

Se debe tener en cuenta que el efecto del tratamiento de apabetalona se produce sin tener un efecto sobre la función renal, ya que no se objetivaron cambios importantes en el FGe a lo largo del estudio. Se demuestra en este estudio que el efecto de la apabetalona sobre rutas mediadoras de inflamación y aterosclerosis es especialmente relevante en pacientes con ERC. Es ampliamente conocido que la ERC se asocia con mecanismos de disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada mediada por inflamación y calcificación vascular, y la causa cardiovascular es la principal causa de muerte de estos pacientes⁶. Uno de los marcadores del efecto de la apabetalona, que sugieren los autores, sería el valor de fosfatasa alcalina, que se ha demostrado participar promoviendo la disfunción endotelial y la calcificación vascular en población con y sin ERC⁷. En este estudio se observa una reducción importante de los valores de fosfatasa alcalina en el grupo tratado con apabetalona, que es aún más importante en el grupo con ERC.

Desde el punto de vista metodológico es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado que le da una validez externa e interna, pero existen algunas limitaciones en el estudio, como la pequeña muestra de pacientes incluidos en el subgrupo de ERC, la exclusión de pacientes con ERC grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m²) y la falta de datos de proteinuria de los pacientes incluidos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Apabetalona puede ser una opción terapéutica eficaz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC, DM y evento coronario reciente, aunque sería necesario diseñar ensayos clínicos en pacientes con ERC, con mayor número de pacientes, para confirmar esos resultados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Eventos cardiovasculares en enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus tipo 2. Síndrome coronario agudo. Apabetalona. Modulador epigenético. Inhibidor BET. Bromodominio 2. MACE. Hospitalización por insuficiencia cardíaca.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

La Dra. Cayetana Moyano Peregrín declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ray KK, Nicholls SJ, Buhr KA, et al. Effect of apabetalone added to standard therapy on major adverse cardiovascular events in patients with recent acute coronary syndrome and type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1565-73.
2. Jahagirdar R, Zhang H, Azhar S, Tobin J, Attwell S, Yu R, et al. A novel BET bromodomain inhibitor, RVX-208, shows reduction of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2014;236:91-100.
3. Gilham D, Wasiak S, Tsujikawa LM, Halliday C, Norek K, Patel RG, et al. RVX-208, a BET-inhibitor for treating atherosclerotic cardiovascular disease, raises ApoA-I/HDL and represses pathways that contribute to cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2016;247:48-57.
4. Gilham D, Tsujikawa LM, Sarsons CD, Halliday C, Wasiak S, Stotz SC, et al. Apabetalone downregulates factors and pathways associated with vascular calcification. *Atherosclerosis*. 2019;280:75-84.

5. Nicholls SJ, Ray KK, Johansson JO, et al. Selective BET protein inhibition with apabetalone and cardiovascular events: a pooled analysis of trials in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18:109-15.
6. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1938-66.
7. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, Sacks F, Thadhani R, Melamed ML, et al. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation*. 2009;120:1784-92.