

## VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

### **CLEAR: Mortalidad y morbilidad CV en pacientes intolerantes a estatinas con y sin enfermedad cardiovascular, tratados con Ácido bempedoico frente a Placebo, durante 41 meses.**

Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, on behalf of the CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364.

**Abreviaturas:** **CV:** cardiovascular; **EA:** efecto/s adverso/s; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **Mort CV:** Mortalidad por causa cardiovascular; **NNT:** número necesario a tratar para evitar el evento en un 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tSEv:** tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **PtSEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **3tB:** los 3 tiempos biográficos; **3dNNT:** los 3 destinos del NNT.

**NOTA:** Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que se indique expresamente otro. Por ejemplo, un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (**IC 95%**, 0,59-0,81).

**INTRODUCCIÓN:** Algunas guías recomiendan tomar estatinas a pacientes del escalón con enfermedad cardiovascular establecida y del escalón sin enfermedad cardiovascular establecida y con factores de riesgo cardiovascular, pero algunos de ambos escalones no toleran las estatinas.

El ensayo CLEAR se ha diseñado y llevado a cabo para averiguar si el Ácido bempedoico ofrece un mejor balance de beneficios y daños en pacientes intolerantes a las estatinas con y sin enfermedad cardiovascular establecida.

**OBJETIVO:** Comparar el “Primer evento de [Mortalidad Cardiovascular, Infarto agudo de miocardio, Ictus o Revascularización coronaria]” en pacientes intolerantes a las estatinas con y sin enfermedad CV, a los que se trata con Ácido bempedoico frente a Placebo.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

**RESULTADOS<sup>1</sup>:** Se evaluaron los 6992 asignados a Ác bempedoico y 6978 asignados a Placebo, durante una media de 41 meses de tratamiento y seguimiento.

Los 9 factores clínicos (covariables) y 1 sociodemográfico que midieron los investigadores en el inicio (ver baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la clase de verdad<sup>2</sup> de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez<sup>3</sup> con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados o evidencias, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

<sup>1</sup> Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

<sup>2</sup> Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

<sup>3</sup> Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorical de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

## VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD EXPERIENCIALES<sup>4</sup>

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos durante 41 meses de seguimiento en las variables: **1) Mortalidad por cualquier causa:** con un 6% de pacientes en el grupo de Ác bempedoico frente a un 6,2% en el grupo de Placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 3,8% vs 3,6%; **3) Ictus fatal:** 0,2% vs 0,2%; **4) Ictus NO fatal:** 1,7% vs 2%; **5) Infarto agudo de miocardio fatal:** 0,4% vs 0,3%.

La validez del resultado o evidencia de estas 4 variables la hemos estimado ALTA-MODERADA.

**2º** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Ác bempedoico frente a Placebo en la incidencia de:

**1. Infarto agudo de miocardio no fatal:** Hubo un 3,3% de eventos en el grupo de Ác bempedoico frente a un 4,5% en el grupo de Placebo; RR 0,74 (0,63-0,88); RAR 1,17% (0,52% a 1,81%); **NNT 86 (55 a 193) en 41 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 86 se distribuyeron así: **a)** 82 libres del evento en ambos grupos; **b)** 3 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 1.248 días (41 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.212 días (39,8 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 28 días (0,9 meses) de *tiempo medio con el Evento*, y **por tanto sin éxito** en ambos grupos; y **c)** **7 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 86, encontramos que, de cada 86 pacientes tratados: **a)** 82 no tendrán el evento durante los 41 meses en ambos grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 12,6 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 41 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 20 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

La validez del resultado o evidencia de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

**2. Hospitalización por angina inestable:** Hubo un 1,3% de eventos en el grupo de Ác bempedoico frente a un 2% en el grupo de Placebo; RR 0,66 (0,51-0,86); RAR 0,67% (0,24% a 1,09%); **NNT 150 (92 a 416) en 41 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 151 se distribuyeron así: **a)** 148 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 1.248 días (41 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.232 días (40,5 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 12 días (0,4 meses) de *tiempo medio con el Evento*, y **por tanto sin éxito** en ambos grupos; y **c)** **4 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 151, encontramos que, de cada 151 pacientes tratados: **a)** 148 no tendrán el evento durante los 41 meses en ambos grupos; **b)** 1 tendrá el evento tras 10,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 41 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 21 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.2**).

La validez del resultado o evidencia de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

<sup>4</sup> Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

**3. Revascularización coronaria:** Hubo un 6,2% de eventos en el grupo de Ác bempedoico frente a un 7,5% en el grupo de Placebo; RR 0,82 (0,73-0,93); RAR 1,36% (0,52% a 2,2%); **NNT 74 (45 a 193) en 41 meses (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 74 se distribuyeron así: **a)** 68 libres del evento en ambos grupos; **b)** 5 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 1.248 días (41 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1.192 días (39,2 meses) de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 42 días (1,6 meses) de *tiempo medio con el Evento*, y por tanto *sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **8 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 74, encontramos que, de cada 74 pacientes tratados: **a)** 68 no tendrán el evento durante los 41 meses en ambos grupos; **b)** 5 tendrán el evento tras 18 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 41 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 22 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.3**).

La validez del resultado o evidencia de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

### **Variables de resultados en salud NO experienciales**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de Ác bempedoico en:

**1. Primer evento de [Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio, o Ictus],** con un 8,2% frente a un 9,57% de primeros eventos; **NNT 78 (45 a 300) en 41 meses (tabla nnt-1)**. Aparte de que esta variable combinada es un concepto científico oscuro y confuso, y no experiencial, además es una *aparición falaz de presencia (de beneficio)*, pues aparenta tener beneficio en la Mortalidad cardiovascular y en el Ictus no fatal, a pesar de que no lo habían mostrado como variables individuales. Las variables individuales que componen esta variable combinada explican y aclaran más separadas que yuxtapuestas, porque su yuxtaposición oscurece y confunde.

La validez del resultado o evidencia de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

**2. Primer evento de [Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio, Ictus, o Revascularización coronaria],** con un 11,7% frente a un 13,2% de primeros eventos; **NNT 64 (37 a 211) en 41 meses (tabla nnt-1)**. Aparte de que esta variable combinada es un concepto científico oscuro y confuso, y no experiencial, además es una *aparición falaz de presencia (de beneficio)*, pues aparenta tener beneficio en la Mortalidad cardiovascular y en el Ictus, a pesar de que no los habían mostrado como variables individuales. Las variables individuales que componen esta variable combinada explican y aclaran más separadas que yuxtapuestas, porque su yuxtaposición oscurece y confunde.

La validez del resultado o evidencia de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

Al distribuir el resultado de la cohorte completa entre los subgrupos de “con enfermedad CV en el inicio” y “sin enfermedad CV en el inicio”, se encuentra heterogeneidad,  $p = 0,03$ . La heterogeneidad se manifiesta en la función de riesgo entre ambos grupos de control, pues hubo un 15,7% y un 7,6% de primeros eventos, con una diferencia del 8,1% entre ambos, indicándonos que son dos poblaciones que no están representadas en el mismo resultado de la cohorte completa en la que se juntan ambos subgrupos.

### **Efectos adversos (EA) informados por los investigadores**

**1.** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: **a)** EA grave (serious) que comenzó o empeoró tras la 1ª dosis (25% vs 25%); **b)** EA que conducen a la discontinuación del tratamiento de estudio (11% vs 11%); **c)** Discontinuación del tratamiento debido a la mialgia (1,8% vs 1,8%); **d)** Nuevo inicio de DM en pacientes sin DM en el inicio (16% vs

17%); **e**) Nuevo inicio de DM en pacientes con prediabetes en el inicio (19% vs 20%); **f**) Nuevo inicio de DM en pacientes con NORMOglucemia en el inicio (5% vs 6%); **g**) Empeoramiento de la hiperglucemia (23% vs 23%); **h**) Hipoglucemia (4,3% vs 3,8%); **i**) Acidosis metabólica (0,2% vs 0,2%); **j**) Trastornos neurocognitivos (1% vs 1%); **k**) Fibrilación auricular (3,2% vs 3,5%); **l**) Rotura de tendón adjudicada (1,2% vs 0,9%); **m**) Tendinopatías (1,6% vs 1,8%); **n**) Condiciones oncológicas (4,5% vs 4,9%).

2. Se encontraron diferencias a favor del grupo de Ác bempedoico: Mialgia (5,6% vs 6,7%).

3. Se encontraron diferencias en contra del grupo de Ác bempedoico: **a**) EA de cualquier tipo que comenzó o empeoró tras la 1ª dosis (86% vs 85%); **b**) Elevación del nivel de enzimas hepáticos (4,5% vs 3%); **c**) Insuficiencia renal (11,4% vs 8,6%); **d**) Hiperuricemia (10,9% vs 5,4%); **e**) Gota (3% vs 2%); **f**) Colelitiasis (2,1% vs 1,1%).

Los investigadores no informan de qué proporción de cada EA informado se ha relacionado con los tratamientos estudiados (**tabla nnt-2**).

La validez de la evidencia del resultado de estos Efectos Adversos la hemos estimado ALTA-MODERADA para la incidencia de diabetes y las tendinopatías, y MODERADA para el resto.

### **Variables intermedias de laboratorio**

Como se muestra en la **tabla DifMed-1**, los cambios en las concentraciones sanguíneas de Col-LDL (mg/dl) entre la media inicial y la media ponderada durante el bloque completo de 60 meses fueron: **a**) de 139 inicial (T0) en ambos grupos; y **b**) a 110 en el grupo de Ácido bempedoico (T60 meses) y 131 en el grupo Placebo (T60 meses).

**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 65 años (DE 9) intolerantes a estatinas con enfermedad CV y sin enfermedad CV.						
ECA CLEAR, seguim 41,4 meses (según nuestros cálculos de los números de pacientes supervivientes al evento muerte en cada corte temporal en la curva K-M de Mort por todas causas)	Ácido bempedoico; n = 6992	Placebo; n = 6978	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

**Variables experienciales**

Mortalidad por cualquier causa	434/6992 (6,21%)	420/6978 (6,02%)	1,03 (0,91-1,17)	-0,19% (-0,98% a 0,61%)	-531 (165 a -102)	6,74%
Mortalidad por causa cardiovascular	269/6992 (3,85%)	257/6978 (3,68%)	1,04 (0,88-1,24)	-0,16% (-0,8% a 0,47%)	-609 (213 a -125)	7,35%
Ictus fatal (*)	18/6992 (0,26%)	16/6978 (0,23%)	1,12 (0,57-2,2)	-0,03% (-0,2% a 0,15%)	-3553 (689 a -501)	5,24%
Ictus NO fatal (*)	119/6992 (1,7%)	144/6978 (2,06%)	0,82 (0,65-1,05)	0,36% (-0,09% a 0,81%)	276 (123 a -1067)	34,93%
Infarto agudo de miocardio fatal (*)	29/6992 (0,41%)	21/6978 (0,3%)	1,38 (0,79-2,41)	-0,11% (-0,32% a 0,09%)	-879 (1060 a -316)	20,2%
Infarto agudo de miocardio NO fatal (*)	236/6992 (3,38%)	317/6978 (4,54%)	0,74 (0,63-0,88)	1,17% (0,52% a 1,81%)	86 (55 a 193)	94,28%
Hospitalización por angina inestable	91/6992 (1,3%)	137/6978 (1,96%)	0,66 (0,51-0,86)	0,66% (0,23% a 1,08%)	151 (92 a 426)	87,01%
Revascularización coronaria	435/6992 (6,22%)	529/6978 (7,58%)	0,82 (0,73-0,93)	1,36% (0,52% a 2,2%)	74 (45 a 193)	88,69%

**Variables NO experienciales**

1º evento de [Mort CV, IAM o Ictus] MortCviamictus	575/6992 (8,22%)	663/6978 (9,5%)	0,87 (0,78-0,96)	1,28% (0,33% a 2,22%)	78 (45 a 300)	75,7%
Variable Primaria: 1º evento de [Mort CV, IAM, Ictus o Revascularización coronaria] MortCviamictus recor	819/6992 (11,71%)	927/6978 (13,28%)	0,88 (0,81-0,96)	1,57% (0,47% a 2,67%)	64 (37 a 211)	80,17%
CON enfermedad CV en el inicio (**)	708/4892 (14,47%)	766/4872 (15,72%)	0,92 (0,84-1,01)	1,25% (-0,17% a 2,67%)	80 (37 a -585)	40,71%
SIN enfermedad CV en el inicio (**)	111/2100 (5,29%)	161/2106 (7,64%)	0,69 (0,55-0,87)	2,36% (0,86% a 3,84%)	42 (26 a 116)	87,5%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort CV: Mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Ácido bempedoico	Placebo

Nº de pacientes con evento en 41 meses por cada 100 tratados con:

6,1	6,1
3,8	3,8
0,2	0,2
1,9	1,9
0,4	0,4
3,4	4,5
1,3	2,0
6,2	7,6

8,2	9,5
12	13
15	15
5	8

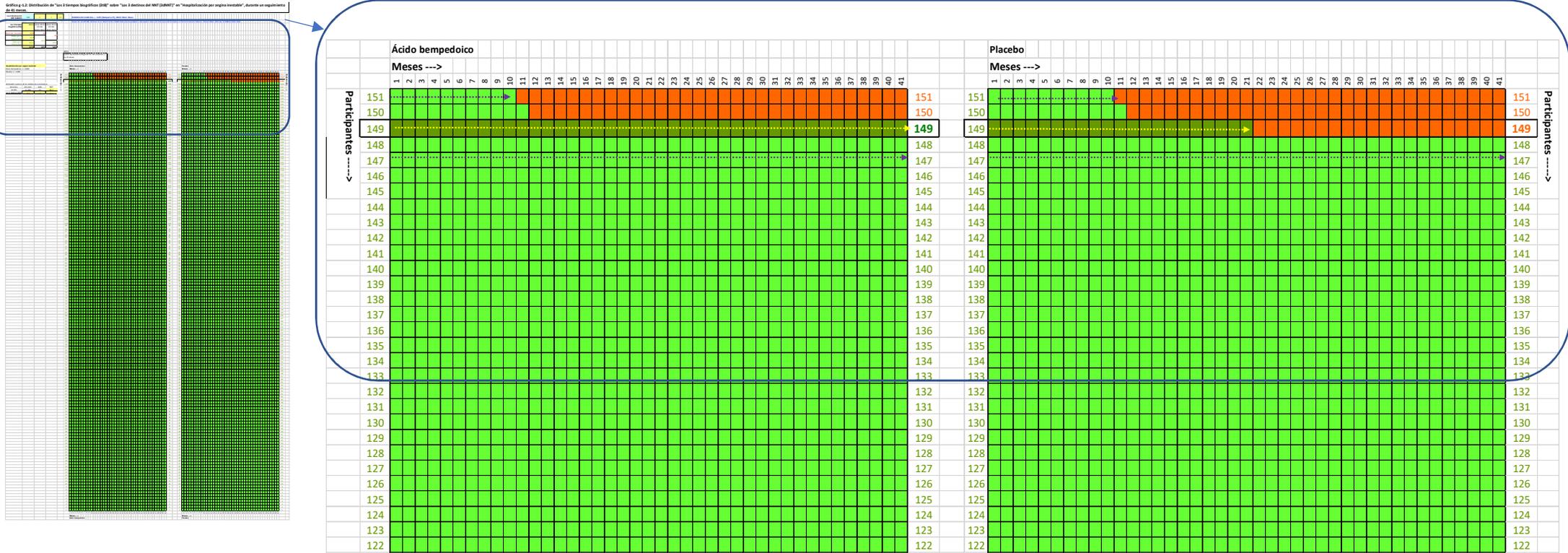
Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biograficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento

39,8	0	1,2	41	meses
40,3	0	0,8	41	meses
41,0	0	0,0	41	meses
40,5	0	0,4	41	meses
41,0	0	0,1	41	meses
39,8	0,2	0,9	41	meses
40,5	0,1	0,4	41	meses
39,2	0,3	1,6	41	meses

38,8	0,3	1,9	41	meses
38,0	0,3	2,7	41	meses



**Gráfico g-1.2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización por angina inestable", durante un seguimiento de 41 meses.**







**Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES, sin especificar los que ellos atribuyen a los tratamientos mediante determinadas operaciones posteriores a su recogida.**

ECA CLEAR	Ácido bempedoico; n = 7001	Placebo; n = 6964	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
EA de cualquier tipo que comenzó o empeoró tras la 1ª dosis	6041/7001 (86,29%)	5919/6964 (84,99%)	1,02 (1-1,03)	-1,29% (-2,46% a -0,13%)	-77 (-770 a -41)	58,69%
EA grave (serious) que comenzó o empeoró tras la 1ª dosis	1777/7001 (25,38%)	1703/6964 (24,45%)	1,04 (0,98-1,1)	-0,93% (-2,36% a 0,51%)	-108 (197 a -42)	24,43%
EA que conducen a la discontinuación del tratamiento de estudio	759/7001 (10,84%)	722/6964 (10,37%)	1,05 (0,95-1,15)	-0,47% (-1,5% a 0,55%)	-211 (182 a -67)	14,66%

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 41 meses por cada 100 tratados con:	
Ácido bempedoico	Placebo
86	85
25	25
11	11

**EFECTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS (AESI) preespecificados en el diseño del estudio**

Mialgia	393/7001 (5,61%)	471/6964 (6,76%)	0,83 (0,73-0,94)	1,15% (0,35% a 1,95%)	87 (51 a 287)	80,52%
Discontinuación del tratamiento debido a la mialgia	124/7001 (1,77%)	129/6964 (1,85%)	0,96 (0,75-1,22)	0,08% (-0,36% a 0,53%)	1231 (190 a -274)	5,48%
Nuevo inicio de DM en pacientes sin DM en el inicio	621/3856 (16,1%)	640/3740 (17,11%)	0,94 (0,85-1,04)	1,01% (-0,67% a 2,68%)	99 (37 a -150)	21,77%
Nuevo inicio de DM en pacientes con prediabetes en el inicio	569/2918 (19,5%)	586/2877 (20,37%)	0,96 (0,86-1,06)	0,87% (-1,19% a 2,93%)	115 (34 a -84)	12,88%
Nuevo inicio de DM en pacientes con NORMOglucemia en el inicio	52/938 (5,54%)	57/863 (6,6%)	0,84 (0,58-1,21)	1,06% (-1,2% a 3,28%)	94 (31 a -83)	15,47%
Empeoramiento de la hiperglucemia	713/3145 (22,67%)	746/3224 (23,14%)	0,98 (0,9-1,07)	0,47% (-1,59% a 2,53%)	214 (39 a -63)	6,48%
Hipoglucemia	304/7001 (4,34%)	267/6964 (3,83%)	1,13 (0,96-1,33)	-0,51% (-1,17% a 0,15%)	-197 (662 a -86)	32,87%
Acidosis metabólica	13/7001 (0,19%)	11/6964 (0,16%)	1,18 (0,53-2,62)	-0,03% (-0,17% a 0,12%)	-3606 (824 a -574)	5,89%
Elevación del nivel de enzimas hepáticos	317/7001 (4,53%)	209/6964 (3%)	1,51 (1,27-1,79)	-1,53% (-2,16% a -0,89%)	-65 (-112 a -46)	99,73%
Insuficiencia renal	802/7001 (11,46%)	599/6964 (8,6%)	1,33 (1,2-1,47)	-2,85% (-3,85% a -1,86%)	-35 (-54 a -26)	99,99%
Trastornos neurocognitivos	58/7001 (0,83%)	69/6964 (0,99%)	0,84 (0,59-1,18)	0,16% (-0,16% a 0,48%)	616 (208 a -630)	17,12%
Fibrilación auricular	229/7001 (3,27%)	246/6964 (3,53%)	0,93 (0,78-1,11)	0,26% (-0,34% a 0,86%)	382 (116 a -292)	13,4%
Rotura de tendón adjudicada	86/7001 (1,23%)	66/6964 (0,95%)	1,3 (0,94-1,78)	-0,28% (-0,63% a 0,07%)	-356 (1437 a -160)	35,88%
Tendinopatías	118/7001 (1,69%)	128/6964 (1,84%)	0,92 (0,72-1,18)	0,15% (-0,29% a 0,59%)	656 (169 a -347)	10,12%
Condiciones oncológicas	321/7001 (4,59%)	341/6964 (4,9%)	0,94 (0,81-1,09)	0,31% (-0,4% a 1,02%)	321 (98 a -253)	13,7%

86	85
25	25
11	11

6	7
1,8	1,8
17	17
20	20
6,1	6,1
23	23
4	4
0	0
5	3
11	9
1	1
3	3
1	1
2	2
5	5

**OTROS EFECTOS ADVERSOS**

Hiperuricemia	763/7001 (10,9%)	393/6964 (5,64%)	1,93 (1,72-2,17)	-5,26% (-6,16% a -4,34%)	-19 (-23 a -16)	100%
Gota	215/7001 (3,07%)	143/6964 (2,05%)	1,5 (1,21-1,84)	-1,02% (-1,54% a -0,49%)	-98 (-205 a -65)	96,74%
Colelitiasis	152/7001 (2,17%)	81/6964 (1,16%)	1,87 (1,43-2,44)	-1,01% (-1,43% a -0,58%)	-99 (-174 a -70)	99,64%

11	6
3	2
2	1

**Tabla DifMed-1: Media en mg/dl de Col-LDL por el Área Bajo las Curva durante 1 bloque temporal completo de 60 meses en cada grupo y diferencia entre ambos grupos.**

En un período de: 1 bloque temporal completo de 60 meses	Placebo en T60	Ádico bempedoico en T60	Dif Medias por ABC, mg/dl Col-LDL
	Media por ABC, mg/dl Col-LDL	Media por ABC, mg/dl Col-LDL	
	131	110	-21

medias mg/dl Col-LDL por ABC 1 bloque temporal completo de 60 meses

<b>mg/dl Col-LDL en el inicio en ambos grupos (T0)</b>	<b>139,0</b>
mg/dl Col-LDL con Placebo (T60)	130,8
mg/dl Col-LDL con Ádico bempedoico (T60)	110,2

