

Ácido bempedoico, ¿qué debemos conocer?

Bempedoic acid, what should we know?

Dr. Walter Masson¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

¿QUÉ ES Y CÓMO FUNCIONA EL ÁCIDO BEMPEDOICO?

El ácido bempedoico es un profármaco que inhibe la ATP citrato liasa (ACL), una enzima clave en la síntesis de colesterol (un paso previo a la acción de la HMG-CoA reductasa, enzima diana de las estatinas).¹ La conversión a la forma activa ocurre en el hígado y no en el músculo, ya que la enzima responsable de esta activación no se encuentra en el tejido muscular. Luego, como respuesta a la disminución de la síntesis de colesterol en el hepatocito, aumenta la producción de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y con ello disminuyen los niveles de colesterol asociado con las LDL (LDLc). Es importante remarcar que el uso de ácido bempedoico se vincula, además, con una disminución de aproximadamente un 20% a 25% en los niveles de proteína C-reactiva (efecto antiinflamatorio).

¿CUÁL ES SU EFICACIA LIPÍDICA?

La eficacia lipídica del ácido bempedoico se ha probado en múltiples ensayos clínicos, la mayoría de ellos pertenecientes a el programa de estudios *Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen* (CLEAR).² En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o hipercolesterolemia familiar, tratados la mayoría de ellos con estatinas de intensidad moderada o alta, los estudios CLEAR Wisdom y CLEAR Harmony mostraron una reducción en los niveles de LDLc de aproximadamente 17% a 18% a las 12 semanas.^{3,4} Por otro lado, en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar o en prevención primaria, pero que no estaban tratados

con estatinas o recibían estatinas de baja intensidad o bajas dosis, los estudios CLEAR Serenity y CLEAR Tranquility mostraron una reducción aproximada del 21% al 28% en los niveles de LDLc a las 12 semanas.^{5,6}

¿QUÉ DEBEMOS CONOCER SOBRE SU SEGURIDAD?

Un metanálisis previamente publicado no mostró mayor riesgo de efectos adversos musculares con el uso de ácido bempedoico.⁷ El hecho de que el fármaco es un profármaco que no puede activarse en el tejido muscular explicaría este punto. Asimismo, los datos iniciales sugieren que el empleo de ácido bempedoico reduce el riesgo de aparición o empeoramiento de la diabetes (en contraste con lo observado con las estatinas).⁸ Por el contrario, se registró más frecuentemente una elevación en los niveles séricos de ácido úrico y creatinina.

Esto se explicaría, en principio, por la acción competitiva sobre transportadores específicos en el riñón. Clínicamente, el primer efecto es significativo, ya que también se ha reportado mayor número de episodios de gota. En el caso del aumento de la creatinina, no hay datos que asocien el uso de ácido bempedoico con eventos renales clínicos significativos. Del mismo modo, algunos informes muestran elevaciones leves a moderadas de las transaminasas, aunque su incidencia es baja y su alcance clínico poco significativo. Finalmente, con una frecuencia mucho más baja, se ha reportado la ruptura de tendones. Esto último no se verificó en el estudio recientemente publicado CLEAR OUTCOMES, aunque sí se observó un aumento de la coleditiasis, efecto adverso no comunicado hasta entonces.⁹

¿BAJAR EL LDLc CON ÁCIDO BEMPEDOICO SE ASOCIA CON MENOS RIESGO CARDIOVASCULAR?

Antes de conocerse los resultados del estudio CLEAR OUTCOMES, una investigación de aleatorización mendeliana mostró que las variantes genéticas que “imitan” el efecto del ácido bempedoico (menor función de la ACL) y las estatinas (menor función de la HMG-CoA reductasa) reducirían los niveles séricos de LDLc por un mecanismo de acción parecido, vinculándose con efectos similares sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁰ Por cada disminución de 10 mg/dl en el nivel de LDLc asociado con la ACL, se observó una reducción del 17.7% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y del 19.4 % en el riesgo de infarto de miocardio. Además, un modelo de simulación recientemente publicado mostró que la combinación de ácido bempedoico más ezetimibe, en comparación con el uso de ezetimibe como monoterapia, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que no alcanzan el objetivo de LDLc con la máxima dosis de estatinas, predice una reducción incremental de los eventos cardiovasculares.¹¹ Es indudable que la mayor evidencia hasta la fecha sobre el beneficio cardiovascular del ácido bempedoico surge del ensayo clínico CLEAR OUTCOMES (n = 13 970, mediana de seguimiento: 40.6 meses).⁹ Este estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, incluyó pacientes de 18 a 85 años, con alto riesgo cardiovascular (sujetos con antecedentes cardiovasculares o individuos en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular), intolerantes a las estatinas (2 o más estatinas en cualquier dosis o una estatina en cualquier dosis y no estar dispuesto a intentar una segunda estatina). Es importante aclarar que una pequeña proporción de sujetos recibió dosis mínimas de estatinas (23%), y que la proporción de participantes que recibió ezetimibe fue llamativamente baja (11% a 12%). El criterio de valoración primario fue una combinación de 4 eventos: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y revascularización coronaria. El nivel promedio basal de LDLc fue de 139 mg/dl en ambos grupos. Después de 6 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

fue un 13% menos en el grupo que recibió ácido bempedoico, en comparación con el grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa. El beneficio se observó también al evaluar la incidencia de infarto de miocardio fatal o no fatal y de revascularización coronaria, sin registrarse efectos significativos sobre el accidente cerebrovascular, la muerte cardiovascular o la muerte por cualquier causa.

¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ÁCIDO BEMPEDOICO EN LA ACTUALIDAD?

El ácido bempedoico y la combinación de dosis fija con ezetimibe fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos en 2020, y están indicados como complemento de la dieta y de las estatinas para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular establecida, que requieren una reducción adicional del LDLc.¹² Asimismo, la *European Medicines Agency* (EMA) ha recomendado la aprobación del ácido bempedoico, solo o en combinación con ezetimibe, para tratar adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.¹³ Un reciente documento de consenso sobre el uso de terapias no estatinicas realizado por el *American College of Cardiology* (ACC) ha brindado recomendaciones sobre el uso del ácido bempedoico en la práctica clínica habitual.¹⁴ El documento establece que, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el empleo del ácido bempedoico podría considerarse cuando no se cumple el objetivo de LDLc a pesar del correcto tratamiento con estatinas, y luego de evaluar otras opciones, como el ezetimibe o los inhibidores de la PCSK9. Dicha recomendación también aplica para los pacientes en prevención primaria con niveles de LDLc muy elevados (> 190 mg/dl). Por otro lado, se recomienda utilizar ácido bempedoico como segunda línea de tratamiento junto al inclisiran, en los pacientes intolerantes a las estatinas con enfermedad cardiovascular o valores de LDLc > 190 mg/dl. Finalmente, dicho documento recomienda considerar el ácido bempedoico como tercera línea de tratamiento (luego de la primera línea de tratamiento con ezetimibe o inhibidores de la PCSK9 y de la segunda línea de tratamiento con

resinas de intercambio iónico), en los pacientes intolerantes a las estatinas, con o sin diabetes, en prevención primaria y niveles de LDLc no tan elevado.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 20:791-803, 2019.
2. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 235:104-112, 2021.
3. 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.
4. 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.
5. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, et al. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony open-label extension study). *Am J Cardiol* 174:1-11, 2022.
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. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Molinero G. Effect of bempedoic acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler* 33:117-126, 2021.
8. 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.
9. 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* 388:1353-1364, 2023.
10. 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.
11. McQueen RB, Baum SJ, Louie MJ, Sasiela WJ, Bilitou A, Shah H, et al. Potential cardiovascular events avoided with bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination compared with ezetimibe alone in patients with atherosclerotic cardiovascular disease taking maximally tolerated statins. *Am J Cardiovasc Drugs* 23:67-76, 2023.
12. New Lipid-Lowering Drug Earns FDA Approval. 2020. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/925580>. [Consultado 15 noviembre 2022].
13. EMA Panel Backs Bempedoic Acid Alone and With Ezetimibe. 2020. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/924631>. [Consultado 15 noviembre 2022].
14. 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* 80:1366-1418, 2022.