Revista Colombiana de Cardiología
Órgano oficial de la Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología & Cirugía Cardiovascular
Permanyer

ARTÍCULO ESPECIAL

Ácido bempedoico, ¿cuándo y cómo utilizarlo?

Bempedoic acid, when and how to use it?

Walter Masson[1,], Patricio Nogueira[2,3] y Germán Giraldo[4]*

[1]Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Juan D. Perón 4190 (C1181ACH) Buenos Aires, Argentina. [2]Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Don Bosco 1082 (3600), Formosa, Argentina. [3]Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica; [4]Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Caldas-Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Resumen

El ácido bempedoico es un profármaco de administración oral que, al igual que las estatinas, reduce la biosíntesis del colesterol (inhibe la ATP-citrato liasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol previa a la 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA reductasa). Su eficacia lipídica ha sido evaluada en varios ensayos clínicos y se ha observado una reducción en los niveles de colesterol LDL (c-LDL), de entre el 17 al 28%, además de un efecto antiinflamatorio. A diferencia de las estatinas, su uso no se asocia con efectos miotóxicos. Recientemente, el beneficio cardiovascular del ácido bempedoico en pacientes intolerantes a las estatinas se ha comprobado en el ensayo clínico CLEAR OUTCOMES. El uso de ácido bempedoico ha sido aprobado como complemento de la dieta y las estatinas, solo o en combinación con ezetimiba, en pacientes con hipercolesterolemia, dislipidemia mixta o intolerancia a las estatinas. Nuevas recomendaciones también sugieren su uso como droga alternativa en pacientes de alto riesgo cardiovascular o con un nivel de c-LDL muy elevado que no alcanzan los objetivos lipídicos con otros hipolipemiantes. Así mismo, podría considerarse como una terapia de segunda o tercera línea en pacientes intolerantes a las estatinas.

Palabras clave: *Riesgo residual. Terapia hipolipemiante. Ácido bempedoico.*

Abstract

Bempedoic acid is an orally administered prodrug that, like statins, reduces cholesterol biosynthesis (by inhibiting ATP citrate lyase, a key enzyme in cholesterol synthesis prior to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl CoA reductase). Its lipid efficacy has been evaluated in several clinical trials, achieving a 17-28% reduction in LDL-c levels, and showing an anti-inflammatory effect. Unlike statins, their use is not associated with myotoxic effects. Recently, the cardiovascular benefit of bempedoic acid in patients intolerant to statins has been confirmed in the CLEAR OUTCOMES clinical trial. The use of bempedoic acid has been approved as an adjunct to diet and statins, alone or in combination with ezetimibe, in patients with hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia, or statin intolerance. New recommendations also suggest their use as alternative drugs in individuals at high cardiovascular risk or with very high LDL-c levels who do not reach lipid targets with other lipid-lowering drugs. Likewise, it could be considered as a second- or third-line therapy in patients intolerant to statins.

Keywords: *Residual risk. Lipid-lowering therapy. Bempedoic acid.*

Correspondencia:
*Walter Masson
E-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 28-12-2022
Fecha de aceptación: 26-07-2023
DOI: 10.24875/RCCAR.M23000213

Disponible en internet: 28-09-2023
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(Supl2):35-39
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http_//creativecommons.org/licences/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El ácido bempedoico (AB) es una prodroga convertida rápidamente en el hígado por la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga en una coenzima A, que es responsable de la inhibición de la ATP-citrato liasa (ACL), una enzima clave en la síntesis de colesterol previa a la 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA (HMG CoA) reductasa, lo que conlleva una mayor expresión de los receptores de LDL. La conversión a la forma activa solo ocurre en el hígado, ya que en el músculo la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga es indetectable[1].

La ACL está posicionada en la intersección del catabolismo de nutrientes y la biosíntesis de colesterol y ácidos grasos, conectando así el metabolismo de la glucosa con la lipogénesis. Es, además, una enzima extramitocondrial que cataliza la escisión del citrato derivado de la mitocondria en acetil-CoA y oxaloacetato citosólicos; el acetil-CoA, un precursor de la vía del mevalonato de la biosíntesis del colesterol, es el elemento fundamental para la síntesis de colesterol y ácidos grasos de novo[1].

Esto, a su vez, reduce el c-LDL circulante tanto en pacientes que reciben estatinas de intensidad moderada a alta, como en pacientes intolerantes a las estatinas que reciben estatinas de intensidad baja o muy baja, o que no reciben estatinas[2].

Los resultados de los análisis de aleatorización mendeliana han demostrado que la inhibición de ACL reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en proporción a la reducción de c-LDL[3].

El AB se encuentra disponible en dosis de 180 mg, solo o combinado con ezetimiba, para administración oral.

Materiales y método

Se utilizaron métodos informales de consenso basados en la evidencia científica y en el juicio y experiencia clínica de un grupo de expertos de diferentes especialidades médicas. Se realizó una búsqueda en la literatura para identificar estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas o metaanálisis que evaluaran la terapia con AB, publicados hasta el 15 de abril de 2023 en las bases de datos electrónicas PubMed/Medline, EMBASE, SciELO, Google Scholar y Cochrane Clinical Trials.

Contenido

Eficacia lipídica

La eficacia lipídica del AB se ha probado en al menos seis ensayos clínicos en un programa de estudios denominado CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen)[4].

En población con enfermedad cardiovascular o hipercolesterolemia familiar con estatinas a intensidad moderada o alta, los estudios CLEAR Wisdom y CLEAR Harmony evaluaron el cambio del c-LDL a 12 semanas, y la seguridad a 52 semanas, ambos sumando cerca de 3.000 pacientes[5,6]. El último, tuvo una extensión abierta de 1.5 años, el CLEAR Harmony OLE, con más de 1.452 pacientes[7].

En pacientes con enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar o en prevención primaria con estatinas o sin estas, a baja intensidad o bajas dosis, o ezetimiba, los estudios CLEAR Serenity y CLEAR Tranquility, suman 614 personas y evalúan cambios en el c-LDL a 12 semanas y seguridad a las 24 semanas[8,9]. Los cambios del c-LDL a las 12 semanas se presentan en la tabla 1.

En pacientes que no toleran las estatinas, la reducción frente a placebo ronda el 24%[4]. Más allá de las 12 semanas, solamente hay datos de la extensión abierta (CLEAR Harmony OLE), en la que, luego de un seguimiento de 2.5 años, se observó una reducción sostenida del c-LDL de -14.2 ± 0.9%[7].

Seguridad

El AB no se asoció en ningún estudio a efectos adversos musculares o hepáticos[10]. El efecto adverso más específico (26% más en pacientes con niveles normales de inicio) es la elevación en los niveles de ácido úrico (AU) por los efectos del medicamento en el transportador de aniones orgánicos OAT2. La media de la elevación del AU es de 0.8 mg/dl (IC 95% = 0.5-0.9 mg/dl) con una tasa más alta de crisis de gota (OR = 3.2; IC 95% = 0.12-8.2), que se presenta en las primeras cuatro semanas y se sostiene durante el tratamiento[10].

Con una frecuencia menor al 2%, la ruptura de tendones se reportó como un efecto adverso, incluyendo el tendón del bíceps, el tendón de Aquiles y el tendón del manguito rotador. Esto fue más común en los mayores de 60 años, en los que tenían enfermedades previas del tendón, en los usuarios de esteroides o fluoroquinolonas y en los pacientes con enfermedad renal crónica. Otro efecto que tuvo una diferencia pequeña contra placebo (1.7 vs. 1.1%) y que fue poco frecuente, fue la incidencia de fibrilación auricular[11].

Tabla 1. Cambio porcentual del c-LDL a las 12 semanas vs. placebo.

CLEAR Wisdom	-17.40%
CLEAR Harmony	-18.10%
CLEAR Serenity	-21.40%
CLEAR Tranquility	-28.50%

Al comparar con placebo, con AB hubo 2.8 vs. 1.3% de casos de aumento ligero en los niveles de transaminasas y creatinina cinasa. Pocos pacientes experimentan descensos leves en los niveles de hemoglobina en las primeras semanas, que se han sostenido en el tiempo y que se normalizan al suspender el tratamiento[10-11]. Otros efectos adversos se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos adversos mayores al 2% vs. placebo.

Reacción adversa	Ácido bempedoico Estatina + Otros %	Placebo %
Síntomas del tracto respiratorio superior	4.5	4.0
Espasmos musculares	3.6	2.3
Dolor en espalda	3.3	2.2
Bronquitis	3.0	2.5
Anemia	2.8	1.9

Beneficio cardiovascular

Antes de conocerse los resultados del estudio CLEAR OUTCOMES, un metaanálisis que incluyó cuatro ensayos clínicos aleatorizados (3.483 pacientes) analizó el efecto del AB (180 mg/día) sobre un punto final primario de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mortalidad cardiovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria) en comparación con el placebo[12]. Luego de 35 semanas de seguimiento promedio, no se observó una reducción estadísticamente significativa del punto final combinado (RR = 0.83; IC 95% = 0.57-1.21; p = 0.34; I2 = 14%) con la terapia hipolipemiante. Sin embargo, los autores reportaron una reducción significativa del 59% en los procedimientos de revascularización no coronarios en el grupo asignado al AB, en comparación con el placebo (RR = 0.41; IC 95% = 0.18-0.96; p = 0.04; I2 = 0%). Así mismo, otro metaanálisis reportó que el uso de AB se asoció con una reducción significativa del punto cardiovascular combinado primario (RR = 0.75; IC 95% = 0.56-0.99; I2 = 0%), aunque sólo incluyó dos ensayos clínicos para esa evaluación[13]. Además, dicho estudio reportó resultados neutros al evaluar los eventos cardiovasculares individualmente.

Por otro lado, un estudio de aleatorización mendeliana mostró que las variantes genéticas que "imitan" el efecto del AB (menor función de la ACL) y las estatinas (menor función de la HMG CoA) reducirían los niveles séricos de c-LDL por un mecanismo de acción parecido, asociándose con efectos similares sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular[14]. Por cada disminución de 10 mg/dl en el nivel de c-LDL asociado con la ACL, se observó una disminución del 17.7% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (OR = 0.82; IC 95% = 0.78-0.87) y del 19.4% en el riesgo de infarto de miocardio (OR = 0.81; IC 95% = 0.76-0.86).

Adicionalmente, un modelo de simulación recientemente publicado (modelo de Markov) mostró que la adición de AB más ezetimiba, en comparación con el uso de ezetimiba como monoterapia en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que no alcanzan el objetivo de c-LDL con la máxima dosis de estatinas, predice una reducción incremental de los eventos cardiovasculares mayores[15]. A medida que aumenta el riesgo de los pacientes a diez años, impulsado en gran parte por el c-LDL basal, aumentan los beneficios incrementales en términos de eventos cardiovasculares mayores.

Es indudable que la mayor evidencia hasta la fecha sobre el beneficio cardiovascular del AB surge del ensayo clínico de grandes dimensiones denominado CLEAR OUTCOMES (n = 13.970, mediana de seguimiento: 40.6 meses)[16]. Este estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó pacientes de 18 a 85 años de edad, 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). Es importante aclarar que una pequeña proporción de pacientes recibió dosis mínimas de estatinas (23%) y que la proporción que recibió ezetimiba fue llamativamente baja (11-12%). El punto final primario fue una combinación de cuatro eventos: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y revascularización coronaria. El nivel promedio basal de c-LDL fue de 139 mg/dl en ambos grupos. Después de seis meses, la reducción del c-LDL fue mayor con el AB que con el placebo (diferencia: 29.2 mg/dl, 21.1%). La incidencia del punto final primario fue significativamente menor en el grupo AB en comparación con el grupo placebo (11.7 vs. 13.3%; HR = 0.87; IC 95% = 0.79-0.96; p = 0.004). Este beneficio se observó también al evaluar la incidencia de infarto de miocardio fatal o no fatal (HR = 0.77; IC 95% = 0.66-0.91) y revascularización coronaria (HR = 0.81; IC 95% = 0.72-0.92). El AB no tuvo efectos significativos sobre el ataque cerebrovascular, la muerte cardiovascular y la muerte por cualquier causa.

En conclusión, este estudio demostró que la reducción moderada del c-LDL con AB en pacientes con intolerancia a las estatinas disminuyó los even-

tos cardiovasculares. Sin embargo, la población mostró un c-LDL basal elevado en comparación con otros estudios. En consecuencia, no sería adecuado extrapolar estos resultados a una población correctamente medicada con estatinas o con un c-LDL más bajo. Este medicamento no reemplaza las estatinas. Definir adecuadamente al verdadero "intolerante a las estatinas" evitará tomar conductas terapéuticas inapropiadas.

Recomendaciones de uso

El AB y la combinación de dosis fija con ezetimiba fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) 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 c-LDL[17]. De igual forma, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la aprobación del AB, sólo o en combinación con ezetimiba, para tratar adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta[18].

Un reciente documento de consenso sobre el uso de terapias no estatínicas realizado por el Colegio Americano de Cardiología (ACC) ha brindado recomendaciones sobre el uso del AB en la práctica clínica habitual[19]. El mismo establece que en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el uso del AB podría considerarse cuando no se cumple el objetivo de c-LDL a pesar del correcto tratamiento con estatinas, y luego de evaluar otras opciones como la ezetimiba o los inhibidores de PCSK9. Dicha recomendación también aplica para los pacientes en prevención primaria con un nivel de c-LDL muy elevado (> 190 mg/dl). Por otro lado, el documento recomienda utilizar al AB como segunda línea de tratamiento junto al inclisiran (luego de la primera línea de tratamiento con ezetimiba o inhibidores de la PCSK9) en pacientes intolerantes a las estatinas con enfermedad cardiovascular o un valor de c-LDL > 190 mg/dl, o ambos. Finalmente, se recomienda considerar el AB como tercera línea de tratamiento (luego de la primera línea de tratamiento con ezetimiba o inhibidores de la PCSK9 y de la segunda línea de tratamiento con resinas) en los pacientes intolerantes a las estatinas, con o sin diabetes en prevención primaria y un nivel de c-LDL no tan elevado.

Conclusiones

El AB es un profármaco de administración oral que, al igual que las estatinas, actúa inhibiendo la biosíntesis del colesterol. Su eficacia lipídica ha sido demostrada en un gran número de ensayos clínicos. La reducción aproximada en los niveles de c-LDL varía entre un 17 y un 28%, observándose, además, un efecto antiinflamatorio. Su activación se produce fundamentalmente en las células hepáticas, sin observarse en las células musculares; en consecuencia, a diferencia de las estatinas, su uso no se asocia con efectos miotóxicos. El beneficio cardiovascular del AB, al menos en pacientes de alto riesgo cardiovascular intolerantes a las estatinas, ha sido demostrado en un ensayo clínico recientemente publicado. Este tratamiento ha sido aprobado como complemento de la dieta y las estatinas, sólo o en combinación con ezetimiba, en pacientes con hipercolesterolemia, dislipidemia mixta o con intolerancia a las estatinas. Nuevas recomendaciones también sugieren su uso como medicamento alternativo en individuos de alto riesgo cardiovascular o con un nivel de c-LDL muy elevado, que no alcanzan los objetivos lipídicos con otros hipolipemiantes. De igual modo, podría considerarse como una terapia de segunda o tercera línea en pacientes intolerantes a las estatinas, cuando no se alcanzan los objetivos de c-LDL establecidos por las guías actuales.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Declaración de originalidad

Los autores declaran que el contenido del artículo es original y que no ha sido publicado previamente, ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

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. 2019;20(7):791-803.
2. 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. 2019;380(11):1022-32.

3. 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. 2019;380(11):1033-42.
4. 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. 2021;235:104-112. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.060.
5. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB. 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. 2019;322(18):1780-8. DOI: 10.1001/jama.2019.16585.
6. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med. 2019;380(11):1022-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917.
7. 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. 2022;174:1-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020.
8. 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. 2019;8(7):e011662. DOI: 10.1161/JAHA.118.011662.
9. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimiba in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2018;277:195-203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
10. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. J Clin Lipidol. 2020;14(5):649-59.e6. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.08.009.
11. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for whom and when. Curr Atheroscler Rep. 2022;24(10):791-801. DOI: 10.1007/s11883-022-01054-2.
12. Asbeutah AA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with bempedoic acid. Am J Cardiol. 2020;132:166-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.06.058.
13. Wang X, Zhang Y, Tan H, Wang P, Zha X, Chong W, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):128. DOI: 10.1186/s12933-020-01101-9.
14. 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. 2019;380(11):1033-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1806747.
15. McQueen RB, Baum SJ, Louie MJ, Sasiela WJ, Bilitou A, Shah H, et al. Potential cardiovascular events avoided with bempedoic acid plus ezetimiba fixed-dose combination compared with ezetimiba alone in patients with atherosclerotic cardiovascular disease taking maximally tolerated statins. Am J Cardiovasc Drugs. 2022. DOI: 10.1007/s40256-022-00552-7.
16. 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. 2023;388(15):1353-64. DOI: 10.1056/NEJMoa2215024.
17. New Lipid-Lowering Drug Earns FDA Approval. 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/925580. [Cited 15 Nov 2022].
18. EMA panel backs bempedoic acid alone and with ezetimiba. 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/924631. [Cited 15 Nov 2022].
19. 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. 2022;80(14):1366-418. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.07.006.