

Empleo del ácido bempedoico en los pacientes con dislipemia. Una aproximación práctica

Carlos Escobar^{a,*}, Vivencio Barrios^b, Albert Ariza^c, Raquel Campuzano^d, José María Gámez^e
y José María Mostaza^f

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^fServicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

Palabras clave:

Ácido bempedoico

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Tratamiento hipolipemiente

RESUMEN

A pesar de que reducir las cifras de colesterol con el tratamiento hipolipemiente se asocia con una marcada reducción de las complicaciones cardiovasculares, un porcentaje importante de pacientes con hipercolesterolemia no logra los objetivos de control recomendados, independientemente de su riesgo cardiovascular. Aunque esto se debe en parte a una insuficiente intensificación del tratamiento hipolipemiente, con escasa prescripción del tratamiento combinado, también son necesarios nuevos fármacos que ayuden a lograr estos objetivos. El ácido bempedoico es un nuevo tratamiento hipolipemiente oral, el primero de su clase, que disminuye la concentración de colesterol inhibiendo la enzima adenosina trifosfato-citrato liasa, que dentro de la cadena de la síntesis de colesterol está antes de donde actúan las estatinas. Es destacable que el ácido bempedoico no se activa en el músculo esquelético, lo que reduce el riesgo de efectos secundarios musculares. Un programa amplio de ensayos clínicos ha demostrado su eficacia para reducir el colesterol, en monoterapia o combinado con otros tratamientos hipolipemientes, con un buen perfil de seguridad. En el presente documento se proponen algoritmos de abordaje sencillos y fácilmente aplicables, para posicionar cuáles serían los candidatos potenciales que más se beneficiarían del tratamiento con ácido bempedoico, en función del riesgo cardiovascular, el tratamiento hipolipemiente previo y los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, con el fin de que la mayoría de los pacientes alcancen precozmente los objetivos de control.

Use of bempedoic acid in patients with dyslipidemia. A practical approach

ABSTRACT

The reduction in cholesterol levels obtained with lipid-lowering therapy is associated with a marked decrease in the risk of cardiovascular complications. However, a substantial proportion of patients with hypercholesterolemia do not achieve the recommended target level, irrespective of their cardiovascular risk. Although this is partly due to the intensity of lipid-lowering treatment being inadequate and although combination therapy could be prescribed more frequently, there is still a need for new drugs to help achieve therapeutic goals. Bempedoic acid is a new, first-in-class, oral, lipid-lowering drug that reduces cholesterol levels by inhibiting the enzyme adenosine triphosphate-citrate lyase, which plays a role in the cholesterol synthesis pathway upstream from where statins act. Importantly, bempedoic acid is not activated in skeletal muscle, which reduces the risk of muscle-related side effects. An extensive series of clinical trials has demonstrated the drug's efficacy in reducing cholesterol levels when given as monotherapy or in combination with other lipid-lowering drugs. Moreover, its safety profile is good. In this document, a simple and easily applied algorithm is proposed for identifying those patients who potentially stand to benefit most from treatment with bempedoic acid. The algorithm takes into account cardiovascular risk, previous lipid-lowering therapy and the low-density lipoprotein cholesterol level. Its purpose is help the majority of patients achieve the treatment goals as soon as possible.

NECESIDADES NO CUBIERTAS EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DISLIPEMIA

El aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, en general, de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B se asocia con un aumento muy marcado del riesgo cardio-

vascular (CV)^{1,2}. De hecho, constituyen la base para el desarrollo de la enfermedad CV aterosclerótica³.

La reducción del cLDL mediante el tratamiento hipolipemiente, tanto en prevención primaria como secundaria, se asocia con una disminución de las complicaciones CV⁴. En efecto, la mortalidad ajustada por edad de los pacientes con cardiopatía isquémica ha disminuido en los últimos años, en parte por un mejor control del perfil lipídico⁵. Además, en términos relativos, este beneficio ocurriría en todas las edades, desde los más jóvenes hasta la población más anciana⁶. Asi-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar_cervantes_carlos@hotmail.com (C. Escobar).

mismo, es importante resaltar que el beneficio de cualquier tratamiento hipolipemiante, farmacológico y no farmacológico, depende principalmente de su capacidad para reducir el cLDL, de tal forma que, a mayor reducción, mayor beneficio⁷.

Por desgracia, a pesar de los tratamientos hipolipemiantes tradicionalmente empleados para el paciente con dislipemia (dieta, estatinas, ezetimiba, inhibidores de PCSK9), las cifras actuales de control del cLDL siguen siendo muy pobres. Así, en un reciente estudio llevado a cabo en 6.364 pacientes provenientes de 20 servicios de cardiología de hospitales secundarios o terciarios de España, aproximadamente el 60% de los pacientes lograron un cLDL < 70 mg/dl (el objetivo vigente en el momento de realizarse el estudio) a los 12 meses de un síndrome coronario agudo. Esto se debió en gran medida a una insuficiente intensificación del tratamiento hipolipemiante durante ese periodo, ya que aproximadamente el 75% tomaba estatinas de alta potencia (el 15%, estatinas de potencia intermedia); el 25%, ezetimiba y menos del 1%, inhibidores de PCSK9⁸. El estudio DA VINCI, que incluyó a 5.888 pacientes (3.000 en prevención secundaria y 2.888 en prevención primaria) de 18 países europeos, mostró que la mayoría de los pacientes no lograron los objetivos de control de cLDL⁹. En consecuencia, estos resultados muestran que en la práctica clínica no se intensifica lo suficiente el tratamiento hipolipemiante. De hecho, el proyecto *Cardio Right Care Control* mostró que en España, ante un paciente con insuficiente control del cLDL, en cerca del 60% de los casos se aumenta la dosis o se cambia de estatina, pero solo en el 23% se combina una estatina y ezetimiba y en el 18% se añadían otros fármacos hipolipemiantes¹⁰. Por otro lado, el estudio DA VINCI mostró que, en prevención secundaria, incluso de los pacientes que tomaban inhibidores de PCSK9, solo el 58% alcanzó un cLDL < 55 mg/dl⁹. Es decir, que además de intensificar el tratamiento hipolipemiante mediante la combinación de fármacos, es necesario disponer de nuevas alternativas terapéuticas que ayuden a mejorar el control del cLDL del paciente con dislipemia. En este sentido, el ácido bempedoico ha venido a completar el arsenal terapéutico hipolipemiante actualmente disponible.

ÁCIDO BEMPEDOICO, MECANISMO DE ACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El ácido bempedoico es un nuevo tratamiento hipolipemiante oral, el primero de su clase, que disminuye el colesterol intracelular al inhibir la enzima adenosina trifosfato-citrato liasa, que se encuentra dentro de la cadena de la síntesis de colesterol (figura 1)¹¹⁻¹³. El ácido bempedoico es un profármaco que requiere activación por la enzima acil-CoA sintetasa 1 de cadena larga, que se encuentra en el hígado pero no en el músculo esquelético, lo que justificaría un menor riesgo de posibles efectos adversos musculares con este fármaco. La inhibición de la síntesis intracelular de colesterol produce una regulación al alza de los receptores de LDL y reduce las concentraciones de cLDL en sangre. Además, también disminuye la síntesis de los ácidos grasos hepáticos¹³. Actualmente, el ácido bempedoico está indicado para adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) o dislipemia mixta, como adyuvante a la dieta, combinado o no con otros tratamientos hipolipemiantes, según los casos¹³.

Tras la administración oral (180 mg 1 vez al día), el ácido bempedoico se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática máxima a las 3,5 h. Aunque la biodisponibilidad del ácido bempedoico no se afecta por los alimentos, estos retrasan su absorción. En consecuencia, el ácido bempedoico se puede tomar con y sin alimentos. El volumen de distribución es de 18 l, la unión a proteínas plasmáticas es muy abundante (> 99%) y la vida media es de 21 h. La vía principal de eliminación del ácido bempedoico es su glucuronización. Tras la administración oral, aproximadamente el 70% de la dosis se presenta en la orina, principalmente como conjugado de acil glucurónido, y el 30% en las heces, y solo el 5% se excreta inalterado en la orina y las heces. La farmacocinética del ácido bempedoico no se altera por la edad, la raza, el sexo o el peso, por lo que no es necesario ajustar la dosis. Tampoco es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (se dispone de pocos datos de pacientes con insuficiencia renal grave) ni en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B), si bien no

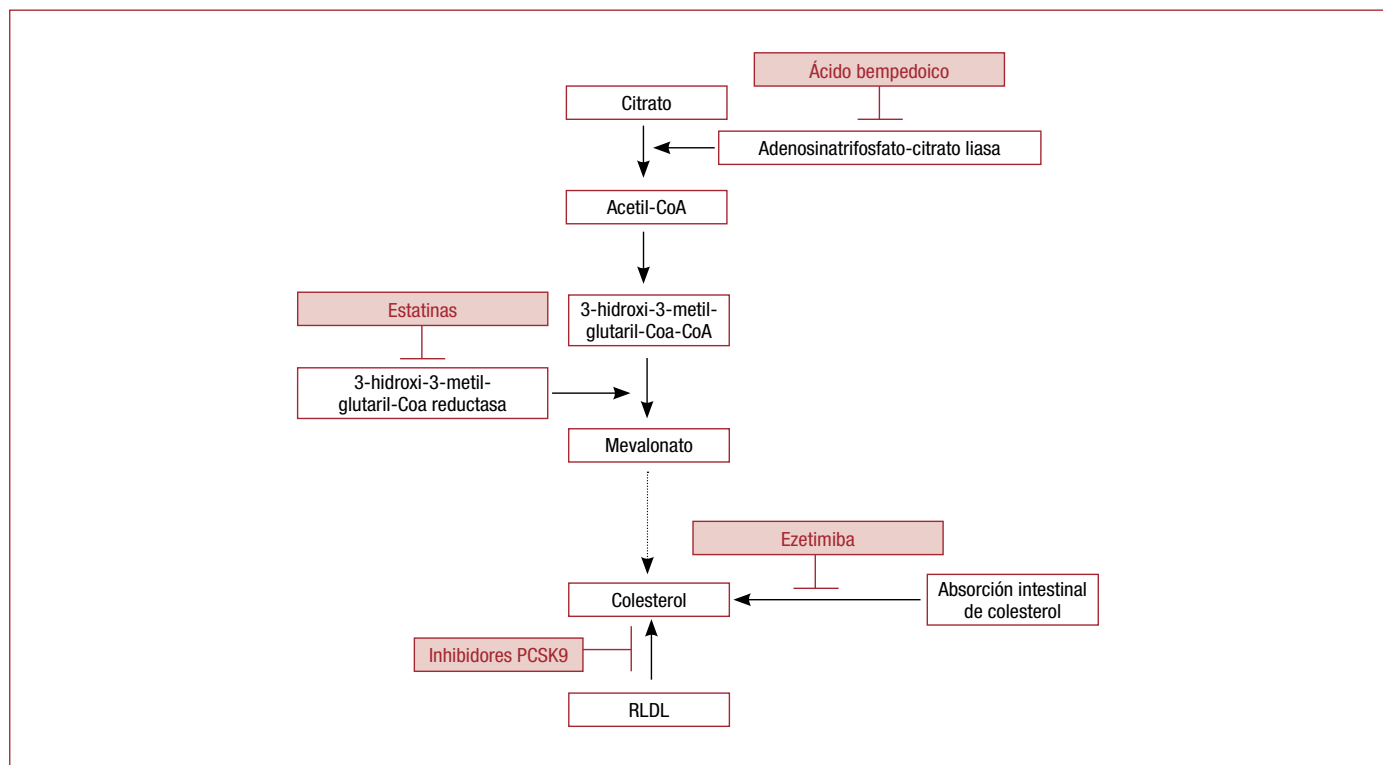


Figura 1. Vías de formación del colesterol y lugar de acción de diferentes fármacos hipolipemiantes. RLDL: receptor de lipoproteínas de baja densidad. Figura elaborada con datos de Pinkosky¹¹, Schade¹² y ficha técnica de Nilemdo¹³.

se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (tabla 1)^{13,14}.

En cuanto al riesgo de interacciones, la administración de una dosis única de 40 mg de simvastatina con 180 mg de ácido bempedoico en estado estacionario aumenta la exposición de simvastatina hasta 2 veces, por lo que el empleo concomitante con simvastatina > 40 mg está contraindicado. En cambio, las elevaciones de las concentraciones con otras estatinas, como atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina, son más discretas, de entre 1,4 y 1,5 veces en el área bajo la curva, por lo que no hace falta ajustar la dosis. Tampoco se considera clínicamente significativa la interacción con ezetimiba (incremento sobre el área bajo la curva < 20%) (tabla 1)^{13,14}.

Tabla 1

Aspectos prácticos del tratamiento con ácido bempedoico

Dosis	180 mg (1 comprimido) al día
Alimentos	Se puede tomar con o sin alimentos
Ajuste de dosis	No es necesario ajustar según: • Edad, sexo, peso o raza • Función renal (faltan datos en caso de disfunción grave) • Función hepática (faltan datos en caso de disfunción grave)
Interacciones	Se puede combinar con estatinas, ezetimiba e inhibidores de PCSK9 (excepto simvastatina a dosis elevadas)
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Embarazo Lactancia Toma concomitante de simvastatina > 40 mg/día
Precauciones	Interrumpa el tratamiento: • Si aparece hiperuricemia acompañada de síntomas de gota • Si persiste un aumento de las transaminasas > 3 veces el LSN

LSN: límite superior de la normalidad.

Tabla elaborada con datos de la ficha técnica de Nilemdo¹³.

DESARROLLO CLÍNICO DEL ÁCIDO BEMPEDOICO

El desarrollo clínico del ácido bempedoico cuenta con numerosos ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en el perfil lipídico y la seguridad solos o junto con otros tratamientos hipolipemiantes¹⁵. A continuación se resumen algunos de los estudios más relevantes.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos en fase II en pacientes con diferentes perfiles (intolerancia a estatinas, en combinación con estatinas, ezetimiba o evolocumab, diabéticos o hipertensos, entre otros). Aunque estos estudios tuvieron corta duración, de algunas semanas, los resultados fueron bastante consistentes, con mejoras significativas del perfil lipídico en los diferentes perfiles de pacientes¹⁶⁻²¹.

En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos en fase III con el ácido bempedoico. El estudio CLEAR Harmony es un ensayo clínico en el que 2.230 pacientes con enfermedad CV aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar o ambas, cLDL $\geq$ 70 mg/dl (cLDL basal, 103 mg/dl) a pesar de las dosis máximas toleradas de estatinas con o sin otros tratamientos hipolipemiantes recibieron ácido bempedoico (n = 1.488) o placebo (n = 742) durante 52 semanas. La incidencia de efectos adversos totales y graves fueron similares en ambos grupos de tratamiento, aunque la incidencia de efectos adversos que motivaran la interrupción del tratamiento fue mayor con el ácido bempedoico (el 10,9 frente al 7,1%; p = 0,005), así como la incidencia de gota (el 1,2 frente al 0,3%; p = 0,03). A las 12 semanas de tratamiento, el ácido bempedoico redujo el cLDL un 18% (p < 0,001) en comparación con el grupo de placebo²². En la fase abierta de extensión de este estudio (CLEAR Harmony OLE), los pacientes (970 del grupo de tratamiento activo y 492 del grupo de placebo del estudio CLEAR Harmony) recibieron ácido bempedoico durante 78 semanas, seguidas por un periodo de aclaramiento de 4 semanas. Aproximadamente el

96% tenía enfermedad CV aterosclerótica y el 94% tomaba estatinas de moderada a alta intensidad. Al final del estudio, la mayoría de los pacientes (86%) completaron el seguimiento mostrando un perfil de seguridad parecido al del ensayo clínico de fase III²³. El estudio CLEAR Wisdom incluyó a 779 pacientes (cLDL basal, 120 mg/dl; 522 tratados con ácido bempedoico y 257 con placebo durante 52 semanas) con enfermedad CV aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigota o ambos y cLDL $\geq$ 70 mg/dl a pesar del tratamiento hipolipemiente máximo tolerado. A las 12 semanas, en comparación con placebo, el ácido bempedoico redujo un 17% el cLDL. También se observaron mejoras significativas del resto del perfil lipídico, así como de la proteína C reactiva ultrasensible²⁴. El CLEAR Serenity incluyó a 345 pacientes con hipercolesterolemia (cLDL basal, 158 mg/dl) e intolerancia a las estatinas (el 93% por síntomas musculares) que recibieron ácido bempedoico o placebo durante 24 semanas. A las 12 semanas, en comparación con el placebo, el ácido bempedoico redujo el cLDL un 21%. También se objetivaron mejoras significativas en el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no HDL) (18%), el colesterol total (15%), la apolipoproteína B (15%) y la proteína C reactiva ultrasensible (24%). El ácido bempedoico se toleró bien²⁵. El estudio CLEAR Tranquillity incluyó a 269 pacientes con intolerancia a las estatinas y cLDL $\geq$ 100 mg/dl en tratamiento hipolipemiente. Tras un periodo inicial de 4 semanas de tratamiento con ezetimiba, se aleatorizó a los pacientes a ácido bempedoico o placebo durante 12 semanas. Al final del seguimiento, el ácido bempedoico redujo el cLDL un 28,5% más que el placebo. También se observaron mejoras significativas en colesterol no HDL (24%), colesterol total (18%), apolipoproteína B (19%) y proteína C reactiva ultrasensible (31%). Las tasas de eventos adversos, incluidos los musculares, y las interrupciones por efectos secundarios fueron similares en ambos grupos de tratamiento²⁶. Esto es relevante, ya que el bajo riesgo de efectos secundarios musculares con el ácido bempedoico se podría asociar con una mayor adherencia al tratamiento a largo plazo.

En otro ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 301 pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo CV debido a enfermedad CV aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigota o múltiples factores de riesgo CV (cLDL basal, 150 mg/dl) en tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, se aleatorizó a los pacientes a recibir una combinación fija de ácido bempedoico y ezetimiba, ácido bempedoico, ezetimiba o placebo añadidos al tratamiento con estatinas. Tras 12 semanas de tratamiento, la combinación fija redujo el cLDL un 38% en comparación con el placebo (p < 0,001), un 23% frente a ezetimiba y un 17% frente al ácido bempedoico en monoterapia. El perfil de seguridad de la combinación fue similar al de los otros 3 brazos de tratamiento²⁷.

En un estudio farmacodinámico tomando los datos de 14 estudios clínicos de fases I-III, se reportó que combinar el ácido bempedoico con las dosis más bajas de estatinas lograría una reducción del cLDL similar a la obtenida cuadruplicando la dosis de la estatina. Así, si la reducción de cLDL con atorvastatina 80 mg es del 54%, se conseguiría un 54% con atorvastatina 20 mg + ácido bempedoico 180 mg, y del 42% con simvastatina 40 mg frente al 46% de simvastatina 10 mg + ácido bempedoico 180 mg²⁸. En un análisis combinado de 13 ensayos clínicos (4.858 pacientes), se objetivó que la combinación de ácido bempedoico y estatina fue más eficaz que la estatina sola para reducir el cLDL (18%), y la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba también fue más eficaz frente a ezetimiba sola (19%). Sin embargo, el efecto del ácido bempedoico en el cLDL depende de si se toman estatinas y de qué tipo. Así, si el paciente no tomaba estatinas, la reducción con ácido bempedoico era del 28,5%; si tomaba estatinas de baja o moderada intensidad, del 20%, y si tomaba estatinas de alta intensidad, del 17,6%²⁹. En un análisis agrupado de 3.621 pacientes, tras 12 semanas de tratamiento, en el grupo de pacientes tratados con estatinas la disminución del cLDL fue del 21,2% en las mujeres y el 17,4% en los varones, mientras que en el grupo de pacientes intolerantes a las estatinas, fueron el 27,7 y el 22,1% respectivamente. Además, ambos

grupos de pacientes y ambos sexos toleraron bien el ácido bempedoico³⁰. En un análisis combinado de 4 ensayos clínicos de fase 3 sobre el ácido bempedoico ($n = 2.425$) frente a placebo ($n = 1.198$) en pacientes con hipercolesterolemia de alto riesgo CV (enfermedad CV aterosclerótica o hipercolesterolemia familiar heterocigota) y tratamiento hipolipemiente estable o hipercolesterolemia con intolerancia a las estatinas tratados de 12 a 52 semanas, a las 12 semanas la reducción del cLDL fue del 18% en el primer grupo y el 24,5% en el segundo en comparación con placebo. Esta reducción se mantuvo a lo largo del seguimiento. Asimismo, las reducciones con ácido bempedoico fueron significativamente mayores respecto al colesterol no HDL, el colesterol total, la apolipoproteína B y la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Con respecto a la seguridad, los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes con el ácido bempedoico; los más comunes fueron el aumento de ácido úrico (el 2,1 frente al 0,5%; $p < 0,001$), gota (el 1,4 frente al 0,4%; $p = 0,008$), disminución del filtrado glomerular (el 0,7 frente a $< 0,1\%$; $p = 0,02$) y aumento de las enzimas hepáticas (el 2,8 frente al 1,3%; $p = 0,004$). Sin embargo, los efectos adversos totales, los efectos adversos graves, los efectos adversos musculares y los aumentos importantes de las transaminasas ocurrieron de manera similar en ambos grupos. Además, hubo menos casos de diabetes o empeoramiento de diabetes con el ácido bempedoico (el 4,0 frente al 5,6%; $p = 0,03$)³¹. Recientemente se ha publicado un estudio en fase II en el que se objetivó que el ácido bempedoico añadido al tratamiento de base con inhibidores de PCSK9 proporcionaría reducciones adicionales del cLDL, de hasta el 30%, sin aumentar el riesgo de efectos adversos³².

En definitiva, y considerando todos estos datos en conjunto, la reducción de cLDL con el ácido bempedoico estaría en torno a un 15-29% de media, en función de su combinación con estatinas; con la combinación del ácido bempedoico con ezetimiba, alrededor del 38%^{27,29,33}. Tomando como base la tabla propuesta por la guía europea de dislipemia de 2019 y de prevención CV de 2021 sobre la eficacia relativa de los diferentes tratamientos hipolipemientes para reducir el cLDL^{1,2}, se completa añadiendo la eficacia relativa del ácido bempedoico solo o en combinación (tabla 2)^{1,2,27,29,33}.

Con respecto a los efectos del ácido bempedoico en los eventos CV, actualmente está en marcha el estudio CLEAR Outcomes. En él se ha incluido a más de 14.000 pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida o alto riesgo de sufrirla, intolerancia a estatinas docu-

mentada y cLDL ≥ 100 mg/dl en tratamiento hipolipemiente máximo tolerado. Se ha aleatorizado a los pacientes a ácido bempedoico 180 mg/día o placebo añadidos al tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica. La variable primaria del estudio es el tiempo hasta un primer infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, muerte CV o revascularización coronaria. Se estima una mediana de exposición al tratamiento de 42 meses³⁴. Sin embargo, aunque la evidencia acerca del impacto real del ácido bempedoico la aparición de la enfermedad CV aterosclerótica provendrá de los resultados del estudio CLEAR Outcomes, varios trabajos han analizado los efectos del ácido bempedoico en los eventos CV como objetivos secundarios de varios ensayos clínicos. Los estudios de aleatorización mendeliana indican que la reducción del colesterol que implica la reducción de la actividad de la ATP citrato liasa se acompaña de un descenso en la tasa de eventos superponible al observado con otros tratamientos hipolipemientes^{35,36}.

CANDIDATOS POTENCIALES AL ÁCIDO BEMPEDOICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica¹, lo cierto es que un porcentaje importante de pacientes no logra los objetivos de control del cLDL, principalmente por la insuficiente prescripción de los tratamientos hipolipemientes disponibles^{8,9,37}. Tradicionalmente, las guías proponen un abordaje de tratamiento vertical, en el que se van añadiendo fármacos de manera progresiva si no se logran los objetivos de control¹. El problema de este planteamiento es que puede retrasar la consecución de estos objetivos, máxime en situaciones de dificultad de acceso al sistema sanitario, como ha ocurrido durante la pandemia por COVID-19³⁸. Por otra parte, teniendo en cuenta que se conoce la capacidad de cada tratamiento hipolipemiente para reducir el cLDL^{1,2,27,33}, se puede estimar de manera sencilla el tratamiento que necesita cada paciente en función de su cLDL y los objetivos de control que necesita. En ocasiones, con monoterapia será suficiente, pero en otras será necesario un tratamiento hipolipemiente combinado de inicio. Además, habrá que hacer otras consideraciones a la hora de ajustar la medicación, como la intolerancia a las estatinas, comorbilidades específicas o posibles interacciones farmacológicas. En este contexto, se han publicado diferentes consensos, tanto internacionales^{39,40} como de la Sociedad Española de Cardiología^{41,42}, con el objetivo de ajustar el tratamiento hipolipemiente a lo que necesita cada paciente en función de su riesgo cardiovascular, el tratamiento hipolipemiente previo y las cifras de cLDL, y de esta forma conseguir los objetivos de control de una manera más sencilla y precoz para obtener el máximo beneficio posible del tratamiento hipolipemiente^{43,44}. De hecho, ya hay evidencia de que la aplicación de dichos algoritmos se asocia con un mejor control lipídico^{45,46}.

Con el mismo objetivo de facilitar el abordaje del paciente con dislipemia y considerando que ha aumentado el arsenal terapéutico disponible con la introducción del ácido bempedoico, hemos desarrollado 2 algoritmos para posicionar cuáles serían los candidatos potenciales que más se beneficiarían del tratamiento con ácido bempedoico en función de su riesgo CV, el tratamiento hipolipemiente previo y el cLDL (figuras 2 y 3). Son de sencilla aplicación y se ha tenido en cuenta la capacidad de cada tratamiento hipolipemiente solo o en combinación para reducir el cLDL (tabla 2).

Sin embargo, además de optimizar el tratamiento farmacológico con todas las herramientas disponibles y los algoritmos propuestos, hay estrategias que van a mejorar globalmente el control lipídico y son imprescindibles. Así, el control lipídico siempre debe abordarse de una manera integral. Hay que promover en todos los pacientes la dieta mediterránea, el ejercicio físico y el control de los demás factores de riesgo CV. El ejercicio en sí mejora mucho los síntomas musculares que puedan asociarse con los tratamientos hipolipemientes^{1,2}. Para los pacientes en prevención secundaria, integrar al mayor

Tabla 2

Reducción media del cLDL con diferentes tratamientos hipolipemientes, solos o en combinación

Tratamiento	Reducción del cLDL, %
Ezetimiba	20
Ácido bempedoico	25
Estatina de moderada intensidad	30
Ezetimiba + ácido bempedoico	38
Estatina de moderada intensidad + ácido bempedoico	50
Estatina de alta intensidad	50
Inhibidores de PCSK9	60
Estatinas de moderada intensidad + ezetimiba + ácido bempedoico	64
Estatina de alta intensidad + ácido bempedoico	65
Estatina de alta intensidad + ezetimiba	65
Estatina de alta intensidad + ezetimiba + ácido bempedoico	72
Estatina de alta intensidad + inhibidores de PCSK9	75
Estatina alta intensidad + ezetimiba + inhibidores de PCSK9	85

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla elaborada con datos de Mach¹, Visseren², Rubino³⁰, Ballantyne²⁷, Zhao²⁹ y Nguyen³³.

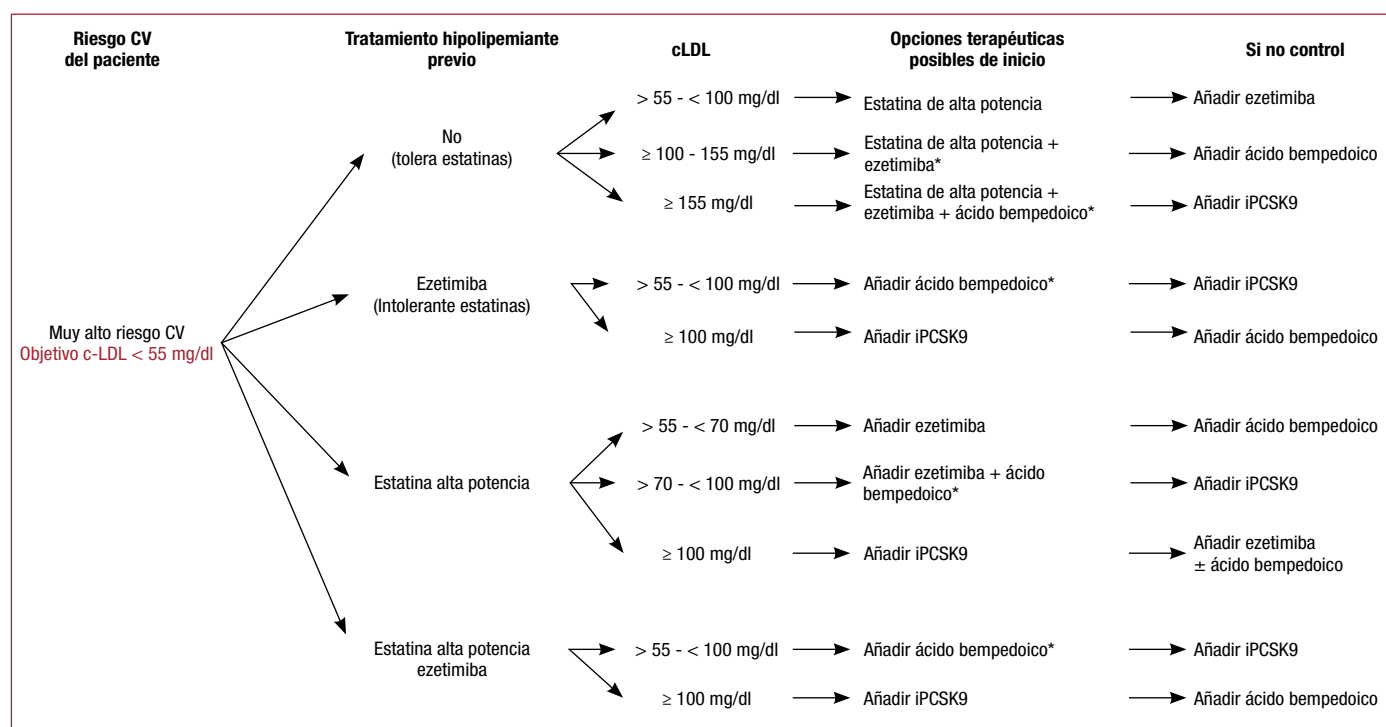


Figura 2. Pacientes con hipercolesterolemia de muy alto riesgo CV, candidatos a la toma de ácido bempedoico⁹. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; iPCSK9: inhibidores de PCSK9. Se recomienda el empleo de combinaciones fijas frente a la toma de comprimidos por separado, para mejorar la adherencia al tratamiento. Figura de elaboración propia.

*Para los pacientes con riesgo CV extremo (en el primer año tras síndrome coronario agudo + antecedentes de otro evento vascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad polivascular, enfermedad coronaria multivascular o hipercolesterolemia familiar), se considera un objetivo de cLDL más estricto y prescripción precoz de iPCSK9. De acuerdo con las restricciones de uso de iPCSK9 del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento⁴⁷.

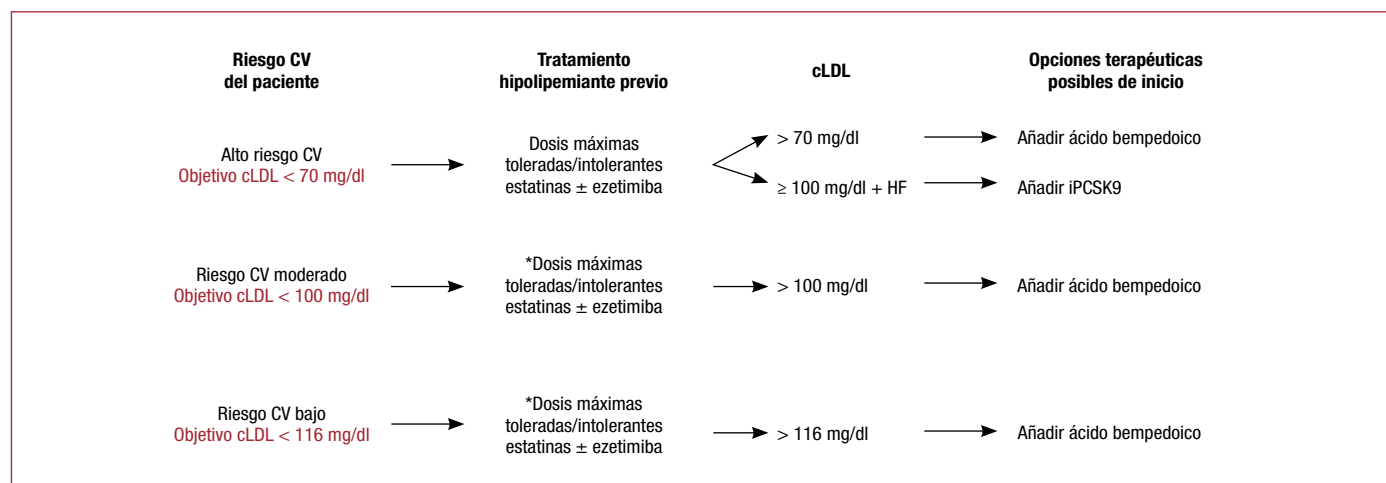


Figura 3. Pacientes con hipercolesterolemia en riesgo CV bajo, moderado o alto candidatos para el ácido bempedoico. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; iPCSK9: inhibidores de PCSK9. Figura de elaboración propia. Se recomienda el empleo de combinaciones fijas frente a la toma de comprimidos por separado, para mejorar la adherencia al tratamiento.

*Insistir antes en cambios estilo de vida, salvo valores de cLDL basales muy elevados, que iniciar el tratamiento farmacológico directamente.

número de pacientes en los programas de rehabilitación cardíaca tiene la máxima evidencia sobre el mejor control lipídico farmacológico y no farmacológico y del riesgo CV en general⁴⁸. También es más necesario que nunca articular protocolos de continuidad asistencial, fomentar los programas de enfermería, incentivar la adherencia terapéutica y unificar informes al alta donde figuren claramente los objetivos de tratamiento y un cronograma de próximos controles lipídicos⁴⁹. Asimismo, la telemedicina, que se ha implementado en la

práctica clínica, es de enorme utilidad también en el control lipídico del paciente⁵⁰.

CONCLUSIONES

Conseguir los objetivos de cLDL es imprescindible para mejorar el pronóstico de los pacientes con dislipemia. Además, cuanto antes se consiga este control, el beneficio va a ser mayor. Sin embargo, las

cifras actuales de control son bastante pobres, tanto en prevención primaria como en secundaria. Esto se debe, por una parte, a una intensificación insuficiente del tratamiento hipolipemiente, con escasa prescripción de tratamientos combinados, y por otra que, pese a los tratamientos hipolipemiantes tradicionalmente disponibles, para un porcentaje de pacientes significativo no basta. El ácido bempedoico es un nuevo fármaco hipolipemiente, el primero en su clase, del que se ha demostrado que reduce eficazmente el cLDL de una manera segura (bajo riesgo de efectos secundarios musculares), solo o en combinación con otros fármacos. Con el objetivo de facilitar su implementación e identificar qué pacientes se van a beneficiar más, en el presente documento se presentan unos algoritmos sencillos y prácticos.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido de manera sustancial a la concepción, el diseño, la redacción y la revisión del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Escobar ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Amgen, Sanofi, MSD, Mylan, Servier, Ferrer, Daiichi-Sankyo y Novartis; V. Barrios ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Daiichi-Sankyo, Almirall, Amgen, Mylan, Novartis y Sanofi; A. Ariza no tiene conflictos de intereses; R.I. Campuzano ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Amgen, Sanofi, Ferrer, Daiichi-Sankyo, Servier y Novartis; J. M. Gámez ha recibido honorarios por becas, ponencias o labores de asesoría de Sanofi, Amgen, Novartis, Mylan y Almirall; J. M. Mostaza ha recibido honorarios por becas, ponencias o asesoría de Amgen, Sanofi, Novartis y Daiichi-Sankyo.

BIBLIOGRAFÍA

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
- Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-996.
- Armitage J, Baigent C, Barnes E, et al. ; Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-415.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.
- Anguita Sánchez M, Gómez Doblas JJ, Barrios Alonso V. Grado de control del cLDL tras un síndrome coronario agudo en España. ¿Se utilizan adecuadamente los recursos terapéuticos existentes? *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:194-196.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM; DA VINCI study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;zwaa047. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Barrios V, Escobar C, Gamarra J, Obaya JC, Pallarés V. Manejo del paciente con dislipidemia en España. Proyecto Cardio Right Care Control del Riesgo Cardiovascular. *Semergen*. 2021;47:28-37.
- Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457.
- Schade DS, Shely L, Eaton RP. Cholesterol review: a metabolically important molecule. *Endocr Pract*. 2020;26:1514-1523.
- Nilemdo. Ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_es.pdf. Consultado 20 Sep 2021.
- Cicero AFG, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17:1031-1038.
- Lekuona I, Pintó X. Clinical development of bempedoic acid: phase 2 and phase 3 clinical trials. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33 Suppl 1:58-64.
- Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine-sine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1154-1162.
- Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:676-683.
- Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2015;9:295-304.
- Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016;10:556-567.
- Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis*. 2021;320:122-128.
- McKenney J, MacDougall D, Sterling LR, Kelly S, Rubino J. Lipid lowering with bempedoic acid added to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: a randomized controlled trial [abstract no 323]. *J Clin Lipidol*. 2019;13:e55-56.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-1032.
- Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease: results from the CLEAR Harmony open-label extension study. *Eur Heart J*. 2020;41 Suppl 2:3344.
- Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, 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*. 2019;322:1780-1788.
- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662.
- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203.
- Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:593-603.
- Jadhav SB, Crass RL, Chapel S, et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Aug 27. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab064.
- Zhao X, Ma X, Luo X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21:86.
- Goldberg AC, Banach M, Catapano AL, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid by sex: pooled analyses from phase 3 trials. *Circulation*. 2020;142 Suppl 3:A13130.
- Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1124-1135.
- Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Kelly SE, McKenney JM, Lalwani ND. Lipid lowering with bempedoic acid added to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: A randomized, controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2021. doi: 10.1016/j.jacl.2021.05.002.
- Nguyen H, Akamnonu I, Yang T. Bempedoic acid: a cholesterol lowering agent with a novel mechanism of action. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:545-551.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Bays HE, 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.
- Wang X, Zhang Y, Tan H, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:128.
- Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with bempedoic acid. *Am J Cardiol*. 2020;132:166-168.
- Barrios V, Soronen J, Carter AM, Anastassopoulou A. Lipid management across Europe in the real-world setting: a rapid evidence review. *Curr Med Res Opin*. 2021. doi: 10.1080/030077995.2021.1973396.
- Gumuser ED, Haidermota S, Finneran P, Natarajan P, Honigberg MC. Trends in cholesterol testing during the COVID-19 pandemic: COVID-19 and cholesterol testing. *Am J Prev Cardiol*. 2021;6:100152.
- Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, Ferrieres J. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:532-543.
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:161-167.

42. Barrios V, Escobar C, Anguita M, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *REC CardioClinics*. 2021;56:118-128.
43. Pencina MJ, Pencina KM, Lloyd-Jones D, Catapano AL, Thanassoulis G, Sniderman AD. The expected 30-year benefits of early versus delayed primary prevention of cardiovascular disease by lipid lowering. *Circulation*. 2020;142:827-837.
44. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1507-1516.
45. Buonvino C, Chopard R, Guillon B, et al. An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:879-887.
46. Manzano Fernández S, Flores Blanco PJ, Castillo Navarro AM, Noguera Velasco JA, Pascual Figal DA, Cosín-Sales J. Repercusión en la práctica clínica del nuevo consenso de la SEC para mejorar el control lipídico tras SCA. *REC Cardio Clinics*. 2020,<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcccl.2020.03.008>.
47. Agencia Española del Medicamento. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf?x60144. Consultado 19 Nov 2021.
48. Sainz I. Phase 3 rehabilitation: an underused tool for consolidation of lifestyle changes, and prevention of relapses in cases of ischemic heart disease. *Panminerva Med*. 2021;63:193-198.
49. Calvo E, Izquierdo S, Castillo R, et al. Can an individualized adherence education program delivered by nurses improve therapeutic adherence in elderly people with acute myocardial infarction?: A randomized controlled study. *Int J Nurs Stud*. 2021;120:103975.
50. Barrios V, Cosín-Sales J, Bravo M, et al. La consulta telemática para el cardiólogo clínico en tiempos de la COVID-19: presente y futuro. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:910-918.