

¡Nuevo!

Monografía

¡Llega a
Centroamérica!

Ácido Bempedoico 180 mg

MEDRIX[®]

MEDRIX[®] Dúo

Ácido Bempedoico 180 mg / Ezetimibe 10 mg

Un nuevo sendero

Una **nueva herramienta**
para **reducir el riesgo**
cardiovascular de los
pacientes con
hipercolesterolemia.



● INTRODUCCIÓN:

Existe abundante evidencia acerca del impacto del descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y la reducción de eventos cardiovasculares (CV).

El metaanálisis de la Colaboración de Ensayistas para el Tratamiento del Colesterol (CTT = Cholesterol Treatment Trialists Collaboration) que incluyó 170.000 participantes evidenció una reducción del 22% en la incidencia de eventos CV mayores (MACE) por cada 1 mmol/L o 39 mg/dL de reducción del c-LDL. ^[1]

Hasta hace unos años la discusión se centraba en qué tipo y que dosis de estatina utilizar. La aparición de nuevas alternativas terapéuticas como el ezetimibe y los inhibidores de la enzima Pro Proteína Convertasa Subtilisin Kexina tipo 9 (PCSK9) ampliaron esta discusión, ya que cuando se combinaban con estatinas se observaba una mayor reducción en los niveles de c-LDL y de los eventos CV. Estos resultados llevaron a que las guías recomendaran objetivos de c-LDL cada vez más bajos y la combinación escalonada de dichas terapias para alcanzarlos. ⁽²⁻⁵⁾

A pesar de dichas recomendaciones la proporción de pacientes que se encuentran en objetivo terapéutico dista mucho del ideal. Un análisis que incluyó datos contemporáneos de pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular de 14 países europeos evidenció que solo 1 de cada 5 pacientes alcanzaba el objetivo de c-LDL. ⁽⁶⁾ Sin embargo, un análisis de la misma cohorte luego de un año de seguimiento mostró por un lado el incremento en el uso de terapia combinada y a raíz de esta un aumento del 20,1% al 30,9% de pacientes que alcanzan la meta de c-LDL resaltando la importancia del uso de la terapia combinada para alcanzar dichos objetivos. ⁽⁷⁾

Dentro de las barreras que dificultan que los pacientes alcancen los objetivos podemos mencionar el costo de algunas de estas terapias combinadas y por otro lado, que existe un porcentaje de pacientes, el cual se estima ronda el 10%, que no puede utilizar estatinas.

El ácido bempedoico (AB), un fármaco que utilizado en combinación con otros agentes hipolipemiantes permite lograr mayores reducciones de c-LDL y que presenta la particularidad de no producir efectos adversos a nivel muscular emerge como una nueva opción terapéutica para pacientes que no logran alcanzar los objetivos de c-LDL pese al tratamiento máximo utilizado y para el grupo de pacientes con intolerancia a las estatinas.

Ácido Bempedoico

Una **nueva herramienta**
para **reducir el riesgo cardiovascular**
de los **pacientes con hipercolesterolemia**



● FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

La reducción del c-LDL con AB se produce por un mecanismo similar al de las estatinas ya que actúa en la misma vía que estas, pero con algunas características que le dan cierta particularidad.

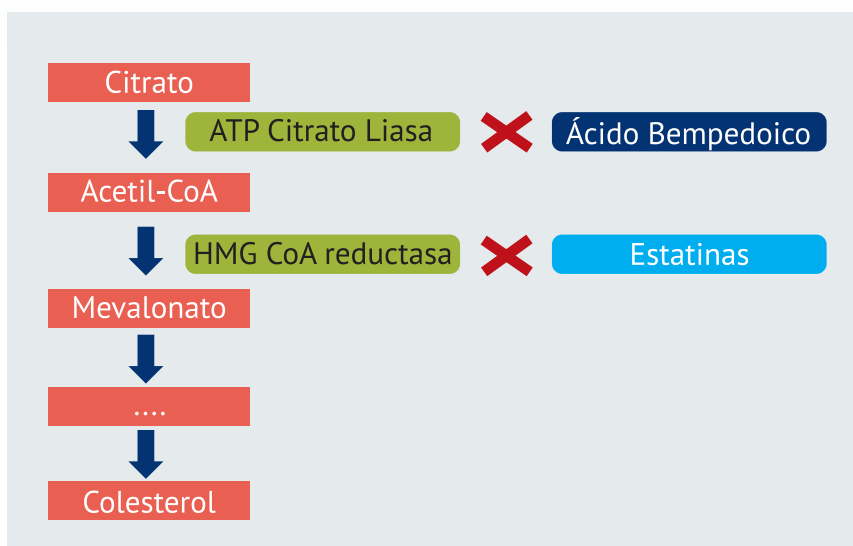
En primer lugar, no actúa inhibiendo la 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoA reductasa (HMGCoA) sino que inhibe la enzima ATP citrato liasa (ACL) que en presencia de ATP y coenzima A cataliza la ruptura de citrato para dar lugar a acetil CoA sustrato sobre el cual actúa la HMGCoA reductasa, es decir bloquea la síntesis de colesterol en una etapa previa a las estatinas.

Recordemos que la inhibición de la síntesis de colesterol lleva a un aumento en el número de receptores hepáticos de c-LDL con el incremento de la captación y consecuente reducción plasmática del mismo.

La otra diferencia con éstas es que el AB es una pro-droga que para convertirse en su forma activa requiere de la presencia de la enzima acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga (ACSVL1) la cual se encuentra en hígado y en menor proporción en riñón, no encontrándose a nivel muscular. (Fig. 1)

Figura 1

Mecanismo de acción del Ácido Bempedoico



Se administra en una toma diaria y no requiere titulación ya que la única dosis disponible es de 180 mg. No presenta interacción con los alimentos por lo cual puede administrarse en cualquier momento del día y la eliminación en su mayoría renal.

Se encuentra aprobado en pacientes con tasa de filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m² y no requiere ajuste de dosis; en referencia a pacientes con hepatopatías, los estadios Child-Pugh A y B son perfectamente aptos para recibir AB..

Ácido Bempedoico

Una nueva herramienta para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipercolesterolemia



● EFECTOS HIPOLIPEMIANTE, ANTI-INFLAMATORIOS Y METABÓLICOS

El programa CLEAR incluye una serie de estudios que evaluaron AB en diversas poblaciones de pacientes, recibiendo diferentes tratamientos hipolipemiantes de base. (Tabla 1)

Tabla 1

Programa CLEAR

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO BASE	DURACIÓN	REDUCCIÓN c-LDL
CLEAR HARMONY	ECVA y/o HFHe; estatinas a máxima dosis tolerada (C-LDL ≥ 70 mg/dL)	Dosis máxima tolerada de estatinas	52 semanas	18,1 %
CLEAR WISDOM	ECVA y/o HFHe; estatinas a máxima dosis tolerada (C-LDL ≥ 100 mg/dL)	Dosis máxima tolerada de estatinas	52 semanas	17,4 %
CLEAR SERENITY	Intolerancia a estatinas y C-LDL no elevado adecuadamente controlado con terapia hipolepemiante	< estatinas a bajas dosis	24 semanas	21,4 %
CLEAR TRANQUILITY	C-LDL elevado e intolerancia a estatinas y no adecuadamente controlado con terapia hipolipemiante	Ezetimibe +/- estatinas a bajas dosis	12 semanas	28,3 %
CLEAR OUTCOMES	ECVA o alto riesgo CV c/intolerancia a las estatinas	Dosis máxima de estatina tolerada - Ezetimibe - sin tratamiento	40,6 meses	26,1 %

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigota
CV: cardiovascular

El AB en monoterapia reduce en forma moderada el c-LDL. En estudios en Fase II se observó una reducción del 30% a las 12 semanas.^[8] En los estudios de Fase III del programa CLEAR la reducción del c-LDL observada fue levemente menor.

En los estudios CLEAR Serenity, CLEAR Tranquility y CLEAR Outcomes que incluyeron pacientes con intolerancia a las estatinas o no tratados con ellas, se observó una reducción del 21,4%, 28,3% y 26,1% respectivamente mientras que fue del 18,1% y del 17,4% en los estudios CLEAR Harmony,

Ácido Bempedoico

Una **nueva herramienta**
para **reducir el riesgo cardiovascular**
de los **pacientes con hipercolesterolemia**



CLEAR Wisdom que incluyeron pacientes con estatinas a máximas dosis toleradas. Un metaanálisis que incluyó 3892 (no se incluyó el CLEAR Outcomes) muestra una reducción promedio del c-LDL del 20,3%. [9-14]

Además de la reducción del c-LDL, se observó una disminución en los niveles de PCR(us) del 18% al 27%, sugieren que el AB presenta al igual que en las estatinas un efecto antiinflamatorio.[15]

Por otra parte, si bien los datos son a 12 semanas de seguimiento, no se observó un incremento en nuevos casos de diabetes o empeoramiento del control glucémico en pacientes con diabetes con el uso de AB. [16]

● EVIDENCIA CLINICA:

El impacto del AB en términos de reducción de eventos CV fue evaluado en el estudio CLEAR Outcomes. Este estudio incluyó casi 14.000 pacientes con intolerancia, parcial o completa a las estatinas. Para participar en el estudio, los pacientes debían firmar un consentimiento y declarar que no deseaban recibir estatinas, a pesar de conocer sus beneficios CV, debido a los efectos adversos percibidos durante el tratamiento previo, los cuales se revirtieron o mejoraron tras su discontinuación.

Es importante resaltar que las personas con intolerancia a las estatinas presentan una mayor incidencia de eventos CV luego de un evento coronario incluyendo una mayor mortalidad CV.

Es por ello que resulta indispensable poder contar con estrategias que permitan reducir el elevado riesgo CV en este grupo poblacional. Este punto resalta la importancia de contar con un estudio como el CLEAR Outcomes; en el mismo se incluyeron pacientes con enfermedad CV establecida (2/3 partes y 1/3 aproximadamente con alto riesgo CV).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 180 mg/día de AB o placebo permitiéndose durante el estudio el uso de otros fármacos hipolipemiantes. Dado que la intolerancia a las estatinas es más común en mujeres, en este ensayo se observó que casi la mitad de los participantes eran mujeres, una proporción mayor a la que usualmente se encuentra en los ensayos clínicos.

Las características basales respecto al nivel de c-LDL (media de c-LDL de 139 mg/dL) y el tratamiento al momento de ingresar al estudio (22% recibían estatinas y 11% ezetimibe) nos muestra el alto riesgo CV que resentan estos pacientes.

Luego de una media de seguimiento de 40,6 meses se observó una reducción del c-LDL en la rama AB del 26,1%, mientras que en el grupo placebo se observó una reducción de 10,6% respecto al basal, es importante destacar nuevamente que el estudio permitía el agregado de otros fármacos hipolipemiantes durante el mismo estudio siendo este mayor en la rama placebo (15,6% vs 9,4% respectivamente). El objetivo primario del estudio fue un punto combinado de muerte de causa CV, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o revascularización coronaria (MACE de 4 puntos). Dentro de los objetivos secundarios se encuentra el punto combinado de muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal (MACE 3 puntos); IAM fatal y no fatal; revascularización coronaria; ACV fatal y no fatal; mortalidad CV y mortalidad por cualquier causa.

Ácido Bempedoico

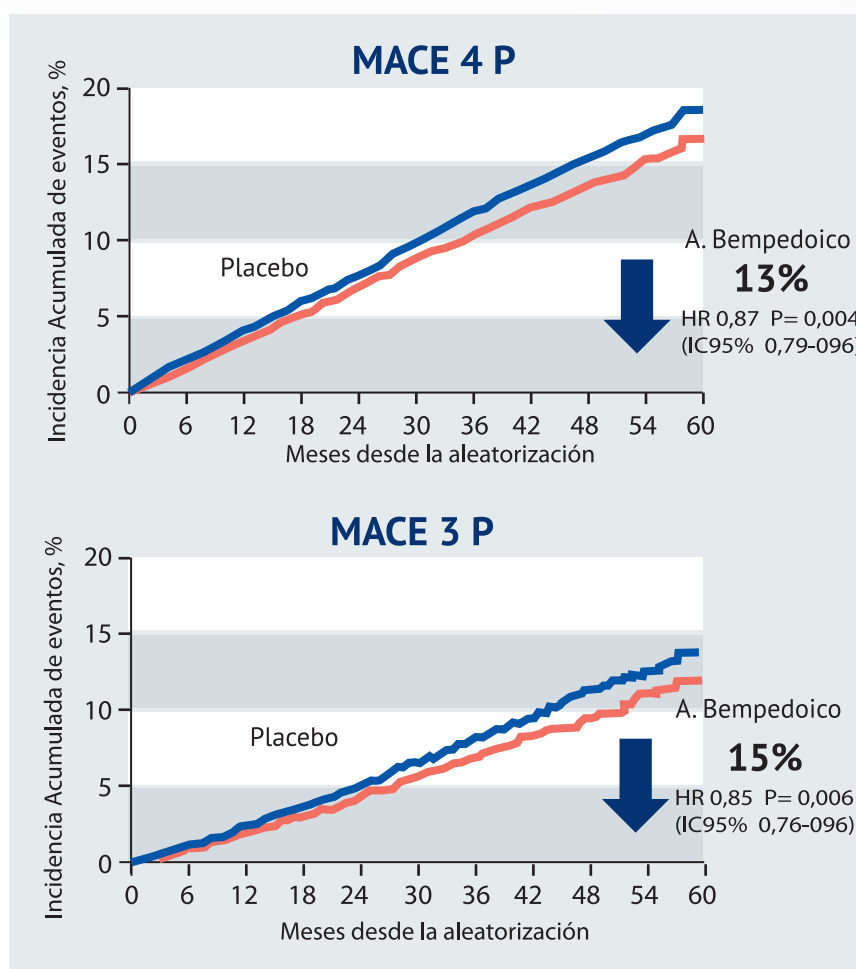
Una **nueva herramienta**
para **reducir el riesgo cardiovascular**
de los **pacientes con hipercolesterolemia**



Al finalizar el estudio la incidencia del objetivo primario (MACE 4 componentes) fue significativamente menor en el grupo que recibió AB (11,7% vs 13,3% en el grupo placebo), es decir el uso de AB se asoció a una reducción del 13% (HR 0,87 IC95% 0,79-0,96 $p=0,004$). Se observó también una reducción significativa del 15% (HR 0,85 IC95% 0,76-0,96 $p=0,006$) en el objetivo secundario de MACE de 3 componentes. (Fig. 2)

Figura 2

Resultados Estudio Clear Outcomes



No se observó reducción en la mortalidad CV posiblemente por el corto período de seguimiento y el valor de c-LDL alcanzado.^[13]

La reducción de eventos cardiovasculares observada está en línea con lo esperado según los resultados del metaanálisis del CTT.^[19]

Dado que el estudio incluyó pacientes en prevención secundaria y primaria de alto riesgo CV se evaluó si existió interacción en el beneficio entre ambos grupos. El resultado fue que el AB redujo eventos CV independientemente del antecedente de enfermedad CV.

Ácido Bempedoico

Una **nueva herramienta**
para **reducir** el **riesgo cardiovascular**
de los **pacientes** con **hipercolesterolemia**



Este estudio evidenció por primera vez reducción de eventos CV en pacientes con intolerancia a las estatinas posicionándose su uso, ya sea en monoterapia o en forma combinada, con otros hipolipemiantes (incluyendo estatinas para pacientes con intolerancia parcial), como una estrategia de primera línea para la reducción del riesgo CV en pacientes con intolerancia a las estatinas.^[17]

Por otro lado, como se mencionó al principio del documento, el porcentaje de pacientes de alto o muy alto riesgo CV que alcanza los objetivos de c-LDL dista mucho del ideal. En esta línea, un estudio que incluyó 122 pacientes internados por un síndrome coronario agudo evaluó el efecto de la terapia combinada con rosuvastatina 20 mg, ezetimibe 10 mg y ácido bempedoico 180 mg iniciados antes del alta hospitalaria sobre la reducción de c-LDL y el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de c-LDL < 55 mg/dL. Luego de 6 semanas de tratamiento se observó una media de reducción de c-LDL de 60,6%, logrando un LDL < 55 mg/dL en el 73,3% de los pacientes.^[18]

Este estudio resalta la importancia de considerar el uso de AB, además de en pacientes con intolerancia a estatinas, en aquellos pacientes en quienes se necesite una mayor reducción de c-LDL para alcanzar los objetivos propuestos por la mayoría de las guías de práctica clínica.

EFECTOS ADVERSOS:

El AB demostró en el programa CLEAR ser una droga segura. Dentro de los efectos adversos que se reportaron con mayor frecuencia podemos mencionar la hiperuricemia, la cual se debe al efecto que tiene el AB sobre el transportador renal OAT-2, que impide la excreción del mismo aumentando los niveles plasmáticos de ácido úrico.

Es importante destacar que si bien se observó una elevación del ácido úrico en el 26% de los pacientes que recibieron AB, la elevación clínicamente significativa se observó en el 3,5% (1,1% en el grupo placebo) ocurriendo la mayoría en las primeras 4 semanas del tratamiento. La incidencia de gota fue del 1,5% en el grupo AB vs 0,4% en el grupo placebo, siendo mayor está en pacientes con antecedente de gota.

También se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas, generalmente leves y transitorias. En el estudio CLEAR Outcomes, se reportó además una mayor incidencia de colelitiasis.

CONCLUSIÓN:

El ácido bempedoico se presenta como una nueva alternativa segura y de fácil administración, ya que no requiere titulación, para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con intolerancia a las estatinas, independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, su uso debe considerarse en pacientes en quienes se requiera una mayor reducción de c-LDL para alcanzar la meta recomendada acorde al riesgo CV.

Ácido Bempedoico 180 mg

MEDRIX®

MEDRIX®Dúo

Ácido Bempedoico 180 mg / Ezetimibe 10 mg

Novedad Terapéutica

Un nuevo sendero



Presentaciones:

MEDRIX®

Ácido Bempedoico 180 mg
Envases con XX comprimidos

MEDRIX®Dúo

Ácido Bempedoico 180 mg /
Ezetimibe 10 mg
Envases con XX comprimidos

Bibliografía:

- 1- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- 2- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
- 3- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
- 4- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecrois G, Mahaffey KW, Morysuef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiler AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
- 5- François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference, Ian M Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R Pedersen, Gabriele Riccardi, Dimitrios J Richter, Marc S Sabatine, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglu, Olov Wiklund, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- 6- Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferrières J, Laufs U, Mostaza JM, Nanchen D, Rietzschel E, Strandberg T, Toplak H, Visseren FLJ, Catapano AL; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Apr 5;29:100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624
- 7- Ray KK, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferrières J, Laufs U, Mostaza JM, Nanchen D, Bardet A, Lamparter M, Chhabra R, Soronen J, Rietzschel E, Strandberg T, Toplak H, Visseren FLJ, Catapano AL. Use of combination therapy is associated with improved LDL-cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024 Jun 11;zwae199. doi: 10.1093/eurjpc/zwae199.
- 8- 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;10:556-67.
- 9- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
- 10- 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 Nov 12;322(18):1780-1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585.
- 11- Jia X, Virani SS. CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? *J Am Heart Assoc*. 2019 Apr 2;8(7):e012352. doi: 10.1161/JAHA.119.012352.
- 12- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:195-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
- 13- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024
- 14- Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Molinero G. Effect of Bempedoic Acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):117-126. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.09.002
- 15- Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of BA administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124–35.
- 16- 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*. 2020 Oct;168:108369. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108369.
- 17- Corral P, Lavallo Cobo A., Nogueira J., Masson W., Aguilar Salinas C., Alonso Karleze R., y col. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lipidos (SAL) sobre efectos adversos e intolerancia a estatinas. *Rev. Arg. de Lipidos*. 2023. Vol 7(2):31-43.
- 18- Mahajan K, Puri R, Barton Duell P, Dutta D, Yadav R, Kumar S, et al. Rapid achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals within 1 month after acute coronary syndrome during combination therapy with rosuvastatin, ezetimibe and bempedoic acid: Initial experience from the LAI-REACT study. *Journal of Clinical Lipidology* (2024), in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.06.001>
- 19- Lincoff A. M., Ray, K. K., Sasiela, W. J., Haddad, T., Nicholls, S. J., Li, N., Cho, L., Mason, D., Libby, P., Goodman, S. G., & Nissen, S. E. (2024). Comparative Cardiovascular Benefits of Bempedoic Acid and Statin Drugs. *Journal of the American College of Cardiology*, 84(2), 152–162.

