



Ácido bempedoico: ¿novedad terapéutica?

Br. Francisco Fernández Dallona, Dra. QF. Irene Wood

Resumen

Ácido bempedoico es un hipolipemiante oral recientemente incorporado dentro de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la reducción del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con intolerancia a estatinas. Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en cinco ensayos clínicos de fase 3 (CLEAR Harmony, Wisdom, Serenity, Tranquility y Outcomes), realizados entre 2016 y 2022. Si bien algunos ensayos mostraron reducciones del c-LDL y de eventos cardiovasculares en determinados subgrupos, la validez interna de los estudios ha sido cuestionada debido a sesgos metodológicos, afectando la robustez de sus conclusiones. Además, se han identificado efectos adversos frecuentes como hiperuricemia, gota y anemia, lo que condiciona su perfil de seguridad.

A pesar de su inclusión en guías internacionales como opción de tercera línea de tratamiento, no ha demostrado una superioridad clara frente a las alternativas establecidas. En el contexto local, no está incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública y está bajo farmacovigilancia adicional.

Palabras claves. Ácido bempedoico, hipercolesterolemia, agentes hipolipemiantes, enfermedades cardiovasculares.

Introducción

Ácido bempedoico es un profármaco hipolipemiante que está indicado en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia. Además está indicado en monoterapia, asociado a estatinas o en combinación a dosis fijas con ezetimibe para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁽¹⁾

Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima ATP citrato liasa, enzima perteneciente a la vía de biosíntesis hepática *de novo* de colesterol (figura 1).^(2,3) El principal efecto que se desprende de este mecanismo de acción es la reducción de los valores séricos de colesterol-LDL (c-LDL).

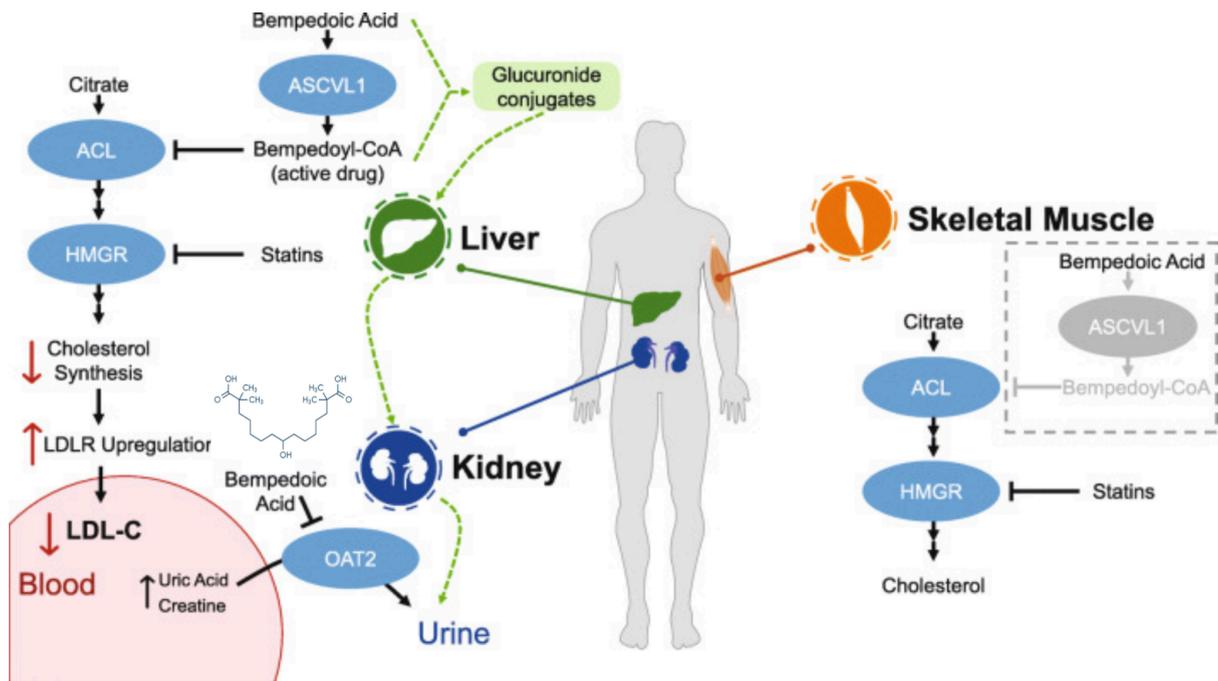


Figura 1. Mecanismo de acción y sitios fisiológicos del metabolismo, activación, actividad biológica y excreción del ácido bempedoico. Adaptado de (2).

Ácido bempedoico se administra por vía oral una vez al día (180 mg). Entre sus principales características farmacocinéticas se destaca que tanto el profármaco como el metabolito activo son metabolizados por conjugación con ácido glucurónico (UGT2B7) y luego excretados en orina por transporte activo (OAT2). Su vida media de eliminación es de aproximadamente 21 horas.^(2,3)

Los efectos adversos más frecuentes incluyen hiperuricemia, dolor en las extremidades, anemia y gota.

A nivel mundial, este fármaco fue aprobado en 2020 por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) para el tratamiento de reducción del c-LDL de forma complementaria a otros fármacos de primera línea, como las estatinas, y otros agentes hipolipemiantes y a la dieta, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o ECV ateroesclerótica establecida.⁽⁴⁾ Se aprobó para las mismas indicaciones una combinación a dosis fija (CDF) de ácido bempedoico 180 mg y ezetimibe 10 mg (otro agente hipolipemiante que actúa reduciendo la absorción de colesterol).

En 2024 la FDA otorga una nueva indicación a este fármaco, aprobando su uso para reducir el riesgo de infarto de miocardio y revascularización coronaria en adultos que no pueden tomar el tratamiento recomendado con estatinas (incluidos aquellos que no toman estatinas), en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, o alto riesgo de un evento de ECV pero sin ECV establecida.⁽⁵⁾

A nivel nacional el fármaco se comercializa bajo los nombres comerciales Lipiben® y Bempenal®, en ambos casos comprimidos recubiertos de 180 mg de ácido bempedoico para administración oral. Estos medicamentos se venden bajo receta profesional, no están incluidos en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública (MSP)⁽⁶⁾ y están sujetos a

farmacovigilancia adicional (**advertencia triángulo amarillo**) por ser un principio activo nuevo en el mercado.⁽⁷⁾

Dislipemias y riesgo cardiovascular

El tratamiento de las dislipemias tiene como objetivo terapéutico reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y la prescripción de hipolipemiantes se realiza teniendo en cuenta este riesgo y el valor del LDL, siendo las estatinas los fármacos de primera línea por sus beneficios demostrados por la evidencia científica.⁽⁸⁻¹¹⁾

Evidencia de eficacia y seguridad en dislipemias

Existen en la actualidad 5 estudios de fase 3 que evalúan la eficacia, la seguridad o ambos aspectos del medicamento.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Las características principales de los mismos se consignan en la *tabla 1*.

De los 5 ensayos clínicos: 2 (CLEAR harmony y CLEAR wisdom) resultaron en la primera aprobación por la FDA en 2020, mientras que otros 2 (CLEAR serenity y CLEAR tranquility) resultaron en la segunda aprobación en 2024.

Tabla 1. Características de los ensayos de fase 3 disponibles para ácido bempedoico.

Ensayo	Intervalo y duración	n (intervención: control)	Características basales población			Intervención (ácido bempedoico mg/día + ezetimibe mg/día si corresponde)	Control	Variable primaria de eficacia/seguridad	Autor, año
			Edad (intervención: control)	Tratamiento hipolipemiente	ECV previa				
CLEAR Tranquility	2016-2018 4 meses	269 (181: 88)	63,8: 63,7	EDB o NE	No (exclusión)	bempedoico 180 + ezetimibe 10	Placebo + Ezetimibe 10mg/día	c-LDL	Ballantyne, 2018
CLEAR Harmony	2016-2018 12 meses	2230 (1488: 742)	65,8+-9,1: 66,8+-8,6	DMT de estatinas en combinación o no con otros hipolipemiantes	si o FR	180	Placebo	incidencia de EA Secundaria: c-LDL	Ray, 2019
CLEAR Serenity	2016-2018 2 meses	345 (234: 111)	65,2+-9,7: 65,1+-9,2	al menos un hipolipemiente	No	180	Placebo	c-LDL	Laufs, 2019
CLEAR Wisdom	2016-2018 12 meses	779 (522:257)	64,1+-8,8: 64,7+-8,7	DMT estatinas en combinación o no con otros hipolipemiantes	Si o FR	180	Placebo	c-LDL	Goldberg, 2019
CLEAR Outcomes	2016-2022 72 meses	13970 (6992:6978)	65,5+-9,0 : 65,5+-8,9	NE o EDB	si o FR	180	Placebo	ECV	Nissen, 2023

Se muestran en diferentes tonos de gris los ensayos clínicos que llevaron a la 1° y 2° indicación (FDA) y el ECA que evaluó la mortalidad (gris claro, gris intermedio y gris oscuro respectivamente).

CLEAR: Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen. EDB (estatinas a dosis bajas), NE (no estatinas), DMT (dosis máximas toleradas).

Los estudios presentan algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, la eficacia es comparada en terapia combinada (*add on*, sumado principalmente a estatinas) frente a placebo. No se informa la comparación estadística entre los datos de los pacientes en los grupos intervención y control luego de su aleatorización. En algunos ECA hubo cambios de los tratamientos de base y dieta en el transcurso del estudio. La duración fue variable y en la mayoría de ellos fue insuficiente para valorar la eficacia de un tratamiento hipolipemiente en variables clínicas duras. La variable primaria usada fue una variable combinada que incluye varios eventos de diferente tasa de incidencia. En los estudios donde se valoró seguridad, no se informa si los resultados de eventos adversos (EA) registrados están balanceados entre grupos y, además, se obtuvo mayor incidencia de EA en el grupo de intervención, entre ellos espasmos musculares,

aumento del ácido úrico y gota, infección del tracto urinario. Estos aspectos, en conjunto, pueden afectar la calidad y posterior interpretación de resultados.

Guías de práctica clínica

Ácido bempedoico está incluido como alternativa (tercera línea) en el tratamiento en guías de manejo de ECV aterosclerótica a nivel internacional. ⁽⁸⁾ Como elemento a destacar estas guías fueron publicadas en 2019, sólo un año antes de su aprobación por las agencias regulatorias.

Informes de posicionamiento, boletines y publicidad

AEMPS publicó en 2022 un informe de posicionamiento terapéutico, donde se concluye que no recomienda su financiación por limitaciones metodológicas de los estudios.⁽¹⁷⁾ En el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, del gobierno Vasco, se publicó en 2024 una crítica a la publicidad de medicamentos con ácido bempedoico comercializados en Europa, donde mencionaron problemas de validez interna del ensayo CLEAR Outcomes y criticaron que la publicidad solo informa resultados favorables del ensayo.^(18,19)

La publicidad disponible a nivel nacional, realizada por los laboratorios que comercializan estos medicamentos en el país y destinadas a los profesionales prescriptores, muestran información sesgada destacando únicamente los beneficios del uso de ácido bempedoico y omitiendo resultados negativos o desfavorables de los estudios. Algunas de las frases utilizadas en la publicidad son “el segundo hipolipemiante en reducir riesgo y mortalidad cardiovascular”, “eficaz y sin toxicidad muscular”, “reduce la tasa de nuevos casos de diabetes o el deterioro de los pacientes hasta un 40%”.

Conclusiones

Ácido bempedoico es un hipolipemiante oral recientemente incorporado al mercado como alternativa de tercera línea para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la reducción del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con intolerancia a estatinas. Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en cinco ensayos clínicos de fase 3. La calidad de los estudios, que permitieron su aprobación y rápida inclusión en guías de gran prestigio internacional, son cuestionables respecto a su validez interna. La llegada de ácido bempedoico no parece proporcionar grandes ventajas en cuanto a eficacia cuando se asocia a estatinas y otros fármacos hipolipemiantes frente al tratamiento estándar. Además, la nueva indicación promueve el uso de bempedoico en monoterapia, si bien en el pivotal en que se aprobó para esta indicación, un gran número de pacientes estaban bajo tratamiento con otros hipolipemiantes (dosis de estatinas intermedias o máximas toleradas). Respecto a la seguridad, ácido bempedoico no demuestra ser más seguro que

las estatinas y agrega otros efectos potencialmente graves como la incidencia de gota. Otros posibles efectos adversos se deben seguir, estudiar y divulgar, dada su reciente llegada al mercado y su condición de encontrarse bajo farmacovigilancia adicional.

La incorporación de un tratamiento farmacológico hipolipemiante a las opciones terapéuticas ya disponibles debe seguir un proceso razonado: tanto para su disposición en el mercado (es decir, se aprueba su comercialización, pero también se debería ubicar su lugar en la terapéutica de las enfermedades para las que ha sido aprobado, mostrar en qué ha demostrado beneficio y cuál es su perfil de riesgo y diferencias con el de los medicamentos ya disponibles) como para la prescripción individual (considerando por ejemplo si se ha realizado un adecuado control de otros factores de riesgo, incluyendo las medidas higiénico-dietéticas necesarias para alcanzar los objetivos terapéuticos planteados, si el resto de los tratamientos farmacológicos están adecuadamente revisados, qué precauciones se deben considerar con este medicamento en un paciente en particular).

Cómo citar este artículo

Fernández Dallona, F, Wood, I. Ácido Bempedoico: ¿novedad terapéutica?. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] 2025; 16(2). 7 p.

Bibliografía

1. CIMA. FICHA TECNICA NILEMDO 180 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 27 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201425002/FT_1201425002.html
2. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. agosto de 2021 [citado 27 de mayo de 2025];35(4):853-64. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10557-021-07147-5>
3. Brunton L, Knollmann B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition [Internet]. McGraw Hill LLC; 2022. Disponible en: <https://books.google.com.uy/books?id=8BSMEAAAQBAJ>
4. FDA. NDA 211616 [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211616Orig1s000IntegratedR.pdf
5. Esperion. New indication Bempedoic acid [Internet]. 2024. Disponible en: <https://pi.esperion.com/nexletol/nexletol-pi.pdf>
6. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos. Consultado mes de 2024; Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/>
7. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza MSP Nueva Modalidad de Farmacovigilancia [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-292018-ordenanza-ministrial-292-nueva-modalidad>

8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 27 de mayo de 2025];41(1):111-88. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
9. 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. *The Lancet* [Internet]. noviembre de 2010 [citado 27 de mayo de 2025];376(9753):1670-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610613505>
10. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 27 de septiembre de 2016 [citado 27 de mayo de 2025];316(12):1289. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.13985>
11. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. *JAMA* [Internet]. 20 de junio de 2012 [citado 27 de mayo de 2025];307(23). Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.6571>
12. 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* [Internet]. 13 de abril de 2023 [citado 27 de mayo de 2025];388(15):1353-64. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2215024>
13. 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* [Internet]. 14 de marzo de 2019 [citado 27 de mayo de 2025];380(11):1022-32. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803917>
14. 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* [Internet]. 12 de noviembre de 2019 [citado 27 de mayo de 2025];322(18):1780. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2754792>
15. 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* [Internet]. 2 de abril de 2019 [citado 13 de mayo de 2025];8(7):e011662. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011662>
16. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* [Internet]. octubre de 2018 [citado 27 de mayo de 2025];277:195-203. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915018303095>
17. AEMPS. IPT_38-2022-Nilemdo [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_38-2022-Nilemdo.pdf
18. 2024. FET Número 1: Nilemdo® / Nustendi®. Ácido bempedoico y Acido bempedoico/Ezetimiba en Hipercolesterolemia - navarra.es [Internet]. [citado 27 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/2024/FET+2024_01.htm#comienzoContenido
19. COMITÉ DE EVALUACIÓN, DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI. Crítica a la publicidad medicamentos [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjuntos/A/Critica-a-la-publicidad-de-acido-bempedoico.pdf