

Nueva terapia oral en el manejo de los lípidos: Ácido bempedoico

Ignacio Morón Merchante

Médico de Familia del Centro de Salud Universitario Goya, Madrid. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

El ácido bempedoico es un nuevo fármaco para el tratamiento de la hipercolesterolemia que actúa inhibiendo la síntesis hepática de colesterol. Se administra en una dosis única de 180 mg al día y precisa de activación en el hígado por una enzima que no está presente en el músculo.

Está indicado para el tratamiento de la hipercolesterolemia y dislipemia mixta, como adyuvante a la dieta, en pacientes de alto riesgo con o sin enfermedad vascular arteriosclerótica para reducir el riesgo vascular al disminuir el c-LDL en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de c-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina y ezetimiba, o en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada.

En pacientes con diabetes mellitus (DM), el ácido bempedoico ha demostrado en el Estudio CLEAR Outcomes disminuir el riesgo de eventos vasculares MACE-4 un 17 %, y los MACE-3 un 20 %, frente a placebo. En paciente con DM y sin evento previo, la disminución fue del 30 % y del 58 %.

Este beneficio se obtuvo con seguridad, sin efectos adversos musculares y sin incidencia de nuevos diagnósticos de DM entre los que no lo eran al inicio.

El ácido bempedoico es un fármaco con un perfil de eficacia y seguridad en pacientes con DM que lo hacen idóneo para alcanzar los exigentes niveles de c-LDL necesarios para reducir su riesgo vascular, en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

Palabras clave: ácido bempedoico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, eficacia, seguridad.

INTRODUCCIÓN

Como lo demuestra la evidencia científica actual, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está incrementando su prevalencia mundial exponencialmente. Es una enfermedad crónica compleja que se relaciona con una alta incidencia de enfermedad vascular arteriosclerótica (EVA), que llega a duplicar el riesgo respecto a los individuos de la misma edad y sexo¹.

Los estándares de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para la Atención de la Diabetes de 2026, indican que hay cuatro pilares fundamentales para la reducción de las complicaciones de la diabetes, además de la educación y la modificación de los estilos de vida: el manejo de la glucemia, el control de

la presión arterial, el manejo de los lípidos y los agentes con beneficio vascular y renal².

De estos cuatro pilares, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) ha demostrado ser un factor causal de la arteriosclerosis³. La reducción de los niveles de c-LDL, con objetivos adecuados al riesgo vascular de cada paciente concreto, es fundamental para la prevención de la EVA y para la prevención primordial de la arteriosclerosis.

Las estatinas son los fármacos fundamentales para el tratamiento de los niveles inadecuados de c-LDL en los pacientes

con DM⁴, pero en multitud de ocasiones resulta difícil alcanzar los objetivos de tratamiento^{5,6}. Esto puede ocurrir por falta de potencia del fármaco, por la inercia del médico o por intolerancia de los pacientes al tratamiento con estatinas. La principal causa de intolerancia o rechazo a las estatinas por parte de los pacientes es la presencia de síntomas musculares asociados a su uso⁷.

Aunque se han definido por consenso criterios de intolerancia a las estatinas⁸, la definición operativa de esta intolerancia es: incapacidad para tolerar la dosis de estatinas requeridas para reducir lo suficiente el riesgo vascular basal del paciente, debido a los efectos secundarios que producen.

El ácido bempedoico (AB) se autorizó por la Agencia Europea del Medicamento en el año 2020. En la actualidad, se encuentra comercializado en una presentación en monoterapia con AB 180 mg al día (Nilemdo[®])⁹ o en combinación con Ezetimiba 10 mg al día (Nustendi[®])¹⁰. Es un medicamento que viene a facilitar, en monoterapia o en asociación con otros fármacos hipolipemiantes, la consecución de los objetivos propuestos en la guías de práctica clínica.

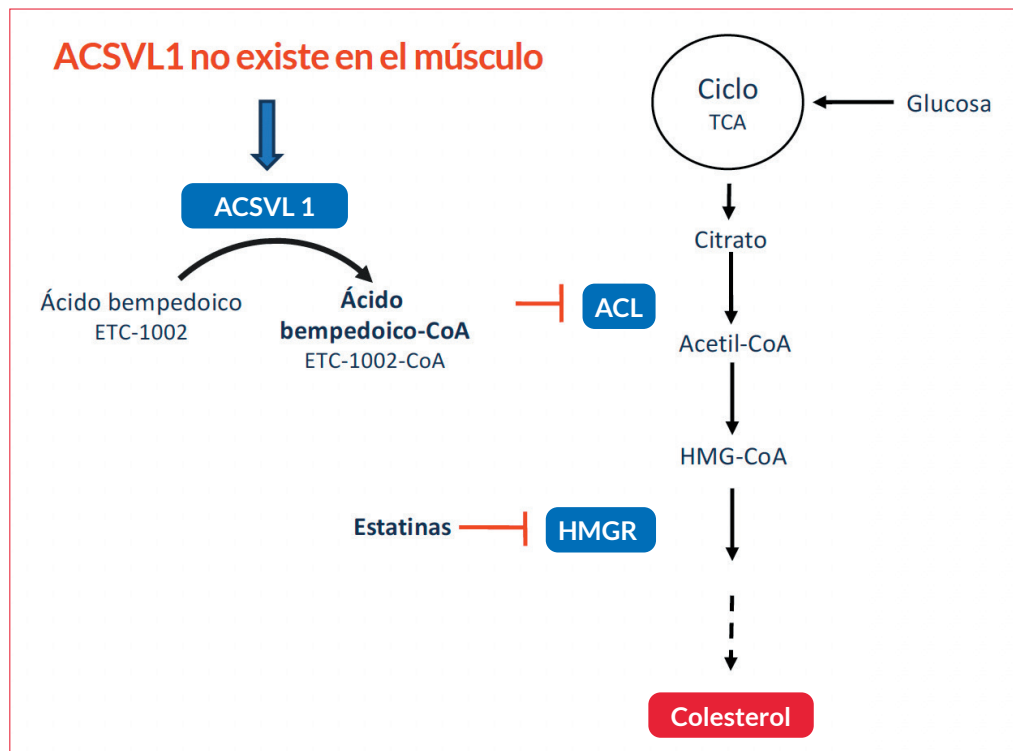
MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA

El AB es un fármaco oral para el tratamiento de la hipercolesterolemia que actúa inhibiendo la síntesis de colesterol en el hígado en un paso anterior al que se produce con las estatinas.

Su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición competitiva de la ATP-citrato liasa (ACL) en la vía del citrato (Figura 1)¹¹. La inhibición de la ACL produce disminución en la disponibilidad de acetil CoA, lo que conlleva una reducción en la síntesis de colesterol *de novo* y de ácidos grasos. Esta reducción genera, además, una activación del factor de transcripción SREBP2 que produce un aumento en la expresión del receptor de LDL (R-LDL) en la superficie del hepatocito, con lo que se incrementa el aclaramiento de c-LDL de la circulación.

Además, AB incrementa el adenosín monofosfato (AMP) quinasa activada por fosfato (AMPK) en modelos animales, que es un sensor metabólico capaz de regular la expresión de numerosos sustratos que afectan la señalización inflamatoria y el metabolismo lipídico y de la glucosa, sin producir cambios en la disponibilidad de energía celular. Sin embargo, no se ha

Figura 1. Mecanismo de acción del ácido bempedoico.



ACC: acetil CoA carboxilasa; ACL: ATP-citrato liasa; ACSVL1: acil CoA sintetasa 1 de cadena muy larga; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A TCA, ciclo del ácido tricarboxílico.
Fuente: Adaptado de Pinkosky¹¹.

demostrado que esto tenga efectos en la reducción de c-LDL en humanos.

Se trata en realidad de un profármaco que necesita ser activado intracelularmente mediante la acil-CoA-sintetasa de cadenas muy largas 1 (ACSVL1), presente en el hepatocito y mínimamente en el riñón. Esta activación no se produce en las células musculares porque no existe ACSVL1 en la célula muscular, y no reduce la síntesis de colesterol ni induce signos de apoptosis o citotoxicidad, en contraste con lo que ocurre con simvastatina o atorvastatina. De esta manera se reduce el riesgo de mialgias o miopatía asociada al efecto del fármaco.

Los estudios *in vitro* sobre hepatocito humano han demostrado que la asociación de AB con atorvastatina incrementa la actividad del R-LDL más que con atorvastatina sola. Esto indica que la inhibición de ACL por AB y de 3HMG-CoA reductasa por atorvastatina son complementarias.

Características farmacocinéticas

El AB no tiene interacción si se administra con la comida. El tiempo de absorción media de la dosis de 180 mg es 3,5 horas y el tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas estables con el tratamiento es de 7 días. Se asocia a proteínas plasmáticas en un 99 % y su vida media oscila entre 15 y 24 horas, por lo que se administra en una dosis única al día. El metabolismo del AB y de su metabolito activo se produce por acil-glucuronización hepática y la eliminación del fármaco es en un 70 % renal y en un 30 % a través de las heces.

AB no es un inhibidor del citocromo P450 3A4, causante de la mayoría de las interacciones de las estatinas lipofílicas. Sin embargo, parece inhibir débilmente los transportadores hepáticos OATP1B1, OATP1B3 y renal OAT 2. Esta inhibición podría explicar alguno de los efectos e interacciones que comentaremos más adelante en su perfil de seguridad y tolerabilidad¹².

EVIDENCIA CLÍNICA Y EFICACIA EN PACIENTES CON DIABETES

Efecto del ácido bempedoico sobre los lípidos

La eficacia del AB se ha comprobado con un largo desarrollo en estudios en fase II y III, a lo largo de los estudios CLEAR. AB ha demostrado consistentemente una reducción eficaz de los niveles de colesterol total (diferencia media -10,9 %), c-LDL (diferencia media -17,5 %), y colesterol no-HDL (diferencia media -12,3), además de la apolipoproteína B (ApoB) (diferencia

media -10,6 %). También disminuye la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) (DM -13,2 %), que es un marcador de inflamación fuertemente asociado con la arteriosclerosis y los eventos vasculares. El descenso de PCR-us es especialmente marcado en pacientes con DM, en torno a -30 %¹⁷.

Este efecto sobre los lípidos se mantiene en pacientes que tienen hipercolesterolemia con o sin enfermedad vascular previa, y para cualquier categoría de riesgo vascular y sexo. También en pacientes que toman AB en monoterapia o en tratamiento con otros fármacos hipolipemiantes como estatinas, ezetimiba, o inhibidores de PCSK9. En promedio, los pacientes que toman AB en monoterapia reducen su c-LDL un 28,5 %; cuando se asocia a estatinas, consiguen un 18 % de reducción adicional, en combinación a dosis fija con ezetimiba, un 38 %.^{14,15} En un estudio en fase II que estudió la combinación de AB con ezetimiba y atorvastatina 20 mg, el c-LDL se redujo un 63,6 %.¹⁴ En un estudio en fase II que estudió la combinación de AB con ezetimiba y atorvastatina 20 mg, el c-LDL se redujo un 63,6 %.¹⁵

Eficacia clínica del tratamiento con ácido bempedoico: Estudio CLEAR Outcomes

El estudio CLEAR Outcomes publicado en New England Journal of Medicine en 2023, demostró la eficacia del tratamiento con AB en la prevención de eventos clínicos vasculares.¹⁶

Se han publicado también en 2023 los resultados de un análisis preespecificado del mismo, para analizar la eficacia y seguridad de AB en los pacientes con y sin DM.

Este estudio clínico aleatorizado, multinacional y multicéntrico realizado en pacientes ambulatorios en 1.250 centros y 32 países, se diseñó para evaluar la eficacia de 180 mg de AB frente a placebo en 13.970 pacientes de alto riesgo vascular con intolerancia a estatinas durante una mediana de seguimiento de 40,6 meses. Los pacientes debían declarar por escrito que eran intolerantes, por ser incapaces o no desear tratamiento debido a los efectos secundarios de las estatinas, pese a estar informados de sus beneficios en la prevención de eventos vasculares. El 22 % de los pacientes incluidos en el estudio estaba en tratamiento con estatinas a dosis bajas.

El objetivo primario del estudio fue la diferencia en el tiempo hasta la presentación del primer evento mayor vascular, compuesto por muerte por causa vascular, infarto agudo de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria (MACE-4). Los objetivos secundarios fueron el conjunto de eventos “duros” —los tres primeros o MACE-3—, cada uno de los componentes del objetivo primario por separado y la

mortalidad total. El análisis se realizó con la intención de tratar en todos los pacientes aleatorizados.

Los pacientes de este estudio tenían una edad media de $65,5 \pm 9$ años, siendo mujeres algo más del 48 %, lo que supone la mayor proporción de mujeres en estudios realizados con hipolipemiantes. El nivel de c-LDL en el momento de inclusión debía ser mayor de 100 mg/dL y se permitió el uso de otros fármacos hipolipemiantes, que podían ser ajustados a partir de los 6 meses si el paciente tenía un c-LDL mayor en un 25 % respecto al basal, incluso recibían estatinas en dosis bajas el 22,9 %. El 70 % fueron incluidos por tener antecedentes de enfermedad vascular (coronaria, cerebral o periférica sintomática) y el resto eran de alto riesgo vascular pero sin evento clínico.

Respecto al análisis preespecificado para conocer los efectos de AB en relación con la diabetes mellitus, del total de pacientes del estudio el 45,6 % tenían diabetes; el 41,5 %, prediabetes (PreDM) y el 12,9 % eran normoglucémicos (NG).¹⁷

Se define como diabetes mellitus (DM) la presencia de diagnóstico previo, el uso de fármacos hipoglucemiantes, una hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) o una glucemia ≥ 126 mg/dL. La prediabetes (PreDM) se define como una HbA1c entre 5,7 % y 6,4 % (39-47 mmol/mol) o una o más determinaciones de glucemia entre 100 y 125 mg/dL. Los pacientes que no cumplen ninguno de estos criterios se consideraron normoglucémicos.

Se publicaron las diferencias en MACE-4 y MACE-3 estratificadas por el estatus glucémico de los pacientes, como se han definido previamente. Se preespecificó también el análisis del cambio en la HbA1c a los 12 meses, y el cambio en la glucemia en ayunas a los 6 meses en los pacientes sin DM. Se ha estudiado también la proporción de pacientes que desarrollaron DM sin serlo previamente, según los criterios de la American Diabetes Association, entre aquellos que no estaban diagnosticados previamente.

En la Tabla 1 se muestran las características basales más relevantes de los pacientes del estudio CLEAR Outcomes.

Resultados del estudio CLEAR Outcomes

El tratamiento con AB se asoció a una reducción media del 21,1 % en el c-LDL a los 6 meses de tratamiento (de 139 a 107 mg/dL) y una reducción media de la PCR-us del 22 % en el conjunto de los pacientes del estudio.

Respecto al objetivo primario, MACE-4, con el tratamiento con AB se produjo una reducción del 13 %, (HR 0,87, CI

0,79-0,96, $p = 0,004$). La reducción absoluta del riesgo (RRA) fue del 1,6 %. Utilizando la metodología del Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) la reducción del riesgo por cada mmol/L de reducción de c-LDL, es similar al de las estatinas.

En cuanto a los objetivos secundarios, se observó también una reducción significativa del 15 % de MACE-3 (HR 0,85, IC 0,76-0,96); 23 % del IAM fatal o no (HR 0,77, IC 0,66-0,91); y 19 % de la revascularización coronaria (HR 0,81, IC 0,72-0,92). No se observaron diferencias significativas en ictus mortal o no mortal, muerte CV o muerte por cualquier causa.

Se ha publicado también un análisis preespecificado sobre el total de los eventos vasculares ocurridos en el estudio. De los 2.671 eventos, el 65,6 % fueron primeros eventos y el 34,4 %, eventos adicionales. Considerados todos, con el tratamiento con AB se mantuvo una reducción del 20 % del objetivo primario MACE-4 (HR 0,80, IC 0,72-0,89) independientemente del número de eventos previos del paciente.¹⁸

Resultados del Estudio CLEAR Outcomes en pacientes con y sin DM

Como se ha mencionado, de los 13.970 pacientes del estudio el 45,6 % tenían DM, el 41,5 % PreDM y el 12,9 % eran NG. Las características basales en cada categoría estaban balanceadas entre los asignados al tratamiento o placebo.

Los valores basales de índice de masa corporal (IMC), triglicéridos y HbA1c fueron mayores en los pacientes con DM y menores en los NG. La relación con el c-HDL fue inversa.

La reducción de los niveles de lípidos en los distintos grupos fue coherente con lo obtenido en los ensayos clínicos previos. Con el tratamiento con AB en los grupos de NG y DM, los niveles de c-LDL se redujeron entre un 24 y 26 %, el colesterol no-HDL entre un 21-19 %. Con pocas diferencias en c-HDL, 4-8 %, y triglicéridos, 7-1 %, dado su mecanismo de acción.

La reducción en la PCR-us fue del 19,4 % en NG, 25,7 % en PreDM y 24,9 % en DM.

Se observó una relación gradual en la incidencia de eventos MACE-4 y MACE-3 según el estatus glucémico (NG-PreDM-DM) al inicio del estudio: 11,9 %-12,6 %-14,2 % para MACE-4, esto es un HR significativo de 1,25 para DM frente a NG. Para MACE-3 la incidencia fue del 7,4 %-8,5 %-11 %, y el HR de DM respecto a NG fue 1,58, también estadísticamente significativo. Confirmando así el mayor riesgo de eventos vasculares que supone la DM, incluso dentro de estos pacientes que son ya de alto o muy alto riesgo.

Tabla 1. Características basales pacientes Estudio CLEAR Outcomes.

	Ácido bempedoico (N = 6992)	Placebo (N = 6978)
Edad (años)	65,5	65,5
<65 años (%)	40,9	41,7
65-75 años (%)	43,9	43,4
>75 años (%)	15,2	15
Mujeres (%)	48,1	48,4
Raza blanca (%)	91,5	90,8
IMC (kg/m ²)	29,9	30
c-LDL (mg/dL)		
Media	139	139
<130	44	44,3
130-160	31,7	32,2
>160	24,4	23,5
c-HDL	49,6	49,4
No c-HDL	173,8	173,9
Triglicéridos	159,5	158,5
PCR-us (mg/L)	2,3	2,3
FGe (ml/min/1,73 m ²)		
>90 (% pacientes)	17,4	17,7
60-90 (% pacientes)	61,8	61,4
30-60 (% pacientes)	20,6	20,7
Categoría riesgo CV		
Sin evento (%)	30	30,2
Enf. coronaria (%)	51,1	50,7
Enf. art. periférica (%)	11,4	11,9
Enf. cerebrovascular (%)	14,7	14,9
Tratamientos usados		
Estatinas (%)	22,9	22,5
Ezetimiba (%)	11,5	11,6
Estado glucémico		
Normoglucesmia (N = 1801)		
HbA1c %	5,3	5,3
Glucemia basal	90	90
IMC (kg/m ²)	27,6	28
Prediabetes (N = 5796)		
HbA1c %	5,7	5,7
Glucemia basal	104,4	104,4
IMC (kg/m ²)	29,2	29,1
Diabetes (N = 6373)		
HbA1c %	7	7
Glucemia basal	140,4	140,4
IMC (kg/m ²)	31,2	31,2

Fuente: Nissen¹⁶.

En los 6.373 pacientes con DM al inicio del estudio, el tratamiento con AB redujo el riesgo de MACE-4 un 17 % (HR 0,83, IC del 95 % 0,72-0,95), y el MACE-3 un 20 % (HR 0,80, 0,68-0,93). La reducción del riesgo absoluta fue del -2,4 % y -2,1 %, respectivamente.

En los 2.781 pacientes con DM que no habían tenido evento vascular previo, los MACE-4 se redujeron un 30 % (HR 0,70, 0,53-0,92). El MACE-3 fue aún mayor (HR 0,65, 0,48-0,88). Entre los 3.592 con historia previa de enfermedad vascular, las diferencias fueron del 13 % y 14 %, rozando la significación estadística.

En los pacientes sin DM al inicio del estudio, el efecto de AB sobre la glucemia basal fue neutral con el tratamiento, sin diferencia entre los valores de glucemia al inicio del estudio y a los 6 meses (100,8 y 100,8 mg/dL). Las diferencias en HbA1c al inicio y a los 12 meses no fueron significativas (5,65 % y 5,73 %).

Y no se observó ni aumento ni descenso significativo en la incidencia de DM de nuevo diagnóstico, en los pacientes asignados a AB comparados con los del grupo placebo: 11,1 % y 11,5 % (HR 0,95, IC 0,83-1,09)

PERFIL DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

El AB tiene una alta tolerabilidad y seguridad relacionadas con su absorción, su mecanismo de acción y metabolismo. El hecho de que sea un profármaco que necesita de su activación en los tejidos mediante una enzima no presente en el músculo, proporciona una ventaja teórica por su mayor especificidad de acción en el hígado.

La amplia experiencia en los estudios en fase II y III, y el extenso desarrollo clínico tras su comercialización han confirmado la escasez de efectos secundarios y las precauciones que hay que tener durante su utilización y que han sido recientemente revisadas en su ficha técnica.

De manera reseñable, en un análisis conjunto de cuatro ensayos clínicos en fase III, con los datos individuales de más de 3.600 pacientes incluidos, la mialgia o la debilidad muscular asociados al uso de AB fueron comparables al efecto del placebo, incluso en pacientes que estaban en tratamiento con dosis altas de estatinas.¹⁹

El principal efecto adverso en los pacientes tratados con AB es el incremento de casos de gota. La causa de este incremento de ácido úrico y también de un ligero incremento en los niveles

de creatinina es debida a su inhibición sobre OAT2, que es un transportador relacionado con la excreción renal de ambos. Aún así, la tasa de gota fue muy baja (1,6 vs. 0,5 /100 pacientes año en pacientes con AB o placebo) y se produjo fundamentalmente en pacientes con antecedentes personales de gota o ácido úrico elevado. En estos pacientes se debe evaluar la evolución de los niveles de uricemia y avisar de la posible complicación. El incremento de creatinina también es debido a una interacción con el transportador y no parece indicar un empeoramiento de la función renal.

Otros efectos adversos analíticos observados en los pacientes tratados son una leve elevación de enzimas hepáticas, en una incidencia similar a la observada con el tratamiento con estatinas, y una disminución de los niveles de hemoglobina. Todos los efectos reseñados fueron reversibles con la suspensión del tratamiento.

Estos efectos adversos son los mismos que se han observado en el estudio CLEAR Outcomes. En los pacientes tratados con AB hubo menos casos de mialgia que con el placebo (5,6 % vs. 6,8 %), y fueron mayores los casos de hiperuricemia (10,9 % vs. 5,6 %), gota (3,1 % vs. 2,1 %), elevación de creatinina (11,5 % vs. 8,6 %) colelitiasis (2,2 % vs. 1,2 %) y elevación de transaminasas > 3 veces el límite superior de normalidad —LSN— (1,6 % vs. 1 %).¹⁶

Y en el análisis preespecificado para evaluar los resultados del tratamiento sobre los valores glucémicos, la incidencia de nuevos casos de DM también fue menos (11,1 % vs. 11,5 %), y no hubo modificación en los valores de HbA1c ni glucosa al final del estudio (5,73 % vs. 5,75 %, y 100,8 vs. 102,6 mg/dL, respectivamente).¹⁷

Al igual que ocurre con otros hipolipemiantes, la administración de AB está contraindicada en pacientes embarazadas y deben recomendarse medidas anticonceptivas en las pacientes. La excreción de AB en leche materna o sus metabolitos es menor del 0,5 % y no se prevén efectos para el niño lactante, pero debe evaluarse el beneficio de la lactancia frente al beneficio de la mujer.

Tampoco se ha establecido su seguridad en los pacientes menores de 18 años. Sin embargo, puede utilizarse sin ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, con enfermedad renal leve a moderada y con especial vigilancia en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m². También puede utilizarse con enfermedad hepática leve (Child-Pugh A), pero debe suspenderse la administración de AB en estadio B-C o en los pacientes con elevación persistente de transaminasas mayor de 3 veces LSN.^{9,10}

POSICIONAMIENTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y COMBINACIÓN CON OTRAS TERAPIAS

El c-LDL es un factor causal para el desarrollo de arteriosclerosis y los fármacos que lo disminuyen han demostrado consistentemente eficacia en el descenso de los eventos vasculares asociados³. Los nuevos fármacos disponibles y las evidencias disponibles tras su prescripción nos han permitido perseguir objetivos de c-LDL cada vez más bajos, para los cuales es necesaria la utilización de estrategias de tratamiento hipolipemiante intensivas.

Las estatinas en su conjunto son los fármacos que más eficacia han demostrado para la reducción de eventos^{20,21}. Pero han visto limitada su utilización, sobre todo por los efectos musculares asociados a su uso, reales o por “efecto nocebo”, y por una propaganda excesiva en su contra. Esto ha afectado a los pacientes, pero también a algunos médicos. Existió también inquietud por el aumento demostrado de la incidencia de nuevos casos de diabetes sobre todo con la utilización de dosis altas, pese a la abrumadora relación beneficio-riesgo a favor de la utilización de estatinas²².

Todos estos factores han llevado a que los sucesivos estudios sobre consecución de objetivos de c-LDL, tanto nacionales⁵ como internacionales⁶, en pacientes de alto o muy alto riesgo demuestren que solo 1 de cada 4 pacientes los alcanzan, pese a la falsa percepción de control que tienen sus médicos.

Posicionamiento en las guías de práctica clínica

La última actualización de la Guía Europea para el manejo de la Dislipemia confirma los niveles objetivo de c-LDL para pacientes de alto y muy alto riesgo, es decir prácticamente todos los que tienen DM, en 70 y 55 mg/dL respectivamente y la reducción del 50 % sobre los niveles basales del paciente (recomendación de clase I, nivel de evidencia A). Y establece un nuevo objetivo de 40 mg/dL para pacientes de riesgo extremo, que son los que tienen eventos recurrentes pese al tratamiento con estatinas o enfermedad en varios territorios vasculares (clase IIb).²³

La guía dedica un apartado específico para los nuevos fármacos hipolipemiantes, y una nueva tabla de recomendaciones que incluye la recomendación de AB para pacientes que sean intolerantes a estatinas y no alcancen su objetivo de c-LDL (clase I, B), y también añadirlo a la dosis máxima de estatina tolerada, con o sin ezetimiba, en los pacientes de alto o muy alto riesgo para poder alcanzar los objetivos deseados (clase IIa, C).

Aunque la respuesta a los fármacos tiene mucha variabilidad interindividual, para alcanzar estos niveles la figura de la guía

nos recuerda que el descenso medio del c-LDL con AB en monoterapia es del 23 %; en combinación con ezetimiba, el 38 %; con estatinas de alta intensidad, un 58 %, y la triple combinación puede llegar al 68 %. Incluso la triple combinación junto con un inhibidor de PCSK9 podría conseguir descensos del 86 %. Con estas posibilidades, pueden alcanzarse los objetivos propuestos por todas las guías.

También los estándares de la ADA 2026 señala los mismos objetivos de c-LDL para los pacientes con DM y otros factores de riesgo, y para los pacientes que ya han sufrido un evento vascular (70 y 55 mg/dL y reducción de un 50 % del valor inicial). En su recomendación 10.24 para la prevención primaria de los eventos vasculares en pacientes intolerantes a estatinas recomienda el AB como alternativa, y en los pacientes con evento que no puedan tolerar la intensidad de estatinas prevista también recomienda la asociación con otros fármacos como AB². El recién presentado algoritmo de la American Association of Clinical Endocrinology (AACE 2026) para la reducción del riesgo vascular mediante el tratamiento de la dislipemia, también incluye AB para la intensificación del tratamiento en pacientes que no alcanzan objetivos o son intolerantes a estatinas.²⁴

También en España las recomendaciones consensuadas de nueve sociedades científicas sobre el uso de nuevas terapias hipolipemiantes y los más recientes estándares SEA 2026 para el control global del riesgo vascular han incluido ya al AB como un fármaco útil y con evidencias demostradas para la prevención de los eventos vasculares.^{25,26}

Asociación con otras terapias hipolipemiantes

Como se ha indicado, AB 180 mg (Nilemdo®) puede asociarse con cualquiera de los grupos farmacológicos indicados para el tratamiento de los niveles elevados de colesterol, y existe una presentación comercial con la combinación fija de AB 180 mg con ezetimiba 10 mg (Nustendi®).

AB y su glucurónido inhiben débilmente OATP1B1 y OATP1B3, por lo que la administración concomitante con otros sustratos, como son las estatinas, puede elevar las concentraciones de estas. En caso de síntomas musculares y aumento de CPK >10 LSN, debe suspenderse el tratamiento. Esto se ha comunicado sobre todo con simvastatina, estableciéndose la restricción de 20 mg/día (o hasta 40 mg/día únicamente en pacientes con hipercolesterolemia grave y alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no hayan alcanzado sus objetivos terapéuticos con dosis más bajas y cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos) Con el resto de estatinas, aunque tienen un ligero incremento del área bajo la curva, no se han establecido limitaciones en ficha técnica.

La administración de AB con fibratos se asocia a un aumento de los triglicéridos y una disminución del c-HDL, empeorando por lo tanto el perfil clásico de dislipemia aterogénica propia de los pacientes con DM. En el estudio CLEAR Outcomes, la hiperuricemia y la anemia fueron más frecuente en los pacientes que tomaban fibratos al inicio del estudio.

No se conocen interacciones relevantes con los inhibidores de PCSK9 y, si se utilizasen con resinas de intercambio iónico, debe separarse la administración al menos dos horas antes o cuatro horas después, para evitar interferencia con la absorción de AB.^{9,10}

CONCLUSIÓN

El AB es un fármaco con un perfil de eficacia y seguridad en pacientes con DM que lo convierten en idóneo para alcanzar los exigentes niveles de c-LDL necesarios para reducir su riesgo vascular, en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipolipemiantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2025. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S216-S245. doi: 10.2337/dc26-S010.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826.
5. Cosín-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Escobar Cervantes C, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblas JJ, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis*. 2023 Jun;375:38-44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.013.
6. Arif A, Karungi I, Stevens CAT, Elshorbagy A, Ray KK; DA VINCI study group. Attainment of non-high-density lipoprotein cholesterol targets in secondary and primary care: A secondary-analysis of the DA VINCI study. *Atherosclerosis*. 2026 Mar;414:120644. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2026.120644.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Lancet*. 2026 Feb 14;407(10529):689-703. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01578-8.
8. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Lidgezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015 Mar 16;11(1):1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25861286; PMCID: PMC4379380.
9. Ficha técnica Nilemdo 180 mg. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201425002/FT_1201425002.html
10. Ficha técnica Nustendi 180mg/10 mg. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201424002/FT_1201424002.html
11. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016 Nov 28;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
12. Masana Marín L, Plana Gil N. Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May;33 Suppl 1:53-57. doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.012.
13. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G, Di Minno MND. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With

- Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2020 Aug 4;9(15):e016262. doi: 10.1161/JAHA.119.016262.
14. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020 Oct 1;5(10):1124-1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314.
 15. Lekuona I, Pintó X. Desarrollo clínico de ácido bempedoico: estudios fase 2 y fase 3. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 May;33 Suppl 1:58-64. doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.005.
 16. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, et al. 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.
 17. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, Nissen SE; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Jan;12(1):19-28. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00316-9.
 18. Nicholls SJ, Nelson AJ, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Cho L, et al. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events: A Prespecified Analysis of the CLEAR Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024 Mar 1;9(3):245-253. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5155. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2024 Jul 1;9(7):674. doi: 10.1001/jamacardio.2024.1279.
 19. Bays HE, Bloedon LT, Lin G, Powell HA, Louie MJ, Nicholls SJ, Lincoff AM, Nissen SE. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2024 Jan-Feb;18(1):e59-e69. doi: 10.1016/j.jacl.2023.10.011.
 20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R; 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 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
 21. 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 Feb 2;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
 22. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010 Feb 27;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
 23. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennepe JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: *Eur Heart J.* 2026 Feb 11;47(6):697. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036.
 24. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Hirsch IB, Hoang TD, Isaacs SD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for Management of Adults With Type 2 Diabetes - 2026 Update. *Endocr Pract.* 2026 Mar 17:S1530-891X(26)00022-4. doi: 10.1016/j.eprac.2026.01.006. Epub ahead of print.
 25. Fernández-Olmo R, Cordero A, Oterino A, Blanco-Echevarría A, Vivas D, Escobar C, et al. Planificación del tratamiento hipolipemiente en la enfermedad vascular aterosclerótica. Consenso SEC/SEA/SEEN/SEMFYC/SEMERGEN/SEMG/SEN/SEACV/S.E.N. *Clin Investig Arterioscler.* 2025 Jul-Aug;37(4):500799. doi:10.1016/j.arteri.2025.500799.
 26. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Guijarro C, Masana L, Real JT, et al. Estándares SEA 2026 para el control global del riesgo vascular. *Clin Investig Arterioscler.* 2026 Mar-Apr;38(2):500889. doi: 10.1016/j.arteri.2025.500889. Epub 2026 Feb 2. PMID: 41633912.