

ÁCIDO BEMPEDOICO Y ÁCIDO BEMPEDOICO CON EZETIMIBA

Francisco Tejada Cifuentes¹.

Juan Pablo Pérez Veiga².

¹Farmacéutico Atención Primaria. GAI Albacete.

²Coordinación Regional de Farmacia.

Las estatinas son el pilar fundamental de la terapia hipolipemiente, tanto en prevención primaria como secundaria de eventos cardiovasculares. No obstante, entre el 7 y el 29% de los pacientes presentan algún grado de intolerancia que impide su uso o la escalada hasta la dosis máxima. El ácido bempedoico constituye una nueva arma terapéutica que reduce los niveles de C-LDL con una incidencia de acontecimientos adversos de índole muscular baja por ser un profármaco que únicamente se activa a nivel hepático. No obstante, su eficacia hipolipemiente modesta, su falta de efecto sobre la mortalidad y su financiación restringida, limitan su utilidad terapéutica.

¿CUÁL ES EL BENEFICIO CARDIOVASCULAR DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE?

La enfermedad cardiovascular (CV) constituye la primera causa de muerte en la mayoría de los países industrializados. Su trascendencia en la práctica clínica tiene su reflejo, entre otros aspectos, en el elevado volumen de prescripción de fármacos hipolipemiantes. El consumo de estatinas ha experimentado en los últimos años un crecimiento exagerado en relación a la situación epidemiológica de la enfermedad CV en España. Es probable que este aumento se deba a una mayor prescripción de hipolipemiantes en prevención primaria, práctica que debería considerar si sus beneficios en términos absolutos superan los potenciales efectos secundarios.

Aunque en el caso de las **estatinas** las guías actuales basan sus recomendaciones en la asunción de una relación lineal entre resultados cardiovasculares y la reducción de C-LDL, lo cierto es que no se han estudiado como factor de riesgo aislado, sino en pacientes que presentan múltiples factores de riesgo, como el tabaquismo, la hipertensión, la obesidad y la diabetes. De esta forma, la reducción del riesgo de enfermedad CV no queda claro si es a causa de la reducción de C-LDL o si las estatinas actúan sobre otros factores de riesgo.

En relación con lo anterior, una revisión sistemática publicada en 2022¹, en las que se incluían 22 estudios en pacientes con riesgo elevado tanto en prevención primaria como secundaria, y una media de seguimiento de **4,4 años**, concluía que en términos absolutos el beneficio de las estatinas es modesto (reducciones del riesgo absoluto del **0,8 % en mortalidad**, **1,3% en infarto de miocardio** y **0,4 % en ictus**), y que no puede establecerse una relación concluyente entre este beneficio y la reducción de C-LDL. Esta información de los beneficios y riesgos reales, indicaba la revisión, debería informar decisiones compartidas con los pacientes y ser tenida en cuenta en guías y políticas de uso.

Respecto a otras terapias hipolipemiantes, no parece que reducciones de C-LDL determinen beneficios similares a los de las estatinas. Así, en otro metanálisis publicado en el 2022², que incluía 16 ensayos con 111.098 pacientes, concluía que la **ezetimiba** y los anticuerpos monoclonales que se unen a la **PCSK9 (alirocumab y evolocumab)**:

- Pueden reducir el infarto de miocardio no fatal y el accidente cerebrovascular en adultos con riesgo cardiovascular alto o muy alto, que reciben terapia con estatinas a dosis máxima tolerada o que son intolerantes a las estatinas; pero no en aquellos con riesgo cardiovascular moderado y bajo.
- Su adición a las estatinas no modificó la mortalidad por todas las causas, ni la mortalidad cardiovascular.

Por último, recordarse como otras terapias con capacidad para reducir el C-LDL, como el ácido nicotínico, no confirmaron finalmente beneficios cardiovasculares, y por sus problemas de seguridad, fueron retiradas del mercado³.

ACIDO BEMPEDOICO: UN PROFÁRMACO QUE INHIBE LA SÍNTESIS DE COLESTEROL

El ácido bempedoico ha sido estudiado y autorizado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta⁴⁻⁷:

- En combinación con una estatina en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina más ezetimiba.
- En monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina y no puedan lograr los objetivos de C-LDL solo con ezetimiba.
- En pacientes ya tratados con la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba en comprimidos independientes, con o sin estatina.

El ácido bempedoico, de la misma manera que las estatinas, reduce el C-LDL mediante la inhibición de la síntesis intracelular de colesterol, pero en un paso anterior, mediante la inhibición de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL). Para poder inhibir la enzima, requiere su biotransformación por una enzima que se expresa principalmente en el hígado y no en el músculo esquelético. La inhibición de la ACL además reduce el C-LDL en la sangre mediante la regulación al alza de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad y de forma concomitante inhibe la biosíntesis de los ácidos grasos hepáticos ⁴⁻⁹.

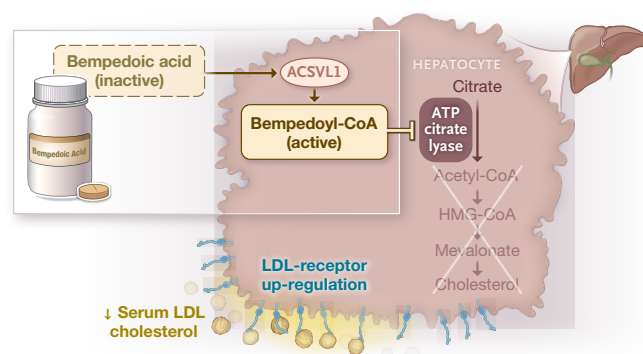


Imagen tomada de Nissen SA et al¹⁰

EFICACIA HIPOLIPEMIANTE SIMILAR A DOSIS MÍNIMAS DE ESTATINAS DE BAJA INTENSIDAD

La eficacia del **ácido bempedoico** se investigó en cuatro ensayos clínicos fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios CLEAR: Harmony, Wisdom, Serenity y Tranquility)¹¹⁻¹⁵. Se incluyeron 3.623 pacientes adultos con hipercolesterolemia, de los que 2.425 recibieron ácido bempedoico (180 mg/día) y el resto placebo. El objetivo primario de eficacia fue la media de reducción del C-LDL basal a las 12 semanas, en comparación con placebo.

- En el conjunto de pacientes de alto riesgo CV **tratados con estatinas** (estudios Wisdom y Tranquility)¹³⁻¹⁵, el tratamiento con ácido bempedoico mostró mayores reducciones del C-LDL en la semana 12 en comparación con placebo [-17,8%; IC95: -19,5 a -16,0; $p < 0,001$]^{6,11}. Las diferencias entre ácido bempedoico y placebo en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL <70 mg/dl fueron 28,9% vs. 8,0% en la semana 12, y 26,2% vs. 9,1% en la semana 52.
- En el conjunto de **pacientes intolerantes a estatinas** (Serenity y Tranquility)¹⁴⁻¹⁵, el tratamiento con ácido bempedoico mostró mayores reducciones en C-LDL en la semana 12 en comparación con placebo [-24,5%; IC95: -27,8 s -21,1; $p < 0,001$].

Tabla 1: Reducciones de C-LDL en estudios con ácido bempedoico¹¹⁻¹⁵

	Pacientes con alto riesgo CV con dosis máximas toleradas de estatinas				Pacientes no tratados/intolerantes a estatinas			
	Harmony		Wisdom		Serenity		Tranquility	
CLD-L basal medio (mg/dl)	103,2		120,4		157,6		127,6	
	bempedoico (n=1.488)	placebo (n=742)	bempedoico (n=522)	placebo (n=257)	bempedoico (n=234)	placebo (n=111)	bempedoico (n=181)	placebo (n=88)
C-LDL a 12 semanas (cambio medio)	-16,5%	1,6%	-15,1%	2,4%	-22,6%	-1,2%	-23,5%	5,0%

La eficacia de la **combinación a dosis fijas de ácido bempedoico/ezetimiba** se evaluó en el estudio 053¹⁶, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con 4 ramas, de grupos paralelos, y una duración de 12 semanas, en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hiperlipidemia. Participaron 382 pacientes, pero se excluyeron del análisis los datos de 81 (tres centros) por irregularidades referentes a las buenas prácticas clínicas, por lo que sólo se presentan los resultados del análisis realizado en 301 pacientes. Los pacientes se estratificaron por riesgo cardiovascular e intensidad de la estatina de base. Se excluyeron del ensayo los pacientes con una dosis de simvastatina de 40 mg o mayor, fibratos o iPCSK9¹⁶.

- La combinación ácido bempedoico/ezetimiba redujo significativamente el C-LDL en la semana 12 comparado con placebo (-38% IC95%: -46,5%, -29,6%; $p < 0,001$). La reducción también fue significativa cuando se comparó con ácido bempedoico en monoterapia [-19% IC95%: -26,1%, -11,9% ($p < 0,001$)], y con ezetimiba en monoterapia [-13,1% IC95%: -19,7%, -6,5% ($P < 0,001$)]. El efecto máximo en la reducción de C-LDL se observó en la semana 4 y la eficacia se mantuvo a lo largo del ensayo. La combinación ácido bempedoico/ezetimiba redujo también el C no-HDL, la apo B y el colesterol total de forma significativa¹⁶.

Tabla 2: Reducciones de C-LDL en estudio con ácido bempedoico y ezetimiba¹⁶

	Pacientes alto riesgo cardiovascular e historia de tratamiento con estatinas			
	Estudio 053			
C-LDL basal medio (mg/dl)	147,9			
	Ác. bempedoico /ezetimiba 180 mg/10mg (n=86)	Ác. Bempedoico 180 mg (n=88)	Ezetimiba 10 mg (n=86)	Placebo (n=41)
Cambio medio C-LDL semana 12	-36,2%	-17,2%	-23,2%	1,8%
Pacientes objetivo C-LDL <70 mg/dl semana 12	27,6%	7,8%	9,7%	1,9%

BENEFICIO CARDIOVASCULAR PEQUEÑO Y SIN EFECTO SOBRE LA MORTALIDAD

Con posterioridad a la autorización del medicamento, se ha publicado los resultados del **estudio Clear Outcomes**^{17,18} **en pacientes intolerantes a estatinas**, con una media de seguimiento de 41 meses. Se trata de un ensayo clínico doble ciego en el que 13.970 personas que no podían o no querían tomar estatinas debido a efectos adversos inaceptables, fueron aleatoriamente asignadas a un grupo tratado con ácido bempedoico (180 mg/día) o un placebo. Se incluyeron varones y mujeres (no gestantes ni lactantes) mayores de 18 años. Como características del estudio, se pueden destacar:

- De un total de 22.084 pacientes sometidos a cribaje, se descartaron inicialmente a 8.068 (37%), la mayoría de ellos (n=7.187) por no cumplir criterios de inclusión o tener alguno de los de exclusión. El estudio tenía una fase de entrada de 4 semanas previa a la aleatorización en las cuales todos los pacientes recibieron placebo, y se excluyeron a 205 pacientes por falta de adherencia. De los 14.016 pacientes aleatorizados, 6.992 recibieron ácido bempedoico y 6.978 placebo. Los restantes 46 pacientes se excluyeron de un centro, sin que consten las causas de dicha exclusión.
- Para su inclusión los pacientes debían haber mostrado intolerancia a dos estatinas, o a una única estatina, si no estaban dispuestos a tomar una segunda o el médico se lo desaconsejaba. La intolerancia debía ser resultado de efectos adversos que se iniciaban o intensificaban con el tratamiento, y que cesaban o mejoraban al suspenderlo. Se incluyeron pacientes con niveles de C-LDL >100 mg/dl, con tratamiento optimizado que podía incluir dosis muy bajas de estatinas, toleradas por el paciente, y otros hipolipemiantes como ezetimiba, niacina, resinas de intercambio iónico, fibratos o inhibidores de la PCSK9.

La variable compuesta de resultado principal (MACE) incluyó cuatro eventos cardiovasculares graves: muerte de origen cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal y revascularización coronaria. Como variables secundarias se incluyeron los IAM (mortales o no); la revascularización coronaria; los ACV isquémicos (mortales o no); la muerte de origen cardiovascular y la muerte por cualquier causa. Los resultados se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 3. Resultados del estudio Clear Outcomes¹⁷

	Ácido bempedoico (N=6.992)		Placebo (N=6.978)		Diferencias
C-LDL basal (mg/dl)	139 ± 35		139 ± 35		
Cambio medio C-LDL (41 meses)	-21,1 %		-0,8 %		-20,3 %
	pacientes	%	pacientes	%	cociente de riesgos (95 % IC)
MACE	819	11,7%	927	13,3%	0.87 (0.79 - 0.96)
Infarto de miocardio	261	3,7%	334	4,8%	0.77 (0.66 - 0.91)
Revascularización coronaria	435	6,2%	529	7,6%	0.81 (0.72 - 0.92)
Ictus	135	1,9%	158	2,3%	0.85 (0.67 - 1.07)
Muerte origen cardiovascular	269	3,8%	257	3,7%	1.04 (0.88 - 1.24)
Muerte por cualquier causa	434	6,2%	420	6,0%	1.03 (0.90 - 1.18)
Muerte por infarto de miocardio	29	0,4%	21	0,3%	1,38 (0,79 - 2,42)
Muerte por ictus	18	0,3%	16	0,2%	1,12 (0,57 - 2,20)

Respecto a la **relevancia clínica** de la reducción del riesgo de MACE, debe tenerse en cuenta que la reducción absoluta del riesgo es sólo de un 1,6% en una población seleccionada, con un seguimiento de casi 3,5 años, lo que supone realmente que el NNT para evitar 1 evento añadiendo ácido bempedoico al tratamiento, en una población de las características de la investigada, es de 64 pacientes, con IC95% (38 a 211).

Es también destacable, como los datos de la variable principal MACE no son consistentes con un incremento no significativo de la **mortalidad** de origen CV o por cualquier causa. En este sentido, las agencias reiteradamente informan de la mayor relevancia de la mortalidad respecto a otras variables cardiovasculares.

Por otra parte, el estudio CLEAR Outcomes¹⁷⁻¹⁸ presenta las siguientes **limitaciones**:

- El protocolo se modificó 6 veces, con cambios en las variables primarias y secundarias tras la revisión de los resultados intermedios, lo que puede favorecer la intervención.
- El estudio adolece de problemas de validez externa, con un elevado porcentaje de pacientes reclutados y no aleatorizados (36,5%), y de pacientes que abandonan prematuramente el estudio (29,1% de los tratados con ácido bempedoico y el 31,7% del grupo placebo).
- El hecho de incluir pacientes en prevención primaria y secundaria, y permitirles tomar otros hipolipemiantes (incluido estatinas a bajas dosis) dificulta la interpretación clínica de sus resultados.

Finalmente, cabe referirse a los hallazgos de un **análisis post-hoc** del subgrupo de 4.206 pacientes en **prevención primaria** del Estudio Clear Outcomes^{19,20}. Eran pacientes con elevado riesgo CV sin eventos previos. De esos 4.206 pacientes, 2.100 pacientes recibieron bempedoico y 2.106 placebo. El mayor beneficio en la variable principal y en la variable de mortalidad cardiovascular en este subgrupo debe interpretarse con cautela por varias razones¹⁶.

- La realización de análisis de subgrupos no previstos en el estudio aumenta el riesgo de resultados fortuitos, y en todo caso, las medidas son imprecisas y pueden exagerarse beneficios.
- Si el beneficio en mortalidad en el subgrupo de prevención primaria es de hecho un hallazgo verdadero, habría que sospechar un aumento compensatorio en la mortalidad en el subgrupo de prevención secundaria que explicase los resultados generales, lo cual no parece biológicamente plausible.

EFFECTOS ADVERSOS: PERFIL DIFERENTE A LAS ESTATINAS

En los 4 estudios pivotaes¹¹⁻¹⁵, con duraciones de tratamiento máximas de hasta **52 semanas**, el ácido bempedoico ha sido en general bien tolerado. No obstante, con mayor frecuencia que con placebo, se han descrito los siguientes efectos adversos:

- **Alteraciones hepáticas** (2,8 vs. 1,3 %); 2,5% vs. 1,5% en pacientes con dosis máximas toleradas de estatinas, y 3,9% vs. 0% en pacientes intolerantes a estatinas. La mayoría se debieron a una elevación de transaminasas AST/ALT superior a tres veces el límite superior normal. En los estudios hubo una tendencia a menor número de hiperglucemias o de empeoramiento de las mismas con ácido bempedoico, tanto en diabéticos como en no diabéticos⁶.
- **Alteraciones renales** (2,8% vs. 1,3%), con diferencias en fallos renales (0,8% vs. 0,2%), alteraciones renales (0,5% vs. 0,3%) y aumento de creatinina (0,8% vs. 0,3%). Las elevaciones de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento, se mantuvieron estables y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. No parecen indicar un empeoramiento de la función renal.
- **Alteraciones musculares** (13,2% vs. 10,2%). En el caso de estudios en pacientes con intolerancia a estatinas, no se encontraron diferencias entre los dos grupos (11,3% vs. 11,6%).
- **Hiperuricemia** (12,1 % vs. 6,3 %), **gota** (2,6 % vs. 2,0 %) y **colelitiasis** (2,5 % vs. 1,1 %)²⁰.
- **Disminución de la hemoglobina** respecto a los valores iniciales de ≥ 20 g/l y menor al límite inferior de la normalidad (4,6 % vs. 1,9 %) y **anemia** (2,5 % vs. 1,6%).
- El número de pacientes que **suspendieron el tratamiento** fue mayor debido a espasmos musculares (0,7 % frente al 0,3 %), diarrea (0,5 % frente al <0,1 %), dolor en las extremidades (0,4 % frente a 0) y náuseas (0,3 % frente al 0,2 %), aunque las diferencias totales no fueron significativas⁴⁻⁸.
- El número total de **muerdes** fue 19 (0,8%) frente a 4 (0,3%) en el grupo placebo, y todas ocurrieron en el

grupo de alto riesgo CV tratado con estatinas a dosis máxima tolerada. Catorce (0,6%) pacientes tratados con ácido bempedoico y 4 (0,3%) con placebo murieron en los 30 días tras recibir la última dosis, y se clasificaron como muertes por causas cardiovasculares [10 (0,4%) en el grupo de ácido bempedoico y 3 (0,25%) en el grupo placebo], o por otras causas [(0,2%) en el grupo de ácido bempedoico y 1 (0,08%) en el grupo placebo] ³.

En el estudio CLEAR outcomes¹⁷⁻¹⁸, con un número de pacientes y seguimiento mucho mayor (**3,5 años**), se confirman en pacientes intolerantes a estatinas, los efectos adversos registrados en los estudios pivotaes. El número de muertes en el grupo tratado con bempedoico, es también mayor.

Finalmente, pueden ser relevantes, **las interacciones farmacocinéticas entre el ácido bempedoico y las estatinas**. En ensayos clínicos se observó que la administración de ácido bempedoico 180 mg aumentó 2 veces la exposición a una dosis única de 40 mg de simvastatina. En el caso de atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina, el incremento del AUC fue entre 1,4-1,5.

¿CUÁL PUEDE SER SU UTILIDAD EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR?

Conforme a la utilidad terapéutica que prevé su informe de posicionamiento terapéutico (IPT)¹¹, y al elevado precio ofertado al Sistema Nacional de Salud, el ácido bempedoico y su asociación con ezetimiba, se han financiado de forma restringida para pacientes con **hipercolesterolemia familiar heterocigótica** o **enfermedad vascular aterosclerótica**, que no puedan ser controlados con:

- La dosis máxima de estatina + ezetimiba.
- Ezetimiba, en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

En cuanto a su utilidad en pacientes con **intolerancia a estatinas**, dada la mayor evidencia, eficacia y eficiencia de estas, el IPT define de forma precisa este síndrome clínico como la suma de las siguientes características:

- a) Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis.
- b) Efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anormalidades de laboratorio significativas.
- c) Resolución de los síntomas o de las anormalidades de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina.
- d) Síntomas o anormalidades de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.

Aunque el ácido bempedoico también reduce el nivel de C-LDL en pacientes que toman estatinas, se desconocen los beneficios cardiovasculares del ácido bempedoico **agregado a la terapia con estatinas**.

Su posicionamiento es por tanto en una **tercera línea de tratamiento** como alternativa a los iPCSK9, aunque su modesta eficacia determina que en muchas situaciones clínicas su utilización pueda ser **poco relevante**. A esto se añade que, como terapia añadida, complica aún más el tratamiento de estos pacientes de alto riesgo cardiovascular, y añade carga de efectos adversos, e incremento de costes, tanto para el paciente (no tiene aportación reducida), como para el sistema público de salud.

Tabla 4. Efectos y costes de terapias hipolipemiantes

Hipolipemiante	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicéridos	Costes anuales del tratamiento	
Estatinas	↓ 20-60%	↑ 5-10%	↓ 10-33%	simvastatina 10 mg /día	12 €
				atorvastatina 80 mg /día	427 €
iPCSK9	↓ 38-72%	↑ 4-9%	↓ 2-23%	Evolocumab o alirocumab	5.169 €
Ezetimiba	↓ 17%		↓ 7-8%	Ezetimiba	402 €
Fenofibrato	↓ 6-20%	↑ 5-20%	↓ 41-53%	Fenofibrato	61 €
Gemfibrozilo	↓ 10-15%	↑ 5-20%	↓ 35-50%	Gemfibrozilo	45 €
Resinas	↓ 15-30%	0% - ↑	0% - ↑	Colestiramina	818 €
				Coveleselam	1.910 €
Ác. bempedoico	↓ 15-19%	0-↓ 4.5%	0%	Bempedoico Bempedoico / ezetimiba	1.020 €

Fuente: elaboración propia a partir de tabla de uptodate y Nomenclátor de facturación.

CONCLUSIONES

- El ácido bempedoico, solo y en combinación con ezetimiba, ha mostrado modestas reducciones de colesterol LDL en pacientes intolerantes a estatinas o que utilizan las dosis máximas toleradas.
- En el único estudio que se dispone con variables cardiovasculares, ha mostrado, en pacientes con intolerancia a las estatinas y niveles basales de colesterol LDL de 139 ± 35 mg/dl, una pequeña reducción de la variable MACE, que sin embargo no se refleja en ningún beneficio en variables de mortalidad.
- Se trata de un profármaco, que no se activa en músculo, que inhibe la biosíntesis de colesterol en un paso anterior a las estatinas, y que no tiene sus efectos adversos musculares.
- Por su baja eficacia hipolipemiante, que apenas alcanza la de una estatina de baja intensidad, y su elevado coste, se ha restringido su financiación a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o enfermedad vascular aterosclerótica, que no puedan ser controlados con la dosis máxima de estatina y ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.
- La terapia hipolipemiante tiene un beneficio cardiovascular pequeño en términos absolutos, que no está claro que se relacione directamente con la reducción del colesterol LDL, y que en todo caso debe considerarse en relación con el riesgo de efectos adversos.
- Conforme la evidencia disponible, debe priorizarse la utilización de estatinas en pacientes que requieran terapia hipolipemiante, y en caso de sospecha de efectos adversos, debe confirmarse de forma precisa que existe intolerancia.

- Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):474-481. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0134.
- Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2022; 377 :e069116 doi:10.1136/bmj-2021-069116.
- https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh_fv_18-2012-tredaptive/ [acceso: octubre 2023].
- Ficha técnica de Nilemdo® (ácido bempedoico). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_es.pdf [acceso: octubre 2023].
- Ficha técnica de Nustendi® (ácido bempedoico con ezetimiba). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nustendi> [acceso: octubre 2023].
- EPAR Nilemdo® (ácido bempedoico). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report_en.pdf [acceso: octubre 2023].
- EPAR Nustendi® (ácido bempedoico con ezetimiba). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nustendi> [acceso: octubre 2023].
- Masana LI, Plana N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 May;33 Suppl 1:53-57. doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.012.
- Nguyen H, Akamnonu I, Yang T. Bempedoic Acid: a cholesterol lowering agent with a novel mechanism of action. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 May;14(5):545-551. doi: 10.1080/17512433.2021.1901579.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP et al. Research Summary. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Nilemdo (ácido bempedoico) y Nustendi (ácido bempedoico con ezetimiba). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-acido-bempedoico-nilemdo-y-acido-bempedoico-con-ezetimiba-nustendi-en-hipercolesterolemia/> [acceso: octubre 2023].
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1022-32.
- 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.* 2019; 322: 1780-8.
- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e011662.
- 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.* 2018; 277: 195-203.
- Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, 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.* 2019; 29:2047487319864671.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
- Blog "El Rincón de Sisifo". Ácido bempedoico, en la línea de salida. Estudio CLEAR. 27-03-2023.
- Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L, Ridker P et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA.* 2023 Jul 11;330(2):131-140. doi: 10.1001/jama.2023.9696.
- Kazi DS. Bempedoic Acid for High-Risk Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Not a Statin Substitute but a Good Plan B. *JAMA.* 2023 Jul 11;330(2):123-125. doi: 10.1001/jama.2023.9854. PMID: 37354548.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Rubio Alonso L, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.