



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas



Lluís Masana Marín y Núria Plana Gil*

Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. IISPV. CIBERDEM, Reus, España

Recibido el 21 de diciembre de 2020; aceptado el 9 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Ácido bempedoico;
Inhibidor ATP-citrato
liasa;
Lipoproteínas de baja
densidad;
Hiperlipemia;
Arteriosclerosis

Resumen El ácido bempedoico actúa inhibiendo la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) y consecuentemente la biosíntesis del colesterol, lo que induce el aumento de la expresión de receptores LDL, incrementando el aclaramiento de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Se trata de un profármaco de administración oral con activación intracelular. Su activación se produce en las células hepáticas y en menor proporción en las células renales, estando ausente en el tejido adiposo y en las células musculares. Por ello, a diferencia de las estatinas, su potencial efecto miotóxico es muy limitado. Ha sido aprobado recientemente como fármaco hipolipemiente en combinación con dieta, con estatinas o con otros fármacos hipolipemientes en pacientes con hipercolesterolemia, dislipemia mixta, con intolerancia a estatinas o bien que estas estén contraindicadas. La comercialización del ácido bempedoico implica en la práctica clínica, disponer de una nueva familia de fármacos hipolipemiantes.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Bempedoic acid;
Inhibitor ATP citrate
lyase;
Low-density
lipoprotein
cholesterol;
Hyperlipidemia;
Atherosclerosis

Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties

Abstract Bempedoic acid acts by inhibiting adenosine triphosphate-citrate lyase (ACL) and consequently cholesterol biosynthesis, leading to increased expression of LDL receptors and increasing low-density lipoproteins (LDL-C) plasma clearance. It is a prodrug for oral administration with intracellular activation. It is activated in liver cells and to a lesser extent in kidney cells, being absent in adipose tissue and muscle cells. Therefore, unlike statins, its potential myotoxic effect is very limited. It has recently been approved as a lipid-lowering

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nplana@grupsgessa.com (N. Plana Gil).

drug in combination with diet, with statins, or with other lipid-lowering drugs in patients with hypercholesterolaemia, mixed dyslipidaemia, statin intolerance, or when these are contraindicated. The marketing of bempedoic acid implies, in clinical practice, having a new family of lipid-lowering drugs.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El ácido bempedoico es el primer fármaco de administración oral dentro del grupo de fármacos clasificados como inhibidores de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL)¹, que inhibe la biosíntesis del colesterol actuando por la misma vía que las estatinas pero en un paso metabólico más precoz y cuyo resultado final es la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), mediante regulación de la síntesis de los receptores de LDL secundaria a la reducción de la concentración de colesterol intracelular².

El ácido bempedoico ha sido aprobado este año 2020 por la *Food and Drugs Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para uso en monoterapia o bien en combinación fija con ezetimiba para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Las indicaciones de su aprobación en Europa son: 1. En monoterapia en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar) o dislipemia mixta como complemento de la dieta. 2. En combinación con estatinas o estatinas con otras terapias hipolipemiantes en pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos recomendados de cLDL. 3. En monoterapia o en combinación en pacientes intolerantes a las estatinas o si las estatinas están contraindicadas.

Mecanismo de acción. Aspectos farmacodinámicos

El ácido bempedoico (ETC-1002, ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodiónico) modula dos dianas distintas y complementarias: 1) ACL, acción fundamental en humanos y 2) Adenosina mono-proteína quinasa activada por fosfato (AMPK).

El ácido bempedoico es un profármaco, es una pequeña molécula capaz de atravesar las membranas celulares. Se activa intracelularmente por la conversión a ácido bempedoico-coenzima A (CoA) a través de la acil-CoA sintetasa-1 de cadenas muy largas (ACSVL1), que de forma mayoritaria se expresa en las células hepáticas y en menor proporción en las células renales, estando ausente en el tejido adiposo y en las células musculares. Esta especificidad de acción a nivel hepático podría evitar los posibles efectos secundarios musculares que se describen con las estatinas³. Por ello, aunque tanto las estatinas como el ácido bempedoico actúan sobre la vía de biosíntesis del colesterol, la

ausencia del ácido bempedoico activo en el músculo limita su potencial efecto miotóxico⁴.

En el hígado la forma activa, el ácido bempedoico-CoA esterificado con un ácido graso de cadena muy larga, inhibe la ACL reduciendo de forma rápida la acetil CoA que es el sustrato común para la síntesis de ácidos grasos y esteroides, en un punto de la síntesis de los lípidos proximal a la acción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA, sobre la que actúan las estatinas.

De forma complementaria a los efectos sobre la ACL, en el animal de experimentación, activa AMPK que tiene múltiples funciones sobre el metabolismo de la glucosa. La [figura 1](#) muestra como el ácido bempedoico interfiere en la biosíntesis del colesterol².

En animales de experimentación, la activación de AMPK por el ácido bempedoico conlleva la reducción de las concentraciones de colesterol y triglicéridos en el plasma, la grasa hepática, marcadores inflamatorios, el control de la glicemia, la presión arterial y de forma destacada el desarrollo de la arterioesclerosis⁵. Este efecto sobre AMPK es probablemente selectivo en roedores y no ocurre en humanos. El ácido bempedoico activa la isoforma b-1 de la AMPK que es la que se expresa en ratones, mientras que la isoforma b-2, expresada en humanos no es activada por el fármaco. Por tanto, la acción del ácido bempedoico activando AMPK a nivel hepático está restringido a los roedores y no se ha demostrado que contribuya a la reducción de cLDL en humanos^{6,7}.

En el hepatocito, el exceso de glucosa activa el ciclo del ácido tricarboxílico mitocondrial (TCA) que mediante la vía de ACL cataliza la escisión del citrato en oxaloacetato y acetil-CoA, ambos son moléculas intermedias importantes en la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol. La enzima ACL se expresa de forma importante en tejidos lipogénicos como el hígado y el tejido adiposo blanco⁸. En la biosíntesis del colesterol, la acetil-CoA sirve como sustrato para la síntesis de colesterol y ácidos grasos⁹. La inhibición del ACL por el ácido bempedoico reduce la concentración de colesterol en el citosol de la célula hepática, lo que activa el factor de transcripción (SREBP-2) que determina un aumento de la expresión de los receptores de LDL¹⁰.

El aumento en número de los receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos produce un mayor aclaramiento de las partículas de LDL circulantes y por tanto la disminución de su concentración sanguínea¹¹.

En animales de experimentación se ha observado que la inhibición de ACL por la acción de ácido bempedoico

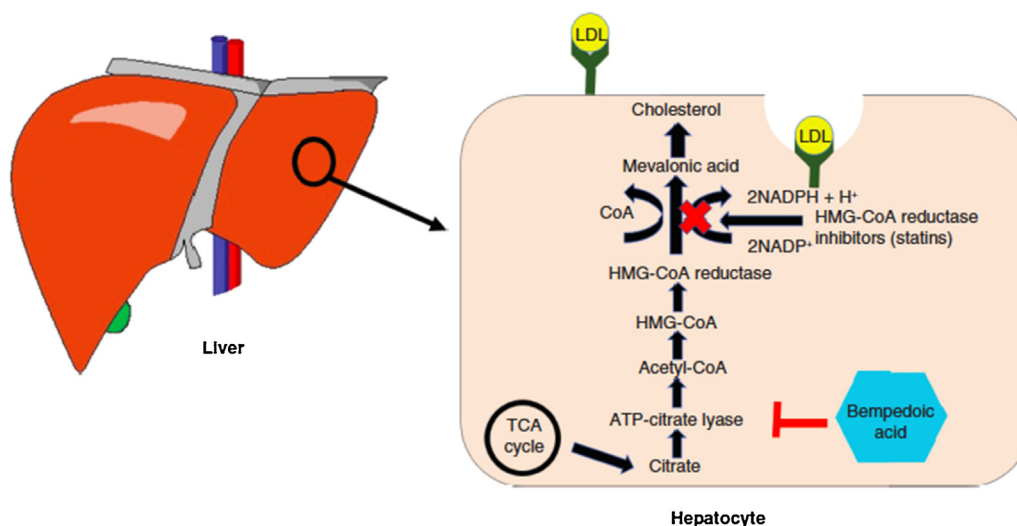


Figura 1 Modo de acción del ácido bempedoico².

El ácido bempedoico regula a la baja la biosíntesis de colesterol al inhibir la ACL, una enzima citosólica que actúa en la cadena de síntesis de colesterol de una fase previa a la de la HMG-CoA reductasa, diana terapéutica de las estatinas.

TCA: ciclo del ácido tricarboxílico.

disminuye también la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, si bien sus efectos sobre los niveles de triglicéridos circulantes en humanos son muy limitados. Sin embargo, el ácido bempedoico parece disminuir la acumulación de triglicéridos intracelulares en los hepatocitos, lo que puede traducirse en un beneficio clínico de protección contra la esteatosis hepática, a menudo asociada con dislipidemia^{10,12}. En modelos animales, el bloqueo de ACL específico del hígado protege de la esteatosis hepática además de reducir los niveles de cLDL. En un estudio con ratones obesos y diabéticos se observó que la administración de ácido bempedoico mejoraba no solo la esteatosis hepática, sino que se acompañó de una reducción en plasma de las lipoproteínas no HDL, triglicéridos y mejoró la tolerancia a glucosa¹².

Farmacocinética

La [tabla 1](#) muestra las principales características farmacocinéticas del ácido bempedoico¹³.

El ácido bempedoico se administra por vía oral en comprimidos de 180 mg, una vez al día con o sin alimentos y alcanza una concentración estable después de siete días.

El ácido bempedoico se absorbe rápidamente a través de intestino delgado y penetra en el hígado mediante transportadores diferentes a los de las estatinas por lo que no existe una absorción hepática competitiva con las mismas¹². Alcanza la concentración máxima a las 3,5 horas. Su vida media aproximada oscila entre 15 y 24 horas.

Se metaboliza reversiblemente a ESP15228, otro metabolito activo. Tanto el ácido bempedoico como el ESP15228 son inactivados por UGT2B7 mediante glucuronización.

Se excreta predominantemente por la orina (~70%) y el resto se excreta a través de las heces (~30%). Estudios cinéticos en grupos reducidos mostraron que el área bajo la curva (AUC) media del ácido bempedoico en sujetos con

insuficiencia renal leve, moderada o grave fueron 1,5, 2,3 y 2,4 veces mayores, respectivamente, que en sujetos con función renal normal tras la administración de una sola dosis.

Un análisis farmacocinético poblacional agrupando todos los ensayos clínicos realizados (n = 2.261) reveló que la media de exposición al ácido bempedoico fue 1,4 y 1,9 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal, diferencias que no se consideraron clínicamente significativas¹⁴.

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC medias de una sola dosis de ácido bempedoico o bien de su metabolito activo, disminuyó en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, sin embargo, los cambios observados no conllevaron una menor eficacia del fármaco.

El ácido bempedoico y su forma glucuronizada son inhibidores débiles de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3. El ácido bempedoico inhibe también de forma débil el transportador OAT2, lo que parece ser el mecanismo por el cual produce los pequeños aumentos de la creatinina sérica y del ácido úrico observados en los estudios clínicos.

La inhibición de OATP1B1 y OATP1B3 probablemente explicaría las interacciones medicamentosas con algunas estatinas y el riesgo de aumentar la toxicidad muscular de éstas. La exposición sistémica de simvastatina y pravastatina aumentó dos veces y la atorvastatina y rosuvastatina 1,7 veces al ser coadministrados con ácido bempedoico. Por ello, se recomienda restringir la dosis de simvastatina 20 mg y pravastatina 40 mg cuando se usan de forma concomitante con el ácido bempedoico¹⁵.

Estudios *in vitro* con ácido bempedoico han permitido demostrar que no es un inhibidor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ni de la «*breast cancer resistance proteins*» (BCRP). En un ensayo clínico de fase II con atorvastatina 80 mg/día y ácido bempedoico (2:1) durante cuatro semanas, en el que se evaluó el impacto sobre los parámetros farmacocinéticos, se observó un aumento en un 30% de

Tabla 1 Principales datos farmacocinéticos de interés clínico

Variable farmacocinética	Valor
Concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) a la dosis de 180 mg/día	20,6 ± 6,1 µg/mL
Concentración plasmática (AUC)	289,0 ± 96,4 µg/h/mL
Tiempo en alcanzar concentraciones plasmáticas estables con el tratamiento	7 días
$C_{\max}$ del metabolito activo ESP15228	2,8 ± 0,9 µg/mL
AUC del metabolito activo ESP15228	51,2 ± 17,2 µg/h/mL
Tiempo medio de absorción (dosis 180 mg)	3,5 horas
Interacción con la comida	No se produce
Volumen de distribución	18 L
Asociación a proteínas plasmáticas	99,3%
Eliminación	11,2 mL/min
Vida media	21 ± 11 h
Metabolización hepática	Acil-glucuronización
Eliminación	70% renal; 30% fecal

la exposición ala atorvastatina y su principal metabolito activo, sin embargo, ello no se consideró clínicamente significativo para causar efectos secundarios¹⁶.

Ezetimiba es un hipolipemiente que actúa inhibiendo de forma selectiva el transportador de intestinal selectivo de colesterol *niemann-pick C1 like 1* (NPC1L1). Se metaboliza mediante glucuronización por la acción de uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) en el intestino. No se han descrito interacciones entre ezetimiba y el ácido bempedoico. En algunos estudios clínicos con la combinación de ácido bempedoico con ezetimiba se ha observado un discreto aumento del ácido úrico.

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador tradicional de inflamación que se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En diferentes ensayos clínicos de Fase II en pacientes hipercolesterolémicos tratados con ácido bempedoico solo o bien en combinación con otros fármacos hipolipemiantes se ha observado una reducción estadísticamente significativa de la PCR en comparación con el grupo placebo. Esta reducción de la PCR tras la administración de ácido bempedoico se ha observado de forma persistente en diferentes grupos estudiados, en pacientes con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia, en pacientes intolerantes a las estatinas o en pacientes tratados con estatinas^{17,4}.

A pesar de las evidencias relativamente robustas sobre la acción del ácido bempedoico en los niveles de PCR, no se ha identificado ningún mecanismo plausible por la que el ácido bempedoico pueda ejercer esta acción antiinflamatoria.

Mensajes clave

- ACL es una enzima crítica que une el catabolismo de la glucosa con la lipogénesis al proporcionar acetil-CoA del citrato de las mitocondrias para la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol en humanos.
- La inhibición de la ACL es una nueva vía para disminuir la biosíntesis de colesterol y la consecuente reducción de cLDL.
- El ácido bempedoico es el primer fármaco oral capaz de inhibir ACL. Dado que precisa ser esterificado mediante la enzima ACSVL1, y que se expresa de forma prácticamente

exclusiva en el hígado, tiene una elevada especificidad de acción hepática.

- El ácido bempedoico ha sido autorizado en EE. UU. como fármaco hipolipemiente como complemento de la dieta, en combinación con estatina y otro fármaco hipolipemiente en aquellos pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos de cLDL en monoterapia o en combinación con ezetimiba:

- Pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar heterocigota o no familiar).
- Dislipemia mixta.
- Pacientes intolerantes a las estatinas o bien si la estatina está contraindicada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Tratamiento de las dislipemias y prevención cardiovascular», que cuenta con el patrocinio de Daiichi-Sankyo.

Bibliografía

1. Westerink J. Bempedoic acid: Everything with a place and purpose. Eur J Prev Cardiol. 2020;1:2–4, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487320929779>.
2. Agarwala A, Goldberg AC. Bempedoic acid: a promising novel agent for LDL-C lowering. Future Cardiol. 2020, <http://dx.doi.org/10.2217/fca-2020-0016>.
3. Zigelbaum NK, Yandrapalli S, Nabors C, Frishman WH. Bempedoic Acid (ETC-1002): ATP citrate lyase inhibitor review of a first-in-class medication with potential benefit in statin-refractory cases. Cardiol Rev. 2019;27:49–56, <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000218>.
4. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>.
5. Ballantyne CM, Davidson MH, MacDougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1154–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.050>.
6. 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;7:13457, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13457>.
7. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RAK, Hanselman JC, Bradshaw CC, Hurley TR, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54:134–51, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M030528>.
8. Lemus HN, Mendivil CO. Adenosine triphosphate citrate lyase: Emerging target in the treatment of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2015;9:384–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.01.002>.
9. Hegele RA, Tsimikas S. Lipids-Lowering Agents. *Circ Res*. 2019;124:386–404, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313171>.
10. Burke AC, Huff MW. ATP-citrate lyase: Genetics, molecular biology and therapeutic target for dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:193–200, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000390>.
11. Brandts J, Ray KK. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;21:1–8, <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2020.1778668>.
12. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:61, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-016-0611-4>.
13. Indications and usage nexletol. Food and Drug Administration. 2020. Reference ID: 4564667.
14. Markham A. Bempedoic Acid: First Approval. *Drugs*. 2020;80:747–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01308-w>.
15. Tomlinson B, Chan P, Zhang Y, Wai Kei Lam C. Efficacy and safety of add on therapies in patients with hypercholesterolemia undergoing statin therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;9:1–15, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2020.1801638>.
16. Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR, Cramer CT. Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2019;13:568–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2019.05.003>.
17. Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe – better together. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:590–2, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319864672>.