

Alteraciones Lipídicas en la ERC

Borja Quiroga^a, Vicente Álvarez Chiva^a, Patricia de Sequera^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

^b Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Leonor. Madrid

Fecha actualización: 13/02/2020

TEXTO COMPLETO

1. INTRODUCCIÓN

La primera causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son los eventos cardiovasculares. En el paciente con insuficiencia renal se produce una conjunción de factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos que sinérgicamente empeoran su pronóstico. Dentro de los factores tradicionales probablemente el más estudiado es la dislipemia cuyos componentes se resumen en la [\(Tabla 1\)](#).

En este capítulo vamos a resumir las evidencias disponibles de la dislipemia del paciente con insuficiencia renal y su relación con los eventos cardiovasculares, así como las dianas terapéuticas actuales y en desarrollo.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA DISLIPEMIA DEL PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

Características de la dislipemia en el paciente con enfermedad renal

Los pacientes con ERC presentan un perfil lipídico característico que incrementa su capacidad aterogénica a medida que empeora el filtrado glomerular [\[1\]](#). En la [\(Tabla 2\)](#), se resume el perfil lipídico en pacientes con ERC.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) juegan un papel fundamental en la vía reversa del colesterol por la que el colesterol vuelve desde los tejidos periféricos al hígado. En los pacientes con ERC, el transporte desde los tejidos (incluyendo macrófagos y células endoteliales) está disminuido por inhibición en ciertos mediadores (ABCA1 y ABCR1). Además, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CEPT) cuya función es transferir ésteres de colesterol de HDL a LDL tiene su actividad aumentada. Estas dos situaciones conducen a unas cifras más bajas de HDL, pero sobre

todo inmaduras y con baja funcionalidad [2] [3].

Las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) e intermedia (IDL) se secretan por el hígado cargadas de triglicéridos. Su hidrólisis mediante la enzima lipoproteína lipasa (LPL) libera triglicéridos a los tejidos periféricos, convirtiendo las moléculas en lipoproteínas de baja densidad (LDL). En la insuficiencia renal se produce una deficiencia en la acción de la LPL lo que condiciona valores séricos de VLDL e IDL elevados, e hipertrigliceridemia [2] [4].

Sin duda, la molécula más estudiada en sus efectos aterogénicos es la LDL. Curiosamente, y a pesar del elevado riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC, las cifras de LDL son similares a las de la población sin enfermedad renal. Sin embargo, la composición de LDL sí es diferente. Por un lado, las moléculas de LDL están oxidadas debido al ambiente pro-oxidante y pro-inflamatorio de la enfermedad renal (sobre todo en los pacientes con ERC en estadios más avanzados). Por otro lado, las partículas de LDL en la ERC son más pequeñas lo que aumenta su capacidad difusiva en la pared arterial y por tanto su poder aterogénico [5] [6].

La asociación de las alteraciones del perfil lipídico con eventos cardiovasculares es más evidente con cifras elevadas de VLDL y LDL o valores bajos de HDL, pero, a diferencia de la población general, no con los triglicéridos [7] [8] [9].

Nefrotoxicidad lipoidea

La dislipemia del síndrome nefrótico presenta, por su parte, características diferenciales. La hipótesis clásica de que la hipoalbuminemia secundaria a la proteinuria produce una disminución de la presión oncótica del plasma y como consecuencia un aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas, y aumento de las cifras de colesterol total, VLDL, IDL, LDL, lipoproteína A, actualmente ha quedado en entredicho y son otros mecanismos los que explican las alteraciones. Por un lado, como consecuencia de un defecto en su aclaramiento hepático, pero también por aumento de la actividad de PCSK9, la mayoría de las lipoproteínas se encuentran elevadas. PCSK9 tiene como objeto degradar el receptor de LDL (R-LDL) y su elevación disminuye la capacidad de reciclaje de las moléculas de LDL en el hígado. Por otro lado, la disminución de LPL enlentece el aclaramiento de las lipoproteínas más aterogénicas [10]. En consecuencia, los pacientes con síndrome nefrótico presentan una dislipemia caracterizada por cifras elevadas de VLDL, IDL, LDL y triglicéridos lo que condiciona un mayor riesgo de eventos ateroscleróticos mayores [11]. Además, otro aspecto interesante de la dislipemia es el de la nefrotoxicidad lipoidea, que produce su efecto sobre la

progresión de la enfermedad renal. En situación de dislipemia, los diferentes componentes del perfil lipídico pueden convertirse en patogénicos. Las partículas de LDL, sobre todo si están oxidadas, son atrapadas por las células mesangiales induciendo su proliferación y promoviendo esclerosis glomerular [12]. Por otro lado, los ácidos grasos libres pueden lesionar directamente el podocito, pero, además, si se filtran, pueden inducir lesiones túbulo intersticiales [13]. Estas acciones tóxicas renales pueden inducir lesiones renales de novo o agravar las ya existentes, promoviendo la progresión de la ERC [6] [14].

La lipoproteína(a): el componente genético más relevante

Hasta hace poco tiempo, la lipoproteína(a) (Lp(a)) no había recibido gran atención clínica en la evaluación de la dislipemia. Una de las razones que lo justifican es que apenas disponíamos de agentes con capacidad para disminuir sus niveles, y por tanto, atenuar el riesgo cardiovascular que induce [15]. La Lp(a) se sintetiza en el hígado y aumenta con el deterioro del filtrado glomerular, lo que se explica por su posible aclaramiento renal. De hecho, los pacientes en hemodiálisis presentan cifras elevadas de Lp(a) por defecto en su eliminación, mientras que el síndrome nefrótico promueve su síntesis manteniendo tasas de aclaramiento cercanas a los de la población general [16] [17]. Su relación con los eventos cardiovasculares ha sido probada en poblaciones muy seleccionadas por lo que aun precisamos de más evidencia en pacientes con enfermedad renal, para poder extrapolar los datos de la población general [3]. Mientras que las estatinas tienen un efecto neutro sobre la Lp(a), la LDL-aféresis puede reducir sus niveles hasta un 75% y los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) un 30% [18]. Actualmente está en marcha un ensayo clínico fase III que trata de demostrar el papel sobre los eventos cardiovasculares de un fármaco oligonucleósido antisentido capaz de interferir en la síntesis de Lp(a) (<https://clinicaltrials.gov; NCT04023552>).

3. ESTATINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA Evidencia del tratamiento con estatinas en la ERC

Las estatinas son el grupo farmacológico por excelencia en el tratamiento de la dislipemia. Los ensayos clínicos de pacientes con ERC en los que se analiza el efecto de las estatinas en la reducción de los eventos cardiovasculares han aportado una evidencia suficiente en el caso de pacientes sin terapia renal sustitutiva (TRS) (Tabla 3). Sin embargo, en pacientes en diálisis ninguno de ellos ha sido capaz de demostrar que el tratamiento hipolipemiente con estatinas reduzca la tasa de eventos [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25].

En una revisión sistemática que incluyó a 484289 pacientes con ERC, se analizó el papel de las

estatinas sobre eventos cardiovasculares. Los resultados mostraron que las estatinas reducían un 23% el RR de evento cardiovascular mayor, un 18% los eventos coronarios, y un 9% mortalidad cardiovascular y de cualquier causa. Sin embargo, no se objetivo efecto sobre el ictus ni la enfermedad renal. El análisis por subgrupos en función del grado de ERC mostró que el beneficio de las estatinas disminuía a medida que la ERC avanzaba [26].

Recomendaciones de las guías

Con esa información disponible, las guías KDIGO publicadas en 2013 establecieron una estrategia denominada “fire and forget” (“dispara y olvida”). En ella, se recomendaba que los pacientes mayores de 50 años con ERC (grados 3a a 5, sin diálisis) recibieran una estatina (con o sin ezetimibe) independientemente de los niveles de LDL y sin necesidad de monitorizar la eficacia. Para los menores de 50 años recomendaba el uso de estatinas sólo si se cumplía uno de los siguientes requisitos: presentar una enfermedad coronaria, tener diabetes mellitus, haber presentado un ictus o tener un riesgo cardiovascular estimado superior al 10%. Asimismo, se sugería el tratamiento hipolipemiente a los portadores de un trasplante renal y se desaconsejaba en los pacientes en programa de diálisis (salvo que ya recibieran una estatina previamente) [27].

Adicionalmente, las guías establecen las dosis recomendadas de estatinas en los pacientes con ERC justificadas por los datos de los ensayos clínicos y por su potencial toxicidad (Tabla 4).

En cuanto a la hipertrigliceridemia, se sugiere efectuar cambios en el estilo de vida sin abordaje farmacológico. El uso de fibratos presenta dudas en cuanto a la seguridad en pacientes con ERC avanzada y los datos publicados con ácidos grasos aún son contradictorios en cuanto al impacto en el pronóstico por lo que deben ser considerados como un segundo o incluso tercer escalón en el tratamiento de la dislipemia [28] [29].

Con una estrategia completamente diferente, las guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Aterosclerosis proponen el “treat to target” (“tratar para alcanzar un objetivo”) [30]. En ellas, los pacientes con ERC son considerados como de alto o muy alto riesgo cardiovascular en función del filtrado glomerular estimado (FGe) que presenten (entre 30 y 59 ml/min/1,73m² y menor de 30 ml/min/1,73m², respectivamente). Además, los objetivos de LDL se sitúan para todos los pacientes con alto riesgo en 70 mg/dl y en 55 mg/dl para los de muy alto riesgo. Con estas recomendaciones, la posibilidad de alcanzar dichos objetivos es muy ambicioso utilizando las estatinas en monoterapia o en combinación con ezetimibe por lo que los nuevos agentes iPCSK9 suponen una alternativa válida como veremos a continuación.

4. iPCSK9 EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA Mecanismo de acción de los iPCSK9 (Figura 1)

La revolución en el tratamiento de la dislipemia aterogénica en los pacientes con alto riesgo cardiovascular ha llegado de la mano de los anticuerpos frente a PCSK9. Los iPCSK9 interfieren en el mecanismo de reciclaje de LDL a nivel hepático de manera que son capaces de mantener una exposición continua de R-LDL para que capten continuamente LDL. En situación de normalidad, LDL llega al hepatocito, se internaliza a través de su receptor específico R-LDL y posteriormente, se separan la molécula de LDL y su receptor, permitiendo la degradación de LDL y el reciclaje de R-LDL. Este proceso está regulado por la enzima PCSK9 cuya función es unirse al complejo LDL - R-LDL y evitando su separación intracelular, de manera que se degradan ambas en los lisosomas y no se puede reciclar el receptor. Los anticuerpos iPCSK9 bloquean este feedback de manera permanente, permitiendo el reciclaje y exposición continuo y amplificado de R-LDL en la membrana del hepatocito con la consiguiente captación continua de LDL [31].

Control de la dislipemia

En el momento actual, se han comercializado dos principios activos de iPCSK9: evolocumab y alirocumab. El desarrollo de ambos fármacos ha seguido vías paralelas en cuanto a la consecución de hitos clínicos. En primer lugar, ambos fármacos demostraron en los estudios DESCARTES y ODYSSEY su capacidad para disminuir en más de un 50% los niveles basales de LDL [32] [33]. El control del perfil lipídico no sólo afecta a LDL, sino que también son capaces de alcanzar una mejoría de los valores de colesterol no-HDL, apolipoproteína B, triglicéridos y Lp(a) e incluso un modesto incremento de HDL-colesterol (5-10%) [34].

Reducción de eventos cardiovasculares mayores

Evolocumab y alirocumab no habrían irrumpido en la práctica clínica habitual si no hubieran sido capaces de demostrar su efecto sobre los eventos cardiovasculares. Los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES aleatorizaron a pacientes con alto riesgo cardiovascular y que no alcanzaban el objetivo de LDL con tratamiento hipolipemiante optimizado, a recibir evolocumab o alirocumab, o placebo. En ambos casos, como se resume en la (Tabla 5), se demostró que ambos fármacos reducían la tasa de eventos cardiovasculares mayores alrededor de un 15% al final del seguimiento [35,36]. Los efectos adversos de los iPCSK9 reportados en los ensayos clínicos, incluidos los del estudio OSLER con un seguimiento de 5 años son similares a los de los grupos placebo a excepción de las reacciones en el punto de punción [37].

Subanálisis en los pacientes con enfermedad renal

Todos los estudios publicados hasta la fecha han excluido a pacientes con insuficiencia renal avanzada. Salvo el estudio FOURIER que marcó como FGe límite 20 ml/min/1,73m², el resto de los ensayos sólo incluyeron pacientes si presentaban FGe por encima de 30 ml/min/1,73m². En cualquier caso, los subanálisis publicados tanto de los estudios cuyo objetivo era demostrar la eficacia de los iPCSK9 en la mejoría del perfil lipídico como los de reducción de eventos cardiovasculares mayores, han mostrado efectos similares en pacientes con y sin insuficiencia renal [38] [39]. En cuanto a los efectos adversos, en el subanálisis del estudio FOURIER se evaluaron los cambios en la función renal sin evidenciarse diferencias entre el grupo placebo y el grupo evolocumab, y, simplemente se reportó un leve aumento de rabdomiólisis como efecto adverso en el grupo tratamiento [8].

En la (Tabla 6), se resumen la evidencia actual del uso de iPCSK9 en pacientes con enfermedad renal [40].

Indicaciones actuales de los iPCSK9

Con la evidencia disponible actualmente, las indicaciones de uso de iPCSK9 han quedado reducidas a las expuestas en la (Tabla 7) [41] [42].

5. NUEVAS DIANAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA Aféresis terapéutica

La aféresis se ha considerado una técnica de último escalón en el tratamiento de la dislipemia refractaria. Los pacientes en los que más se ha utilizado esta técnica es en los que presentan hipercolesterolemia familiar, con buenos resultados en cuanto a la reducción de LDL colesterol [43]. Sin embargo, uno de los problemas de la LDL-aféresis radica en el rápido rebote de las cifras de LDL a pesar del pronunciado descenso inicial que puede rondar el 70-80% [44]. El recientemente publicado estudio EVOLAFER01 analiza en un estudio abierto y prospectivo el perfil lipídico de los pacientes tras someterlos a tres fases que incluyen LDL-aféresis, iPCSK9 (evolocumab) y ambas. Los resultados concluyen que evolocumab es más efectivo que la LDL-aféresis en la reducción de LDL-colesterol (y de Lp(a)) pero que la combinación de ambas puede ser una alternativa para pacientes refractarios [45].

Inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (iCEPT)

Los iCEPT tienen como objetivo inhibir el paso de ésteres de colesterol y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL con el consiguiente aumento de los primeros y descenso de lipoproteínas ricas en ApoB y por

tanto aterogénicas [46]. El ensayo clínico REVEAL aleatorizó a pacientes con antecedentes de evento cardiovascular en tratamiento con estatinas a recibir anacetrapib (un potente iCEPT) o placebo. Tras cuatro años de seguimiento, anacetrapib demostró disminuir LDL-colesterol, aumentar HDL-colesterol, pero, sobre todo, redujo el riesgo de eventos cardiovasculares (HR 0.91; 95% IC, 0.85-0.97; P=0.004). Como único efecto adverso, se produjo con más frecuencia un aumento de creatín quinasa en el grupo anacetrapib [47]. Hasta la fecha anacetrapib es el único iCEPT que ha sido capaz de demostrar su eficacia a diferencia de otros agentes del grupo como torcetrapib, evacetrapib, dalcetrapib [48].

Olionucleósidos antisentido

El mecanismo de acción de estos fármacos se efectúa a través de la unión al ARN mensajero de una apolipoproteína impidiendo su síntesis hepática. Actualmente, los agentes comercializados de este grupo terapéutico son mipomersen, volanersen y AKCEA-Apo [49]. Mipomersen es el que mayor interés suscitó ya que su inhibición en la producción de Apo-B100 implicaba una importante reducción de LDL-colesterol y Lp(a). En un reciente metaanálisis incluyendo 13 ensayos clínicos con mipomersen, la mejoría del perfil lipídico se acompañó de efectos adversos relevantes como la incidencia de esteatosis hepática, síndrome febril, reacciones a la infusión o elevación de transaminasas [50]. Además, este tipo de moléculas ya está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de una enfermedad hereditaria muy poco frecuente denominada síndrome de quilomicronemia familiar, que invariablemente conducía a hipertrigliceridemia muy severa. En ese caso, la inyección subcutánea de volanesorsen (oligonucleósido antisentido con capacidad para inhibir la producción de ApoCIII) ha demostrado una reducción de triglicéridos y de Lp(a) en los ensayos clínicos publicados teniendo como efecto adverso más destacable la trombopenia [51]. AKCEA-Apo es el fármaco con menos desarrollo dentro del grupo, pero, que a través de la inhibición en la síntesis de apolipoproteína(a), ha sido capaz de demostrar una reducción sustancial de Lp(a) de hasta el 80%, lo que lo convierte en una molécula con interesante potencial terapéutico, aunque está pendiente de demostrar su efecto sobre los eventos cardiovasculares mayores [52].

6. LA INFLAMACIÓN Y OTROS AGENTES

Existe una clara relación entre la inflamación y la dislipemia en la patogénesis de la aterosclerosis. El aumento de LDL produce disfunción y activación endotelial, que se asocia con elevación de citoquinas proinflamatorias, sobreexpresión de moléculas de adhesión y proteína C reactiva. Todo ello favorece la infiltración por células inflamatorias de la pared arterial. Recientemente, se han

desarrollado fármacos para disminuir esta inflamación y como consecuencia el riesgo cardiovascular [53]. También están en desarrollo nuevos anticuerpos monoclonales que interfieren en el metabolismo de los lípidos.

- **Canakinumab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL1 β y por tanto contra el inflammasoma. La interrelación entre inflamación y arterioesclerosis es cada vez más evidente y esto ha condicionado la investigación de agentes antiinflamatorios como protectores de eventos cardiovasculares [54]. El estudio CANTOS aleatorizó a más de 10 000 pacientes con antecedente de un infarto agudo de miocardio y con datos de inflamación basal (proteína C-reactiva por encima de 2 mg/L) a recibir canakinumab o placebo. Tras 48 meses de seguimiento, la terapia antiinflamatoria demostró reducir la tasa de eventos cardiovasculares independientemente de las cifras del perfil lipídico [55].

- **Inclisiran:** la disminución en la producción hepática de PCSK9 a través de la unión al ARN mensajero en el momento de su síntesis permite la reducción de LDL en porcentaje similar a los iPCSK9, pero con la ventaja de una administración trimestral o semestral [56]. Hasta el momento sólo disponemos de datos sobre su eficacia en la mejoría del perfil lipídico, pero los estudios ORION demostrarán si este fármaco tiene impacto en la reducción de los eventos cardiovasculares mayores [57].

- **Evinacumab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra angiopoietin-like protein 3 cuya función es inhibir la lipoproteín lipasa y por tanto interfiere en el metabolismo de los triglicéridos [58]. Los estudios en fase I han demostrado su efecto en la reducción de triglicéridos principalmente, aunque se acompaña de una disminución de LDL más modesta [59].

TABLAS

Lipoproteína	Densidad	Triglicéridos	Colesterol	Apolipoproteínas
Quilomicrones	<0,95	80-90%	2-7%	Apo-A, Apo-B45, Apo-C,
VLDL	0,95-1,006	55-80%	5-15%	Apo-B100, Apo-C, Apo-E
IDL	1,006-1,019	20-50%	20-40%	Apo-B100, Apo-E
LDL	1,019-1,063	5-15%	40-50%	Apo-B100
HDL	1,063-2,00	5-10%	15-25%	Apo-A1, Apo-C

Tabla 1. Clasificación y composición de las lipoproteínas. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: lipoproteínas de densidad intermedia, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad.

	ERC 1-4	S. Nefrótico	HD	DP	TX
TG	↔ ↗	↑↑	↑	↑	↑
Col. Total	↔ ↗	↑↑	↔ ↓ raro ↑	↑	↑
Col - LDL	↔ ↗	↑↑	↔ ↓ raro ↑	↑	↑
Col - HDL	↓	↓	↓	↓	↓ ↔
Apo A-I	↘	↗	↓	↓	↓ ↔
Apo A-IV	↗	↑↘	↑	↑	↑
Apo B	↗	↑↑	↔ ↑	↑	↑

Tabla 2. Perfil lipídico en los pacientes con ERC: adaptado de referencias [2,3]. HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal, TX: trasplante, ERC: enfermedad renal crónica, TG: triglicéridos; Col: colesterol; LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad; Apo: apolipoproteína.

	N	Aleatorización	Seguimiento	Resultados
PREVEND IT	864 con MAU, no dislipemia	Pravastatina 40 mg vs placebo	46 meses	Sin diferencias en reducción de MAU ni ECV
UK-HARP I	448 (242 ERC, 73 D, 133 Tx)	Simvastatina 20 mg vs placebo	12 meses	Disminución de LDL, colesterol total y TG.
UK-HARP II	203 (152 ERC, 51 D)	Simvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg vs simvastatina 20 mg.	6 meses	Disminución de LDL y colesterol total.
AURORA	2773 D	Rosuvastatina 10 mg vs placebo	3,2 años	Sin diferencias en ECV mayores*.
4D	1225 DM, D.	Atorvastatina 20 mg vs placebo.	4 años	Sin diferencias en ECV mayores*. Disminución de LDL.
SHARP	9270 (6247 ERC, 3023 D)	Simvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg vs placebo.	4,9 años	Reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC ⁵ .
ALERT	2102 Tx	Fluvastatina 80 mg vs placebo	6,7 años	Reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC ⁵ .

Tabla 3. Ensayos clínicos de pacientes con enfermedad renal crónica [19-25]. MAU: microalbuminuria, ERC: enfermedad renal crónica, D: diálisis, Tx: trasplante, LDL, TG: triglicéridos, DM: diabetes mellitus, ECV: eventos cardiovasculares.

ESTATINA	DOSIS EN MG/DÍA
Lovastatina	<i>No data</i>
Fluvastatina	80
Atorvastatina	20
Rosuvastatina	10
Simvastatina/ezetimibe	20/10
Pravastatina	40
Simvastatina	40
Pitavastatina	2

Tabla 4. Dosis recomendadas de estatinas de las guías KDIGO en pacientes con ERC G3a-G5,

incluidos pacientes en diálisis y portadores de un trasplante renal. *ERC G1 y G2 no hay que hacer ajuste de dosis.

	Aleatorización	Pacientes	Resultado principal	Efectos adversos
FOURIER	Evolocumab 140 mg (cada dos semanas) o 420 mg (cada mes) vs placebo.	N = 27564. >40 años con antecedente de ECV y LDL>70 mg/dl con dosis máximas de estatinas ⁺ . Exclusión: FGe inferior a 20 ml/min/1,73m ² .	Reducción del evento compuesto ⁵ con alirocumab (HR, 0,85; 95% CI, 0,79-0,92; P<0,001) tras 26 meses de seguimiento.	Reacción cutánea a la administración. Anticuerpos frente a evolocumab 0,3%.
ODYSSEY-OUTCOMES	Alirocumab 75 mg (cada dos semanas) vs placebo	N = 18924. >40 años con evento coronario y LDL>70 mg/dl con dosis máximas de estatinas*. Exclusión: FGe inferior a 30 ml/min/1,73m ² .	Reducción del evento compuesto ⁵ con alirocumab (HR, 0,85 (95% IC, 0,78-0,93) tras 2,8 años de seguimiento.	Reacción cutánea a la administración. Anticuerpos frente a alirocumab 0,5%.

Tabla 5. Características de los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES [35,36]. ECV: evento cardiovascular, FGe: filtrado glomerular estimado, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza. +Sólo se especifica que al menos tomen atorvastatina 20

Las guías KDIGO de 2013 recomiendan el uso universal de estatinas o estatinas-ezetimibe para todos los pacientes con ERC > 50 años (no en diálisis) o < 50 años de alto riesgo:			
* Diabetes mellitus			
* Riesgo cardiovascular > 10%			SIN MONITORIZAR LDL: "fire and forget"
* Antecedente de evento cardiovascular			
Las guías ESC/AES de 2019 establecen objetivos de LDL en función del riesgo cardiovascular:			
* Pacientes con ERC 3a-3b: ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR, objetivo LDL<70 mg/dl			
* Pacientes con ERC 3b-5: MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR, objetivo LDL<55 mg/dl			
Los estudios DESCARTES y ODYSSEY incluyeron pacientes con ERC y demostraron la eficacia de iPCSK9 en la reducción de LDL			
Los estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES incluyeron pacientes con ERC y demostraron la eficacia de iPCSK9 en la reducción de eventos cardiovasculares mayores			
* Los subanálisis de los ensayos clínicos de población con ERC han demostrado resultados similares en el descenso de LDL y en la reducción de eventos			
Reducción de lipoproteína (a)			
Estatinas	sin efecto		
iPCSK9	30%		
LDL-aféresis	50-75%		
iCEPT	10-30%		
Oligonucleósidos	20-70%		

Tabla 6. Evidencia actual en el tratamiento con iPCSK9 (adaptado de ref [40]). ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis; ERC: enfermedad renal crónica; LDL: lipoproteína de baja densidad, iPCSK9: inhibidores de proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, iCPET: inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

	Criterio	LDL requerido	Fármaco iPCSK9
Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota	Edad ≥12 años y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Intolerancia a las estatinas Dosis máxima de estatinas 	100 mg/dL	Evolocumab (Repatha [®])
Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota	Uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Intolerancia a las estatinas Dosis máxima de estatinas 	100 mg/dL	Evolocumab (Repatha [®]) Alirocumab (Praluent [®])
Pacientes con hipercolesterolemia primaria no familiar o dislipemia mixta	Enfermedad vascular aterosclerótica y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Intolerancia a las estatinas Dosis máxima de estatinas 	100 mg/dL	Evolocumab (Repatha [®]) Alirocumab (Praluent [®])

Tabla 7. Indicaciones de tratamiento con iPCSK9 según el informe de posicionamiento terapéutico [41,42]. iPCSK9: inhibidores de proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, LDL: lipoproteína de baja densidad.

IMÁGENES

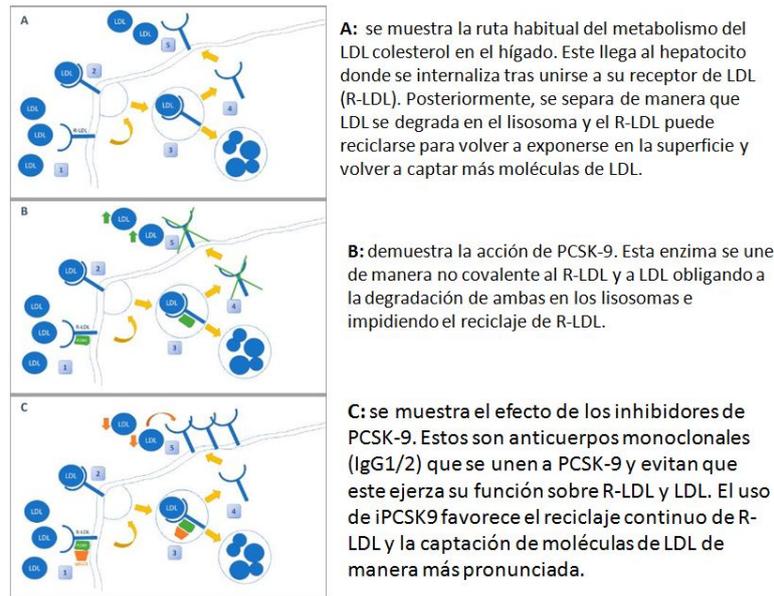


Figura 1. Mecanismo de acción de los iPCSK9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, Massy ZA, Mallamaci F, Valdivielso JM, Malyszko J, Verhaar MC, Ekart R, Vanholder R, London G, Ortiz A, Zoccali C: Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 727-749. [PubMed]
2. Kassimatis TI, Goldsmith DJ: Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Pharmacol Res* 2014; 88: 62-73. [PubMed]
3. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK: Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1246-1261. [PubMed]
4. Hager MR, Narla AD, Tannock LR: Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 29-40. [PubMed]
5. Dincer N, Dagele T, Afsar B, Covic A, Ortiz A, Kanbay M: The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 265-277. [PubMed]
6. Vaziri ND, Norris K: Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2011; 31: 189-196. [PubMed]
7. Bajaj A, Xie D, Cedillo-Couvert E, Charleston J, Chen J, Deo R, Feldman HI, Go AS, He J, Horwitz E, Kallem R, Rahman M, Weir MR, Anderson AH, Rader DJ; CRIC Study Investigators: Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Persons With CKD. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 827-836. [PubMed]
8. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, Kashyap ML, Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, Moradi H: Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 591-602.

[Pubmed]

9. Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Baigent C, de Boer IH; SHARP Collaborative Group: Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 [in press]. [Pubmed]
10. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE: Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 57-70. [Pubmed]
11. Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J, Basten A: Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S113-S116. [Pubmed]
12. Sun Z, Li Y, Qian Y, Wu M, Huang S, Zhang A, Zhang Y, Jia Z: Celastrol attenuates ox-LDL-induced mesangial cell proliferation via suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Discov* 2019; 5: 114. [Pubmed]
13. Allison SJ. Podocyte biology: Free fatty acid-induced macropinocytosis in podocytes. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 386. [Pubmed]
14. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G: Underlying Mechanisms of Renal Lipotoxicity in Obesity. *Nephron* 2019; 143: 28-32 [Pubmed]
15. Konishi H, Miyauchi K, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, Dohi T, Kasai T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K, Daida H: Plasma lipoprotein(a) predicts major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease who undergo percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 205: 50-53. [Pubmed]
16. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, Koenig P, Ikwaki K, Dieplinger H: In vivoturnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 1036-1043. [Pubmed]
17. Wanner C, Rader D, Bartens W, Krämer J, Brewer HB, Schollmeyer P, Wieland H: Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 263-269. [Pubmed]
18. Rawther T, Tabet F: Biology, pathophysiology and current therapies that affect lipoprotein (a) levels. *J Mol Cell Cardiol* 2019; 131: 1-11. [Pubmed]
19. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators: Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-2816. [Pubmed]
20. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-1407. [Pubmed]
21. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, Cairns HS, Collins R, Foley RN, Frighi V, Kourelias K, Ratcliffe PJ, Rogerson M, Scoble JE, Tomson CR, Warwick G, Wheeler DC: First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-484. [Pubmed]
22. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N*

Engl J Med 2005; 353: 238-248. [Pubmed]

23. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Grönhagen-Riska C, Neumayer HH, Maes B, Ambühl P, Hartmann A, Staffler B, Jardine AG; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators: Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005; 5: 2929-2936

24. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, Ball S, Baxter A, Blackwell L, Cairns HS, Carr S, Collins R, Kourellias K, Rogerson M, Scoble JE, Tomson CR, Warwick G, Wheeler DC: The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 385-395. [Pubmed]

25. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192. [Pubmed]

26. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H: Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1807-1817 [Pubmed]

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl* 2013; 3: 259-305.

28. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesäniemi YA, GebSKI VJ, Scott RS, Keech AC; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators: Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-290. [Pubmed]

29. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS: Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1024-1033. [Pubmed]

30. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies: 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140-205. [Pubmed]

31. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, Tang J, Liu Q, Higbee J, Xia Z, Di Y, Shetterly S, Arimura Z, Salomonis H, Romanow WG, Thibault ST, Zhang R, Cao P, Yang XP, Yu T, Lu M, Retter MW, Kwon G, Henne K, Pan O, Tsai MM, Fuchslocher B, Yang E, Zhou L, Lee KJ, Daris M, Sheng J, Wang Y, Shen WD, Yeh WC, Emery M, Walker NP, Shan B, Schwarz M, Jackson SM: A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9820-9825. [Pubmed]

32. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth [Pubmed]

33. E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators: A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809-1819. [Pubmed]

34. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM; ODYSSEY COMBO II Investigators: Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1186-1194.
35. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators: Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870-1882. [Pubmed]
36. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722. [Pubmed]
37. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107. [Pubmed]
38. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, Ma Y, Hamer AW, Wasserman SM, Raal FJ: Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 2132-2146. [Pubmed]
39. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, Louie MJ, Koren A, Letierce A, Mandel J, Banach M. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 93: 1397-1408. [Pubmed]
40. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP; FOURIER Steering Committee and Investigators: Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2961-2970. [Pubmed]
41. Zheng-Lin B and Ortiz A: Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Systematic Review of PCSK9 Targeting. *Drugs* 2018; 78: 215-229. [Pubmed]
42.
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf> [Pubmed]
43.
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf> [Pubmed]
44. McGowan MP: Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol--the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol* 2013; 7: S21-S26.
45. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1039-1046. [Pubmed]
46. Torres E, Goicoechea M, Hernández A, Rodríguez Ferrero ML, García A, et al: Efficacy of Evolocumab vs low-density lipoprotein cholesterol apheresis in patients with familial hypercholesterolemia and high cardiovascular risk (EVOLAFER01). *J Clin Apher* 2020; 35(1):9-17 [Pubmed]

47. Tall AR: Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993; 34: 1255-1274. [Pubmed]
48. HPS3/TIMI55¿REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ: Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1217-1227. [Pubmed]
49. Grabie M, Tai CH, Frishman WH: Is Anacetrapib Better Than Its CETP Inhibitor Counterparts? *Cardiol Rev* 2019; 27: 242-248.
50. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF: Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: an update of clinical data. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18: 611-621. [Pubmed]
51. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG: Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2019; 79: 751-766. [Pubmed]
52. Paik J, Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79: 1349-1354. [Pubmed]
53. Langsted A, Nordestgaard BG: Antisense Oligonucleotides Targeting Lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21: 30. [Pubmed]
54. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD: Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3973-3985. [Pubmed]
55. Lacy M, Atzler D, Liu R, de Winther M, Weber C, Lutgens E: Interactions between dyslipidemia and the immune system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 2019; 193: 50-62. [Pubmed]
56. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group: Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119-1131. [Pubmed]
57. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ: Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430-1440. [Pubmed]
58. German CA, Shapiro MD: Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs* 2019 [in press]. [Pubmed]
59. Liu J, Afroza H, Rader DJ, Jin W: Angiopietin-like protein 3 inhibits lipoprotein lipase activity through enhancing its cleavage by proprotein convertases. *J Biol Chem* 2010; 285: 27561-27570. [Pubmed]
60. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, McCarthy S, Van Hout CV, Bruse S, Dansky HM, Leader JB, Murray MF, Ritchie MD, Kirchner HL, Habegger L, Lopez A, Penn J, Zhao A, Shao W, Stahl N, Murphy AJ, Hamon S, Bouzelmat A, Zhang R, Shumel B, Pordey R, Gipe D, Herman GA, Sheu WHH, Lee IT, Liang KW, Guo X, Rotter JI, Chen YI, Kraus WE, Shah SH, Damrauer S, Small A, Rader DJ, Wulff AB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, van den Hoek AM, Princen HMG, Ledbetter DH, Carey DJ, Overton JD, Reid JG, Sasiela WJ, Banerjee P, Shuldiner AR, Borecki IB, Teslovich TM, Yancopoulos GD, Mellis SJ, Gromada J, Baras A. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 211-221. [Pubmed]
-