

Alteraciones Lipídicas en la ERC

Borja Quiroga¹, Vicente Álvarez Chiva¹, Patricia Muñoz Ramos²

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

² Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Actualizado el **26 de diciembre de 2022**

Palabras clave: Colesterol, Estatinas, Hiperlipemia, iPCSK9, Riesgo CV, Triglicéridos

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Borja Quiroga, Vicente Álvarez Chiva, Patricia Muñoz Ramos. Alteraciones Lipídicas en la ERC. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2022 Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/articulo/alteraciones-lipidicas-en-la-erc/>

CONTENIDO

Introducción	2
Características de la dislipemia del pacientes con enfermedad renal	2
Nefrotoxicidad lipoidea	3
La lipoproteína(a): el componente genético más relevante	4
Estatinas en el tratamiento de la dislipemia	4
Evidencia del tratamiento con estatinas en la ERC	4
Recomendaciones de las guías	5
iPCSK9 en el tratamiento de la dislipemia	7
Mecanismo de acción de los iPCSK9	7
Control de la dislipemia	8
Reducción de eventos cardiovasculares mayores	8
Subanálisis en los pacientes con enfermedad renal	8
Indicaciones actuales de los iPCSK9	9
Nuevas dianas en el tratamiento de la dislipemia	10
Aféresis terapéutica	10
Inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (iCEPT)	10
Olionucleósidos antisentido	10
Ácido bempedoico	11
La inflamación y otros agentes	11
Hipertrigliceridemia	12
Referencias bibliográficas	13

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).

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.

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

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.

Características de la dislipemia del pacientes 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.

Tabla 2. Perfil lipídico en los pacientes con ERC: adaptado de referencias [2] [3]

	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	↗	↑↑	↔ ↑	↑	↑

Abreviaturas: 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.

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 lipoproteín 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 hepáti-

ca 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 K9, 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) como comentaremos más adelante en este mismo capítulo [19].

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 hipolipemiante con estatinas reduzca la tasa de eventos [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26].

Tabla 3. Ensayos clínicos de pacientes con enfermedad renal crónica [20-26]

	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 [§] .
ALERT	2102 Tx	Fluvastatina 80 mg vs placebo	6,7 años	Reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC ⁺ .

Abreviaturas: MAU: microalbuminuria, ERC: enfermedad renal crónica, D: diálisis, Tx: trasplante, LDL, TG: triglicéridos, DM: diabetes mellitus, ECV: eventos cardiovasculares. *Eventos cardiovasculares mayores en los estudios AURORA y 4D: infarto agudo de miocardio, ictus o mortalidad cardiovascular. §Eventos cardiovasculares mayores en el estudio SHARP: infarto agudo de miocardio, ictus, revascularización coronaria o mortalidad cardiovascular. + Eventos cardiovasculares mayores en el estudio SHARP: infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria o mortalidad cardiovascular

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 [27].

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 hipolipemiante a los portadores de un trasplante renal y se desaconsejaba en los pacientes en programa de diálisis (salvo que ya recibieran una estatina previamente) [28]. 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).

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.

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

**ERC G1 y G2 no hay que hacer ajuste de dosis.*

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 [29] [30].

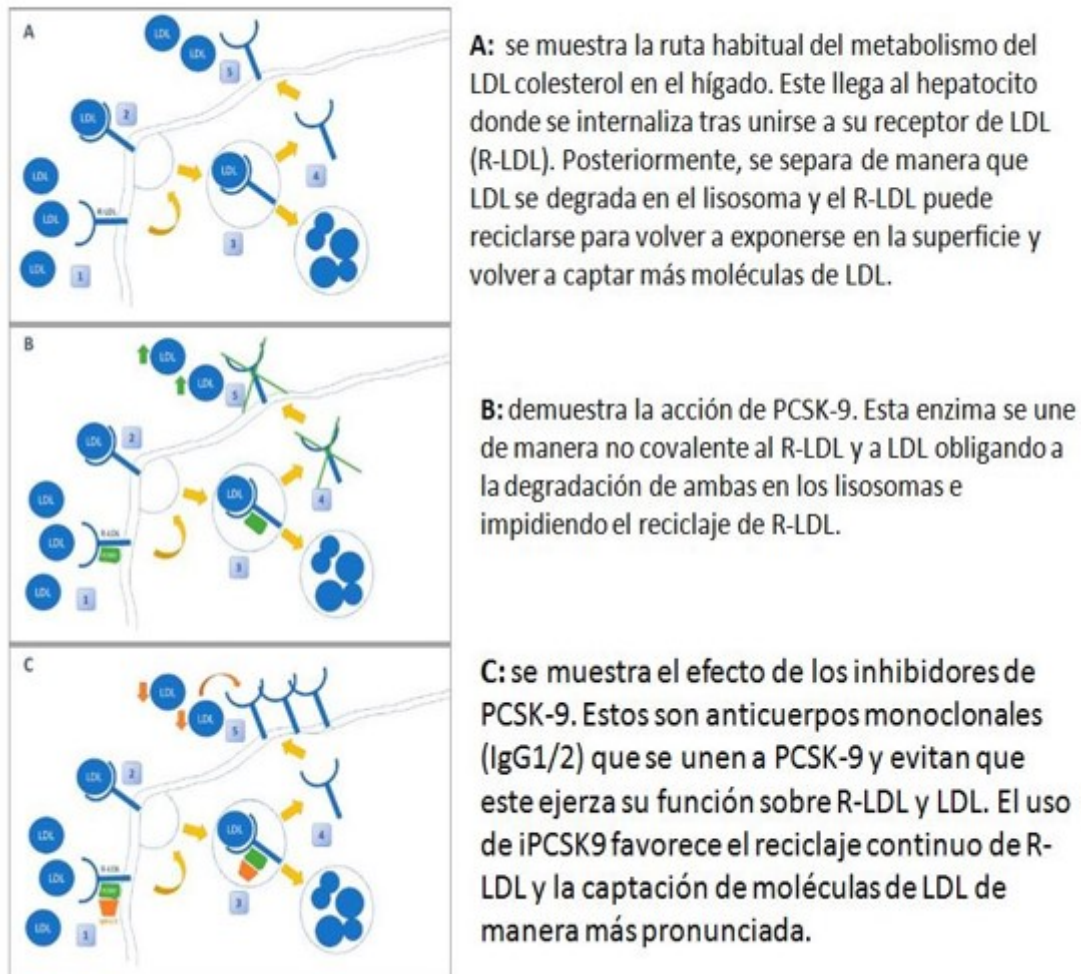
Con una estrategia completamente diferente, las guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Aterosclerosis proponen el "treat to target" ("tratar para alcanzar un objetivo") [31]. En ellas, los pacientes con ERC son considerados como de alto o muy alto riesgo cardiovascular en función del filtrado 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.

iPCSK9 en el tratamiento de la dislipemia

Mecanismo de acción de los iPCSK9

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 (Figura 1).

Figura 1. Mecanismo de acción de los iPCSK9.



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 [32].

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 [33] [34]. 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%) [35].

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 [36] [37]. 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 [38].

Tabla 5. Características de los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES [36] [37].

	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%.

Abreviaturas: ECV: evento cardiovascular, FGe: filtrado glomerular estimado, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza. ⁺ Sólo se especifica que al menos tomen atorvastatina 20 mg al día. ^{*}Dosis máximas de estatinas: atorvastatina 40 a 80 mg al día, rosuvastatina 20 a 40 mg al día. ⁵Evento compuesto: infarto agudo de miocardio, ictus, angina inestable, revascularización coronaria o muerte de causa coronaria.

Asimismo, estos agentes han sido capaces de demostrar su efecto beneficioso sobre la aterosclerosis coronaria induciendo reducción de la placa [39].

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 demos-

trar 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 [40] [41]. 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 rabiomólisis 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 [42].

Tabla 6. Evidencia actual en el tratamiento con iPCSK9 (adaptado de ref [42])

Tabla 3. Evidencia actual en el tratamiento con iPCSK9 (adaptado de [14]).	
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	SIN MONITORIZAR LDL: "fire and forget"
* Riesgo cardiovascular > 10%	
* 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%

Abreviaturas: 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, iCEPT: inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

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) [43] [44].

Tabla 7. Indicaciones de tratamiento con iPCSK9 según el informe de posicionamiento terapéutico [43] [44].

	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 ®)

Abreviaturas: iPCSK9: inhibidores de proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, LDL: lipoproteína de baja densidad.

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 [45]. 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% [46]. 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 [47].

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 [48]. 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 [49]. Hasta la fecha anacetrapib es el único iCEPT que ha demostrado su eficacia a diferencia de otros agentes del grupo como torcetrapib, evacetrapib, dalcetrapib [50]. De hecho, la extensión del estudio REVEAL ha mostrado un modesto beneficio cardiovascular (concretamente en eventos coronarios) mayor en los pacientes con más tiempo de seguimiento [51]. A pesar del éxito relativo de los resultados, parece que los iCEPT han sido, por el momento, abandonados como tratamiento de la dislipemia.

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 [52]. 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, motivo por el que se ha abandonado su comercialización en EEUU y Europa [53].

Volanesorsen es un oligonucleósido antisentido con capacidad para inhibir la producción de ApoCIII, que se administra de forma subcutánea y que ha demostrado una reducción de triglicéridos y de Lp(a) en los ensayos clínicos publicados teniendo como efecto adverso más destacable la trombopenia y reacciones locales tras la infusión [54] [55].

En cualquier caso, volanesorsen tiene actualmente indicación en el síndrome de quilomicronemia familiar [56]

Como se comentaba previamente, pelacarsen (AKCEA-Apo(a) o TQJ230) es una prometedora diana terapéutica que basa su mecanismo de acción en la inhibición de la síntesis de apolipoproteína(a). Hasta la fecha, pelacarsen se ha demostrado efectiva en la reducción de las cifras de Lp(a) de hasta un 80%, aunque está pendiente de demostrar su efecto sobre los eventos cardiovasculares mayores [57] [58]. Los ARN pequeños de interferencia (del inglés, small interfering RNA [siRNA]) han abierto nuevas oportunidades para la reducción de Lp(a). SLN360 o Olpasiran sólo disponen hasta la fecha de ensayos clínicos en fase 1 en los que se ha demostrado su capacidad para reducir Lp(a) hasta un 98% [59].

Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es una molécula que se absorbe en el intestino, actuando a nivel hepático sobre la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. El estudio CLEAR Harmony Trial incluyó a más de 2200 pacientes con hipercolesterolemia familiar y/o enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con LDL > 70 mg/dl a pesar de recibir tratamiento con estatinas a dosis plenas toleradas [60]. Tras 52 semanas de seguimiento, pero también en la extensión posterior del estudio, se demostró una modesta mejoría en las cifras de LDL con un aceptable perfil de seguridad [61]. Además, al presentar un mecanismo de acción diferenciado de las estatinas (en este caso a través de la ATP-citrato sintasa), entre sus efectos adversos no hay un aumento en la incidencia de mialgias, pero sí la hiperuricemia. Por todo ello, el ácido bempedoico ha sido aprobado como tratamiento de la dislipemia en pacientes que no alcanzan el objetivo y en combinación con estatinas y/o ezetimibe. Está en marcha el estudio CLEAR outcomes en el que se discernirá el efecto de ácido bempedoico en la reducción de eventos cardiovasculares [62].

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 [63]. 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 [64]. 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 [65].

- **Inclisirán:** 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 [66]. Hasta la fecha, inclisirán ha demostrado importantes reducciones de LDL en pacientes que recibían estatinas a dosis plenas toleradas y con alto riesgo cardiovascular [67] [68].

A la espera de los resultados del ORION-4, en el que se evalúa el efecto de inclisirán en la reducción de eventos cardiovasculares, las agencias reguladoras (FDA y la EMA) ya han aprobado su uso como agente hipolipemiante (clinicaltrials.gov NCT03705234). Además, un análisis preliminar de los estudios ORION-9, -10 y -11 recientemente publicado, ya ha sugerido un efecto beneficioso sobre eventos cardiovasculares [69].

- **Evinacumab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) cuya función es inhibir la lipoproteína lipasa y, por tanto, interferir en el metabolismo de los triglicéridos [70]. Los estudios en fase I han demostrado su efecto en la reducción de triglicéridos principalmente, aunque este efecto se acompaña de una modesta disminución de LDL [71]. Los estudios fase II llevados a cabo en población con hipercolesterolemia familiar, han evidenciado similares resultados, pero con reducciones de hasta el 50% en los niveles de LDL, con un perfil de seguridad más que aceptable [72]. Una segunda generación de fármacos con diana en ANGPTL3 cuya inhibición se realizaba a través de oligonucleótidos antisentido (Vupanorsen) ha sido suspendido por efectos adversos (33883446). En cualquier caso, los inhibidores ANGPTL3 parecen una buena estrategia en la reducción del riesgo residual, siempre que sean capaces de demostrar su seguridad.

Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia constituye una situación de importante controversia. Como referíamos previamente, las cifras elevadas de triglicéridos se asocian a mayores tasas de eventos cardiovasculares. Sin embargo, su reducción con las terapias habituales (fibratos) no han demostrado un claro efecto protector [73]. Las terapias enfocadas a disminuir los triglicéridos y, consecuentemente el riesgo cardiovascular, han presentado resultados dispares y se han focalizado principalmente en diabéticos.

- **Fenofibrato:** fármaco con excreción renal cuya asociación con estatinas puede aumentar las reacciones adversas. Ha demostrado su efectividad en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con HDL bajo e hipertrigliceridemia [74] pero no en otras poblaciones (ni en prevención primaria ni secundaria) [75]. Está en marcha el estudio STAFENO en el que se evalúa la efectividad cardiovascular, en términos de reducción de placa coronaria, de la combinación de estatinas y fenofibratos [77].

-Pemafibrato: fármaco modulador selectivo PPAR α (SPPARM- α) con excreción hepática y una interacción con estatinas más atenuada con efectividad en la reducción de triglicéridos y elevación de HDL. A pesar del efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, el recientemente publicado estudio PROMINENT ha demostrado la no superioridad de pemafibrato frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares con un aumento en las reacciones adversas (renales y tromboembólicas), lo que supone un claro revés para esta molécula [78].

-Icosapento de etilo (EPA): fármaco basado en ácidos grasos de cadena larga. EPA ha demostrado su efectividad en el estudio REDUCE-IT al ser capaz de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo (diabéticos o con antecedente de evento), en tratamiento con estatinas y con LDL entre 41-100 mg/dl y triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl [79]. El subanálisis REDUCE-IT RENAL demostró la efectividad de EPA con independencia del FGe (que incluyó a pacientes hasta 15 ml/min/1,73 m²), abriendo una nueva vía de tratamiento en los pacientes con enfermedad renal crónica [80]. Todos estos resultados positivos han permitido su aprobación por parte de la EMA y la de FDA.

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.
2. Kassimatis TI, Goldsmith DJ: Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Pharmacol Res* 2014; 88: 62-73.
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.
4. Hager MR, Narla AD, Tannock LR: Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 29-40.
5. Dincer N, Dagel 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.
6. Vaziri ND, Norris K: Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2011; 31: 189-196.
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.
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.

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].
10. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE: Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 57-70.
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.
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.
13. Allison SJ. Podocyte biology: Free fatty acid-induced macropinocytosis in podocytes. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 386.
14. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G: Underlying Mechanisms of Renal Lipotoxicity in Obesity. *Nephron* 2019; 143: 28-32
15. Konishi H, Miyauchi K, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, Dohi T, Kasai T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K, Daiba 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.
16. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, Koenig P, Ikewaki K, Dieplinger H: In vivoturnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 1036-1043.
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.
18. Rawther T, Tabet F: Biology, pathophysiology and current therapies that affect lipoprotein (a) levels. *J Mol Cell Cardiol* 2019; 131: 1-11.
19. 36066785 (<https://clinicaltrials.gov/; NCT04023552>). Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? *Curr Atheroscler Rep.* 2022 Nov;24(11):831-838. doi: 10.1007/s11883-022-01060-4. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36066785; PMCID: PMC9534805.
20. 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.
21. 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.

22. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, Cairns HS, Collins R, Foley RN, Frighi V, Kourellias 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.
23. 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.
24. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Grönhaugen-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
25. 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.
26. 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, Tassar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhaugen-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.
27. 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
28. 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.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroix 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.
39. 35431172. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, Hucko T, Aradi D, Herrman JR, Hermanides RS, Wang B, Wang H, Butters J, Di Giovanni G, Jones S, Pompili G, Psaltis PJ. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Jul;15(7):1308–1321. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35431172.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Zheng-Lin B and Ortiz A: Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Systematic Review of PCSK9 Targeting. *Drugs* 2018; 78: 215-229.
44. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>
45. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
46. 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.
47. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1039-1046.
48. 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
49. Tall AR: Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993; 34: 1255-1274.
50. 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.
51. 34910136.HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Writing Committee, Sammons E, Hopewell JC, Chen F, Stevens W, Wallendszus K, Valdes-Marquez E, Dayanandan R, Knott C, Murphy K, Wincott E, Baxter A, Goodenough R, Lay M, Hill M, Macdonnell S, Fabbri G, Lucci D, Fajardo-Moser M, Brenner S, Hao D, Zhang H, Liu J, Wuhan B, Mosegaard S, Herrington W, Wanner C, Angermann C, Ertl G, Maggioni A, Barter P, Mihaylova B, Mitchel Y, Blaustein R, Goto S, Tobert J, DeLucca P, Chen Y, Chen Z, Gray A, Haynes R, Armitage J, Baigent C, Wiviott S, Cannon C, Braunwald E, Collins R, Bowman L, Landray M; REVEAL Collaborative Group. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J*. 2022 Apr 6;43(14):1416-1424. doi: 10.1093/eurheartj/ehab863. PMID: 34910136; PMCID: PMC8986460.

52. Grabie M, Tai CH, Frishman WH: Is Anacetrapib Better Than Its CETP Inhibitor Counterparts? *Cardiol Rev* 2019; 27: 242-248.
53. 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.
54. 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.
55. 35851450 Calcaterra I, Lupoli R, Di Minno A, Di Minno MND. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest*. 2022 Nov;52(11):e13841. doi: 10.1111/eci.13841. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35851450.
56. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_28-2022-Waylivra.pdf
57. Paik J, Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79: 1349-1354.
58. 33123354 Fernandez-Prado R, Perez-Gomez MV, Ortiz A. Pelacarsen for lowering lipoprotein(a): implications for patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2020 Feb 11;13(5):753-757. doi: 10.1093/ckj/sfaa001. PMID: 33123354; PMCID: PMC7577764.
59. 36345866. Wei T, Cho L. Recent lipoprotein(a) trials. *Curr Opin Lipidol*. 2022 Dec 1;33(6):301-308. doi: 10.1097/MOL.0000000000000856. PMID: 36345866.
60. 30865796 Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917. PMID: 30865796.
61. 35483979 Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, Robinson P, Lei L, Ray KK. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol*. 2022 Jul 1;174:1-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35483979.
62. (36219195) Seijas-Amigo J, Cordero A, Fernández Del Olmo R, Cortez Quiroga GA, Fácila L, Salgado-Barreira Á, Reyes-Santías F, Romero-Menor C, Murillo JR, Rodríguez-Mañero M, Bello Mora MC, Valle A, Sandin M, Pamias RF, Bañeras J, García PB, Clemente Lorenzo MM, Sánchez-Alvarez S, López-Rodríguez L, González-Juanatey JR. Patients with high cardiovascular risk as candidates to bempedoic acid after treatment with statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors. An estimation and cost-effectiveness analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022 Oct 11. doi: 10.1097/FJC.0000000000001365. Epub ahead of print. PMID: 36219195.
63. Langsted A, Nordestgaard BG: Antisense Oligonucleotides Targeting Lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21: 30.
64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. (33663735) Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, Leiter LA, Landmesser U, Schwartz GG, Friedman A, Wijngaard PLJ, Garcia Conde L, Kastelein JJP; ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1182-1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058. PMID: 33663735.
68. 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.
69. (36331326) Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, Landmesser U, Schwartz GG, Lawrence D, Friedman A, Garcia Conde L, Wright RS; ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2022 Nov 4;ehac594. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594. Epub ahead of print. PMID: 36331326.
70. German CA, Shapiro MD: Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs* 2019 [in press].
71. Liu J, Afroza H, Rader DJ, Jin W: Angiopoietin-like protein 3 inhibits lipoprotein lipase activity through enhancing its cleavage by proprotein convertases. *J Biol Chem* 2010; 285: 27561-27570.
72. (33883446) Mohamed F, Botha TC, Raal FJ. Inhibition of angiopoietin-like 3 for the management of severe hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2021 Aug 1;32(4):213-218. doi: 10.1097/MOL.0000000000000755. PMID: 33883446.
73. (20228404) ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282. Epub 2010 Mar 14. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1748. PMID: 20228404; PMCID: PMC2879499.
74. (35320363) Ferreira JP, Vasques-Nóvoa F, Ferrão D, Saraiva F, Falcão-Pires I, Neves JS, Sharma A, Rossignol P, Zannad F, Leite-Moreira A. Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD. *Diabetes Care*. 2022 Jul 7;45(7):1584-1591. doi: 10.2337/dc21-1977. PMID: 35320363; PMCID: PMC9274224.

75. (26497361)Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 25;2015(10):CD009580. doi: 10.1002/14651858.CD009580.pub2. PMID: 26497361; PMCID: PMC6494578.
76. (27849333) Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 16;11(11):CD009753. doi: 10.1002/14651858.CD009753.pub2. PMID: 27849333; PMCID: PMC6464497.
77. (32321551)Kwon TG, Jang AY, Kim SW, Hong YJ, Bae JH, Lee SY, Kim SH, Han SH. Design and rationale of a randomized control trial testing the effectiveness of combined therapy with Statin plus FENOibrate and statin alone in non-diabetic, combined dyslipidemia patients with non-intervened intermediate coronary artery disease – STAFENO study. *Trials.* 2020 Apr 22;21(1):353. doi: 10.1186/s13063-020-04291-5. PMID: 32321551; PMCID: PMC7178941.
78. (36342113)Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarencu P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022 Nov 24;387(21):1923-1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36342113.
79. (30415628)Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415628.
80. (34706555) Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Juliano RA, Jiao L, Doyle RT Jr, Granowitz C, Budoff M, Preston Mason R, Tardif JC, Boden WE, Ballantyne CM. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021 Nov 30;144(22):1750-1759. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34706555; PMCID: PMC8614567.