

Dislipemia en la enfermedad renal crónica: consideraciones clínicas y novedades terapéuticas

Adriana Puente García¹, Esther Rubio González², Diana Rodríguez Espinosa³, Aleix Cases Amenós³

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda. Madrid

³Servicio de Nefrología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2024;16(2):1-15

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Las alteraciones lipídicas en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC) aumentan de forma considerable el riesgo de patología cardiovascular e incrementan su morbimortalidad. Es importante conocer las alteraciones cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas en la ERC, además de tener en cuenta qué parámetros se deben medir y los objetivos terapéuticos para hacer un abordaje adecuado. El manejo terapéutico no solo con la terapia estándar, sino también con las estrategias actuales de tratamiento permite lograr en muchos casos el objetivo marcado por las guías de riesgo cardiovascular. La revolución de los tratamientos hipolipemiantes y las nuevas líneas de investigación ofrecen una visión de futuro con múltiples dianas terapéuticas y abren un campo que hasta hace poco había estado muy limitado, especialmente en la ERC. Esta revisión tiene como finalidad ofrecer una actualización para ampliar el conocimiento y mejorar el enfoque holístico de la dislipemia en el paciente renal.

Palabras clave: Dislipemia. Enfermedad renal crónica. Riesgo cardiovascular. Tratamiento hipolipemiante.

INTRODUCCIÓN

En la enfermedad renal crónica (ERC), tanto un filtrado glomerular (FG) disminuido como un cociente albúmina/creatinina en orina aumentado se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular (ateroesclerótico o no) y de mayor progresión de la ERC. Además, la presencia de ambas tiene un efecto multiplicativo, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos¹.

En la diabetes *mellitus* (DM), con otros FRCV y renal, hasta un 40% de los pacientes diabéticos desarrollan ERC durante el seguimiento, lo que incrementa su ya elevado riesgo de morbimortalidad cardiovascular^{2,3}.

Por todo ello, las guías de prevención cardiovascular consideran al paciente con ERC como de riesgo alto o muy alto, y al paciente diabético con ERC, de riesgo muy alto. Esta estratificación del paciente renal traslada hacia un control más intensivo de los FRCV modificables (hipertensión, diabetes, dislipemia, etc.)⁴. Respecto al control lipídico, las guías de cardiología aconsejan unos niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) < 70 mg/dl en pacientes de riesgo alto o < 55 mg/dl en pacientes de riesgo muy alto, con una reducción del 50% respecto al basal⁵. Las guías *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO) sobre manejo de la dislipemia en la ERC del año 2013 adoptaron una posición de «dispara y olvida», y, aunque las nuevas guías KDIGO de evaluación y manejo de la ERC lo siguen recomendando, en opinión de los autores requiere actualización con las nuevas evidencias en pacientes renales^{6,7}.

Esta revisión describe las características de la dislipemia en la ERC, la valoración del riesgo vascular, los tratamientos actuales, las novedades terapéuticas y las moléculas de futuro focalizadas en el paciente renal.

DISLIPEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La dislipemia es frecuente en pacientes con ERC debido a una disregulación de las vías metabólicas y enzimas clave, alteracio-

Correspondencia: Adriana Puente García

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Camino del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada. Madrid.

adriana.puente@salud.madrid.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

nes en las lipoproteínas o modificaciones postraslacionales de estas, lo que conlleva alteraciones cuantitativas y cualitativas del perfil lipídico, con una disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), aumento de los triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos, así como de la lipoproteína (a) [Lp(a)]⁸ (fig. 1).

Respecto a las alteraciones cualitativas, las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son pequeñas, con niveles anormalmente elevados de triglicéridos residuales que las vuelven más densas y aterogénicas, más susceptibles de oxidación y más difíciles de eliminar por el receptor de LDL (LDL-R) y sí por los receptores *scavenger* de los macrófagos, que generan células espumosas liberadoras de citocinas proinflamatorias, que aceleran el desarrollo de aterosclerosis⁹. Además, existen modificaciones postraslacionales de la partícula de LDL-C (glicación, carbamilación y oxidación), que la hacen más aterogénica; así, en la ERC y en diálisis existe un aumento de la subfracción L5 electronegativa de LDL-C, con propiedades proinflamatorias, y asociada al estrés oxidativo^{10,11}.

El HDL-C no solamente está disminuido, sino que cambios en su composición reducen su papel cardioprotector, e incluso puede ser dañino. Al progresar la ERC, disminuyen los niveles de apolipoproteína A-I (ApoA-I), lecitín-colesteriléster transferasa (LCAT) y la enzima antioxidante paroxonasa 1, mientras se

observan aumentos de acetil-CoA acetiltransferasa 1, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, *cholesterol ester transfer protein*), cuya función es el intercambio de ésteres de colesterol desde HDL-C hacia LDL-C; la oxidación de las HDL o su carbonilación genera una disminución del transporte inverso del colesterol, disfunción endotelial con disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, aumento del estrés oxidativo o alteración de sus propiedades antiagregantes plaquetarias¹².

Los triglicéridos forman parte principalmente de los quilomicrones y de las fracciones de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoproteins*); aumentan en la ERC en paralelo al deterioro de la función renal, así como los niveles de VLDL, remanentes de quilomicrones y ApoC3 (esta última inhibe la lipoproteinlipasa y se cree que inhibe la captación hepática de partículas ricas en triglicéridos). El aumento sérico de triglicéridos es debido a disminución de esta enzima, con disminución del aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRT). Las LPRT y sus remanentes pueden penetrar en el subendotelio, acumularse y promover aterogénesis. Estudios epidemiológicos y genéticos han establecido que estas partículas son aterogénicas (incluso más que el LDL-C) y contribuyen a la enfermedad cardiovascular, también en la ERC^{13,14}.

La Lp(a) está constituida por una molécula de LDL-C unida a una apolipoproteína (a) mediante un puente disulfuro. En la pobla-

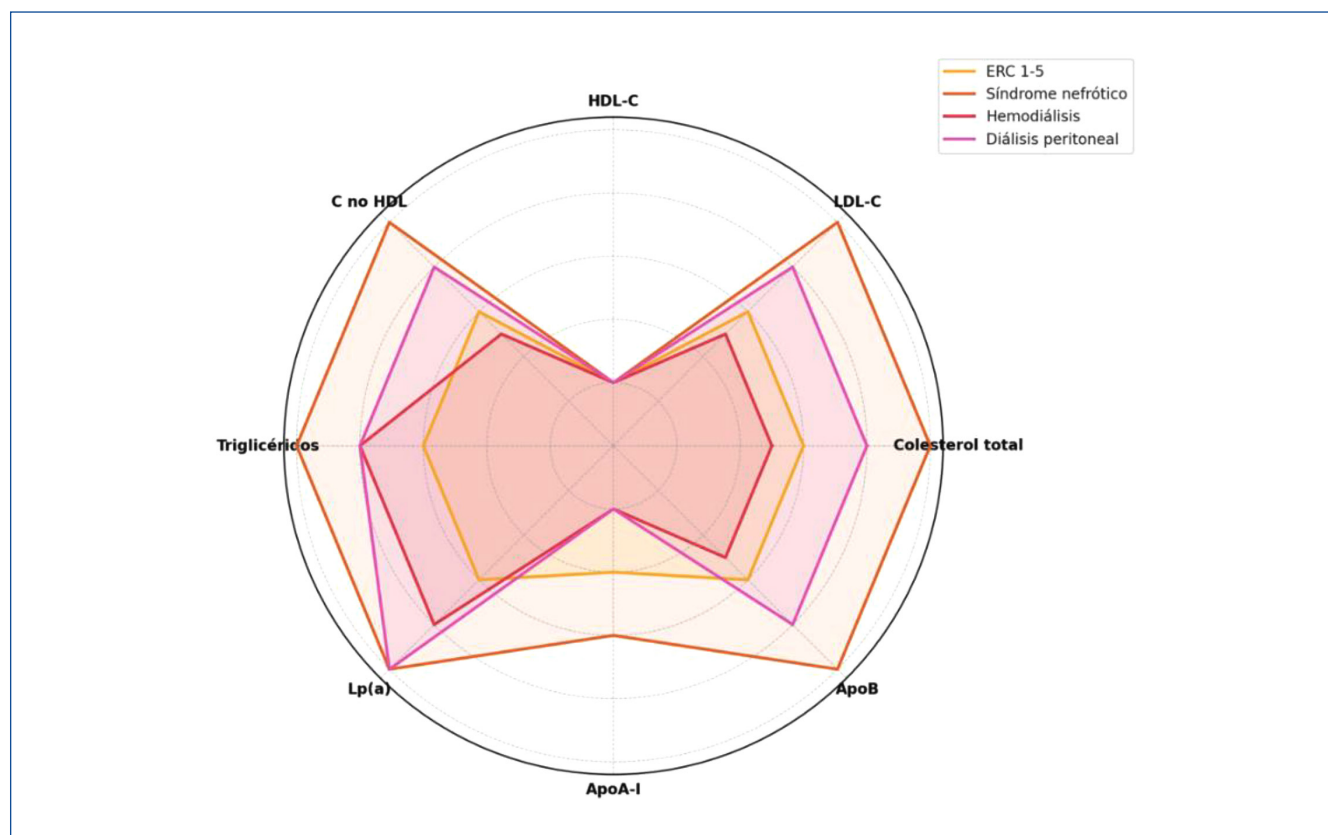


Figura 1. Cambios en el perfil lipídico según la afectación renal. Apo: apolipoproteína; ERC: enfermedad renal crónica; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a). Modificado de Pascual V *et al.* [16].

ción general, sus niveles están determinados genéticamente y valores elevados representan un FRCV independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), a través de una mayor aterogénesis, efecto proinflamatorio y protrombótico; de hecho, es más aterogénica que la LDL-C y es un FRCV también en la ERC¹⁵.

PERFIL LIPÍDICO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Se debe determinar periódicamente al menos colesterol total (CT), LDL-C, HDL-C, triglicéridos y colesterol no HDL (C no HDL). Este último es de especial utilidad en pacientes con hipertrigliceridemia, en los cuales no está disponible la determinación de otras moléculas para medir el riesgo residual⁶.

La apolipoproteína B (ApoB) está presente en las principales lipoproteínas aterogénicas, permite su medición, dado que cada una contiene una única molécula de ApoB. Este parámetro que debe considerarse no está afectado por el ayuno o la presencia de hipertrigliceridemia. Otro parámetro es la Lp(a) y en población de riesgo se recomienda su determinación al menos una vez en la vida; en los pacientes con ERC y con síndrome nefrótico, presenta amplia variabilidad¹⁷.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO LIPÍDICO EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El objetivo de LDL-C se basa en la valoración del RCV mediante el uso de escalas, técnicas de imagen como la ecografía Doppler vascular (valoración de placas ateroscleróticas) o tomografía computarizada (medición de la puntuación de calcio coronario), así como el componente hereditario. Para pacientes con ERC, los objetivos de control marcados varían según el FG estimado (FGe), la albuminuria y la diabetes^{4,5} (tabla 1).

TERAPIA ESTÁNDAR

Hasta ahora, el tratamiento de la dislipemia en la ERC ha consistido en estatinas de alta potencia asociadas a ezetimiba o no. Estudios de eficacia y metanálisis han demostrado una reducción del riesgo de eventos CV que parece que depende del grado de disfunción renal, y no es significativo en pacientes en diálisis¹⁹. En la tabla 2 se describen las dosis de estatinas para pacientes con ERC.

La ezetimiba actúa sobre la proteína intestinal tipo Niemann-Pick C1 (NPC1L1), inhibe la absorción de colesterol biliar y dietético, y consigue una reducción del 15-20% de los niveles de LDL-C. El estudio IMPROVE-IT evaluó el efecto de simvastatina/ezetimiba frente a simvastatina en pacientes con ECV y demostró un mayor beneficio CV en pacientes con menores niveles de función renal. El Estudio SHARP mostró que la terapia combinada con simvastatina reducía el riesgo de eventos CV ateroscleróticos comparado con placebo en personas con ERC en estadios G3a-G5²⁰. No precisa ajuste de dosis en ERC.

Los fibratos son activadores del receptor activado por proliferadores peroxisómicos de tipo alfa (PPAR α). Están indicados para el tratamiento de la dislipemia aterogénica por su capacidad de reducir los triglicéridos, LPRT e incrementar el HDL-C. Según un metanálisis de la Cochrane, el tratamiento con fibratos reducía el riesgo del combinado de muerte por ECV, infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal (MACE3) respecto a placebo en la era previa a las estatinas, pero asociado a estatinas no mostraron beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares²¹. En pacientes con ERC también reducen los niveles de triglicéridos y aumentan el HDL-C y en un metanálisis parecía que reducían el riesgo de eventos CV, aunque muchos estudios eran sin estatinas²². Estudios en pacientes

Tabla 1. Riesgo vascular según el estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) y albuminuria

Estratificación del riesgo vascular	Afectación renal y comorbilidad	Objetivo lipídico
Riesgo muy alto	ERC G4, A1-A3 ERC G3b, A2-A3 DM2 + ERC G3b, A1-A3 DM2 + ERC G3a, A2-A3 DM2 + ERC G1-G2, A3 DM2 + ERC G1-G2, A2 + enfermedad microvascular	– LDL-C < 55 mg/dl – Reducción del 50% del valor basal – Colesterol no HDL < 85 mg/dl – ApoB < 65 mg/dl
Riesgo alto	ERC G3b, A1-A3 ERC G3a, A2-A3 ERC G1-G2, A3 DM2 + ERC G1-G2, A2 DM2 + ERC 3a, A1	– LDL-C < 70 mg/dl – Reducción del 50% del valor basal – Colesterol no HDL < 100 mg/dl – ApoB < 80 mg/dl

A: grado de albuminuria; ApoB: apolipoproteína B; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; G: estadio de enfermedad renal crónica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Modificado de Marx N *et al.* [18].

Tabla 2. Tipos de estatinas y ajuste de dosis según filtrado glomerular

Estatina	Dosis habitual (mg/día)	FGe ≥ 60 ml/min	FGe 30-59 ml/min	FGe < 30 ml/min
Atorvastatina	10-80	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste
Rosuvastatina	5-40 w	No requiere ajuste	Iniciar con 5 mg, máximo 20 mg/día	Iniciar con 5 mg, máximo 10 mg/día
Simvastatina	10-40	No requiere ajuste	Precaución con dosis > 20 mg/día	Evitar dosis > 20 mg/día
Pravastatina	10-40	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste
Fluvastatina	20-80	No requiere ajuste	No requiere ajuste	20-40 mg
Pitavastatina	1-4	No requiere ajuste	No requiere ajuste	1-2 mg/día
Lovastatina	20-80	No requiere ajuste	Precaución con dosis > 20 mg/día	20 mg/día

FGe: filtrado glomerular estimado.

Atorvastatina no requiere ajuste en pacientes en diálisis o trasplante renal. **Rosuvastatina** requiere ajustes y debe ser usada con precaución en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Está contraindicada según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en enfermedad renal crónica (ERC) 4-5. Debe evitarse el uso de **simvastatina** a dosis altas en ERC avanzada. **Pravastatina** es preferida en pacientes trasplantados debido a su menor potencial de interacciones con medicamentos inmunosupresores. **Pitavastatina** y **fluvastatina** también son seguras en pacientes en diálisis o trasplante. Con fluvastatina hay una experiencia limitada con dosis > 40 mg en ERC 4-5. **Lovastatina** no se recomienda en pacientes en diálisis y debe usarse con precaución en pacientes trasplantados por sus interacciones con inmunosupresores.

tratados con estatinas y ERC han arrojado resultados neutros en protección CV. Combinados con estatinas se potencian los efectos adversos renales, hepáticos y musculoesqueléticos, lo cual ha llevado a una menor prescripción. A nivel renal, aumentan los niveles de creatinina y cistatina C y, aunque el mecanismo no está claro, parece relacionado con la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras, efecto generalmente reversible. El fenofibrato, desaconsejado en pacientes con ERC en la guía KDIGO salvo que los niveles de triglicéridos sean > 1.000 mg/dl y las guías de dislipemia europeas limitan su uso para pacientes con FGe > 50 ml/min/1,73 m² e indican la reducción de dosis en estadio 3, pero contraindicada en estadios ≥ 4 . El gemfibrozilo con menor eliminación renal puede darse en hipertrigliceridemia grave con FGe > 15 ml/min/1,73 m², pero está desaconsejado su uso asociado a estatinas por riesgo de miopatía²². El pemafibrato, con alta afinidad para el receptor PPAR α y excreción biliar, parecía una alternativa prometedora en la ERC, pero los resultados del estudio PROMINENT no demostraron una reducción de eventos CV mayores, a pesar de una marcada reducción de los triglicéridos, VLDL o ApoC3 en pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica, la mayoría tratados con estatinas y con una mayor tasa de efectos adversos renales^{23,24}.

ESTRATEGIAS ACTUALES DISPONIBLES MÁS ALLÁ DE LA TERAPIA ESTÁNDAR

El objetivo ambicioso para el paciente renal es difícil de lograr con el tratamiento estándar. Actualmente, disponemos de estrategias terapéuticas dirigidas a distintas dianas, cuyo uso combinado consigue el objetivo de control lipídico (fig. 2).

Ácido bempedoico (AB)

Inhibe la adenosín-trifosfato (ATP)-citrato liasa, enzima situada por encima de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa, en la síntesis de colesterol *de novo*²⁵. Es un profármaco activado por la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga para convertirse en el metabolito activo, presente en el hígado, y minimizar la exposición del fármaco activo en el músculo.

Los ensayos clínicos en fase 3 del programa CLEAR han demostrado que en monoterapia o asociado a terapia de base mejoró el perfil lipídico en pacientes con enfermedad vascular asintomática, hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFH) y prevención primaria. Un metanálisis de 3.788 pacientes demostró reducción significativa del nivel de colesterol total (-14,94%), C no HDL (-18,17%), LDL-C (-22,94%), ApoB (-15,18%) o HDL-C (-5,83%), sin cambios en los niveles de triglicéridos, VLDL, apolipoproteína A1 (ApoA1) o Lp(a)²⁶. Su uso se asoció con un menor riesgo de desarrollar/agravar diabetes, probablemente relacionado con la estimulación de AMPK por el AB, que reduce la gluconeogénesis. La activación de AMPK también inhibe la síntesis de ácidos grasos.

La combinación de AB/ezetimiba en dosis fijas redujo significativamente el LDL-C en un 38% frente al placebo con un perfil de seguridad favorable²⁷. En otro pequeño estudio, la triple terapia (AB, ezetimiba y atorvastatina) redujo los niveles de LDL-C hasta en un 60,5% respecto al placebo con buena tolerabilidad. El AB ha demostrado además y de forma coherente reducir los niveles de PCR ultrasensible y la inflamación, factor de riesgo residual de ECV.

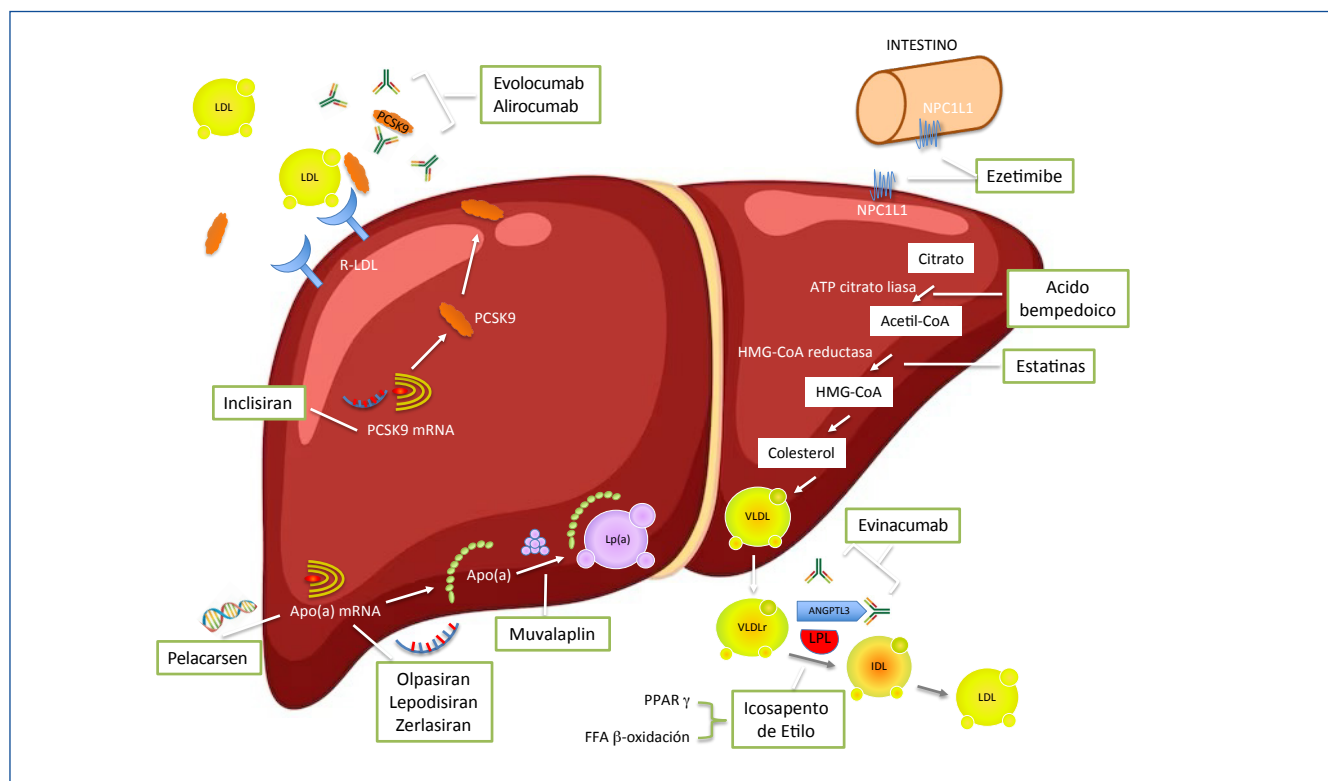


Figura 2. Dianas del tratamiento hipolipemiante actuales y de futuro.

El estudio CLEAR OUTCOMES, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó si el tratamiento con AB (180 mg/día) reducía la morbilidad CV en pacientes con intolerancia a las estatinas y alto riesgo o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ECVA) ($n = 13.970$; 6.992 recibieron AB y 6.978, placebo). La reducción de LDL-C tras 6 meses de tratamiento fue mayor con AB (29,2 mg/dl) frente a placebo. Se produjo una reducción significativa del evento compuesto primario (muerte de causa cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria) (cociente de riesgos = 0,87; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-0,96; $p = 0,004$). Asimismo, redujo la incidencia de MACE (-15%); de IM mortal y no mortal (-23%), y revascularización coronaria (-19%). El AB no mostró beneficio sobre el riesgo de ACV mortal o no mortal, la muerte CV y la mortalidad total. La presencia de enfermedad glomerular o FGe < 30 ml/min/1,73 m² fueron criterio de exclusión, aunque el beneficio CV del tratamiento fue similar en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m² frente a FGe superiores. En un análisis de subgrupos preespecificado se mostró una reducción más marcada del riesgo CV en pacientes en prevención primaria comparado con prevención secundaria²⁸.

Respecto a la seguridad, el AB no aumenta el riesgo de miopatía, pero su uso se asoció con mayor tasa de abandono por efectos adversos y puede causar aumentos leves del nitrógeno ureico, creatinina, enzimas hepáticas, CPK y ácido úrico, que revierten tras la interrupción del tratamiento^{26,29}. La incidencia de gota (especialmente en pacientes con antecedentes de gota)

y colestiasis fueron mayores con AB que con placebo. Los aumentos de los niveles de creatinina y ácido úrico probablemente sean el resultado de su efecto sobre el transportador de aniones orgánicos tipo 2. También se han descrito reducciones reversibles leves y raras en los niveles de hemoglobina.

La Agencia Europea del Medicamento ha autorizado el AB y su combinación con ezetimiba a dosis fijas para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la dislipemia mixta, en pacientes con ERC con FGe > 30 ml/min/1,73 m².

Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9)

Los anticuerpos frente a PCSK9 han revolucionado el tratamiento de la dislipemia en los pacientes con alto RCV. La enzima PCSK9 se une de manera no covalente al receptor de LDL (R-LDL) y promueve su degradación en los lisosomas impidiendo su reciclaje y consecuente reutilización. Los anticuerpos frente a PCSK9, al ligarse a esta enzima, evitan la degradación del R-LDL y favorecen su expresión en la superficie del hepatocito para permitir un aclaramiento más eficiente del LDL-C³⁰.

Actualmente están disponibles evolocumab y alirocumab, que demostraron en los estudios DESCARTES y ODYSSEY LONG TERM su capacidad para disminuir en más del 50% los niveles basales de LDL-C, mejorando también el C no HDL, ApoB, tri-

glicéridos y Lp(a), e incluso un modesto incremento del HDL-C (5-10%) y ApoA1^{31,32}.

Los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES incluyeron a pacientes con alto RCV que no alcanzaban el objetivo de LDL-C con tratamiento hipolipemiente optimizado, para recibir evolocumab o alirocumab, o placebo. En ambos se demostró que los iPCSK9 reducían la tasa de eventos cardiovasculares mayores en aproximadamente un 15% al final del seguimiento. Respecto a la ERC, en el estudio FOURIER se incluyeron pacientes con un FGe hasta de 20 ml/min/1,73 m², mientras que el ODYSSEY-OUTCOMES incluyó hasta 30 ml/min/1,73 m²^{33,34}. Los subanálisis centrados en la mejoría del perfil lipídico y en la reducción de eventos cardiovasculares mayores demostraron efectos similares en pacientes con y sin insuficiencia renal, e incluso resultaron mayores en términos absolutos que aquellos con insuficiencia renal^{35,36}. Además, el FOURIER-OLE mostró que la reducción del LDL-C a largo plazo con evolocumab es segura, bien tolerada y efectiva, con una mayor reducción de eventos cardiovasculares comparado con un tratamiento más breve³⁷.

Son fármacos bien tolerados, no aumentan el riesgo de desarrollo/agravamiento de diabetes, trastornos neurocognitivos o problemas musculares. A nivel renal, el subanálisis del estudio FOURIER no encontró diferencias significativas en la función renal entre ambos grupos y simplemente se publicó un leve aumento de rabdomiólisis como efecto adverso en el grupo tratado³⁴.

En los análisis *a posteriori* de estos ensayos clínicos, se observó una reducción moderada (~25%) del nivel de Lp(a), lo cual se asoció de forma independiente con una reducción de los eventos cardiovasculares³⁸. Los iPCSK9 son eficaces en monoterapia y combinados con estatinas de potencia de moderada a alta.

En el síndrome nefrótico (SN) existe un aumento de las concentraciones plasmáticas PCSK9 y podría contribuir a la hiperlipidemia observada en estos pacientes. La expresión renal de PCSK9 está aumentada en el túbulo colector cortical de pacientes y animales nefróticos, lo que sugiere que el riñón podría ser una fuente importante de PCSK9 plasmática en el SN. De hecho, en un estudio realizado con 12 pacientes con SN primario refractario a tratamiento inmunosupresor, los iPCSK9 pueden ser una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la hipercolesterolemia asociada a esta patología^{39,40}.

Inclisiran

Es un ARN pequeño de interferencia bicatenario (ARNpi) químicamente modificado, conjugado con N-acetilgalactosamina triantenaria, que degrada el ARNm que codifica PCSK9 e inhibe la producción hepática de esta enzima.

Diferentes ensayos clínicos del programa ORION evaluaron la eficacia de inclisiran en pacientes con alto riesgo de ECV, ECVA establecida e HFH. El ORION-10 y el ORION-11 de fase 3, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con ECVA o equivalente de riesgo de ECVA mostraron una reducción del LDL-C del 53,8 y del 49,2%, respectivamente, respecto al placebo.

Asimismo, la proporción de pacientes que conseguían una reducción del 50% del LDL-C fue mayor en el grupo de inclisiran. Además, se observó una reducción de los niveles de colesterol no HDL, ApoB, triglicéridos y Lp(a), y un aumento de los niveles de HDL-C en el día 510. En un criterio de valoración cardiovascular exploratorio preespecificado, que incluyó muerte cardíaca, cualquier signo o síntoma de paro cardíaco, IM no mortal o ACV se observó que 58 pacientes (7,4%) del grupo de inclisiran y 79 (10,2%) del grupo de placebo experimentaron uno o más de estos eventos en el ORION-10, y con resultados similares con 63 pacientes (7,8%) en el grupo de inclisiran y 83 (10,3%) en el grupo de placebo en el ORION-11⁴¹.

El ensayo ORION-9 evaluó inclisiran en la hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota y mostró un cambio porcentual en el LDL-C del -47,9% hasta el día 510 frente a placebo. Adicionalmente, se asoció con una reducción significativa del CT, C no HDL, ApoB, Lp(a) y triglicéridos, así como aumento del HDL-C frente a placebo. Es importante resaltar que se encontraron marcadas reducciones en el LDL-C en todos los genotipos de HF⁴².

Inclisiran se elimina en parte a nivel renal. A pesar de la mayor exposición al fármaco en la ERC, un análisis que incluyó a participantes con función renal normal y ERC leve, moderada y grave en el estudio en fase 1 ORION-7 (n = 31) y en el estudio en fase 2 ORION-1 (n = 247), concluyó que los efectos farmacodinámicos y el perfil de seguridad fueron similares en los participantes del estudio con función renal normal y alterada⁴³. No se dispone de evidencia sobre el uso en ERC grave.

Aprobado para su uso en la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, en pacientes que no alcanzan objetivos de LDL-C a pesar de recibir estatinas a la máxima dosis tolerada, o con contraindicación o intolerantes a estatinas. Se administra mediante inyecciones subcutáneas de 284 mg al inicio, 3 meses y luego cada 6 meses. Actualmente está en marcha el ensayo de resultados cardiovasculares.

Icosapento de etilo

Los ácidos grasos ω -3 están indicados en la ERC en caso de hipertrigliceridemia, dislipemia mixta o dislipemia aterogénica, en monoterapia o asociados con estatinas. Representan una alternativa a los fibratos, ya que pueden administrarse de forma segura en pacientes con ERC avanzada o en diálisis, en dosis de 2-4 g/día, sin necesidad de ajuste según función renal y sin riesgo de miopatía asociados a estatinas. Hay pocos datos sobre su utilidad en la ERC, con resultados variables, pero en un metanálisis de pacientes en hemodiálisis, aquellos que recibieron un suplemento de aceite de pescado mostraron reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, microinflamación, hiperparatiroidismo secundario y de la hipertrigliceridemia⁴⁴. El ácido eicosapentaenoico (EPA) es un ácido graso ω -3 que reduce los triglicéridos y las LPRT. Se incorpora a la membrana celular, especialmente en los fosfolípidos, y a la placa aterosclerótica, y contribuye a la estabilización de ésta, además del efecto beneficioso sobre una amplia variedad de mecanismos inflamatorios y oxidativos implicados en la aterosclerosis⁴⁵. Los niveles séricos de EPA tienen una correlación

inversa con los niveles de citocinas proinflamatorias, proteinuria en pacientes con ERC y con eventos CV adversos en cohortes de hemodiálisis. El icosapento de etilo, es un éster purificado del EPA, que en el estudio REDUCE-IT RENAL mostró frente a placebo con aceite mineral una reducción del compuesto de muerte y eventos cardiovasculares mayores, con una mayor reducción del riesgo absoluto y una reducción relativa similar para el criterio principal de valoración compuesto en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m², y respecto a la tasa de efectos adversos, aumentó el riesgo de fibrilación auricular⁴⁶.

El ensayo VITAL no encontró beneficio de la vitamina D y el EPA sobre la función renal en pacientes con diabetes tipo 2 y en el análisis *a posteriori* del estudio STRENGTH que evaluaba el ácido carboxílico ω -3 comparado con aceite de maíz, no se asociaron con ningún beneficio o efectos adversos en pacientes de riesgo cardiovascular elevado^{47,48}.

Sobre los resultados dispares entre el REDUCE-IT y el STRENGTH, se ha planteado que una elevación del riesgo del grupo placebo (aceite mineral) pudo haber aumentado el riesgo de eventos, que los niveles plasmáticos moderadamente más altos de EPA alcanzados sean los responsables de los beneficios o que en el estudio STRENGTH la administración de ácido docosahexaenoico contrarrestó los posibles efectos beneficiosos del EPA.

TRATAMIENTOS DE FUTURO DE LA DISLIPEMIA CON POSIBLES IMPLICACIONES EN LA ERC

Inhibidor de la PCSK9 oral

El MK-0616 es un péptido macrocíclico, iPCSK9 con biodisponibilidad oral gracias a un potenciador de la permeación (PP), de excreción renal. En los ensayos clínicos ha demostrado reduccio-

nes significativas y dependientes de la dosis del LDL-C de hasta un 60,9% en la semana 8. Es bien tolerado durante el tratamiento y tras 8 semanas adicionales de seguimiento. En este ensayo clínico menos del 8% de los pacientes tenían un FG < 60 ml/min, por lo que por el momento no tenemos datos en población con ERC⁴⁹. Como posibles limitaciones en ERC son su excreción renal, la necesidad de PP e interacciones con la ingesta.

En 2029 se esperan resultados del estudio CORALreef Outcomes en la reducción del riesgo de MACE en adultos con hipercolesterolemia y ECVA, o de alto riesgo de ECVA.

Tratamientos para reducir los niveles de lipoproteína (a)

La progresión de la ERC se asocia con aumento de los niveles de Lp(a), independientemente de factores genéticos. En una revisión reciente se encontró una asociación positiva entre los niveles altos de Lp(a) y eventos cardiovasculares mortales y no mortales, incluso en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal⁵⁰.

Entre los fármacos actualmente disponibles, la niacina disminuye los niveles de Lp(a) en un 20-25%, sin reducir los MACE⁵¹. Los iPCSK9 también disminuyen los niveles, aunque presenta menos eficacia cuando el valor de Lp(a) > 50 ml/min⁵². Actualmente hay varios fármacos en desarrollo dirigidos a la reducción de la Lp(a) (tabla 3). Entre los principales agentes en fase avanzada de investigación se encuentran los que se describen a continuación.

Pelacarsen

Es un oligonucleótido antisentido (ASO), que inhibe la síntesis de Apo(a), permite una reducción entre el 30 y el 80% de la Lp(a) según la dosis administrada, y del LDL-C hasta un 20% adicional en pacientes ya tratados con otros fármacos hipolipemiantes. En el ensayo clínico en fase 2, los pacientes con ERC

Tabla 3. Nuevas terapias para la reducción de la lipoproteína (a)

Agente	Vía de administración	Mecanismo de acción	Reducción de Lp(a)	Fase de desarrollo
Pelacarsen	Subcutánea	Oligonucleótido antisentido que reduce la formación de Apo(a)	Hasta un 80%	Ensayo de resultados cardiovasculares totalmente reclutado
Olpasirán	Subcutánea	ARNpi que bloquea la síntesis de Apo(a)	> 95%	Ensayo de resultados cardiovasculares totalmente reclutado
Lepodisirán	Subcutánea	ARNpi que bloquea la síntesis de Apo(a)	> 95%	Ensayo de resultados cardiovasculares en reclutamiento
Zerlasirán	Subcutánea	ARNpi que bloquea la síntesis de Apo(a)	> 95%	Fase clínica temprana
Muvalaplin	Oral	Bloqueo de la unión Apo(a) con ApoB	Hasta un 65%	Fase clínica temprana

Apo: apolipoproteína; ARNpi: ARN de interferencia pequeño; Lp(a): lipoproteína (a).

Tabla 4. Tratamientos de futuro de la dislipemia con posibles implicaciones en la ERC

Fármaco	Clase	Función renal	Vía de administración	Mecanismo de acción	Efecto	Indicación	Efectos adversos	Evidencia
Evanicumab	Anticuerpo monoclonal ⁶¹	No requiere ajuste por función renal ⁶¹	Dosis de 15 mg/kg al mes por vía intravenosa ⁶¹	Inhibición de ANGPTL3 que actúa en los receptores VLDL/ remanentes de manera independiente del receptor LDL ⁶¹	Reduce LDL en un 49% en HFHo	Aprobado por la EMA. Tratamiento complementario en la HFHo (ausencia de receptor LDL) en adultos y pediátricos de 5 años o más.	Nasofaringitis 16% y síntomas gripales 7% ⁶¹	Ensayo clínico fase 3 ⁶¹
					En pacientes con hipertrigliceridemia grave y pancreatitis induce reducciones marcadas de triglicéridos excepto en pacientes con mutaciones de la LPL en ambos alelos ⁶¹	Parado estudio en hipertrigliceridemia severa y pancreatitis por el patrocinador ⁶¹		
Zodasirán	ARNpi ⁶²	Ausencia de datos de seguridad con FGe < 45 ml/min/1,73 m ²⁶²	Dosis de 50, 100 y 200 mg Administración subcutánea día 1 y semana 12 ⁶²	Inhibe síntesis hepática de ANGPTL3, que inhibe la LPL ⁶²	Reducción de triglicéridos en un 50-63%, LDL en un 16-20%, Apo-B en un 11-22% y C no HDL en un 36% ⁶²	Pacientes con hiperlipidemia mixta. Aún sin aprobación ⁶²	Peor control glicémico en pacientes con diabetes. Aumento de infecciones de orina ⁶²	Ensayo clínico fase 2b ⁶²
Plozasirán	ARNpi ⁶³	Ausencia de datos de seguridad con FGe < 30 ml/min/1,73 m ²⁶³	Dosis de 10, 25 y 50 mg Administración subcutánea trimestral ⁶³	Inhibe síntesis de apolipoproteína C3 (ApoC3), proteína que inhibe la LPL ⁶³	Reduce triglicéridos en un 50-62% ⁶³	Pacientes con hiperlipidemia mixta. Aún sin aprobación ⁶³	Peor control glicémico vs placebo en pacientes con diabetes en la dosis de 50 mg ⁶³	Ensayo clínico fase 2b ⁶³

Obicetrapib	Molécula pequeña ⁶⁴⁻⁶⁷	No requiere ajuste por función renal Ausencia de datos de seguridad con FGe < 30 ml/min/1,73 m ² ⁶⁴⁻⁶⁷	Dosis de 10 mg sola o en combinación con ezetimiba de 10 mg Administración oral diaria en cápsulas ⁶⁴⁻⁶⁷	Inhibidor de la proteína de transferencia de colesterol de éster (CETP) ⁶⁴⁻⁶⁷	Reducción de LDL en un 43-45%, + ezetimiba en un 63,4%, apolipoproteína B en un 30%, C no HDL en un 38-44%, + ezetimiba en un 56% Aumenta HDL en un 136-165% ⁶⁴⁻⁶⁷	Pacientes con LDL > 70 mg/dl, triglicéridos < 400 mg/dl tratados con estatinas de alta potencia. Aún sin indicación ⁶⁴⁻⁶⁷	Náuseas, infección urinaria y cefalea ⁶⁴⁻⁶⁷	Ensayo clínico fase 2b ^{64,65} Ensayos clínicos fase 3 en curso ^{66,67}
Olezarsen	Oligonucleótido antisentido ⁶⁸	No hay datos	Dosis de 50 y 80 mg subcutánea una vez cada 4 semanas ⁶⁸	Bloquea la producción de apolipoproteína C-III (inhibidor de LPL) y lipoproteínas ricas en triglicéridos ⁶⁸	Reducción de triglicéridos en un 43,5% dosis de 80 mg y no significativa, dosis de 50 mg ⁶⁸	Tratamiento complementario de quilomicronemia familiar. Pendiente de aprobación por FDA ⁶⁸	Eritema en la zona de punción ⁶⁸	Ensayo clínico fase 3 ⁶⁸
Volanesorsen	Oligonucleótido antisentido ⁶⁹	No requiere ajuste por función renal Ausencia de datos de seguridad con FGe < 30 ml/min/1,73 m ² ⁶⁹	Dosis de 285 mg subcutánea semanal por 3 meses y luego, cada 2 semanas ⁶⁹	Inhibe la producción de apolipoproteína C-III (inhibidor de LPL) ⁶⁹	Reducción de triglicéridos en más del 70% ⁶⁹	Tratamiento complementario en la quilomicronemia familiar ⁶⁹ . Aprobado por la EMA	Eritema en la zona de punción ⁶⁹	Ensayo clínico fase 3 ⁶⁹

ANGPTL3: similar a angiotensinogenase 3; ARNpi: ARN pequeño de interferencia; C no HDL: colesterol no HDL; EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food & Drug Administration; FGe: filtrado glomerular estimado; HDL: lipoproteína de alta densidad; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota; kg: kilogramo; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteína-lipasa; mg: miligramo; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

fueron escasamente representados. No se han observado efectos adversos en cuanto a nefrotoxicidad. Actualmente está en curso el ensayo clínico en fase 3, tiene como criterio de exclusión «daño renal significativo», por lo que es esperable que podamos observar algún efecto en la ERC⁵³.

Olpasirán

Este ARNpi bloquea la síntesis de Apo(a). En el ensayo clínico en fase 2 ha demostrado una importante disminución, dependiente de la dosis, de los niveles de la Lp(a), de más del 95%, y en títulos muy altos de Lp(a) > 150 nmol/l. Se excluyó a pacientes con FGe < 30 ml/min. Tras la última dosis administrada, se mantuvo la reducción de hasta el 50% casi un año después^{54,55}. El estudio OCEAN(a)-Outcomes está evaluando el efecto del tratamiento administrado cada 12 semanas sobre la incidencia del evento compuesto de muerte debido a enfermedad coronaria, IM o revascularización coronaria urgente en 7.000 pacientes de 18 a 85 años, con antecedentes de ECVA y Lp(a) ≥ 200 nmol/l⁵⁶.

Lepodisirán

Otro ARNpi, similar al anterior, demostró reducciones dependientes de la dosis del 41 al 96% de Lp(a) en pacientes con Lp(a) ≥ 75 nmol/l. Tras 337 días, permanecieron un 94% más bajos respecto al valor inicial en el grupo tratado con dosis mayor⁵⁷. Actualmente está en marcha un ensayo que seleccionará a 12.500 pacientes con Lp(a) ≥ 175 nmol/l con ECVA o prevención primaria para evaluar el compuesto de muerte cardiovascular, IM, ACV o revascularización coronaria⁵⁸.

Zerlasirán

De la familia de ARNpi, ha demostrado en pacientes con Lp(a) ≥ 150 nmol/l reducciones dependientes de la dosis desde el 46 hasta el 98% tras dosis única recibida con efecto mantenido hasta 150 días en pacientes sin afectación vascular y desde el 60 hasta el 89% con efecto hasta 210 días en pacientes con ECVA⁵⁹.

Muvalaplin

Actúa en la formación de la Lp(a), al interferir en la unión de la Apo(a) a la ApoB. En el ensayo clínico en fase 1 presentó buena tolerabilidad sin efectos adversos. Obtuvo una reducción del 65% en los niveles de Lp(a) y persistió hasta 50 días después de la última dosis. No se incluyeron pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m²⁶⁰.

Nuevas dianas terapéuticas

La demostración del papel causal de las LPRT en la aterotrombosis ha acelerado el desarrollo de fármacos que disminuyen sus niveles. Los agentes que reducen la apolipoproteína C-III e inhiben ANGPTL3 y 4 están siendo evaluados actualmente para la reducción de eventos (tabla 4).

CONCLUSIONES

La dislipemia representa una alteración metabólica prevalente y multifactorial en pacientes con ERC y contribuye de manera significativa al riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Un enfoque terapéutico intensivo y personalizado, basado en la estratificación del riesgo CV y el control lipídico riguroso, requiere una intervención farmacológica multimodal. A medida que avanza la investigación, nuevas dianas terapéuticas podrían ofrecer opciones adicionales para mejorar los resultados en esta población vulnerable, aunque son necesarias actualizaciones periódicas en el manejo de la dislipemia en ERC para incluir estas novedades.

Criterios utilizados para la revisión

Se ha realizado una revisión narrativa con una estrategia de búsqueda compleja (anexo 1), cruzando conceptos en texto libre y controlado en MEDLINE (PubMed) y EMBASE. Los términos empleados incluyeron una variedad de sinónimos de enfermedad renal crónica, riesgo cardiovascular, dislipemia y tratamiento hipolipemiante; en mayores de 18 años, publicados en inglés y español en los últimos 5 años. Además, se añadieron artículos de interés seleccionados por los autores tras la búsqueda manual.

Agradecimientos

Agradecemos a Juan Medino Muñoz, responsable de la Biblioteca del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por su apoyo y asesoría en la planificación y ejecución de la estrategia de búsqueda bibliográfica, fundamental y relevante para el desarrollo de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionados con este artículo.

Conceptos clave

1. Los pacientes con ERC tienen un riesgo significativamente aumentado de enfermedades cardiovasculares, en las cuales la dislipemia aterogénica desempeña un papel fundamental.
2. La dislipemia es común en pacientes con ERC y afecta hasta al 70% de éstos en estadios avanzados y se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos, y lipoproteínas ricas en triglicéridos, así como una disminución del HDL-C.
3. Conocer las estrategias terapéuticas actuales y de futuro es fundamental para reducir la morbilidad CV asociada a la dislipemia en la ERC.

ANEXO 1

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PubMed	Query	Results
1	("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]) AND (("Kidney Failure, Chronic"[Majr] OR "Kidney Diseases"[Majr] AND "Chronic Disease"[Majr]))	24,462
2	(chronic kidney disease[Title] OR renal chronic disease[Title] OR chronic kidney disorder[Title] OR chronic kidney insufficiency[Title] OR chronic nephropathy[Title] OR chronic renal disease[Title] OR chronic renal failure[Title] OR chronic renal insufficiency[Title] OR kidney chronic failure[Title] OR kidney disease, chronic[Title] OR kidney failure chronic[Title] OR kidney function chronic disease[Title] OR renal insufficiency, chronic[Title] OR chronic kidney failure[Title] OR cardiovascular disease[Title] OR cardiovascular risk[Title])	105,07
3	#1 OR #2	120,39
4	"Dyslipidemias"[Majr]	62,179
5	dyslipaemia*[Title] OR dyslipemia*[Title] OR dyslipidaemia*[Title] OR dyslipidemia*[Title] OR lipids management[Title] OR lipid lowering therapy[Title]	8,958
6	#4 OR #5	64,345
7	#3 AND #6	2,778
8	#7 limited to: in the last 5 years, English, Spanish, Adult: 19+ years	278

EMBASE

No.	Query	Results
#1	('chronic kidney disease'/exp OR 'chronic kidney disease':ti OR 'renal chronic disease':ti OR 'chronic kidney disorder':ti OR 'chronic kidney insufficiency':ti OR 'chronic nephropathy':ti OR 'chronic renal disease':ti OR 'chronic renal failure':ti OR 'chronic renal insufficiency':ti OR 'kidney chronic failure':ti OR 'kidney disease, chronic':ti OR 'kidney failure, chronic':ti OR 'kidney function, chronic disease':ti OR 'renal insufficiency, chronic':ti OR 'chronic kidney failure':ti) AND ('cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR 'cardiovascular disease':ti OR 'cardiovascular risk':ti)	115865
#2	'dyslipaemia'/exp/mj OR 'dyslipemia':ti OR 'dyslipidaemia':ti OR 'dyslipidaemias':ti OR 'dyslipidemias':ti OR 'lipidaemia, dys':ti OR 'lipidemia, dys':ti OR 'dyslipidemia':ti OR 'lipids management':ti OR 'lipid lowering therapy':ti	18599
#3	#1 AND #2	519
#4	#3 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2019-2024]/py	111
#5	#4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)	31

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 2023;330:1266-77. doi: 10.1001/jama.2023.17002. PMID: 37787795; PMCID: PMC10548311.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1813-21. doi: 10.1681/ASN.2008121270. Epub 2009 May 14. PMID: 19443635; PMCID: PMC2723977.
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:302-8. doi: 10.1681/ASN.2012070718. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23362314; PMCID: PMC3559486.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43:4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458. PMID: 34458905.
- 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. Epub 2019 Aug 31. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;292:160-2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.020. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;294:80-2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.004. PMID: 31591002.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259-305.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105:S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
- Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:727-49. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:121. doi: 10.1038/s41581-018-0099-y. PMID: 30361677.
- Shen H, Xu Y, Lu J, Ma C, Zhou Y, Li Q, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol*. 2016;17:143. doi: 10.1186/s12882-016-0358-8. PMID: 27716087; PMCID: PMC5053337.
- Apostolov EO, Ray D, Savenka AV, Shah SV, Basnakian AG. Chronic uremia stimulates LDL carbamylation and atherosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1852-7. doi: 10.1681/ASN.2010040365. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20947625; PMCID: PMC3014000.
- Lobo J, Santos F, Grosso D, Lima R, Barreira AL, Leite M Jr, et al. Electronegative LDL and lipid abnormalities in patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract*. 2008;108:c298-304. doi: 10.1159/000127982. Epub 2008 Apr 24. PMID: 18434752.
- Pavanello C, Ossoli A. HDL and chronic kidney disease. *Atherosclerosis Plus*. 2023;52:9-17. doi: 10.1016/j.athplu.2023.04.001. PMID: 37193017; PMCID: PMC10182177.
- Björnsön E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Rawshani A, Borén J, et al. Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK Biobank study. *Eur Heart J*. 2023;44:4186-4195. doi: 10.1093/eurheartj/ehad337. PMID: 37358553; PMCID: PMC10576615.
- Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Baigent C, et al.; SHARP Collaborative Group. Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:47-60. doi: 10.2215/CJN.07320619. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31831577; PMCID: PMC6946066.
- Bajaj A, Damrauer SM, Anderson AH, Xie D, Budoff MJ, Go AS, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators*. Lipoprotein(a) and Risk of Myocardial Infarction and Death in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1971-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309920. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838919; PMCID: PMC5620129.
- Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia [Chronic kidney disease and dyslipidaemia]. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:22-35. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2016.07.004. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27863896.
- Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al.; en representación del Grupo Multidisciplinar de Trabajo de Lípidos y Riesgo Vascular. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile? *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:91-100. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2022.10.002. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36925360.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44:4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44:5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45:518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857. PMID: 37622663.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829-39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27477773.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al.; 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-

- bo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21663949; PMCID: PMC3145073.
21. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD009753. doi: 10.1002/14651858.CD009753.pub2. PMID: 27849333; PMCID: PMC6464497.
22. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2061-71. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.049. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23083786.
23. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387:1923-34. doi: 10.1056/NEJMoa2210645. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36342113.
24. Laguna Egea JC, Roglans Ribas N, Bentanachs Raset R. Pemafibrate: PROMINENT failure or an urgent need for therapeutic replacement? *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:202-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2023.05.001. Epub 2023 May 25. PMID: 37244762.
25. Albosta M, Grant JK, Michos ED. Bempedoic Acid: Lipid Lowering for Cardiovascular Disease Prevention. *Heart Int*. 2023;17:27-34. doi: 10.17925/HI.2023.17.2.1. PMID: 38419721; PMCID: PMC10900064.
26. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17:e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121. PMID: 32673317; PMCID: PMC7365413.
27. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:593-603. doi: 10.1177/2047487319864671. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31357887; PMCID: PMC7153222.
28. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36876740.
29. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020;14:649-59.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32980290.
30. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. 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;106:9820-5. doi: 10.1073/pnas.0903849106. Epub 2009 May 14. PMID: 19443683; PMCID: PMC2682542.
31. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al.; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1316222. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24678979.
32. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.
33. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.
35. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2961-70. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.513. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1162-6. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.041. PMID: 31196453.
36. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146:1109-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36031810.39.
37. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57:1086-96. doi: 10.1194/jlr.P065334. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27102113; PMCID: PMC4878192.40.
38. Bittner V, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Fras Z, et al. Lp(a) and cardiovascular outcomes: An analysis from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Atheroscler*. 2018;32(Suppl): 24-5.
39. Molina-Jijon E, Gambut S, Macé C, Avila-Casado C, Clement LC. Secretion of the epithelial sodium channel chaperone PCSK9 from the cortical collecting duct links sodium retention with hypercholesterolemia in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2020;98:1449-60. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.045. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32750454; PMCID: PMC7719084.
40. Jatem E, Lima J, Montoro B, Torres-Bondia F, Segarra A. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors in Hypercholesterolemia Associated with Refractory Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2020;6:101-9. doi: 10.1016/j.ekir.2020.09.046. PMID: 33426389; PMCID: PMC7783565.
41. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
42. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277.
43. Wright RS, Collins MG, Stoeckenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the

- ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:77-89. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31630870.
44. He L, Li MS, Lin M, Zhao TY, Gao P. Effect of fish oil supplement in maintenance hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:129-39. doi: 10.1007/s00228-015-1976-y. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26558899.
45. Nelson JR, Wani O, May HT, Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol.* 2017;91:1-9. doi: 10.1016/j.vph.2017.02.004. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28263852.
46. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients with Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021;144:1750-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34706555; PMCID: PMC8614567.
47. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, FriedenberG G, Duszak J, Bubes VY, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322:1899-909. doi: 10.1001/jama.2019.17380. Erratum in: *JAMA.* 2020;324:103. doi: 10.1001/jama.2020.10205. PMID: 31703120; PMCID: PMC6865245.
48. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:2268-80. doi: 10.1001/jama.2020.22258. PMID: 33190147; PMCID: PMC7667577.
49. Siddiqui Z, Frishman W. New Oral PCSK9 Inhibitor: "MK-0616". *Cardiol Rev.* 2024. doi: 10.1097/CRD.0000000000000655. Epub ahead of print. PMID: 38285643.
50. Barbagelata L, Masson W, Corral P, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP, Rosa Diez G. Relationship between lipoprotein(a) levels, cardiovascular outcomes and death in patients with chronic kidney disease: a systematic review of prospective studies. *J Nephrol.* 2023;36:1549-59. doi: 10.1007/s40620-023-01590-3. Epub 2023 Apr 8. PMID: 37029883.
51. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12. doi: 10.1056/NEJMoa1300955. PMID: 25014686.
52. Stiekema LCA, Stroes ESG, Verweij SL, Kassahun H, Chen L, Wasserman SM, et al. Persistent arterial wall inflammation in patients with elevated lipoprotein(a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment. *Eur Heart J.* 2019;40:2775-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehy862. PMID: 30561610; PMCID: PMC6933872.
53. Study of ISIS 681257 in patients with renal impairment compared to healthy patients - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506854>
54. O'Donoghue ML, Rosenson RS, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, Stout E, et al.; OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators. The Off-Treatment Effects of Olpasiran on Lipoprotein(a) Lowering: OCEAN(a)-DOSE Extension Period Results. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84:790-7. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.058. PMID: 39168564.
55. Evaluate SLN360 in Participants with Elevated Lipoprotein(a) at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events – ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05537571?intr=sln360&rank=1>
56. Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581303>
57. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330:2075-83. doi: 10.1001/jama.2023.21835. PMID: 37952254; PMCID: PMC10641766.
58. A Study to Investigate the Effect of Lepodisiran on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults with Elevated Lipoprotein(a) - ACCLAIM-Lp(a) - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06292013?intr=lepodisiran&rank=1>
59. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals with Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA.* 2022;327:1679-87. doi: 10.1001/jama.2022.5050. PMID: 35368052; PMCID: PMC8978050.
60. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330:1042-53. doi: 10.1001/jama.2023.16503. PMID: 37638695; PMCID: PMC10463176.
61. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al.; ELIPSE HoFH Investigators. Evincumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383:711-20. doi: 10.1056/NEJMoa2004215. PMID: 32813947.
62. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, Ballantyne CM, Nicholls SJ, Lucas KJ, et al.; ARCHES-2 Trial Team. Zolasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391:913-25. doi: 10.1056/NEJMoa2404147. Epub 2024 May 29. PMID: 38809174.
63. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, et al. Plozasiran, an RNA Interference Agent Targeting APOC3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391:899-912. doi: 10.1056/NEJMoa2404143. Epub 2024 May 28. PMID: 38804517.
64. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28:1672-8. doi: 10.1038/s41591-022-01936-7. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35953719.
65. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Nelson AJ, Kling D, Hsieh A, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol.* 2023;17:491-503. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.098. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37277261.
66. Randomized Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142722>
67. Cardiovascular Outcome Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib in Patients with Cardiovascular Disease - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05202509>

68. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al.; Balance Investigators. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2024;390:1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa2400201. Epub 2024 Apr 7. PMID: 38587247.
69. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381:531-42. doi: 10.1056/NEJMoa1715944. PMID: 31390500.