

## Revisión

# Efectividad y seguridad del uso de inhibidores de PCSK9 en el tratamiento de la dislipidemia en el paciente con insuficiencia renal

Borja Quiroga\*, Patricia Muñoz Ramos y Vicente Álvarez Chiva

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Palabras clave:

Dislipidemia  
Enfermedad renal crónica  
Eventos cardiovasculares  
iPCSK9

### RESUMEN

El uso de fármacos inhibidores de la *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (iPCSK9) ha supuesto un cambio en el tratamiento de la dislipidemia en sus efectos sobre los eventos cardiovasculares. Actualmente, disponemos de 2 principios activos comercializados (evolcumab y alirocumab) que tienen indicación en los pacientes que no alcanzan unos valores de lipoproteína de baja densidad (LDL) inferior a 100 mg/dl habiendo presentado un evento cardiovascular previo y con dosis máximas o intolerancia a las estatinas. Los ensayos clínicos con iPCSK9 han incluido a pacientes con enfermedad renal, aunque con límites en el filtrado glomerular de hasta 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el menos restrictivo de ellos. Los subanálisis de estos ensayos clínicos han demostrado eficacia en los pacientes con insuficiencia renal, tanto en la mejoría del perfil lipídico como en la reducción de eventos cardiovasculares. Derivado de su intenso efecto en la reducción de colesterol LDL han surgido algunas dudas sobre su seguridad que actualmente están resueltas y que confieren a los iPCSK9 un evidente beneficio cardiovascular también pacientes con enfermedad renal.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease

#### ABSTRACT

The use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (PCSK9i) has changed the clinical practice of dyslipidemia and their effects in cardiovascular events. Nowadays 2 active principles have been commercialized (evolcumab and alirocumab) with indication in patients with low-density lipoprotein (LDL) cholesterol over 100 mg/dl, history of cardiovascular events and higher statins doses prescribed. Clinical trials with PCSK9i have included chronic kidney disease (CKD) patients, although glomerular filtration rate has been limited

#### Keywords:

Chronic kidney disease  
Cardiovascular events  
Dyslipidemia  
PCSK9i

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [borjaqg@gmail.com](mailto:borjaqg@gmail.com) (B. Quiroga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.020>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

up to 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> or higher. The published sub-analysis of them have demonstrated at least the same efficacy (in reduction of LDL and cardiovascular events) and safety in patients with CKD. However, as these drugs are very powerful in reducing LDL cholesterol, some safety concerns appeared in the past. Once safety is probed, we conclude that PCSK9i are beneficial for CKD patients.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La primera causa de mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo es la cardiovascular<sup>1,2</sup>. Los pacientes con disfunción renal presentan un elevado riesgo cardiovascular debido a una conjunción de factores clásicos y no clásicos<sup>3</sup>. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la dislipidemia se ha asociado (no sin cierta controversia) a un peor pronóstico cardiovascular en pacientes con ERC y portadores de un trasplante renal, pero no en los pacientes en diálisis (tabla 1)<sup>4-9</sup>.

Por dicho motivo, las actuales guías de Nefrología recomiendan de manera prácticamente universal el uso de estatinas o estatinas con ezetimiba en los pacientes con ERC pero no en los que se encuentren en algún tipo de terapia renal sustitutiva (salvo que ya la tuvieran prescrita previamente). La recomendación se extiende con menos evidencia a los pacientes portadores de trasplante renal<sup>10</sup>.

La comercialización de los nuevos fármacos inhibidores de la *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (iPCSK9) sumada a la reciente revisión de las guías europeas de cardiología y de aterosclerosis, con recomendaciones concretas en la población renal, ha propuesto un cambio en el paradigma del tratamiento de la dislipidemia. Además, la capacidad de estos agentes para disminuir las cifras de lipoproteína de baja densidad (LDL) puede generar ciertas dudas en la seguridad al alcanzar estos niveles extremadamente bajos.

## Efectos renales de la dislipidemia: la nefrotoxicidad lipoidea

Los efectos bilaterales de la dislipidemia en el riñón y de las enfermedades renales sobre el perfil lipídico han sido estudiados mayoritariamente en el síndrome nefrótico<sup>11</sup>. En este, las lipoproteínas se alteran tanto en cantidad como en composición. Mientras que las moléculas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) colesterol no se alteran especialmente en el síndrome nefrótico, las concentraciones de colesterol LDL, lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos se encuentran elevadas. El mecanismo propuesto incluye defectos en el aclaramiento de las lipoproteínas (por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa hepática y tisular) pero también un aumento en la enzima PCSK9 responsable del reciclaje de colesterol LDL hepático<sup>11,12</sup>. La propia insuficiencia renal también genera cambios en el perfil lipídico convirtiéndolo en más aterogénico. Las alteraciones consistentes en disminución de HDL, aumento de triglicéridos y oxidación de las partículas

de LDL se hacen más evidentes con el deterioro del filtrado glomerular (FG)<sup>13,14</sup>.

Por otro lado, los lípidos se pueden depositar en el riñón conduciendo a algunas alteraciones que se engloban bajo el término de nefrotoxicidad lipoidea<sup>11</sup>. Los valores elevados de colesterol LDL y la oxidación de estas partículas son atrapadas por las células mesangiales promoviendo su proliferación y, finalmente, la esclerosis glomerular. Los ácidos grasos libres han demostrado su capacidad para inducir daño directo sobre el podocito, sobre todo en presencia de albuminuria<sup>15</sup>. Además, los ácidos grasos saturados pueden filtrarse provocando daño tubulointersticial<sup>16</sup>.

Todas estas acciones tóxicas renales de las diferentes partículas del metabolismo lipídico se acrecientan cuando a la dislipidemia se asocia obesidad por aumento del estrés oxidativo, la inflamación o la sobreactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>17</sup>.

En conjunto, estas alteraciones teóricamente tendrían la capacidad de promover el desarrollo de insuficiencia renal progresiva. Sin embargo, los estudios clínicos publicados presentan resultados contradictorios. Por un lado, la asociación entre incidencia de ERC y alteraciones del perfil lipídico en población general sí ha sido probada en estudios epidemiológicos<sup>18</sup>. Por otro lado, la capacidad predictiva del perfil lipídico para agravar la progresión de la insuficiencia renal parece probada en asociación con obesidad, pero es dudosa cuando se analiza de manera independiente<sup>19,20</sup>.

## Recomendaciones de las guías clínicas

Las guías clínicas publicadas hasta la fecha son muy controvertidas en cuanto al manejo y las cifras de LDL objetivo en los pacientes con insuficiencia renal (tabla 2)<sup>21</sup>. Basándonos en las guías KDIGO, los pacientes con ERC deben recibir una estatina en cualquier situación sin necesidad de monitorizar los valores de colesterol LDL<sup>10</sup>. Esta estrategia, conocida como «fire and forget» se contraponen con lo que establecen como recomendación las recientemente publicadas guías europeas de Cardiología y Aterosclerosis<sup>22</sup>. En ellas, la presencia de ERC supone elevar el riesgo cardiovascular de los pacientes a alto en aquellos con FG estimado (FGe) entre 30 y 59 ml/min/m<sup>2</sup> y marcan un objetivo de LDL inferior a 70 mg/dl, y a muy alto en FGe inferior a 30 ml/min/m<sup>2</sup>, situando el objetivo de colesterol LDL en 55 mg/dl. En estudios previos a la publicación de las últimas guías se pone de manifiesto la dificultad que supone alcanzar estos objetivos en la gran mayoría de los pacientes con ERC. Hasta el 60% de la población con insuficiencia renal es incapaz de lograr un LDL inferior a 70 mg/dl, por lo que

**Tabla 1 – Ensayos clínicos de pacientes con enfermedad renal crónica**

	N	Aleatorización	Seguimiento	Resultados
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 + ezetimiba vs. simvastatina 20 mg	6 meses	Disminución de LDL y colesterol total
AURORA	2.773 D	Rosuvastatina 10 mg vs. placebo	3,2 años	Sin diferencias en ECV mayores <sup>a</sup>
4D	1.225 DM, D	Atorvastatina 20 mg vs. placebo	4 años	Sin diferencias en ECV mayores <sup>a</sup> . Disminución de LDL
SHARP	9.270 (6247 ERC, 3.023 D)	Simvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg vs. placebo	4,9 años	Reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC <sup>b</sup>
ALERT	2.102 Tx	Fluvastatina 80 mg vs. placebo	6,7 años	Reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC <sup>c</sup>

D: diálisis; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: eventos cardiovasculares; TG: triglicéridos; Tx: trasplante.

<sup>a</sup> Eventos cardiovasculares mayores en los estudios AURORA y 4D: infarto agudo de miocardio, ictus o mortalidad cardiovascular.

<sup>b</sup> Eventos cardiovasculares mayores en el estudio SHARP: infarto agudo de miocardio, ictus, revascularización coronaria o mortalidad cardiovascular.

<sup>c</sup> Eventos cardiovasculares mayores en el estudio SHARP: infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria o mortalidad cardiovascular

Fuente: Baigent et al.<sup>4</sup>, Landray et al.<sup>5</sup>, Fellström et al.<sup>6</sup>, Warner et al.<sup>7</sup>, Baigent et al.<sup>8</sup> y Holdaas et al.<sup>9</sup>.

**Tabla 2 – Recomendaciones de las guías clínicas de dislipidemia en pacientes con enfermedad renal**

	Indicación de tratamiento	Objetivo de tratamiento
KDIGO 2013	Pacientes mayores de 50 años con ERC (G3a-G5) sin necesidad de TRS Pacientes 18-49 años con ERC (G3a-G5) sin necesidad de TRS y uno de los siguientes: Enfermedad coronaria Diabetes mellitus Ictus RCV estimado > 10% Pacientes portadores de trasplante renal	No precisa monitorización ( <i>fire and forget</i> )
ESC/EAS 2019	En función del riesgo cardiovascular: Alto: FGe 30-55 ml/min/m <sup>2</sup> Muy alto: FGe < 30 ml/min/m <sup>2</sup>	Reducción LDL ≥ 50% y: LDL < 70 mg/dl LDL < 55 mg/dl
SEA 2019	Prevención primaria en pacientes con ERC ≥ grado 3b Prevención secundaria en pacientes ERC ≥ grado 3b	LDL < 130 mg/dl <sup>a</sup> LDL < 70 mg/dl

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; NLA: National Lipid Association; SEA: Sociedad Española de Arterioesclerosis.

<sup>a</sup> Recomendación para el inicio de iPCSK9.

Fuente; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group<sup>10</sup>, Grundy et al.<sup>21</sup> y Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies<sup>22</sup>.

parece evidente que las estatinas pueden no ser suficientes en el manejo de la dislipidemia en dichos pacientes<sup>23,24</sup>.

La Sociedad Española de Ateroesclerosis acaba de publicar las recomendaciones en las que, además de lo previo, incluye a los pacientes con ERC grado 3b o superior en el subgrupo de pacientes candidatos a tratamiento con iPCSK9 en prevención primaria si no alcanzan LDL inferior a 130 mg/dl con estatinas<sup>25</sup>.

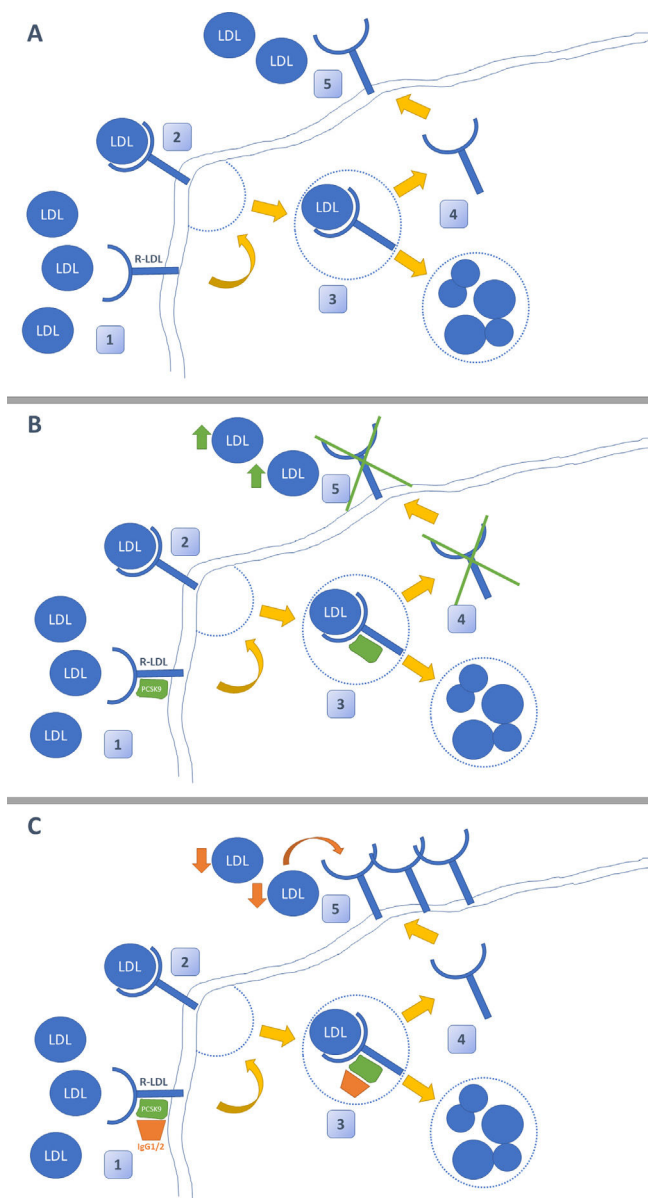
LDL (R-LDL). Cuando se administran anticuerpos iPCSK9, los R-LDL se internalizan en el hepatocito junto con una molécula de LDL. Una vez dentro de él, en ausencia de PCSK9, se separan de manera que la molécula de LDL se degrada y R-LDL se recicla y puede volver a la superficie para seguir captando moléculas de LDL (fig. 1)<sup>26</sup>. La indicación actual del uso de iPCSK9 se resume en la tabla 3<sup>27,28</sup>.

### Control de dislipidemia

Los iPCSK9 comercializados (evolocumab y alirocumab) han sido capaces de demostrar su capacidad para disminuir las cifras de colesterol LDL en sendos ensayos clínicos (DESCARTES y ODYSSEY)<sup>29,30</sup>. En ambos se han publicado los resultados en la población con enfermedad renal (FGe > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), evidenciándose una eficacia similar al resto de los sujetos de los estudios y que supera el 50% de reducción en las cifras

### Inhibidores PCSK-9: evidencias en el paciente renal

La irrupción de los nuevos fármacos hipolipidémicos ha supuesto una revolución en el tratamiento de la dislipidemia. Su mecanismo de acción radica en el bloqueo mediante un anticuerpo monoclonal de la proteína enzimática PCSK9, cuya función principal es bloquear el reciclaje de los receptores de



**Figura 1 – Mecanismo de acción de los iPCSK9.** En la figura A se muestra la ruta habitual del metabolismo del colesterol LDL en el hígado. Este llega al hepatocito, donde se internaliza tras unirse a su receptor de LDL (R-LDL). Posteriormente, se separa de manera que LDL se degrada en el lisosoma y el R-LDL puede reciclarse para volver a exponerse en la superficie y volver a captar más moléculas de LDL. La figura B demuestra la acción de PCSK-9. Esta enzima se une de manera no covalente al R-LDL y a LDL, obligando a la degradación de ambas en los lisosomas e impidiendo el reciclaje de R-LDL. En la figura C se muestra el efecto de los inhibidores de PCSK-9. Estos son anticuerpos monoclonales (IgG1/2) que se unen a PCSK-9 y evitan que este ejerza su función sobre R-LDL y LDL. El uso de iPCSK9 favorece el reciclaje continuo de R-LDL y la captación de moléculas de LDL de manera más pronunciada.

de colesterol LDL<sup>31,32</sup>. El efecto de los iPCSK sobre el metabolismo lipídico va más allá del mero control de LDL. En el estudio LAPLACE-2 la adición de evolocumab a una estatina de media o alta potencia en pacientes con hipercolesterolemia primaria resultó en una mejoría de los valores de colesterol no HDL, apolipoproteína B, triglicéridos y lipoproteína (a) e incluso en un modesto incremento de colesterol HDL (5-10%)<sup>33</sup>.

### Reducción de eventos cardiovasculares

En cuanto a su potencial beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares mayores, los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES demostraron la efectividad de evolocumab y alirocumab, respectivamente, en prevención secundaria en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular con cifras de colesterol LDL por encima de 70 mg/dl<sup>34,35</sup>. En ambos estudios se incluyó a pacientes con ERC, siendo un criterio de exclusión en el FOURIER un FGe < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el ODYSSEY OUTCOMES. Recientemente, se ha publicado un análisis de eficacia y seguridad de evolocumab en los pacientes que basalmente tenían ERC en el estudio FOURIER. De los 27.564 pacientes incluidos en dicho estudio, 15.034 tenían una ERC grado 2 y 4.443 ERC grado 3 o superior. Los resultados demostraron que evolocumab era al menos igual de eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con ERC frente a los que tenían función renal preservada, con una reducción absoluta del riesgo mayor a medida que disminuía el FGe<sup>31</sup>. No se objetivó una mayor tasa de eventos adversos (incluyendo cambios en la función renal) en los pacientes con ERC, salvo en los casos de rabdomiólisis que aparecieron con más frecuencia en los pacientes con grado 3 o superior<sup>31</sup>.

En el momento actual, no disponemos de ningún ensayo clínico específico para población con enfermedad renal que evalúe la eficacia de los iPCSK9 ni en eventos cardiovasculares ni en parámetros de función renal. Además, ningún estudio ha subanalizado a los pacientes con FGe < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ni a los portadores de un trasplante renal por lo que aún quedan lagunas en esos grupos de pacientes<sup>36</sup>.

### Seguridad de niveles muy bajos de LDL

La estrategia de disminuir las cifras de colesterol LDL a lo mínimo posible («the lower the better») con el objetivo de reducir al máximo el riesgo de eventos cardiovasculares ha planteado dudas sobre su seguridad<sup>37</sup>. Desde un punto de vista fisiológico, el colesterol es necesario para la fabricación de membranas celulares y el potencial efecto hipolipidemiante extremo de los iPCSK9 ha puesto de manifiesto la necesidad de evaluar los efectos de cifras extremadamente bajas sobre el metabolismo celular.

Los efectos adversos más estudiados en relación con los niveles bajos de LDL han sido la miopatía, el deterioro cognitivo, la aparición de cataratas, la diabetes *de novo* y, sobre todo, la incidencia de ictus hemorrágicos.

Dos estudios (un subanálisis del FOURIER y un metaanálisis basado en 14 ensayos clínicos con alirocumab) han publicado datos específicos sobre los efectos de los iPCSK9 en pacientes que alcanzan niveles muy bajos de colesterol LDL<sup>38,39</sup>. En



Tabla 3 – Indicación del uso de iPCSK9 según el informe de posicionamiento

	Criterio	LDL requerido	Fármaco iPCSK9
Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota	Edad $\geq$ 12 años y uno de los siguientes: Intolerancia a las estatinas Dosis máxima de estatinas	100 mg/dl	Evolocumab (Repatha <sup>®</sup> )
Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota	Uno de los siguientes: Intolerancia a las estatinas Dosis máxima de estatinas	100 mg/dl	Evolocumab (Repatha <sup>®</sup> ) Alirocumab (Praluent <sup>®</sup> )
Pacientes con hipercolesterolemia primaria no familiar o dislipidemia mixta	Enfermedad vascular aterosclerótica y uno de los siguientes: Intolerancia a las estatinas Dosis máxima de estatinas	100 mg/dl	Evolocumab (Repatha <sup>®</sup> ) Alirocumab (Praluent <sup>®</sup> )

ambos se demuestra la seguridad de los iPCSK9 incluso cuando se alcanzan valores de LDL por debajo de 20 mg/dl para el caso de evolocumab y de 15 mg/dl para alirocumab. Únicamente cabe destacar que se produjo un aumento de la incidencia de cataratas en los pacientes con LDL inferior a 25 mg/dl frente al resto de grupos, aunque no en mayor cuantía al compararlo con placebo<sup>37</sup>.

El efecto adverso más temido se deriva de la asociación epidemiológica entre valores muy bajos de LDL e ictus hemorrágico<sup>40</sup>. La explicación fisiopatológica radica en la necesidad de cantidades elevadas de colesterol para la estructura de las paredes vasculares cerebrales. Sin embargo, los datos referentes a esta asociación son meramente observacionales y ninguno de los subanálisis publicados con iPCSK9 ha sido capaz de confirmarlos<sup>38,39</sup>. Además, cuando se ha analizado a poblaciones especiales que genéticamente presentan cifras muy bajas de LDL (por alteraciones en genes que aumentan la expresión de RLDL como PCSK9 o HMGCoA) se confirma la falta de asociación con ictus hemorrágicos<sup>41,42</sup>.

El deterioro cognitivo fue estudiado a raíz de una alerta de la Food and Drug Administration publicada en 2012 sobre el uso de estatinas y niveles bajos de LDL<sup>43</sup>. El estudio EBBINGHAUS analizó mediante un test cognitivo, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, la evolución cognitiva durante 19 meses de los pacientes del estudio FOURIER sin encontrar ninguna diferencia entre los grupos que recibieron el fármaco y el grupo placebo<sup>44</sup>.

Finalmente, el estudio OSLER con un seguimiento de 5 años (la experiencia más larga con iPCSK9 publicada hasta la fecha) ha demostrado la eficacia y la seguridad de evolocumab sin aumento de reacciones adversas (incluyendo el desarrollo de anticuerpos) frente a placebo, lo que termina de confirmar la seguridad de los niveles bajos de LDL mantenidos y la de los iPCSK9 propiamente dicha<sup>45</sup>.

## Conclusiones

El uso de iPCSK9 en pacientes con enfermedad renal es seguro y eficaz en la mejoría del perfil lipídico. Se precisa de ensayos clínicos en población con insuficiencia renal para valorar el impacto de su uso en la supervivencia global y en la reducción de los eventos cardiovasculares.

## Conflicto de intereses

BQ y VAC han realizado ponencias remuneradas para Amgen S.A.<sup>®</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Quiroga B, Arroyo D, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Luño J. Cardiac troponins and chronic kidney disease. What do we know? *Int J Cardiovasc Res.* 2013;2:5, <http://dx.doi.org/10.4172/2324-8602.1000144>.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation.* 2003;108:2154-69, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>.
- Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1934-43, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013060632>.
- Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al. 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;45:473-84, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.11.015>.
- Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, et al. 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;47:385-95, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.11.018>.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
- Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043545>.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. 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;377:2181-92, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3).
9. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT extension study. *Am J Transplant*. 2005;5:2929-36, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01105.x>.
  10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Inter*. 2013;3:259-305, <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2013.27>.
  11. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:57-70, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>.
  12. Haas ME, Levenson AE, Sun X, Liao WH, Rutkowski JM, de Ferranti SD, et al. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia. *Circulation*. 2016;134:61-72, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020912>.
  13. 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, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0072-9>.
  14. Wen J, Chen Y, Huang Y, Lu Y, Liu X, Zhou H, et al. Association of the TG/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C ratios with chronic kidney disease in an adult Chinese population. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42:1141-54, <http://dx.doi.org/10.1159/000485861>.
  15. Chung JJ, Huber TB, Gödel M, Jarad G, Hartleben B, Kwoh C, et al. Albumin-associated free fatty acids induce macropinocytosis in podocytes. *J Clin Invest*. 2015;125:2307-16, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI79641>.
  16. Thomas ME, Harris KP, Walls J, Furness PN, Brunskill NJ. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:F640-7, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00001.2002>.
  17. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G. Underlying mechanisms of renal lipotoxicity in obesity. *Nephron*. 2019;143:28-32, <http://dx.doi.org/10.1159/000494694>.
  18. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int*. 2000;58:293-301, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00165.x>.
  19. Rahman M, Yang W, Akkina S, Alper A, Anderson AH, Appel LJ, et al. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1190-8, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09320913>.
  20. Yun HR, Kim H, Park JT, Chang TI, Yoo TH, Kang SW, et al. Obesity metabolic abnormality, and progression of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:400-10, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.362>.
  21. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
  22. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>.
  23. Lahoz C, Mostaza JM, Mantilla MT, Taboada M, Tranche S, López-Rodríguez I, et al. Achievement of therapeutic goals and utilization of evidence-based cardiovascular therapies in coronary heart disease patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:1098-102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.12.009>.
  24. Koutroumpakis E, Gosmanova EO, Stahura H, Jou S, Alreshq R, Ata A, et al. Attainment of guideline-directed medical treatment in stable ischemic heart disease patients with and without chronic kidney disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33:443-51, <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-019-06883-z>.
  25. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31:128-39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.002>.
  26. 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, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0903849106>.
  27. [consultada 1 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
  28. [consultada 1 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
  29. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestøl MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809-19, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2221316>.
  30. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. 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;36:1186-94, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv028>.
  31. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2961-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>.
  32. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:1397-408, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011>.
  33. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. 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;311:1870-82, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4030>.
  34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
  35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
  36. Schmit D, Fliser D, Speer T. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1266-71, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz122>.
  37. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, de Ferrari GM, Park JG, Murphy SA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: A prespecified analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:547-55, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0083>.

38. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, de Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: A prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962–71, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
39. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: Pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:471–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.037>.
40. Michos ED, Martin SS. Achievement of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: Is It Time to Unlearn Concern for Hemorrhagic Stroke? *Circulation*. 2019;140:2063–6, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044275>.
41. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12:292–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.018>.
42. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:2144–53, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1604304>.
43. FDA drug safety communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2012. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
44. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1311701>.
45. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2132–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>.