

## ¿Cuáles son los beneficios y cuáles los riesgos del uso de estatinas en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP)?

Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004289.

Análisis crítico: José Luis Conde Olasagasti

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Toledo

### ■ Delimitación del tema en estudio

La pregunta objeto de la revisión es pertinente y está bien planteada habida cuenta la incertidumbre existente acerca de la generalizabilidad a la población en diálisis del efecto beneficioso de las estatinas sobre el riesgo cardiovascular. Se establece explícita y oportunamente la población que se estudia, la intervención considerada (estatinas), las condiciones de comparación (placebo, no tratamiento u otros hipolipemiantes) y las variables de resultado (mortalidad total y cardiovascular, episodios cardiovasculares no mortales, cambios en el perfil lipídico y datos bioquímicos de rhabdomiólisis).

### ■ Criterios de selección de estudios

Se exigió para su inclusión la condición de ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) o cuasi-ECCA con una intervención mantenida al menos 12 semanas. En ECCA de diseño cruzado se incluyó el primer período. Los participantes debían ser pacientes con una permanencia en diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD) mayor de 6 meses, con exclusión de los que presentaran enfermedad hepática activa, alteración de función hepática o elevaciones enzimáticas de creatinfosfocinasa (CPK). Los estudios debían incluir como variables (medidas) de resultados:

1. Modificaciones del perfil lipídico y de los tests de función hepática.
2. Mortalidad por cualquier causa, y por causas cardiovascular y cerebrovascular.
3. Tasa de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares no letales (incluyendo intervenciones de revascularización).
4. Tasa de acontecimientos adversos.

### ■ Fuentes de datos

Se practicó búsqueda electrónica en:

1. El registro especializado del *Cochrane Renal Group*.
2. *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) de la Cochrane Library (fascículo 2, 2004).
3. MEDLINE y Pre-MEDLINE (1966-julio de 2003).
4. EMBASE (1980-julio de 2003) para asegurar que todos los estudios habían sido identificados.

Esta búsqueda se complementó con búsqueda manual en listas de referencias de resúmenes de congresos (ASN, EDTA, *World Congress of Nephrology*, *Asian Pacific Congress of Nephrology*) y textos nefrológicos relevantes.

### ■ Extracción de datos

Tres autores revisaron todos los resúmenes obtenidos para identificar los estudios elegibles. Los textos completos de los artículos preseleccionados fueron analizados independientemente por dos de ellos extrayendo los datos de acuerdo con formularios previamente diseñados. Se excluyeron redundancias y se requirió información adicional a los autores cuando se consideró necesario. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron en consulta con el tercer autor.

### ■ Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios incluidos en la revisión fue evaluada independientemente por dos autores usando la lista de verificación desarrollada por el Grupo Renal de la Cochrane Collaboration, que incluye los aspectos siguientes: ocultamiento de la asignación, análisis por intención de tratar, integridad del seguimiento y enmascaramiento de investigadores, participantes y evaluadores.

### ■ Tratamiento de los resultados

Los estudios se combinaron cuantitativamente cuando ello fue apropiado. Se realizó metanálisis para analizar la eficacia de estatinas en pacientes de HD y DP separadamente. Los resultados dicotómicos (mortalidades, aparición de eventos), fueron expresados como razón de riesgos (RR), con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Cuando se aplicaban escalas de medidas continuas (en colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos) para estimar efectos se usó la diferencia media de los valores finales. Se evaluó la presencia de heterogeneidad entre ensayos mediante la prueba de la  $\chi^2$  y el estadístico  $I^2$ , que cuantifica el porcentaje de variabilidad interestudios. Un valor  $I^2$  superior al 50% indica sustancial heterogeneidad entre los estudios incluidos.

Aunque se planeó realizar un análisis de subgrupos para explorar fuentes de heterogeneidad en el ámbito de la eficacia de diferentes dosis y duraciones de tratamiento con estatinas, no pudo realizarse por la escasez de estudios. Los efectos adversos como elevación de enzimas hepáticas, elevación de CPK y tasa de abandonos se tabularon y evaluaron con técnicas descriptivas.

### ■ Promoción

No se reconoce explícitamente otra que la propia de la Colaboración Cochrane.

## ■ RESULTADOS

### Estudios incluidos

Se identificaron 115 artículos potencialmente relevantes de los que 97 fueron desechados para someter a lectura completa a 18, de los que finalmente se seleccionaron 14 (13 compararon estatinas frente a placebo; uno comparó estatinas frente a otros hipolipemiantes).

De los 13 estudios que compararon estatinas con placebo, siete incluían sólo a pacientes en HD, uno a pacientes sólo con DP, tres a pacientes con ambos tratamientos, uno a pacientes en prediálisis y diálisis, y un grupo de otros pacientes tratados con HD y DP con estatinas frente a placebo.

Únicamente en cinco de 14 estudios era adecuado el procedimiento de ocultación de la aleatorización; en cuatro de 14 se describía el enmascaramiento de los investigadores y participantes y seis realizaban análisis según intención de tratar. La tasa de abandonos osciló entre el 0 y el 20%.

### Resultados clínicos

*Estatinas frente a placebo.* En la tabla adjunta se exponen los resultados más importantes de la revisión:

Estatinas frente a placebo	HD y HD + DP	N.º de estudios	N.º de pacientes	I <sup>2</sup>	Observaciones
Mortalidad total: RR (IC 95%)	0,95 (0,86-1,06)	10	1.884	0%	NS
Mortalidad cardiovascular RR (IC 95%)	0,96 (0,65-1,40)	9	1.839	27%	NS
Eventos cardiovasculares no mortales RR (IC 95%)	0,86 (0,74-0,99)	1 <sup>a</sup>	1.255		<sup>a</sup> Resultados referidos a un solo estudio que únicamente incluía a pacientes en HD
Colesterol total: diferencia de medias en mg/dl (IC 95%)	-42,6 (-53,4 a -31,8)	14	1.823	84%	
Triglicéridos: diferencia de medias en mg/dl (IC 95%)	-24,0 (-47,3 a -0,8)	14	1.823	76%	

RR: razón de riesgos; HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal; I<sup>2</sup>: índice de heterogeneidad.

La pormenorización de resultados clínicos globales (mortalidad y episodios no mortales) que analizan separadamente HD y DP no aporta información relativa a pacientes en DP por no incluirse en los estudios con pacientes en DP.

El análisis detallado relativo al efecto sobre el perfil lipídico muestra un significativo descenso de colesterol total (CT) y LDL colesterol (mg/dl), tanto en el grupo de HD (CT: -39,5 [-53 a -25]; LDL: -36,9 [-48 a -25]) como en el grupo DP (CT: -54,24 [-75 a -32]; LDL: -61,71 [-88 a -33]), sin cambios significativos en el colesterol HDL. En todos los análisis se observa importante grado de heterogeneidad (I<sup>2</sup> superior al 50%).

### Efectos adversos

Las alteraciones de enzimas hepáticas (seis estudios) y las elevaciones de CPK (siete estudios) fueron los únicos efectos adversos detectados con baja frecuencia (menor del 5%) y en la misma proporción en los grupos placebo y estatinas. Para el caso de CPK (siete estudios, 1.705 y pacientes) la RR fue 1,86 (IC 95% 0,50-6,84).

Las tasas de abandono (seis estudios) se produjeron sin diferencias significativas en los grupos intervención y placebo.

*Estatinas frente a otros hipolipemiantes.* Únicamente un estudio (Diepeveen, 2005) incluía a un grupo pequeño de pacientes (n = 12) en los que se comparaba estatinas con tocoferol. Su tamaño no permite obtener conclusiones válidas

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Las estatinas reducen los valores de colesterol total y colesterol-LDL en los pacientes en diálisis en una cuantía semejante a la observada en la población general. Ello no se acompaña de una incidencia de efectos secundarios (elevación de enzimas hepáticas o signos de rabdomiólisis) superior a la observada en dicha población general.

Tal efecto no parece tener impacto en la mortalidad total y cardiovascular, aunque la tasa de episodios cardiovasculares parece ser menor en los pacientes en HD tratados con estatinas.

## ■ COMENTARIOS

Se trata de una revisión sistemática que incluye estudios publicados entre 2002 y 2008 en la que lo más destacable es la considerable heterogeneidad entre los estudios, pese a que todos cumplían con el criterio de ser ECCA. Hay una diversidad importante en los ensayos clínicos con respecto al tamaño de la muestra, a las variables de resultados, los tiempos de seguimiento, los tipos de estatinas utilizadas y la misma calidad de los estudios.

En resumen, los resultados analizados se pueden agrupar en tres categorías:

### Efecto de las estatinas sobre el perfil lipídico

Es la única variable analizada en la totalidad de los 14 estudios incluidos, y se demuestra un descenso de colesterol (total y LDL), si bien se comprueba una considerable heterogeneidad entre los estudios que obliga a interpretar con cautela el valor sumario obtenido.

### Efectos secundarios

Aunque dicha variable sólo fue considerada en la mitad de los estudios, los datos encontrados permiten llegar a la conclusión de que la incidencia de este tipo de efectos es escasa, de modo que la insuficiencia renal avanzada no parece constituir un elemento de riesgo relevante para su aparición.

### Impacto sobre mortalidad y morbimortalidad cardiovascular

Es en este aspecto (por otra parte el de mayor interés) donde la revisión sistemática presenta su mayor debilidad. Es importante señalar que:

1. Para el análisis de mortalidad total (HD y HD/DP), un solo trabajo, el 4D<sup>1</sup> aporta 1.255 de los 1.800 pacientes considerados.
2. No es posible efectuar estimaciones en pacientes en DP por existir un solo estudio con esta clase de pacientes en el que dicha variable se haya considerado.

Por tanto, resulta claro que, en lo que a efectos clínicos de verdadero interés se refiere, esta revisión sistemática aporta poco al conocimiento del que ya se dispone y que en el momento citado dicho conocimiento se apoya en los resultados de un solo ECCA de entidad y calidad. De hecho, el estimador final de RR de mortalidad total y cardiovascular es el mismo que el del estudio individual referido. Aún más llamativo es lo que afecta a episodios cardiovasculares no letales, ámbito en el que se muestra que la variable sólo se ha considerado en dos estudios, el 4D con pacientes en HD y el de Stegmayr<sup>2</sup> (este último con un combinado de HD y DP y una pequeña parte de pacientes y episodios), de modo que la única conclusión importante (menor tasa de episodios en pacientes tratados) hay que circunscribirla sólo a pacientes en HD y basarla en un único ECCA.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

De esta revisión sistemática se puede concluir, con las reservas que impone la heterogeneidad encontrada, que las estatinas mejoran el perfil lipídico de los pacientes en diálisis con un nivel de seguridad semejante al de la

población general. Dicha intervención no ha probado efecto alguno en la mortalidad total y cardiovascular y sí parece reducir la incidencia de episodios cardiovasculares no letales, aunque ambas afirmaciones se basan en los resultados de un solo ECCA, sin que la presente revisión sistemática haya encontrado evidencias adicionales válidas en otros ECCA.

El estudio AURORA<sup>3</sup>, posterior a la finalización de esta revisión sistemática, con un tamaño de muestra considerable (2.600 pacientes) ratifica los hallazgos, excepto en lo que afecta al impacto sobre episodios cardiovasculares no letales; a diferencia de lo hallado en el estudio 4D, tampoco se prueba efecto alguno.

En todo caso, del conjunto de estudios de los que se dispone puede inferirse que las modificaciones biológicas inducidas por las estatinas en grupos específicos de pacientes con enfermedad cardiovascular avanzada y otras comorbilidades (entre las que hay que considerar la propia hemodiálisis y circunstancias concomitantes) no tienen la capacidad de modificar la historia natural de la enfermedad renal.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- i. 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(3):238-48.
2. Stegmayr BG, Brännström M, Bucht S, Crougneau V, Dimeny E, Ekspong A, et al. Low-dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(6):489-97.
3. Fellstrom 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.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Riesgo cardiovascular. Hemodiálisis.

**Tema:** Estatinas. Riesgo cardiovascular en hemodiálisis.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN\*:** Débil.

\*Recomendación negativa: No existe beneficio cardiovascular detectable en el uso de estatinas en pacientes en diálisis.