



CAPÍTULO 10

Terapéutica hipolipemiante en pacientes con enfermedad renal crónica

F. Fernández-Vega

En todos los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) la prevalencia de dislipemia es muy elevada. En un alto porcentaje de pacientes la dislipemia está presente desde las primeras fases de la enfermedad y existe una correlación inversa entre el filtrado glomerular y la dislipemia (evidencia B).

En la población general la dislipemia conlleva enfermedad cardiovascular y en los pacientes con ERC, a falta de grandes estudios aleatorizados, existen evidencias para poder afirmar que la dislipemia favorece la aparición de enfermedad vascular e interviene en la progresión de la insuficiencia renal (evidencia C).

Es obligado realizar el perfil lipídico en la valoración inicial de los pacientes con ERC, estadios 1-4. En los enfermos con tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis o trasplante) debe realizarse al inicio, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses (evidencia C).

El estudio lipídico debe practicarse tras al menos 10 horas de ayuno y comprenderá las siguientes determinaciones: colesterol total, triglicéridos (TG), colesterol-HDL (c-HDL) y colesterol-LDL (c-LDL) (evidencia B). En los pacientes en hemodiálisis deben de hacerse en los días que no se dializan o realizar la extracción sanguínea previamente a la sesión de diálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal (DP) lo más práctico es hacer la extracción en la mañana con el líquido nocturno en la cavidad peritoneal (evidencia C).

El c-LDL debe ser calculado por la fórmula de Friedewald cuando los TG sean inferiores a 400 mg/dl. En el caso de TG entre 400-800 mg/dl, la determinación de c-LDL debe hacerse por métodos directos (ultracentrifugación o inmunoprecipitación) (evidencia B). Fórmula de Friedewald: $c\text{-LDL} = CT - (c\text{-HDL} + TG/5)$.

Dado que la lipoproteína (a) y el colesterol no HDL (colesterol total - HDLcolesterol) son predictores de enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC, pueden ser analizados según criterio clínico, para recabar una información más completa del perfil lipídico (evidencia C).

Dado el alto riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC, es obligado tratar y controlar la dislipemia independientemente de su estadio, incluso como prevención primaria (evidencia C).

Los objetivos terapéuticos vienen reflejados en la Tabla 66. El esquema de actuación terapéutica se resume en la Figura 27 (evidencias de grado C).

Tabla 66. Objetivos terapéuticos en el tratamiento de las dislipemias en pacientes con ERC

Colesterol- LDL < 100mg/dl
Colesterol-HDL > 40 mg/dl
Colesterol-total < 175 mg/dl
Triglicéridos < 200 mg/dl
Colesterol-no HDL < 130 mg/dl

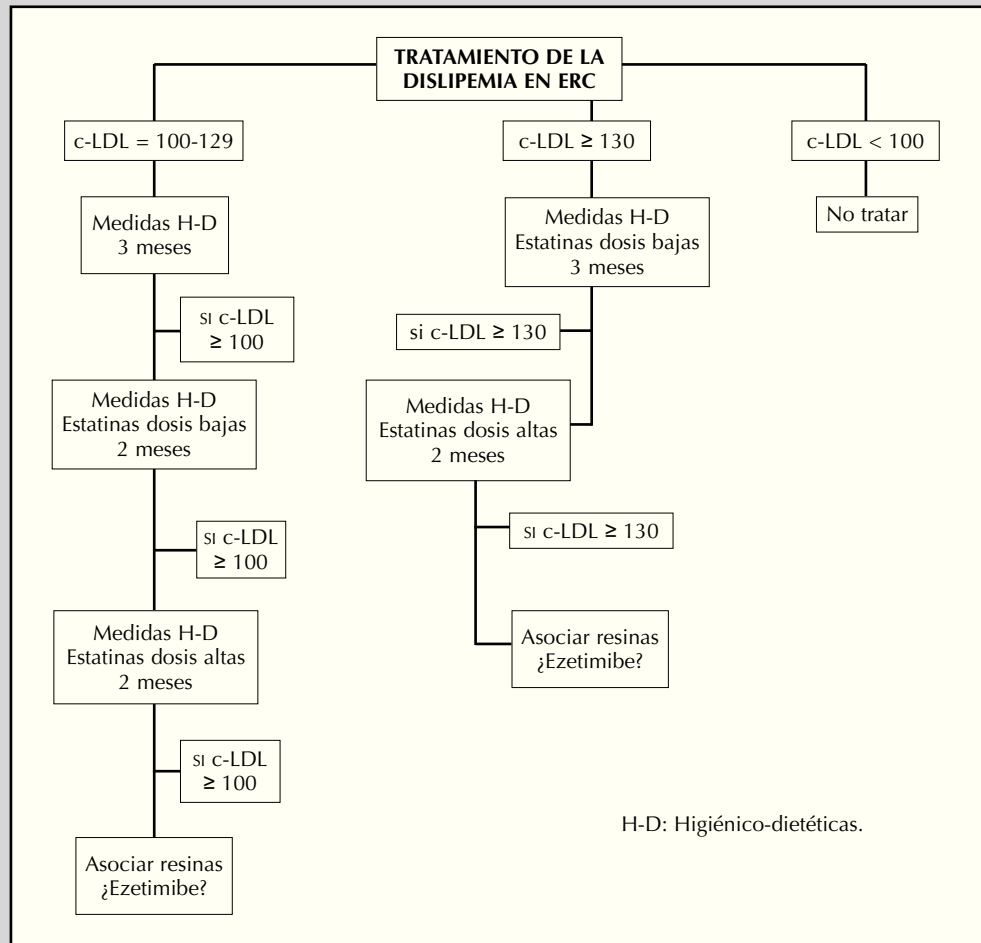


Fig. 27.—Manejo de la dislipemia en la ERC.

En los pacientes con trasplante se deben tener en cuenta las interacciones de los fármacos hipolipemiantes con la terapéutica preventiva del rechazo, así como el efecto lipogénico de algunos agentes inmunosupresores. La asociación de estatinas con fibratos no es aconsejable por el riesgo de rabdomiólisis. Sólo en caso de hipertrigliceridemia > 500 mg/dl pueden utilizarse fibratos ajustando la dosis al filtrado glomerular (evidencia B).

Bibliografía básica

1. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 41 (suppl 3): S1-S77, 2003.
2. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment panel III). JAMA 285: 2486-2497, 2001.
3. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 10(suppl 1): S1-S78, 2003.
4. Brotons C, Royo-Bordonoba MA, Alvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Nefrología 24:312-328, 2004.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la primera causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En ellos, el riesgo de ECV es elevado desde las fases más tempranas de la enfermedad, probablemente en relación con una presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más importante que en la población general. Existe una correlación inversa entre el número de FRCV y el grado del filtrado glomerular^{1,4-7,24,31,57,108,208,296,702-707} (Tabla 67). El aumento de la creatinina sérica así como la presencia de microalbuminuria y proteinuria, son marcadores independientes de riesgo cardiovascular tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos^{24,53,185,214,217,218,256,257,262,265-268,271,274,275,279,282,284,285,708-716}.

En los últimos años tiende a considerarse a la ERC como un estado prooxidativo. El estrés oxidativo y la inflamación se relacionan entre sí y con la disfunción endotelial, existiendo evidencias experimentales y clínicas de que el estrés oxidativo está implicado en la arterioesclerosis de la ERC^{401,500,506,717-724}.

La ERC es, probablemente, uno de los predictores más sensible de riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes de alto riesgo^{6,7,221,725,726}. El *Seventh Report of the Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-7) y la *National Kidney Foundation* (NKF) han considerado a la ERC como un FRCV equivalente a la enfermedad coronaria, lo cual implica en estos pacientes unos objetivos de control de los FRCV mucho más estrictos^{13,726}.

La dislipemia es habitual en todos los tipos de enfermedad renal, aunque hasta hace muy poco tiempo apenas fue objeto de una atención terapéutica específica. La dislipemia está habitualmente presente en pacientes diabéticos y/o con hipertensión arterial (HTA) esencial, que son los procesos etiológicos más frecuentes de la ERC. La alteración en los niveles y en la composición de los lípidos en el paciente renal, tiene por lo general un patrón característico, basado en el incremento de apolipoproteína B (lipoproteínas de densidad baja, muy baja e intermedia), niveles reducidos de apolipoproteína A (lipoproteínas de alta densidad) y una elevada proporción de triglicéridos (TG). No obstante, el tipo y la gravedad del perfil lipídico pueden variar según la etiología de la nefropatía de base. La dislipemia más intensa se encuentra en los pacientes con síndrome nefrótico, aún con filtrado glomerular (FG) normal^{728,731} (Tabla 68).

Diversos estudios con un amplio espectro de población, como el *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE), el *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT), *Cardiovascular Health Study* (CHS), *Framingham Study* y el *Atherosclerosis Risk In Communities Study* (ARIC), han demostrado que los niveles de colesterol total, de TG y el porcentaje de pacientes con c-HDL bajo, son significativamente superiores en individuos con FG reduci-

Tabla 67. Definiciones de dislipemia en la enfermedad renal crónica

Perfil lipídico
Niveles plasmáticos de colesterol total, apolipoproteínas A (C-HDL), apolipoproteínas B (VLDL, IDL, C-LDL) y triglicéridos
Dislipemia
Toda alteración cuantitativa y/o cualitativa del perfil lipídico
Enfermedad cardiovascular
Enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, nefropatía vascular, enfermedad vascular periférica

Tabla 68. Dislipemia en la población general y en la enfermedad renal crónica (ERC)

	C-TOTAL > 240 MG/DL %	LDL-C > 130 MG/DL %	HDL-C < 35 MG/DL %	TG > 200 MG/DL %
Población general ^a	20	40	15	15
ERC estadio 1-4 con síndrome nefrótico ^b	90	85	50	60
ERC estadio 1-4 sin síndrome nefrótico ^b	30	10	35	40
ERC estadio 1-4 con trasplante renal ^b	60	60	15	35
ERC estadio 5 en hemodiálisis ^b	20	30	50	45
ERC estadio 5 en diálisis peritoneal ^b	25	45	20	50

Modificada de Kasiske *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 3): S142-S156, 1998⁷³⁰.

C-total: colesterol total; TG: triglicéridos.

Los puntos de corte corresponden a las definiciones del National Cholesterol Education Program Adult Education Panel III (NCEP-III) sobre los niveles deseables de lípidos. El C-total deseable es menor de 200 mg/dl, pero la mayoría de las revisiones en ERC usan 240 mg/dl como punto de corte. La prevalencia del C-total > 200 mg/dl en la población general es aproximadamente el 50%.

^aDatos del National Health and Nutrition Examination Survey III and Framingham Offspring Study.

^bPorcentajes obtenidos de las medias de múltiples estudios con un redondeo de un 5%.

do^{6,7,208,257,703,707,732}. Esta asociación, entre ERC y dislipemia, tiene un evidente sinergismo respecto a morbilidad y mortalidad cardiovascular.

DISLIPEMIA EN PACIENTES CON ERC

La incidencia y prevalencia de ERC es creciente en los países desarrollados. En España, los últimos datos respecto a la población en tratamiento renal sustitutivo (TRS) son de 131 y 845 pacientes por millón de población, respectivamente⁷³³. La prevalencia más elevada de ERC se localiza en los estadios 2 y 3 de insuficiencia renal (NKF-DOQI), es decir, grados ligero y moderado respectivamente⁷³⁴. El Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos del año 2001, indica que la ECV es la primera causa de muerte en los pacientes con trasplante renal (TR) y en hemodiálisis (HD)^{733,735}.

La dislipemia renal refleja un perfil anómalo de las apolipoproteínas A y B. El patrón de las alteraciones lipídicas puede variar entre las diferentes situaciones de afectación renal, dependiendo especialmente del grado de la proteinuria y del FG, así como de los tratamientos concomitantes y modalidad del TRS. La disminución del FG se acompaña típicamente de un aumento de lipoproteína (a) [Ip(a)], que es una partícula de alto peso molecular, similar a las LDL y alta-

mente aterogénica. Esta Ip(a) es un factor de riesgo independiente para ECV en la población general y en diálisis, y mantiene correlación inversa con el deterioro progresivo de la función renal previo al inicio de diálisis. La elevación de los TG, junto a unos niveles variables de colesterol total, completan el perfil lipídico más habitual en los pacientes renales^{57,728,729,736-745} (Tabla 69).

PREVALENCIA

La prevalencia de dislipemia en los enfermos renales es muy elevada. Aunque no se dispone de estudios de intervención, aleatorizados y controlados, que demuestren fehacientemente la hipótesis de que la dislipemia condiciona la existencia de ECV en los pacientes con ERC, un número importante de trabajos parecen confirmarlo^{729,746-750}.

En España no existen datos publicados sobre la prevalencia de ECV en la insuficiencia renal. El último Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología expresa que el número de pacientes en TRS al final del año 2001 era de 30.041⁷³³. No disponemos de datos respecto a los FRCV presentes en esta población. Los estudios EPIRCE y ANSWER, auspiciados por la Sociedad Española de Nefrología, resolverán estas carencias en un periodo de tiempo no prolongado.

Tabla 69. Alteraciones lipídicas en la enfermedad renal crónica (ERC)

FRACCIÓN LIPÍDICA	ANORMALIDAD	EFECTO ADVERSO EN EL SISTEMA VASCULAR Y/O EN EL RIÑÓN
Triglicéridos	Aumentados	Proaterogénico
C-HDL	Disminuido (aumentado el cociente LDL / HDL)	Pérdida de efecto antiaterogénico Trombosis aumentada
Apo A-1	Disminuida	Puede asociarse con descenso de C-HDL
Lipoproteína (a)	Aumentada	1. Inhibición de la conversión del plasminógeno en plasmina 2. Descenso en la formación de plasmina que previene la activación del TGF-β 3. Unida a macrófagos induce formación de células espumosas 4. Contribuye a la aterosclerosis y trombosis
C-LDL fenotipo subclase B	Aumentada	Disminuye la entrada de C-LDL mediada por la vía del receptor
C-LDL oxidada	Aumentada	Aumenta la entrada de LDL en los macrófagos mediante receptores no regulados
Apo C III	Aumentada	1. Interfiere con el aclaramiento de apo-E mediada por lipoproteínas ricas en triglicéridos en los receptores celulares 2. Inhibe la hidrólisis de los triglicéridos por lipoproteína-lipasa y lipasas hepáticas

Modificada de Crook et al. *Am J Med Sci* 325: 340-348; 2003⁸⁴⁶

Recientemente ha concluido el estudio COPARENAL, también patrocinado por la Sociedad Española de Nefrología, realizado en 2.501 pacientes con insuficiencia renal (Cr_s \geq 1,3 mg/dl en mujeres y \geq 1,4 mg/dl en hombres) y edad entre 18 y 80 años. Es un estudio multicéntrico, transversal, observacional y abierto, realizado en 39 servicios de Nefrología de nuestro país, cuyo objetivo principal ha sido verificar el grado de control de la HTA en estos pacientes. En resultados aún no publicados se ha evidenciado un bajo grado de control de la HTA (17%). Respecto al perfil lipídico, la prevalencia de dislipemia es elevada, con un 72% de c-LDL \geq 100 mg/dl y un 66% c-noHDL \geq 130 mg/dl. El 45% de pacientes no recibían hipolipemiantes, 5% tomaban fibratos y 50% tomaban estatinas. Entre estos últimos, el 70% tenían un c-LDL \geq 100 mg/dl y un 66% un c-no-HDL \geq 130 mg/dl. De estos datos se desprende que la prevalencia de dislipemia en nuestros pacientes con ERC es elevada y que el grado de control es muy pobre, debido a la escasa utilización de fármacos hipolipemiantes y, probablemente, a las bajas dosis utilizadas⁵⁵⁵.

En lo referente a la población general española, al igual que en la de Estados Unidos sabemos que la prevalencia de hipercolesterolemia es elevada. Las indicaciones y los objetivos terapéuticos se basan en las recomendaciones de las Guías Europeas y en los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel* (ATP III) y de varias sociedades científicas^{37,751-759}.

Estadios de insuficiencia renal

Existen escasos estudios de prevalencia de dislipemia en la insuficiencia renal. En alguno de ellos los valores límite de colesterol y de sus fracciones, definidos arbitrariamente, resultan elevados para las vigentes Guías⁷³⁰. Las anomalías lipídicas pueden estar presentes en las fases iniciales de la insuficiencia renal. En general, son detectadas cuando el FG es inferior a 50 ml/m, aumentando progresivamente en relación con el deterioro de la función renal⁷⁶⁰. En un reciente análisis del estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) se evidenciaron alteraciones del perfil lipídico en el 28,6% de los pacientes con un FG entre 60 y 90 ml/m/1,73 m²⁷⁴⁴. La prevalencia de la dislipemia también varía con los hábitos dietéticos, con la etiología de la nefropatía y con el grado de proteinuria^{730,732}. En los estadios 1-4 de insuficiencia renal crónica a medida que desciende el FG, aumentan los TG y el c-LDL y descienden los niveles de c-HDL^{24,730,762}. Dos estudios, uno canadiense y otro británico, y dos recien-

tes análisis de subgrupos del estudio CARE han mostrado la estrecha relación entre la ERC y la dislipemia^{746,747,763,764}.

En general se puede afirmar que en torno al 60-80% de pacientes con ERC tienen dislipemia. Casi todos los pacientes con síndrome nefrótico tienen dislipemia y parece ser que el grado de la afectación renal es un factor más influyente, respecto al perfil lipídico, que la etiología del síndrome nefrótico, aunque éste es un tema controvertido^{760,765-774}. Así, la glomerulonefritis membranosa idiopática, causa frecuente de síndrome nefrótico del adulto, suele asociarse con el deterioro más grave del perfil lipídico, condicionado por una producción aumentada de lípidos a nivel hepático así como un catabolismo lipídico disminuido⁷⁷⁵⁻⁷⁷⁷.

Hemodiálisis

La prevalencia de dislipemia en HD oscila entre el 50 y 90 %, dependiendo de los criterios utilizados para su valoración^{730,744,759,778-780}. El patrón lipídico es variable pero suele caracterizarse por un moderado incremento de los TG y de la Ip (a) así como un incremento de apolipoproteínas B (VLDL, IDL y apo C-III). Las apolipoproteínas A (c-HDL) suelen estar moderadamente disminuidas y el colesterol total, al igual que el c-LDL, suelen estar normales o moderadamente alterados, pero con una oxidación aumentada de estas últimas y un incremento de las subpartículas LDL densas y pequeñas^{744,777,779-786}.

En general, no hay grandes cambios en el perfil lipídico de los pacientes en HD con respecto al periodo prediálisis^{730,731,775,776}. Sin embargo, algunos estudios recientes parecen mostrar que la HD en el primer año puede tender a mejorar el patrón de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, al corregir parcialmente el estado urémico⁷⁸⁷.

Diálisis peritoneal

La dislipemia en los pacientes en diálisis peritoneal (DP) es más frecuente y clínicamente importante que en HD, estando incrementados los niveles de las lipoproteínas más aterogénicas. Probablemente la prevalencia más elevada de la dislipemia se ha descrito en el Reino Unido y alcanza cifras del 82%^{778,789}. Los triglicéridos están elevados y los niveles de apolipoproteínas B son superiores que en HD, con elevaciones de c-LDL, c-IDL, Ip (a) y especialmente de apoC-III. El c-HDL se mantiene descendido, incluso menor que en HD^{730,744,759,784,790-794}. La causa más importante de la disli-

pemia en DP se atribuye a la significativa absorción de glucosa a partir del líquido de diálisis, el cual aporta un sustrato que aumenta la síntesis de lipoproteínas. La utilización de icodextrina en vez de glucosa en el líquido de diálisis durante la permanencia nocturna ha contribuido a la reducción del colesterol plasmático⁷⁹⁵.

Trasplante renal

La prevalencia de dislipemia en los pacientes con trasplante renal (TR) es elevada. El patrón habitual consiste en colesterol total y c-LDL elevados. Los niveles de c-HDL pueden ser normales o bajos, pero también pueden estar elevados, aunque en otras ocasiones son similares a los de la población general y los TG habitualmente están incrementados^{730,796-801}.

El tratamiento inmunosupresor influye en el perfil lipídico, principalmente los anticalcineurínicos, el sirolimus y los corticoides, que elevan los niveles de colesterol y TG⁸⁰⁰⁻⁸⁰⁵. Los corticoides aumentan la resistencia a la insulina y la actividad de la acetil-coenzima A carboxilasa e inhiben la lipoproteín-lipasa que es una enzima responsable del metabolismo de las lipoproteínas. Como consecuencia aumentan las concentraciones plasmáticas de VLDL, colesterol total y triglicéridos. La ciclosporina (CsA) interfiere la síntesis de ácidos biliares al inhibir la enzima 26-hidroxilasa con la consiguiente disminución del transporte de colesterol al intestino. Además inhibe la captación hepática de las LDL, motivo por el cual aumentan los niveles séricos de c-LDL. El sirolimus disminuye la actividad de lipoproteín-lipasa lo que conlleva un aumento de VLDL y TG^{58,806}. Varios estudios aleatorizados han demostrado la influencia de determinados inmunosupresores en el perfil lipídico⁸⁰⁷⁻⁸⁰⁹.

DISLIPEMIA Y DAÑO RENAL

Estudios experimentales han sugerido en los últimos años que la dislipemia condiciona daño en el parénquima renal. Datos clínicos recientes han demostrado que la dislipemia está frecuentemente presente en pacientes diabéticos y en hipertensos esenciales con microalbuminuria. Se ha sugerido que el mecanismo de interrelación de estos hechos es la resistencia a la insulina y que la HTA, la microalbuminuria, la proteinuria y la dislipemia, entre otros, son factores de progresión de insuficiencia renal^{728-730,810,811}. Los pacientes con síndrome metabólico caracterizado por obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina e hipertensión, tienen con frecuencia microalbuminuria o proteinuria. Los diversos FRCV, entre ellos la dislipemia, conllevan

ECV y se supone que el lecho vascular renal no queda indemne, ya que las evidencias clínicas sugieren que la dislipemia condiciona afectación renal. Es probable que esta situación constituya un círculo vicioso típico ya que la dislipemia en el síndrome nefrótico puede estar causada por la proteinuria, por los bajos niveles de albúmina sérica o por ambos, y que a su vez la dislipemia condicione más daño renal⁷³⁶. Parece ser que la reducción de lipoproteín-lipasa se encuentra en el eje central del proceso, junto a la disminución de la lecitín-colesterol acetiltransferasa que es otra enzima involucrada en la transformación de lipoproteínas de alta densidad. Como consecuencia de estas alteraciones enzimáticas, se produce un cúmulo de las partículas más aterogénicas, las VLDL y las HDL inmaduras que transportan apoC-II^{736,775,812-816}. La elevación de la lp (a) y de las LDL es debida a una sobreproducción hepática estimulada por diversas vías^{775,817,818}.

No están bien definidos los mecanismos por los cuales la dislipemia puede provocar lesión renal. Los depósitos de células espumosas y de lipoproteínas localizados en el mesangio y en las células tubulares renales sugieren que a dicho nivel tiene lugar la oxidación de las lipoproteínas a cargo de los macrófagos y de las células mesangiales. Se han localizado abundantes depósitos de células espumosas en biopsias de pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal, donde la asociación de dislipemia con afectación renal es evidente⁸¹⁹. Las lipoproteínas oxidadas estimulan la inflamación y producción de citoquinas fibrogénicas, así como disfunción endotelial con superproducción de endotelina y tromboxano, además de activar el sistema renina-angiotensina⁸²⁰⁻⁸²⁷. Estas proteínas oxidadas tienen capacidad inmunogénica y recientemente se han descrito inmunocomplejos de LDL oxidadas-LDL antioxidadas en pacientes diabéticos con nefropatía establecida, lo que indica que los lípidos pueden contribuir a la progresión de la afectación renal a través del daño mediado por inmunocomplejos⁸²⁸. Por otro lado, la aféresis lipídica y la absorción de LDL se han asociado con disminución de la proteinuria y una mejor respuesta a los corticoides en pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal^{829,830}.

Dislipemia y progresión del daño renal

La relación de la dislipemia con la ERC se fundamenta en dos hechos principales: la dislipemia condiciona la progresión de la afectación renal y a su vez, este hecho favorece la aparición de ECV. Parece importante la interrelación entre dislipemia, reducción de la función renal y presencia de proteinuria, ya que el deterioro de la función renal condicionado por

la dislipemia puede redundar en una anomalía lipídica de mayor grado, y por otra parte la proteinuria puede cerrar el círculo, incrementando el deterioro del FG y a su vez el nivel de la dislipemia.

Varios estudios en la población general y en pacientes renales han documentado que la dislipemia se correlaciona con el descenso de la función renal, aunque no son concluyentes debido a su heterogeneidad^{58,728,831-837}. En el momento actual no disponemos de evidencias clínicas para poder sustentar que la dislipemia es un predictor independiente de afectación renal. La mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes con ERC previa o en portadores de FRCV condicionantes de lesión renal, como HTA y diabetes. Además, alguno de los estudios que incluyeron pacientes con FG normal no examinaron la presencia de microalbuminuria o proteinuria^{58,728,828-834,838-841}. En el *Helsinki Heart Study* con pacientes sin ERC basal, se comprobó tras el seguimiento, que un c-HDL bajo y un cociente c-LDL/c-HDL elevado estaban significativamente asociados con el deterioro del FG⁸⁴². En el estudio ARIC el nivel elevado de TG se correlacionó con el deterioro del FG, mientras que un c-HDL alto se asoció a un bajo riesgo⁷³². El estudio

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) evidenció que un c-HDL bajo es un predictor independiente para el deterioro progresivo del FG⁸³². También el colesterol total, c-LDL y apolipoproteína B, demostraron su relación con el descenso del FG^{58,728}.

No obstante, el tema sigue siendo objeto de controversia porque otros estudios no han mostrado relación⁸⁴³⁻⁸⁴⁵. Los pacientes de mayor riesgo son aquellos en estadios 2-4 de insuficiencia renal que además tienen otros FRCV asociados, principalmente HTA y diabetes. El c-HDL bajo es el que más intensamente se asocia con la progresión de la afectación renal y refuerza su capacidad predictiva al asociarse con dichos factores⁸⁴⁶.

Los pacientes renales tienen dislipemia secundaria similar a la dislipemia aterogénica de los pacientes con resistencia insulínica. Por tanto, la carga lipídica en estos enfermos es doble, la preexistente y la secundaria, con patrón prácticamente idéntico caracterizado por la presencia de triglicéridos y apolipoproteínas B elevados, así como c-HDL bajo, lo cual puede contribuir a la progresión de la ERC^{729,847} (Tabla 70).

Tabla 70. Estudios que relacionan dislipemia y progresión de la insuficiencia renal

ESTUDIO, Ref	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	RESULTADOS
ARIC ⁷³²	Cr < 2 mg/dl (varones), < 1,8 mg/dl (mujeres) Pacientes sin tratamiento hipolipemiente	TG elevados se asocian con un mayor RR de empeoramiento de la función renal y HDL elevado con un menor RR
Helsinki Heart Study ⁸⁴²	Dislipemia (colesterol no-HDL elevado) Pacientes sin EC, proteinuria ni otra patología cardiovascular	HDL bajo y ratio LDL/HDL elevada se asocian de forma significativa con un descenso de la función renal
Estudio MDRD ⁸³²	Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave de diversas etiologías	HDL bajo predice de forma independiente un deterioro del filtrado glomerular más rápido
Samuelsson y cols. ⁸³⁶	Pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica primaria con insuficiencia renal moderada o grave	Colesterol total, LDL y apo B se asocian de forma significativa con un rápido deterioro del filtrado glomerular independientemente de la PA
Ravid y cols. ⁸¹¹	DM tipo 2 de nuevo diagnóstico, normotensos, sin proteinuria y con función renal normal	Colesterol total se asocia con el descenso de la función renal y con el aumento en la albuminuria. HDL bajo se asocia con nefropatía
Samuelsson y cols. ⁸³⁶	No diabéticos con insuficiencia renal moderada (se excluyeron los pacientes con proteinuria nefrótica)	Niveles más altos de apo B y LDL se asociaron con un deterioro más rápido de la función renal
Nielsen y cols. ⁸⁴³	Pacientes con DM tipo 2 con normo o microalbuminuria y creatinina normal	No encontraron correlación entre función renal y perfil lipídico

Modificada de Crook y cols. *Am J Med Sci* 325: 340-348; 2003⁸⁴⁶

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; EC: enfermedad coronaria; DM: diabetes mellitus; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study; RR: Riesgo Relativo; TG: triglicéridos.

Dislipemia y enfermedad cardiovascular en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal

La presencia de dislipemia en el paciente con TRS es un hecho habitual. Cabe preguntarse si la dislipemia es un contribuyente de ECV en los enfermos renales, es decir si la dislipemia renal es un FRCV independiente. En este sentido no se dispone de estudios de intervención aleatorizados y controlados que demuestren tal asociación, si bien hay evidencias en pacientes con insuficiencia renal que apoyan tal hipótesis^{729,746-750}.

Respecto a los pacientes en TRS la situación se caracteriza por las limitaciones en la metodología. En la mayoría de los estudios realizados en pacientes en HD no se demostró una correlación positiva entre dislipemia y ECV, siendo estos estudios retrospectivos y con tiempo de seguimiento corto^{296,375,400,848,849}. En cambio, se ha demostrado significación estadística entre lp (a) y ECV en pacientes en HD^{401,740,850-852}. En un estudio europeo de 607 pacientes en HD resultó que la lp (a) y apolipoproteína B elevadas, así como c-HDL bajo, se asociaron de manera significativa con cardiopatía isquémica⁸⁵³. Otro estudio reciente con 525 pacientes demostró que el c-no-HDL es un predictor de mortalidad cardiovascular significativo e independiente en pacientes sometidos a diálisis⁸⁵⁴. La hipertrigliceridemia fue identificada como factor de riesgo independiente para ECV, junto a HTA y tabaco, en un estudio de 21 años de seguimiento⁸⁵⁵. En un grupo de 196 diabéticos en HD, el colesterol total y el cociente c-LDL/c-HDL se correlacionaron con la mortalidad cardíaca⁸⁵⁶. También en pacientes en HD se ha visto recientemente que la utilización de anticuerpos anti-LDL-oxidada mostró correlación significativa con el grosor de la íntima-media de la arteria femoral, lo que apoya el potencial aterogénico de estas lipoproteínas y el papel protector del tratamiento inmunológico⁸⁵⁷.

Los pacientes en diálisis son portadores habituales de múltiples subclases de lipoproteínas aterogénicas predictoras de riesgo cardiovascular, que no son bien detectadas por los métodos analíticos habituales. Por ejemplo, el c-LDL puede no ser un buen indicador del nivel de apolipoproteínas B en los pacientes en diálisis. Por otro lado, aunque su utilización está vigente, la fórmula de Friedewald para calcular c-LDL en pacientes en HD y DP puede conducir a errores, como sucede en la población general en los casos de pacientes con niveles de c-LDL bajos o TG iguales o superiores a 400 mg/dl⁸⁵⁸⁻⁸⁶⁰. Las guías ATP III recomiendan utilizar el c-no-HDL para determinar las apolipoproteínas B en la población general cuando el c-LDL es normal o bajo y también cuando los trigli-

céridos son superiores a 200 mg/dl. Incluso en sujetos con triglicéridos inferiores a 200 mg/dl se ha visto que el c-no-HDL es predictor de muerte cardíaca en la población general, en diabéticos tipo 2 y en pacientes en HD. Además se ha demostrado que se correlaciona con arterioesclerosis aórtica y con el grosor de la íntima/media carotídea^{811,854,861-864}. Un reciente trabajo ha demostrado que un nivel de c-no-HDL superior a 130 mg/dl y un c-HDL inferior a 40 mg/dl, determinados por resonancia nuclear magnética espectroscópica, tienen un gran poder predictivo para determinar subclases de lipoproteínas aterogénicas en pacientes en DP y en HD⁸⁶⁵.

Varios estudios han comunicado una relación inversa entre el nivel de colesterol y mortalidad en enfermos sometidos a HD^{400,866,867}. Esta relación inversa se explica por la inflamación y malnutrición no infrecuentes en estos pacientes y que son factores de mal pronóstico. Cuando los pacientes tienen parámetros de nutrición normales, la relación cambia, es decir las cifras de colesterol elevado en estos enfermos no ofrecen protección vascular y predicen mortalidad, por lo que deben ser tratados^{521,539,494}.

Webb y Brown encontraron en pacientes en DP que el colesterol total y el c-LDL se correlacionan con enfermedad coronaria⁸⁶⁸. En un estudio español, Olivares y cols., no evidenciaron dicha asociación con ninguna partícula lipídica⁸⁶⁹. Uno de los nuevos parámetros para investigar la ECV es la apo A-IV, lipoproteína involucrada en el transporte inverso del colesterol. Niveles bajos de apoA-IV están asociados con ECV en la población general, en pacientes con ERC y en aquéllos sometidos a HD y DP^{788,870,871}.

Varios estudios observacionales han demostrado una significativa asociación entre dislipemia y ECV en pacientes portadores de un TR, aunque la mayoría de ellos tienen importantes limitaciones^{293,299,872-880}. Las anomalías lipoproteicas han sido implicadas en el deterioro de la función del injerto y los pacientes con dislipemia previa al TR tienen unos niveles de creatinina sérica más elevada, así como más fibrosis intersticial y mayor afectación vascular en el injerto⁸⁷⁹. También se ha puesto la dislipemia en relación con la nefropatía crónica del injerto aunque no se sabe con certeza si las alteraciones lipídicas son causa o consecuencia^{415,880-883}. Los niveles de lp (a) descienden después del TR aunque se mantienen en niveles superiores a los normales, siendo más elevados en aquellos receptores que tienen proteinuria⁸⁸⁴⁻⁸⁸⁶.

Un estudio ha demostrado que el riesgo de EC atribuible a la dislipemia en trasplantados renales es similar al de la población general, lo que implica que tratar la dislipemia en estos pacientes puede aportar los mismos beneficios que en aquella²⁹⁹.

Recientemente el estudio ALERT ha demostrado que el tratamiento de la dislipemia con fluvastatina en pacientes con TR comparado con placebo, se asocia con una reducción significativa en mortalidad cardíaca e infarto de miocardio no fatal en el grupo de la estatina, aunque respecto al objetivo principal del estudio no se observaron diferencias significativas⁸⁸⁷.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN PACIENTES CON ERC

El documento reciente *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease*, basa su actitud terapéutica en las recomendaciones del NCEP-ATP III para la población general^{727,754}. Las escasas referencias del NCEP-ATP III respecto a la valoración y manejo terapéutico de la dislipemia en pacientes con ERC, junto a la propuesta de la NFK para considerar a los pacientes renales como de muy alto riesgo, ha implicado modificar las directrices respecto al enfoque y recomendaciones terapéuticas de las dislipemias y demás FRCV en estos enfermos. No obstante, persisten dudas razonables de que los resultados sobre el tratamiento de la

dislipemia en la población general sean extrapolables a los pacientes con ERC. Hechos similares suceden con las guías europeas^{31,32,753,888}.

En estudios experimentales se han demostrado beneficios claros sobre la función renal al corregir la dislipemia⁸⁸⁹⁻⁸⁹¹; asimismo, la combinación de estatinas con bloqueadores del sistema renina-angiotensina demostró renoprotección muy efectiva^{892,893}.

En humanos las evidencias no son tan manifiestas quizá porque en muchos de los estudios de intervención fueron excluidos los pacientes con afectación renal. En un meta-análisis de trece estudios prospectivos, se analizó el efecto del tratamiento hipolipemiente sobre la función renal, proteinuria o albuminuria. A pesar de sus muchas limitaciones, la tendencia general fue beneficiosa con respecto al tratamiento, sin mostrar diferencias entre los distintos fármacos hipolipemiantes⁸⁹⁴. Sin embargo, en el *Helsinki Heart Study* el tratamiento con gemfibrocilo no tuvo influencia sobre el FG⁸⁴². En un estudio japonés aleatorizado en pacientes con ERC, el nicevitrol, un derivado del ácido nicotínico, redujo significativamente la proteinuria, el c-LDL y la lp (a). No se conoce el mecanismo íntimo de la renoprotección del fármaco⁸⁹⁵.

Tabla 71. Estudios con estatinas en pacientes en hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP)

Referencia	N	Características de los pacientes		Fármaco	Duración (meses)	Eficacia (fármaco versus placebo)				
		HD/DP	Criterio de entrada			C-total	C-LDL	C-HDL	TG	Otros
Ichihara ⁹¹⁸	22	HD	DM2 no fumadores	Fluvastatina 20 mg	6	No cambia	No cambia	No cambios	No cambios	?PCR?LDL-oxida
Chang ⁹⁴²	62	HD	C-total > 200 mg/dl	Simvastatina 20 mg	2	?14% vs ?1%	?41% vs. ?2%	No cambios	?17% cs. ?1%	?PCR
Dimitriadis ⁹³³	14	DP	No DM2	Simvastatina 10 mg	6	?22%	?27%	?18%	?24%	
Harris ⁹³⁴	176	DP	C-total > 250 mg/dl	Atorvastatina 10-40 mg	4	?29% vs ?9%	?40% vs. ?9%	?7% vs. ?4%	?33% vs ?11%	
Fiorini ⁹³⁵	12	HD	----	Simvastatina 20 mg	6	?26%	?36%	No cambios	?28%	
Nishikawa ⁹³⁶	38	HD	C-total > 200 o HDL < 35mg/dl	Simvastatina 5 mg	6	?26%	?34%	No cambios	No cambios	?C-IDL
Nishizawa ⁹³⁷	19	HD/DP	No diabéticos	Pravastatina 10 mg	4	?21%	?31%	No cambios	?21%	?C-IDL
Robson ⁹³⁸	107	HD/DP	No criterios lipídicos	Simvastatina 10 mg	6	?19% vs. ?8%	?24% vs. ?9%	No cambios	?14% vs. ?4%	
Saltissi ⁹³⁹	33	HD	C-LDL > 116	Simvastatina 5-10 mg	6	?22% vs ?12%	?33% vs. ?8%	No cambios	No cambios	
Matthys ⁹⁴⁰	11	DP	No diabéticos	Simvastatina 10-40 mg	4	?33%	?42%	No cambios	26%	
Saltissi ⁹³⁹	23	DP	C-LDL >116 mg/dl	Simvastatina 5-10 mg	6	?22% vs. ?1,5%	?25% vs. ?4%	No cambios	No cambios	

Modificada de Seliger y cols. *Semin Dialysis*; 16: 179-185; 2003⁹⁴³
DM: diabetes mellitus.

Estatinas

Entre los agentes hipolipemiantes las estatinas son las más estudiadas. En población general han demostrado en ensayos controlados su efectividad para corregir la dislipemia y reducir la morbimortalidad cardiovascular⁸⁹⁶⁻⁹⁰⁴. Los datos de estos estudios evidencian una disminución de c-LDL y de TG del 18-55% y del 7-30% respectivamente, así como un aumento del c-HDL entre un 5-15%⁷⁵⁴. La reciente publicación de un meta-análisis y de los estudios *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL), del *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction* (PROVE-IT) y de un subgrupo del *Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation* (GREACE) demuestran que en pacientes con cardiopatía isquémica el tratamiento intensivo con estatinas reduce la progresión de la placa de ateroma, la mortalidad total, los eventos coronarios y el accidente cerebrovascular^{905,906,907,908}. El análisis de estos y otros estudios publicados en los últimos dos años, ha implicado nuevas e importantes modificaciones en las recomendaciones terapéuticas del NCEP-ATP III⁹⁰⁹.

Las estatinas parecen ofrecer otras acciones independientes de la mejoría del perfil lipídico. Esto es debido a los efectos pleiotrópicos derivados de las acciones sobre la función endotelial, coagulación, proliferación celular, inflamación, así como de la disminución de la respuesta vascular a la angiotensina II^{542,910-919}. A nivel renal inhiben el metabolismo lipídico en los glomérulos a cargo de los macrófagos, evitando

la esclerosis glomerular. También inhiben la proliferación de las células mesangiales y la activación de citoquinas mediadas por los lípidos y en respuesta a insulina, LDL y factor de crecimiento plaquetar⁹²⁰⁻⁹²⁴.

Existen pocas evidencias clínicas de los efectos renales de las estatinas al corregir la dislipemia, aunque hay datos de estudios que apoyan el papel de las mismas en la protección renal. En pacientes con ERC, la atorvastatina asociada a bloqueadores del sistema renina-angiotensina, disminuyó la proteinuria y la progresión de la afección renal⁹²⁵. En diabéticos e hipertensos las estatinas han demostrado un efecto renoprotector y han sido efectivas para reducir la PA⁹²⁶⁻⁹²⁸. Observaciones similares con respecto al descenso de la PA fueron vistas por otros autores en pacientes hipertensos tratados y no tratados, así como en trasplantados renales^{909,920,929,930}. En el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos del estudio *MRC/BHF Heart Protection Study* (HPS), se evidenció que la simvastatina ofreció renoprotección al reducir la progresión del FG tanto en diabéticos como en no diabéticos⁹³¹. En dos recientes análisis del estudio CARE se encontró que la pravastatina redujo los eventos cardiovasculares y la progresión del daño renal en pacientes con insuficiencia renal^{763,764}. Últimamente un nuevo análisis de un subgrupo de pacientes del estudio GREACE demuestra que en aquéllos que recibieron atorvastatina se produjo incluso una mejoría de la función renal⁹³².

Las estatinas son los fármacos de elección para tratar la dislipemia renal con aumento de c-LDL y también para el tipo definido por hipertrigliceridemia moderada y aumento de c-no-HDL. No hay grandes

Tabla 72. Estudios en marcha aleatorizados y controlados sobre el efecto de las estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

ACRÓNIMO	NOMBRE COMPLETO	POBLACIÓN DIANA	N	OBJETIVO PRIMARIO	SEGUIMIENTO	FÁRMACO
PREVEND IT ⁹⁴⁴	Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial	Pacientes no hipertensos y no dislipémicos con microalbuminuria	864	Objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal terminal	4-5 años	Pravastatina
UK-HARP ⁹⁴⁷	UK Heart and Renal Protection	Prediálisis, TR reciente o en HD	4.481	Enfermedad cardiovascular		Simvastatina
ALERT ⁸⁸⁶	Assessment of Lescol in Renal Transplantation	TR reciente	2.100	Eventos cardiovasculares mayores	6 años	Fluvastatina
4-D ⁹⁴²	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie	Pacientes con DM2 en HD	1.200	Objetivo combinado de muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales	2,5 años	Atorvastatina
SHARP ⁹⁴⁴	Study on Heart and Renal Protection	Prediálisis y HD	9.000	Objetivo combinado de mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales	4 años	Simvastatina y ezetimibe

Modificada de Uhlig y cols. *Semin Dialysis* 16: 118-127; 2003⁷⁶².
 *Estudio piloto. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; HD: Hemodiálisis; TR: Transplante Renal.

ensayos con estatinas en pacientes en HD y DP que demuestren reducción del riesgo de ECV. Varios estudios, la mayoría no controlados con muestras pequeñas y corto tiempo de seguimiento, han evidenciado la eficacia y seguridad de las estatinas en estos enfermos, disminuyendo el c-LDL en un 20-40%; en alguno de ellos también se comprobaron reducciones de triglicéridos, c-IDL, LDL oxidada y proteína C-reactiva^{542,918,933-943} (Tabla 71). Un análisis retrospectivo de datos del *United States Renal Data System* en pacientes en HD y DP, demostró que el uso de estatinas está asociado a una disminución del riesgo de mortalidad total y cardiovascular. Esto sugiere un efecto causal de las estatinas, aunque no se puede afirmar de forma rotunda dado el carácter observacional del estudio⁷⁵⁰.

Actualmente están en marcha estudios aleatorizados y controlados cuyos objetivos consisten en la valoración del efecto de las estatinas en la ECV de pacientes con ERC. Datos recientes no publicados de uno de ellos, *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial* (PREVEND-IT) demuestran que la pravastatina no disminuye significativamente la microalbuminuria en pacientes sin HTA ni hipercolesterolemia. El objetivo primario de este estudio aleatorizado y controlado es el combinado de mortalidad total u hospitalización debida a infarto agudo de miocardio no fatal, isquemia miocárdica, fallo cardíaco, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y/o enfermedad renal terminal⁹⁴⁴. El *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* (4-D) analizará la acción de la atorvastatina sobre eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 en HD⁹⁴⁵. El estudio piloto *United Kingdom Heart and Renal Protection* (UK-HARP-I), demostró la eficacia y seguridad de la simvastatina en pacientes en prediálisis, HD y TR y el segundo estudio piloto (UK-HARP-II) evidencia lo mismo con la asociación de simvastatina con ezetimibe^{946,947}. También el *Study of Heart*

and Renal Protection (SHARP) determinará los efectos sobre la ECV al reducir la dislipemia con una combinación de simvastatina y ezetimibe, en pacientes con ERC⁹⁴⁸ (Tabla 72).

En pacientes portadores de TR hay claras evidencias de la seguridad y eficacia de las estatinas como agentes hipolipemiantes en varios ensayos aleatorizados. En lo que se refiere al rechazo agudo existe controversia respecto a la posibilidad de reducción en su incidencia. En un ensayo reciente en pacientes con rechazo agudo, la fluvastatina demostró su capacidad para reducir la mortalidad cardíaca y el infarto agudo de miocardio^{887,949-959} (Tabla 73).

El riesgo de efectos adversos de las estatinas en pacientes en HD es pequeño. Excepto la pravastatina el resto de estatinas no tienen una significativa eliminación renal⁹⁶⁰. La atorvastatina, la fluvastatina y la pravastatina ofrecen un metabolismo similar en sujetos con y sin insuficiencia renal⁹⁶¹⁻⁹⁶³. Un ensayo con pacientes en DP ha documentado que el 6% de pacientes y el 3% del grupo placebo tuvieron elevaciones de enzimas musculares tomando atorvastatina a dosis de 10-80 mg/día, no siendo significativa tal diferencia⁹³⁴. Asimismo, el riesgo de rabdomiólisis por estatinas en HD fue revisado concluyendo que son fármacos seguros⁹⁶⁴. No obstante, es razonable utilizarlas con precaución iniciando el tratamiento a dosis bajas. Debido a la probabilidad de toxicidad, la asociación de estatinas con fibratos en pacientes en diálisis no es aconsejable^{964,965}, como tampoco lo es en pacientes que aún no han iniciado TRS. No se conocen con detalle las interacciones del sirolimus con las estatinas, aunque hay datos de algún estudio retrospectivo, mostrando buena respuesta en pacientes tratados con atorvastatina⁹⁶⁶.

En los pacientes con TR recibiendo ciclosporina A o tacrólimus, las dosis de inicio de estatinas deben ser bajas, debido a las interacciones farmacocinéticas que pueden elevar sus niveles sanguíneos^{967,968}.

Tabla 73. Estudios aleatorizados con estatinas en pacientes con trasplante renal

Estudio, año, Ref	N	Tratamiento	Cambios comparados con el valor basal (%)			
			C-total	c-LDL	c-HDL	Triglicéridos
Holdaas 2001 ⁹⁵⁹	364	Fluvastatina vs. placebo	-18 / +28*	-41 / +26*	+5 / +29	-25 / +44*
Kasike 2001 ⁹⁵⁷	141	Simvastatina vs. gemfibrozilo vs. placebo	* / - / -	* / - / -	- / - / -	- / - / -
Arnadottir 1994 ⁹⁵²	37	Simvastatina vs. placebo	-22 / -3*	-32 / -4*	+13* / -	-12 / +4
Martínez-Hernández 1993 ⁹⁵³	21	Simvastatina vs. placebo	-16 / +5*	-20 / +1*	+7 / +4	-15 / +8
Castro 1997 ⁹⁵⁴	36	Simvastatina vs. aceite de pescado	-16 / -10	-18 / -2	-3 / -16	-26 / -23
Katznelson 1996 ⁹⁵⁰	48	Pravastatina vs. control	-15 / +30*	* / -		* / -
Kliem 1996 ⁹⁵¹	44	Pravastatina vs. lovastatina	-16 / -26	-21 / -31	- / -6	-6 / -25
Sahu 2001 ⁹⁵⁵	65	Lovastatina vs. placebo	* / -	* / -		* / -

Modificada de K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (suppl 3): S1-S77⁷²⁷.
*Diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y el control.

Otros fármacos que pueden producir este mismo problema son la eritromicina, diversos antifúngicos, antagonistas del calcio, amiodarona, abuso de alcohol, consumo excesivo de zumo de uvas, fibratos y ácido nicotínico. Muchas de estas sustancias son metabolizadas por la vía de la enzima hepática citocromo P450⁹⁶⁹⁻⁹⁷¹. Al igual que en diálisis, se debe evitar asociar fibratos a las estatinas en los pacientes con TR. Las resinas pueden combinarse con estatinas, pero la información sobre esta asociación es escasa en ERC. En TR la asociación puede ser peligrosa, por la interferencia de las resinas con la absorción intestinal de los inmunosupresores. Lo mismo puede referirse con respecto a la asociación de estatinas con ácido nicotínico.

En general, los pacientes sometidos a tratamiento con estatinas deben ser controlados en las fases iniciales del tratamiento, sobre todo aquéllos con riesgo de sufrir complicaciones como son los sujetos de edad avanzada, diabéticos y pacientes con ERC. En este sentido es recomendable seguir las pautas de actuación de la *American College of Cardiology/American Heart Association/Nacional Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI) Clinical Advisory*⁹⁷². Asimismo es útil seguir las recomendaciones del ATP III para el manejo de las estatinas en la insuficiencia renal⁷⁵⁴ (Tabla 74).

Tabla 74. Dosis de estatinas en función del filtrado glomerular (FG)

Estatina	Nivel de FG (ml/min/1,73 m ²)		
	= 30	< 30	Con ciclosporina
	≥		
Atorvastatina	10-80 mg	10-80 mg	10-40 mg
Fluvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Lovastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Pravastatina	20-40 mg	20-40 mg	20-40 mg
Simvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg

Modificada de K/DOQI clinical practice guidelines. Am J Kidney Dis 2003; 41 (suppl 3): S1-S77²⁷

Otros fármacos hipolipemiantes

Los fibratos, las resinas y el ácido nicotínico son las otras opciones terapéuticas de que disponemos para el tratamiento de las dislipemias.

La acción de los fibratos se centra en reducir el nivel plasmático de TG y de VLDL mediante la activación de la lipoproteín-lipasa, enzima encargada de la captación de lipoproteínas ricas en TG por el tejido adiposo. En la población general disminuyen los TG entre un 20-50% y aumentan el c-HDL entre 10-20% y en este sentido el gemfibrocilo ha demostra-

do reducir la mortalidad coronaria y el infarto agudo de miocardio no fatal en el estudio VA-HIT^{754,973}. Se excretan en un 70% por el riñón, por lo que en estas situaciones se debe ajustar la dosis o no deben utilizarse, excepto el gemfibrocilo⁹⁷⁴⁻⁹⁷⁶. No deben asociarse con estatinas debido a que los fibratos aumentan los niveles sanguíneos de aquéllas incrementando el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis⁹⁶⁵. Los fibratos son los hipolipemiantes de elección en la enfermedad renal con hipertrigliceridemia moderada-grave asociada o no con niveles bajos de c-HDL.

Las resinas eliminan por vía digestiva el colesterol sintetizado en el hígado y unido a los ácidos biliares. En la población general disminuyen el c-LDL entre un 3-20%⁷⁵⁴. En pacientes con ERC las resinas son la segunda opción, tras las estatinas para tratar las dislipemias con C-LDL elevado. Pueden asociarse a estatinas aunque no existe información extensa en este sentido. Están contraindicadas en la hipertrigliceridemia, ya que en algunos casos pueden aumentar los niveles plasmáticos de TG. En pacientes con TR se debe tener en cuenta que pueden interferir con la absorción de los fármacos inmunosupresores por lo que es prudente administrar las resinas en tiempos alejados a la toma de aquéllos y monitorizar niveles sanguíneos del inmunosupresor. Como efectos adversos pueden producir estreñimiento y pirosis.

El sevelamer es una resina quelante del fósforo que además se une a los ácidos biliares y tiene una acción similar a la colestiramina. Están bien documentados sus beneficios al disminuir el colesterol total y el c-LDL así como atenuar la lesión vascular en pacientes en HD⁹⁷⁷⁻⁹⁷⁹.

El ácido nicotínico o niacina es la vitamina B3. Es efectiva en las hipertrigliceridemias. En la población general reduce los TG entre un 20-50%, y el c-LDL en un 5-25%, aumentando el c-HDL en un 15-35%⁷⁵⁴. Sus efectos secundarios más frecuentes son rubor facial, cefalea, hepatotoxicidad e hiperglucemia. No se dispone de preparados comerciales en España.

En varios estudios randomizados en pacientes en HD y TR se han utilizado con resultados dispares, otras opciones terapéuticas como el ácido eicosapentanoico (omega-3), aceite de maíz, aceite de pescado, aceite de soja, vitaminas (E, D3, C), L-carnitina, dietas con restricción de proteínas animales, etcétera⁹⁸⁰⁻⁹⁸⁵.

Aunque se han descrito resultados contradictorios respecto a la alteración de los lípidos por las membranas de diálisis, las membranas de polisulfona se han mostrado efectivas en mejorar la dislipemia⁹⁸⁶⁻⁹⁸⁹.

El ezetimibe es un nuevo compuesto hipolipemiente que inhibe selectivamente la absorción intes-

tinal de colesterol, reduciendo su paso desde el intestino al hígado. La asociación de ezetimibe con estatina se está mostrando muy beneficiosa en el tratamiento de las dislipemias. Respecto a pacientes con ERC, los resultados de estudios recientes con dicha asociación son muy prometedores aunque es necesario mayor nivel de evidencia^{947,948}.

A pesar de su demostrada utilidad llama la atención el escaso empleo de los fármacos hipolipemiantes en pacientes con ERC. Se asume que alrededor de un 80% de estos enfermos tienen dislipemia; sin embargo, su prescripción varía en los diferentes estudios entre el 8-25%^{750,789,990,991}. En el futuro, tanto en prevención primaria como secundaria, parece razonable que debe incrementarse el uso de estos fármacos y a dosis superiores a las utilizadas hasta ahora⁹⁰⁵⁻⁹⁰⁷. No obstante, son necesarios ensayos aleatorizados, controlados con placebo y a gran escala para confirmar definitivamente estas propuestas.

Hábitos de vida

Todos los pacientes con ERC deben seguir recomendaciones dietéticas, complejas y de difícil seguimiento porque además de tener en cuenta la insuficiencia renal y la dislipemia deben tener presente la presencia de otros FRCV frecuentemente asociados. En nuestro país existe un auténtico vacío de profesionales con amplios conocimientos en nutrición y dietética, así como de dietistas expertos en la enfermedad renal. La dificultad se acrecenta debido a la ausencia de ensayos aleatorizados con dietas de restricción de lípidos en enfermos con ERC. Numerosas sociedades científicas han publicado sus guías de prevención de riesgo en población general y en patología específica, teniendo todas muchos puntos en común, especialmente en el apartado de cambios de estilo de vida^{37,727,751-758,859,888,992-996}. Respecto a las dirigidas para pacientes renales abogamos por las recomendadas por la NKF/KDOQI⁷²⁷ (Tabla 75).

CONCLUSIONES

La prevalencia de dislipemia es elevada desde los estadios iniciales de la ERC y se incrementa con el progresivo deterioro del FG. La dislipemia condiciona afectación renal e interviene en su progresión^{54,728-731,744,760,761}. En la población general la dislipemia conlleva ECV y en los pacientes con ERC existen algunas evidencias que sugieren que la dislipemia condiciona ECV^{293,299,728,729,732,746-750,832,842,846,848,853-857,863,864,868,874,875,887}.

Tabla 75. Cambios en los hábitos de vida en pacientes con enfermedad renal crónica

DIETA

- Hacer énfasis en la reducción de grasas saturadas:
- Grasas saturadas: < 7% del total de calorías
 - Grasas poli-insaturadas: hasta el 10% del total de calorías
 - Grasas monoinsaturadas: hasta el 20% del total de calorías
 - Total de grasas: 25-35% del total de calorías
 - Colesterol: < 200 mg diarios
 - Hidratos de carbono: 50-60% del total de calorías
- Hacer énfasis en los componentes para reducir la dislipemia:
- Fibra: 20-30 g diarios, de los que 5-10 g deben ser fibra soluble
 - Esteroles vegetales 2 g diarios
 - Mejorar el perfil glucémico
- Hacer énfasis en ingerir el total de calorías para alcanzar/mantener el peso estándar
- Ingerir el total de calorías en función de las necesidades energéticas
 - Mantener el índice de masa corporal alrededor de 25 kg/m²
 - Mantener las circunferencias de la cintura:
 - * Hombres < 102 cm
 - * Mujeres < 88 cm
 - * Índice cintura/cadera (Hombres < 1,0; Mujeres < 0,8)

ACTIVIDAD FÍSICA

- Actividad diaria moderada
- Usar un podómetro para alcanzar y/mantener los 10.000 pasos diarios
 - Enfatizar en mantener una distancia diaria regular
- Planificar una actividad física moderada
- 3-4 veces por semana en periodos de actividad de 20-30 minutos
 - Incluir 5 minutos de calentamiento y estiramiento
 - Elegir entre nadar o caminar o ejercicio supervisado
 - Reducir el exceso de grasa corporal

HÁBITOS

- Consumo moderado de alcohol: limitado a una bebida diaria con la aprobación del médico
- Abandonar el hábito tabáquico

*Modificada de K/DOQI clinical practice guidelines. Am J Kidney Dis 2003; 41 (suppl 3): S1-S77⁶⁸
Otras referencias: 7, 88-94, 231, 336-340*

El riesgo de ECV en estos pacientes es muy superior al de la población general, ya que la ERC es un predictor muy potente de morbilidad y mortalidad cardiovascular^{6,7,24,214,221,708,725,726}. Este riesgo es equivalente al de los pacientes con cardiopatía isquémica, es decir, tienen un riesgo absoluto de padecer una complicación vascular en 10 años superior al 20%. En los próximos años debería incrementarse notoriamente la prescripción de fármacos hipolipemiantes, en concreto de estatinas, en la población con ERC.

Los enfoques de valoración y las decisiones terapéuticas aquí descritas están basadas, fundamentalmente, en los datos de los grandes estudios poblacionales y en

las recomendaciones para la población general (NCEP-ATP III, *Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. *Canadian Guidelines for the Management of Dyslipidemia*. *International Atherosclerosis Society*. NHANES III)^{754-757,92} y para los pacientes renales (*American Heart Association Councils on Kidney in*

Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease*. *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis and Renal Transplantation*)^{24,31,32,727}.