

# ¿Conlleva la disminución de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad una reducción del riesgo cardiovascular independientemente del estado inflamatorio en los pacientes con enfermedad renal crónica?

Storey BC, Staplin N, Haynes R, Reith C, Emberson J, Herrington WG, et al; SHARP Collaborative Group. Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation. *Kidney Int.* 2017;93:1000-7.

Análisis crítico: **José J. Broseta**<sup>1</sup>, **Emilio Ortega**<sup>2,3,4,5</sup>, **Aleix Cases**<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>3</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS. Barcelona

<sup>4</sup> Departament de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona

<sup>5</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, CIBEROBN. Barcelona

NefroPlus 2018;10(2):26-29

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Análisis secundario del estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection), un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo, realizado entre agosto de 2003 y agosto de 2010 con una mediana de seguimiento de 4,9 años. Registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00125593).

## ■ Asignación

■ Asignación aleatoria inicial con ratio 4:4:1 a simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg, placebo o simvastatina 20 mg. Este último grupo, pasado el primer año, se realeatorizó a simvastatina más ezetimiba o placebo.

## ■ Enmascaramiento

■ Doble ciego.

## ■ Ámbito

■ Pacientes reclutados en 380 hospitales de 18 países.

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

■ Enfermedad renal crónica (ERC) prediálisis (creatinina sérica  $\geq 1,7$  mg/dl en varones o  $\geq 1,5$  mg/dl en mujeres en al menos 2 determinaciones) o en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal, varones y mujeres  $\geq 40$  años).

### ■ Criterios de exclusión

■ Infarto agudo de miocardio o revascularización coronaria previos; trasplante renal con función del injerto conservada o trasplante renal de donante vivo programado; fracaso renal agudo en los últimos 2 meses; hepatopatía crónica o alteración de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT-GPT], o en su defecto aspartato aminotransferasa [AST-GOT], superiores en 1,5 veces el

límite superior de la normalidad, aceptando pacientes diagnosticados de hepatitis que no superaran dichos niveles; miopatía inflamatoria o creatina fosfoquinasa (CPK)  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad; alergia a simvastatina o ezetimiba; tratamiento con fármacos contraindicados (estatinas, ezetimiba, fibratos, ácido nicotínico, ciclosporina, macrólidos, inhibidores de la proteasa, nefazodona o antifúngicos azólicos sistémicos); mujeres en edad fértil que no utilizaran un método contraceptivo eficaz; malos cumplimentadores de la terapia y de las visitas médicas; enfermedad concomitante que limitara potencialmente el cumplimiento durante la duración del estudio.

## ■ Intervenciones

De los 11.792 pacientes seleccionados tras un período previo de 6 semanas de tratamiento con placebo, se aleatorizaron 9.438 a:

- Brazo 1, grupo placebo (n = 4.191).
- Brazo 2, grupo de tratamiento con simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg/día (n = 4.193).
- Brazo 3, grupo de tratamiento con simvastatina 20 mg/día (n = 1.054). Pasado el primer año, los supervivientes de este grupo que quisieron continuar con el estudio se realeatorizaron a los 2 grupos anteriores. Este grupo se creó para evaluar la aparición de eventos adversos tempranos con ezetimiba.

## ■ Variables de resultado

En el estudio SHARP se estableció como variable principal los eventos ateroscleróticos mayores (infarto agudo de miocardio no fatal o muerte coronaria, ictus no hemorrágico o cualquier tipo de revascularización arterial, exceptuando la del acceso vascular de diálisis). Ello

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

fue un cambio respecto al diseño original, que evaluaba los eventos vasculares mayores (EVM), que incluían: infarto de miocardio no fatal o muerte cardíaca; ictus de cualquier origen, o cualquier revascularización y que fueron los que se consideraron en este estudio.

En este estudio secundario, también se especificó una variable compuesta más amplia, eventos vasculares de cualquier tipo, que incluyó tanto los ateroscleróticos (infarto agudo de miocardio no fatal, muerte coronaria, revascularización arterial, angina inestable, insuficiencia cardíaca de causa coronaria, ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, aneurisma aórtico, isquemia de miembros inferiores, embolia o trombosis) como los no ateroscleróticos (muerte cardíaca no coronaria, insuficiencia cardíaca de causa no isquémica, arritmias, cardiopatía valvular, patología pericárdica, ictus hemorrágico o hemorragia subaracnoidea).

También se evaluaron los eventos no vasculares, que se clasificaron en oncológicos, renales, respiratorios, hepato biliares o gastrointestinales, y otros.

#### ■ Tamaño muestral



El cálculo del tamaño muestral para el estudio SHARP se basó en la estimación, según estudios previos, de una incidencia anual del 3,7% de los eventos definidos en la variable principal. Según esta asunción, se estimó que se precisarían 1.100 eventos durante un seguimiento de al menos 4 años, para conseguir una potencia estadística del 90% para detectar una reducción relativa del riesgo del 20% para una  $p < 0,01$  en el grupo de tratamiento simvastatina más ezetimiba.

#### ■ Promoción

El estudio SHARP fue financiado principalmente por Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, con apoyo adicional de entidades públicas. Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals no tuvieron ningún papel en la recogida de datos, análisis, interpretación y publicación de los resultados. Los autores refirieron haber recibido becas u honorarios por trabajos no relacionados con el estudio o no tener conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

De los 9.270 pacientes que se analizaron en el estudio SHARP, solo en 8.603 se midió la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) basal.

En el análisis secundario se dividió a estos en 2 grupos según sus niveles basales de PCR  $< 3$  mg/l ( $n = 4.298$ ) o PCR  $\geq 3$  mg/l ( $n = 4.305$ ). Los grupos no eran del todo homogéneos, ya que el grupo con PCR  $\geq 3$  mg/l tenía:

- Mayor proporción de varones (el 64 frente al 61%).
- Mayor edad (63 frente a 61 años).
- Mayor índice de masa corporal (28,3 frente a 25,8 kg/m<sup>2</sup>).
- Mayor prevalencia de enfermedad vascular previa (el 17 frente al 13%).
- Mayor proporción de pacientes en diálisis (el 39 frente al 26%).
- Niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ligeramente inferiores (2,74 frente a 2,82 mmol/l).

### Variables de resultados

Durante el seguimiento, 2.317 pacientes experimentaron algún tipo de evento vascular de cualquier tipo (1.406 categorizados como ateroscleróticos y 1.342 como no ateroscleróticos). De los eventos vasculares, 1.515 cumplían con la definición de EVM.

Solo en 962 pacientes se disponía de niveles de cLDL y PCR basales y a los 2,5 años de seguimiento. En estos se observó que el grupo de tratamiento presentaba una reducción de cLDL de un 35% (0,99 mmol/l) y la transformación logarítmica de la PCR de 0,23 log mg/l, equivalente a un 21%.

Cada incremento de los niveles de PCR  $\times 3$  (equivalente a 1 desviación estándar de los valores de log PCR) de los valores usuales se asoció con un aumento del riesgo de EVM (28%), que fue similar independientemente del nivel de cLDL basal. Esta asociación se confirmó también en eventos vasculares de cualquier tipo (28%), ateroscleróticos (21%) y no ateroscleróticos (34%). En cuanto a eventos no vasculares, en todos ellos demostró un aumento de riesgo (aumento del 16% para cualquier evento no vascular), y la asociación con los eventos respiratorios fue mayor (37%).

Cada incremento en los niveles usuales de cLDL de 0,6 mmol/l (equivalente a 1 desviación estándar) se asoció con un incremento de riesgo de EVM (14%), y de eventos vasculares de cualquier tipo (6%), aunque solo se mantuvo la relación positiva para los eventos ateroscleróticos (19%). Los niveles de cLDL no se relacionaron con el riesgo de eventos no vasculares y, en todo caso, se observó una asociación inversa con ligera reducción del riesgo de estos con los niveles de cLDL (-4%).

La reducción de riesgo con la disminución del cLDL con el tratamiento fue similar en los grupos de PCR basal < 3 (17%) y  $\geq$  3 mg/l (14%).

### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Estos resultados muestran que la reducción del riesgo de EVM en pacientes con ERC que produce la reducción de cLDL con el tratamiento con simvastatina más ezetimiba es independiente de la concentración basal de PCR o, lo que es lo mismo, del estado inflamatorio subyacente del paciente.

### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio demuestra que la disminución del riesgo cardiovascular (RCV) asociado a la reducción de los niveles de cLDL con estatina-ezetimiba es independiente del estado inflamatorio basal. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones: no todos los pacientes tenían niveles basales de PCR y solo un pequeño porcentaje disponía de niveles basales y durante el seguimiento, por lo que no es posible analizar si hubo un efecto beneficioso asociado a la reducción de PCR con el tratamiento.

La relación entre niveles de cLDL y RCV no es tan clara en los pacientes con ERC avanzada o en diálisis como en la población general, mientras que, en pacientes en hemodiálisis, los niveles de cLDL no se asocian (o incluso lo hacen de manera inversa) con la mortalidad.

La asociación entre niveles de cLDL y el riesgo de infarto fue más débil cuanto más avanzado era el estadio de la ERC<sup>1</sup>. Este estudio también ha confirmado una relación menor de la esperada entre cLDL y riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en la ERC.

Mientras que los niveles de cLDL se asociaban directa y selectivamente con un mayor riesgo de eventos ateroscleróticos, los niveles de PCR se asociaban directamente con un aumento de eventos ateroscleróticos, no ateroscleróticos y no vasculares, lo que demostró la falta de especificidad de la PCR. Ello podría explicarse porque la inflamación en la ERC sería multifactorial y no solamente un marcador de inflamación vascular.

Aunque el estudio SHARP original demostró una reducción del riesgo de eventos ateroscleróticos mayores del 17% (el esperado por la reducción de los niveles de cLDL conseguida), no se observó un beneficio en el subgrupo de pacientes en hemodiálisis. Un reciente metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration objetivó que la reducción del RCV con estatinas parecía atenuarse a medida que progresaba la ERC, aunque el número de pacientes necesarios para tratar era similar para cualquier estadio de ERC (salvo estadio 5D), por el mayor RCV absoluto a medida que progresaba la ERC<sup>2</sup>. Ello se atribuyó a que los pacientes con ERC tienen menores niveles de cLDL y cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) y mayores niveles de triglicéridos, y el porcentaje de muertes cardíacas por enfermedad coronaria disminuía con la disminución del FGe (filtrado glomerular estimado), como se confirmó en este estudio con un alto porcentaje de eventos vasculares no ateroscleróticos (48,8%), lo que representaría un riesgo competitivo para los eventos ateroscleróticos. A pesar de lo anterior, este estudio sigue confirmando la teoría lipídica del RCV: que la reducción de los niveles de cLDL se asocia con una disminución del RCV también en pacientes con ERC.

¿Se acaba aquí la teoría inflamatoria de la aterosclerosis? La respuesta es no. El RCV residual en pacientes renales y no renales tratados óptimamente con estatinas sigue siendo muy alto. La patogenia de la aterosclerosis implica no solo la deposición de lípidos y la formación de la placa, sino una respuesta inflamatoria crónica y sistémica al daño vascular; y niveles elevados de marcadores inflamatorios se han asociado con un mayor RCV en población general y con ERC. En la ERC se ha descrito una inflamación sistémica y vascular<sup>3</sup>, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse especialmente de su reducción.

Las estatinas reducen también los niveles de PCR y su beneficio en pacientes con síndrome coronario agudo se atribuye en parte a su efecto antiinflamatorio. En el estudio JUPITER, en sujetos aparentemente sanos sin hiperlipemia pero PCR ultrasensible (PCRus) elevada, el tratamiento con rosuvastatina redujo el riesgo de eventos CV. También en el estudio CANTOS, en pacientes con infarto de miocardio previo y PCRus > 2 mg/l, la inhibición de IL-1 $\beta$  con canakinumab redujo un 15% el riesgo de eventos con las 2 dosis más altas<sup>4</sup>, reducción que fue del 18% en los pacientes con ERC y especialmente mayor en los que alcanzaron una PCRus < 2 mg/l.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La reducción de los eventos vasculares asociada a la reducción de los niveles de cLDL con la asociación simvastatina-ezetimiba es independiente del estado inflamatorio en pacientes con ERC avanzada o terminal, lo que confirma la teoría lipídica del RCV también

en la ERC. Sin embargo, el riesgo residual sigue siendo elevado y el estado inflamatorio en esta población se asocia con un mayor riesgo de eventos vasculares ateroscleróticos y no ateroscleróticos, por lo que todavía no puede descartarse un efecto beneficioso asociado a una reducción del estado inflamatorio en esta población.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Lípidos, inflamación y riesgo cardiovascular en la ERC

**Subespecialidad:** Riesgo cardiovascular

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Colesterol LDL. Proteína C reactiva. Inflamación. Estatinas. Simvastatina. Ezetimiba. Riesgo cardiovascular. Aterosclerosis

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Moderado

### Agradecimientos

Al programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:979-86.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:829-39.
3. Bernelot Moens SJ, Verweij SL, Van der Valk FM, Van Capelleveen JC, Kroon J, Versloot M, et al. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1278-85.
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.