

¿Rosuvastatina reduce la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular sometidos a hemodiálisis periódica?

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.

Análisis crítico: **José Luis Conde Olasagasti**

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,2 años, con un máximo de 5,6 años.

■ Asignación



La asignación de los pacientes a la intervención o al placebo se realizó aleatoriamente en bloques de 4 en una relación de 1:1. No se especifican otros detalles.

■ Enmascaramiento



Facultativos y pacientes desconocían si estos últimos recibían medicamento activo o placebo. Los sucesos preestablecidos como variables de resultado eran revisados en todos los casos por un comité desconocedor del tratamiento aplicado en cada caso.

■ Ámbito



280 centros de diálisis de 25 países de Europa, Asia, Norteamérica y Australia.

■ Pacientes



Individuos de ambos sexos con edades comprendidas entre 50 y 80 años, en tratamiento con hemodiálisis o hemofiltración regular durante al menos 3 meses. Fueron criterios mayores de exclusión: a) terapia con estatinas en los 6 meses previos; b) expectativa de trasplante en 1 año; c) condiciones hematológicas, gastrointestinales, neoplásicas, infecciosas o metabólicas (excepto diabetes) que predijeran esperanza de vida menor de 1 año.

Otros criterios de exclusión considerados fueron: enfermedad hepática activa, hipotiroidismo no controlado o elevación de creatinina (CK) mayor de tres veces el límite superior del rango normal.

Fueron asignados 1.389 pacientes a la intervención y 1.384 al placebo.

■ Intervenciones



Administración de 10 mg de rosuvastatina oral o placebo diariamente. Visitas preestablecidas 3 meses después de la aleatorización y cada 6 meses después. En cada visita se efectuó un recuento de píldoras, se hicieron entrevistas para efectos adversos y evalua-

ciones de laboratorio.

Niveles de lípidos y proteína C reactiva medidos en un laboratorio central. El análisis estadístico se realizó por intención de tratar.

■ Variables de resultado

La variable de resultado primaria fue el tiempo transcurrido hasta un suceso cardiovascular mayor (y la correspondiente tasa de ocurrencia), definido éste como infarto miocárdico no letal, ictus no letal o muerte por causa cardiovascular.

Las variables de resultado secundarias incluyeron: muerte por cualquier causa, supervivencia libre de sucesos cardiovasculares, procedimientos ejecutados por estenosis o trombosis de acceso vascular, revascularización coronaria o periférica, muerte cardiovascular y muerte no cardiovascular.

■ Tamaño muestral



El cálculo inicial de potencia estadística (y el consecuente tamaño muestral) supuso una tasa de episodios cardiovasculares mayores en el grupo placebo del 11% anual. Se estimó que se requerían 620 episodios para realizar el análisis, con la expectativa de un 25% de beneficio en el grupo tratado con un 90% de potencia estadística y una significación bilateral de 0,05. Se predijo una duración del ensayo de 3,9 años.

La publicación del estudio 4D, y de otros ensayos relacionados en 2005, obligó a reconsiderar las asunciones iniciales. El cálculo revisado de la potencia estadística supuso un efecto neutro en el ictus y una reducción del 19,5% en la tasa de episodios cardiovasculares mayores. De ese modo, y para una significación bilateral de 0,05 y una potencia del 87%, se estimó que se requerían 805 episodios para el análisis.

■ Promoción

El estudio fue promovido por AstraZeneca.

Varios autores declararon sus relaciones con varias compañías farmacéuticas. Todos los autores declararon la percepción de honorarios por participar en el comité directivo del estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

La magnitud y la dispersión de variables cuantitativas relevantes (edad, índice de masa corporal, presión arterial, colesterol, triglicéridos, PCR, hemoglobina, albúmina, calcio, fósforo, antigüedad en hemodiálisis y duración semanal de las sesiones de hemodiálisis) no mostró diferencias significativas entre los grupos intervención y placebo, del mismo modo que la distribución de variables cualitativas (sexo, raza, enfermedad causal, fármacos concomitantes), que aparecían distribuidas de modo similar en los dos grupos.

RESULTADOS

En el seguimiento total se produjeron 1.296 fallecimientos. Además, 440 pacientes (207 del grupo rosuvastatina y 342 del grupo placebo) interrumpieron la medicación del estudio por acontecimientos adversos, incluyendo los incluidos en la variable de resultado principal. Otros 370 lo hicieron por trasplante renal (197 en el grupo de rosuvastatina y 173 en el grupo de placebo). La duración media final de exposición al tratamiento fue de 2,4 años.

En la tabla siguiente se detallan los resultados más relevantes del estudio:

Sucesos según el grupo asignado	Rosuvastatina (n = 1.389) N.º de pacientes (sucesos/ 100 pacientes-año)	Placebo (n = 1.384) N.º de pacientes (sucesos/ 100 pacientes-año)	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Variable de resultado primaria				
Sucesos cardiovasculares mayores (combinada)	396 (9,2)	408 (9,5)	0,96 (0,84-1,11)	0,59
Otras medidas de riesgo	Estimador (IC 95%)			
Reducción relativa del riesgo	4% (-11% a 16%)			
Reducción absoluta del riesgo	0,30% (-0,99% a 1,59%)			
Número necesario para tratar	NNTB 334 (NTH 101 a ∞ a NNTB 63)*			
Secundarios				
Muerte de causa cardiovascular	324 (7,2)	324 (7,3)	1,00 (0,85-1,16)	0,97
Infarto miocardio no letal	91 (2,1)	107 (2,5)	0,84 (0,64-1,11)	0,23
Ictus no letal	53 (1,2)	45 (1,1)	1,17 (0,79-1,75)	0,42
Muerte por cualquier causa	636 (13,5)	660 (14,0)	0,96 (0,86-1,07)	0,51
Muerte no cardiovascular	248 (5,5)	268 (6,0)	0,92 (0,77-1,09)	0,34
Suceso cardiaco aterosclerótico	258 (5,9)	266 (6,1)	0,96 (0,81-1,14)	0,64
Procedimientos sobre acceso vascular	390 (10,9)	360 (10,0)	1,10 (0,95-1,27)	0,19
Revascularización	148 (3,5)	152 (3,6)	0,98 (0,78-1,23)	0,88

Efecto sobre lípidos y PCR

(diferencia pre-post 3 meses)	Rosuvastatina (n = 1.389)		Placebo (n = 1.384)		p
	Valor pre	Diferencia	Valor pre	Diferencia	
	Pre-post		Pre-post	(de la diferencia)	
Colesterol-LDL (mg/dl) media ± DE	100 ± 35	-42 ± 30	99 ± 34	-1,9 ± 23	<0,001
Colesterol total (mg/dl) media ± DE	176 ± 42	-47 ± 35	174 ± 43	-1 ± 27	<0,001
Triglicéridos (mg/dl) media ± DE	157 ± 95	-26 ± 71	154 ± 97	+1,2 ± 10	<0,045
PCR (mg/l) mediana	4,8	-0,65	5,2	+0,21	<0,001

IC: intervalo de confianza; NNTB: número necesario para tratar para producir un beneficio; NNTH indica número necesario para tratar para producir un perjuicio; DE indica desviación estándar. * Véase nota metodológica: intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006;26(Supl 5):33.

Disponible en: http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

El análisis de curvas de supervivencia para el suceso primario (Kaplan-Meier) mostró una práctica igualdad de las mismas (*hazard ratio*: 0,96, $p = 0,59$).

Además, y de modo muy consistente, se probó la misma falta de efecto sobre la variable de resultado primaria en el análisis de subgrupos preespecificados (presencia/ausencia de diabetes o enfermedad cardiovascular previa, tramos de edad, sexo, nivel de colesterol LDL, PCR), así como tramos de antigüedad en diálisis o en tratamiento renal sustitutivo.

■ EFECTOS SECUNDARIOS

No se observó incidencia llamativa de efectos adversos relacionables con la medicación (28 casos en total) con una distribución similar en ambos grupos (1,2% con rosuvastatina y 0,8% con placebo). De ellos, 5 fueron rabdomiólisis (3 y 2, respectivamente). Tampoco se detectaron diferencias en la incidencia de nuevos cánceres o en casos de diabetes.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La administración de rosuvastatina a pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis no reduce la incidencia de sucesos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no letales), a pesar de asociarse a una significativa reducción de niveles de colesterol-LDL y proteína C reactiva.

El análisis de los componentes individuales de la variable de resultado combinada y de otras variables secundarias muestra una considerable consistencia con el resultado primario.

■ COMENTARIOS

El estudio analizado demuestra con bastante contundencia que la rosuvastatina, administrada a un grupo de pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis regular, con rasgos demográficos y clínicos comparables a los de una población estándar en hemodiálisis, no modifica su pronóstico cardiovascular a pesar de inducir una mejora de su perfil lipídico y de PCR. La metodología de planificación, ejecución y análisis del ensayo es acertada y rigurosa, por lo que hay poco que objetar a la robustez de sus conclusiones. Los criterios de exclusión, las características de la muestra y los sucesos acaecidos obligan, no obstante, a ser cauteloso a la hora de extraer conclusiones generalizables.

Con carácter general, se puede afirmar que el resultado mostrado es similar al que ya se había producido en otros estudios como el 4D¹, si bien este caso se refería a población en hemodiálisis con diabetes tipo 2, en los que con una reducción similar de colesterol-LDL tampoco se obtenía beneficio cardiovascular clínico. Se podría afirmar que la enfermedad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis periódica difiere de la de otros pacientes con grados menos avanzados de enfermedad renal y no sometidos a diálisis, en los que el tratamiento con estatinas sí ha demostrado beneficio clínico.

El análisis de subgrupos descarta, además, un beneficio específico para los grupos en los que su perfil lipídico (colesterol-LDL >111 mg/dl) o inflamatorio (PCR >8,5 mg/l) podría hacer esperar un efecto clínico potencial mayor.

Pese a ello, cabe destacar que:

- Se excluyó a pacientes que hubieran recibido estatinas en los 6 meses previos, lo que descarta, según los autores, a un 35-40% de una población.
- La tasa de episodios cardiovasculares fue menor de la prevista, lo que no permite descartar algún sesgo de selección ya esperable por lo señalado en el punto anterior y, además, el hecho de que investigadores hayan excluido del ensayo a pacientes que, a su juicio, «merecían» recibir estatinas.
- El perfil de edad del grupo infrarrepresenta a la población más joven en la que el riesgo cardiovascular comparado con la población general es mucho mayor. El potencial beneficio para este grupo (mayoritariamente trasplantado) no ha sido explorado en este ensayo.
- Una alta proporción de pacientes interrumpió la medicación durante el estudio debido a trasplantes, hospitalizaciones o la aparición de episodios cardiovasculares, lo que hizo que el tiempo de exposición real fuera menor del deseado. Ello podría estar enmascarando un efecto beneficioso de la estatina, aunque es en gran medida precisamente la alta tasa de episodios cardiovasculares, lo que redujo el tiempo real de tratamiento.

En todo caso, de éste y otros estudios² puede inferirse que las modificaciones biológicas inducidas por las estatinas (perfil lipídico y PCR) 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 son capaces de modificar la evolución natural de la enfermedad. Estudios en curso como el SHARP³ (*Study of Heart and Renal Protection*) determinarán si la estatinas son inefectivas en grados avanzados de función renal fuera de diálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El riesgo cardiovascular de la población habitual en hemodiálisis periódica (edad promedio de 65 años, 20% con nefropatía diabética) que no presenta un perfil lipídico de alto riesgo y no ha recibido estatinas en periodo previo reciente, no se modifica con el uso de rosuvastatina pese a que ésta mejore el perfil lipídico y de PCR de los pacientes. Ello sugiere que, en este caso, la concomitancia de comorbilidades asociadas a la hemodiálisis convierten en irrelevante el efecto biológico de las estatinas.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Riesgo cardiovascular, hemodiálisis.

Tema: Estatinas, riesgo cardiovascular en hemodiálisis.

Palabras clave: Rosuvastatina. Dislipemia. Proteína C reactiva. Hemodiálisis. Mortalidad global. Mortalidad cardiovascular.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en:http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

BIBLIOGRAFÍA

1. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
2. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
3. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;84:S207-10.