

Abordaje terapéutico a la dislipemia del paciente con enfermedad renal crónica, incluido el trasplante renal

Jesús Egido¹, Sebastián Más¹, Jorge Rojas-Rivera¹, Carolina Gracia-Iguacel¹, Beatriz Fernández¹, José Tuñón², Alberto Ortiz³, Emilio González-Parra¹

¹ Servicio de Nefrología e Hipertensión. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Instituto de Investigación Reina Sofía (IRSIN). Madrid

² Servicio de Cardiología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Instituto de Investigación Reina Sofía (IRSIN). Madrid

³ Servicio de Nefrología e Hipertensión. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Nefrología Sup Ext 2013;4(4):18-27

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Nov.12339

ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE RENAL

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema mayor de salud pública. La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC en todo el mundo. La tasa de eventos cardiovasculares y la mortalidad aumentan consistentemente en relación estrecha con la pérdida de función renal¹⁻⁴. Los pacientes en diálisis tienen una tasa de mortalidad hasta 40 veces más alta que la población general, siendo la ECV responsable de más del 50 % de esas muertes. Los pacientes con ERC tienen una alta prevalencia del número de factores clásicos de riesgo cardiovascular para la ECV similares a los de la población general, entre los que se incluyen las anomalías lipídicas, la hipertensión, la obesidad y la diabetes. Además, presentan factores de riesgo específicos, como son las alteraciones del metabolismo mineral, estrés oxidativo, inflamación crónica de bajo grado, anemia y albuminuria, entre otros.

CARACTERÍSTICAS DE LA DISLIPEMIA EN EL ENFERMO RENAL

La dislipemia es común en los pacientes con ERC y las anomalías de las lipoproteínas ya aparecen en estadios tempranos de la pérdida de función renal⁵. El perfil lipídico de los pacientes con ERC muestra anomalías cuali y cuantitativas que empeoran con la pérdida de filtrado glomerular, siendo más pronunciadas en sujetos con enfermedad renal terminal^{5,6}. La dislipemia típicamente se caracteriza por elevaciones de los triglicéridos y descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), mientras que los cambios en el colesterol total y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) son menos marcados en los estadios 1 y 2. La elevación de los triglicéridos se debe a la producción aumentada y a la eliminación disminuida de las lipoproteínas ricas en triglicéridos por los cambios en enzimas y proteínas reguladoras. Consecuentemente, el colesterol no HDL y las apo B están claramente incrementados. Las LDL suelen ser de baja densidad con un patrón muy aterogénico. Los pacientes en estadios 3-5 tienen una dislipemia mixta y el perfil lipídico es altamente aterogénico con efectos adversos en todas las lipoproteínas^{5,6}.

Correspondencia: Jesús Egido

Servicio de Nefrología e Hipertensión.
IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma.
Instituto de Investigación Reina Sofía (IRSIN), Madrid.
jegido@fjd.es

En los últimos años varias guías han enfatizado el papel del c-LDL como indicador para el tratamiento farmacológico con agentes hipolipemiantes en pacientes con ERC.

Las K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) recomendaron el tratamiento con estatinas en la prevención de la ECV en pacientes con ERC y altos niveles de c-LDL. Sin embargo, el valor de esta iniciativa continúa siendo debatido, particularmente en aquellos pacientes con enfermedad renal más avanzada. En pacientes con ERC los niveles de colesterol no siempre presentan una relación lineal con los eventos cardiovasculares, como ocurre en la población general. De hecho, existe una relación inversa en pacientes en diálisis en los cuales los niveles más bajos de c-LDL se asocian a un peor pronóstico. Además, el patrón de patología cardiovascular puede ser diferente en enfermos renales en estadios avanzados debido a la calcificación y la rigidez vascular, la enfermedad cardíaca estructural y la hiperactividad del sistema simpático, contribuyendo a un incremento del riesgo de arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca. Estas características cardiovasculares del paciente en diálisis podrían, al menos en parte, explicar la menor efectividad de las estatinas en estos enfermos.

ESTATINAS EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado inhibiendo la activación de la enzima HMG CoA reductasa. La reducción y la concentración del colesterol induce la expresión del receptor de las LDL en la superficie de los hepatocitos, lo que ocasiona un aumento en la extracción del colesterol LDL de la sangre y un descenso de sus niveles circulantes, así como de otras lipoproteínas que contienen apo B, como las partículas ricas en triglicéridos.

Las estatinas constituyen los fármacos más estudiados en la prevención cardiovascular. Diversos estudios clínicos a gran escala han demostrado que reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en prevención tanto primaria como secundaria^{7,8}. Las estatinas también han mostrado enlentecer la progresión o incluso promover la regresión de la aterosclerosis coronaria.

En el metaanálisis CTT (Cholesterol Treatment Trialists')⁸ se incluyeron datos de más de 170 000 participantes de 26 es-

tudios clínicos con estatinas. Por cada 40 mg/dl (1,0 mmol/l) de reducción en el c-LDL se observó una reducción del 10 % en la mortalidad de todas las causas y un 20 % en la reducción de la enfermedad coronaria. El riesgo de eventos coronarios mayores se redujo en un 23 % y el riesgo de ictus en un 17 %. Los beneficios fueron significativos ya en el primer año, pero fueron mayores en los años subsiguientes. En este metaanálisis no se observó un riesgo aumentado significativo en el porcentaje de aparición de cáncer.

Los datos disponibles sugieren que los beneficios clínicos son, en cierta medida, independientes del tipo de estatinas, pero dependientes de la intensidad del descenso del c-LDL, sugiriendo, por tanto, que la elección de la estatina podría depender del objetivo del descenso del c-LDL en cada paciente.

Las estatinas difieren en su absorción, biodisponibilidad, unión a proteínas plasmáticas, excreción y solubilidad. La lovastatina y la simvastatina son profármacos, mientras que las otras estatinas disponibles se administran en su forma activa. El porcentaje de absorción varía entre un 20 % y un 98 %. Varias estatinas son metabolizadas en el hígado vía el citocromo P 450, excepto la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina.

Aunque el tratamiento con estatinas ejerce efectos beneficiosos en la prevención cardiovascular, existen variaciones interindividuales en respuesta a las estatinas, así como en la incidencia de eventos adversos.

Las estatinas son, generalmente, bien toleradas y sus efectos adversos importantes son raros. Situaciones como la edad avanzada, la baja superficie corporal, el sexo femenino, la enfermedad renal o hepática, el hipotiroidismo y el abuso del alcohol, entre otros, incrementan la posibilidad de efectos adversos con ellas^{7,8}.

El efecto adverso más común es la miopatía, que aparece sobre todo en personas mayores con muchos problemas médicos y que están tomando múltiples medicaciones. Solo excepcionalmente, puede progresar a rabdomiolisis e inducir fracaso renal agudo. La elevación de la creatinina fosfoquinasa es el primer marcador de daño y destruc-

ción muscular. La mialgia, sin incremento de enzimas, aparece en el 5-10 % de los pacientes. Los pacientes que toman estatinas deberían ser informados de la posibilidad de este efecto adverso. Sin embargo, pueden continuar con la medicación si las molestias son tolerables y no existe aumento enzimático. En ocasiones la administración de las estatinas a días alternos puede reducir los efectos adversos⁹.

El incremento de las transaminasas hepáticas se observa entre el 0,5-2 % de los pacientes tratados con estatinas y es dependiente de la dosis. Se considera relevante cuando el aumento es superior a tres veces los valores normales en dos ocasiones en un espacio corto de días a semanas. La progresión a daño hepático crónico es inusual. La elevación de las transaminasas suele revertir a los valores normales usualmente con la reducción de la dosis. Si el incremento superior a tres veces persiste, la terapia debería ser discontinuada. La combinación de estatinas y fibratos puede incrementar el riesgo de miopatía. El riesgo es mucho más elevado con gemfibrocilo, por lo que esta asociación debería ser desaconsejada. Por el contrario, el riesgo de miopatía en la combinación de estatinas con otros fibratos como el fenofibrato, el bezafibrato o el ciprofibrato parece ser más pequeña. En general, no existe incremento de miopatía con la combinación de estatinas con ezetimibe o estatinas con ácido nicotínico.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

Ezetimibe es el primer hipolipemiente que inhibe la absorción intestinal del colesterol biliar y de la dieta sin afectar la absorción de los nutrientes en grasa. La inhibición de la absorción del colesterol tiene lugar en el borde en cepillo del intestino por su interacción con la proteína NPC 1L1 y reduce la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas hacia el hígado. En respuesta a la disminución del colesterol transportado al hígado, este reacciona sobreexpresando el receptor de LDL, lo que conduce a una disminución del LDL plasmático^{10,11}.

Varios estudios clínicos han mostrado que ezetimibe en monoterapia reduce el c-LDL en pacientes hipercoleste-

rolémicos entre un 15 % y un 22 %. La adición de ezetimibe a una estatina produce una reducción adicional del c-LDL en un 20-25 %. Ezetimibe puede ser utilizado como terapia de segunda línea en asociación con estatinas cuando los niveles de c-LDL no se alcanzan con la dosis de estatina máxima tolerada o en pacientes intolerantes a las estatinas o con contraindicaciones para su uso. La dosis recomendada de ezetimibe de 10 mg/día puede ser administrada por la mañana o por la noche, con o sin la comida. No existen alteraciones farmacocinéticas de relevancia dependiendo de la edad, el sexo o la raza y no precisa ajuste de dosis en pacientes con ligera insuficiencia hepática o moderada/severa insuficiencia renal. Ezetimibe puede ser coadministrado con cualquier dosis de estatina. Es un fármaco muy seguro y no se han descrito efectos adversos mayores. Solo excepcionalmente se han comunicado casos de elevaciones moderadas de enzimas hepáticas o dolores musculares.

ASOCIACIÓN EZETIMIBE/SIMVASTATINA

El objetivo de un c-LDL inferior a 100 mg/dl es recomendado para los pacientes con riesgo cardiovascular moderado/alto, siendo inferior a 70 mg/dl en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular. La mayoría de los pacientes requieren reducciones de c-LDL de más del 50 % para alcanzar el objetivo más agresivo. Dado que un limitado número de pacientes llega a esas cifras, la adición de ezetimibe a una estatina ha recibido una enorme atención en los últimos años. Pearson et al.¹² demostraron una reducción significativa del c-LDL con la combinación simvastatina/ezetimibe frente a simvastatina o atorvastatina sola, independientemente de la dosis de estatinas. En el análisis conjunto existió una reducción del c-LDL del 52,5 % en el grupo ezetimibe/simvastatina respecto al 38 % en el grupo de simvastatina o al 45 % de la atorvastatina. También observaron diferencias significativas en la reducción de la proteína C reactiva (PCR). En otro estudio¹³ los pacientes tratados durante 8 semanas con estatina más ezetimibe experimentaron una reducción significativamente importante en el c-LDL en comparación con aquellos tratados con la dosis doble de estatinas. El porcentaje de pacientes que alcanzaron objetivos fue mayor con la combinación estatina más ezetimibe (58,6 %) frente a la dosis

doble de estatinas (41,2 %). Guyton et al.¹⁴ realizaron un análisis de 27 estudios aleatorizados, que incluían 21 724 pacientes adultos con hipercolesterolemia que recibieron ezetimibe/estatina o estatina durante 4-24 semanas. De ellos, 654 eran diabéticos y 15 253 no diabéticos. Tanto diabéticos como no diabéticos alcanzaron objetivos de c-LDL en un porcentaje significativamente mayor en la combinación ezetimibe más estatina frente a estatinas. Los autores concluyen que la combinación es extremadamente útil tanto para diabéticos como para no diabéticos.

En el estudio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)¹⁵ se incluyeron 1873 pacientes con estenosis aórtica ligera o moderada y se aleatorizaron a 40 mg de simvastatina y 10 mg de ezetimibe frente a placebo. Los autores observaron un descenso estadísticamente significativo en los eventos cardiovasculares isquémicos del brazo de tratamiento.

El estudio IMPROVE-IT (The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) pretende incluir 18 000 pacientes aproximadamente (también pacientes con ERC) estabilizados después de un síndrome coronario agudo y aleatorizados a 40 mg de simvastatina más 10 mg de ezetimibe. El objetivo primario del estudio es determinar si la mortalidad cardiovascular disminuye en los sujetos en tratamiento combinado¹⁶.

Recientemente, Dormuth et al.¹⁷ han examinado en un análisis observacional retrospectivo los datos de 2 067 639 pacientes de más de 40 años en tratamiento con estatinas *de novo* desde el 1 de enero de 1997 al 30 de abril de 2008. De ellos, 59 636 pacientes tenían ERC. Los autores observaron 4691 hospitalizaciones por daño renal agudo en pacientes sin enfermedad renal previa y 1896 hospitalizaciones en aquellos que tenían ERC. La utilización de estatinas potentes se acompañó de un 34 % de probabilidad de presentar daño renal agudo en los 120 primeros días de su utilización. La buena tolerancia de la combinación ezetimibe/simvastatina y su eficacia en pacientes con ERC sobre la ECV en el estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) han animado a varios autores a aconsejar esta combinación como de gran utilidad en pacientes de alto riesgo cardiovascular, como son los enfermos renales.

FIBRATOS, ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y NIACINA EN LA DISLIPEMIA

En los pacientes con elevado riesgo cardiovascular, el descenso del c-LDL constituye el objetivo primario. Sin embargo, niveles bajos de c-HDL y niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos son también factores de riesgo cardiovascular. Existe una enorme cantidad de literatura sobre el empleo de fibratos y ácidos grasos omega 3 para tratar los niveles elevados de triglicéridos en pacientes de población general con ECV¹⁸.

La experiencia en el paciente con ERC es mucho menor. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y un metaanálisis sobre los efectos de los fibratos en la enfermedad renal¹⁹. Estos autores incluyeron 10 estudios con 16 869 participantes con ERC ligera o moderada. Los fibratos mejoraron el perfil lipídico, sobre todo los triglicéridos, pero no el c-LDL. También incrementaron el c-HDL. Los fibratos redujeron el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y de muerte cardiovascular, pero no la mortalidad de todas las causas. Los datos son más limitados respecto a la seguridad en pacientes con diversos grados de ERC.

En estudios observacionales prospectivos, los efectos beneficiosos de los ácidos omega 3 disminuyen la mortalidad coronaria y la mortalidad cardíaca súbita en pacientes de población general²⁰. La experiencia de los omega 3 en pacientes con ERC es mucho más limitada. No obstante, algunos autores sugieren que las recomendaciones de la AHA (American Heart Association) de ingesta de 250 mg/día de omega 3 de cadena larga pueden ser de utilidad en la prevención de la ECV en población general y en pacientes con ERC. Sin embargo, no existe ningún estudio clínico aleatorizado en pacientes renales²¹.

La niacina ejerce un efecto favorable sobre los lípidos, pero su efecto sobre la prevención de los eventos cardiovasculares no está bien definido. Recientemente el estudio HPS2-THRIVE ha examinado el papel de una niacina de liberación extendida añadida a simvastatina con o sin ezetimibe frente a placebo en 25 673 pacientes seguidos durante 3,9 años. Desgraciadamente, el estudio fue suspendido antes de su término por el incremento impor-

tante de miopatía atribuido a la niacina de liberación extendida (HPS2-THRIVE trial)²².

ESTATINAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA NO EN DIÁLISIS

Hasta la publicación del estudio SHARP²³, la mayoría de los datos disponibles sobre el beneficio potencial de las estatinas en la ECV del enfermo renal procedía de estudios *post hoc* de pacientes en prevención secundaria. Así, el estudio HPS (Heart Protection Study) y el CARE (Cholesterol and Recurrent Event) mostraron que las estatinas mejoraban los objetivos primarios cardiovasculares. El estudio Pravastatin Pooling Project en 4491 pacientes con ERC moderada (tasa de filtrado glomerular estimado [eGFR] 30-60 ml/min/1,73 m²) mostró casi un 25 % de reducción en el riesgo de nuevos infartos de miocardio, muerte cardiovascular o intervenciones cardíacas en el grupo de pravastatina²⁴. Además, el subanálisis del estudio TNT (Treating to New Targets) mostró que el beneficio podría ser dependiente de la dosis, puesto que 80 mg de atorvastatina indujeron una mayor reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con la rama de 10 mg de atorvastatina²⁵. Finalmente, en un análisis secundario del estudio JUPITER en 3267 pacientes con eGFR < 60 ml/min/1,73 m² y colesterol discretamente elevado, rosuvastatina redujo significativamente el riesgo de mortalidad de todas las causas y el riesgo del primer evento cardiovascular²⁶. Sin embargo, otros estudios no han sido tan favorables. En el PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial), en 864 pacientes con microalbuminuria, 40 mg/día de pravastatina solo indujeron una reducción no significativa del 13 % después de cuatro años de tratamiento, respecto al placebo²⁷. En el estudio ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplant Trial), en 2102 pacientes trasplantados renales, 40-80 mg/día de fluvastatina durante cinco años mostraron una reducción no significativa del 17 % del riesgo cardiovascular combinado (muerte cardíaca, infarto de miocardio no fatal o intervención coronaria)²⁸.

ESTATINAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES EN DIÁLISIS

En contraste con la ausencia de estudios clínicos aleatorizados en un número significativo de sujetos con estatina dirigidos específicamente a pacientes con ERC no en diálisis (con excepción del estudio SHARP, que comentaremos con cierto detalle), existen tres grandes estudios que examinan el efecto cardioprotector de las estatinas en pacientes en diálisis. El estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse) se realizó en 1255 pacientes diabéticos tipo 2 en hemodiálisis aleatorizados a atorvastatina 20 mg/día o placebo durante cuatro años²⁹. En este estudio la rama de atorvastatina no mostró reducción del riesgo primario (un compuesto de muerte de causas cardíacas, infarto de miocardio no fatal e ictus) comparada con placebo, e incluso existió un aumento en el riesgo de ictus fatal. Los hallazgos negativos de este estudio se atribuyeron a un estado de aterosclerosis avanzada en estos pacientes, puesto que cerca del 50 % tenían una historia previa de infarto de miocardio, todos eran diabéticos y habían permanecido en diálisis durante al menos 10 años. Además, en estos enfermos la causa más frecuente de muerte (alrededor del 60 %) se debe a arritmias y muerte súbita, y solo el 21 % se debe a enfermedad aterosclerótica coronaria. En el estudio 4D, el número de sujetos era limitado y quizás se necesiten más de cuatro años de tratamiento para observar un efecto cardioprotector en estos pacientes. Este estudio recibió muchas críticas por razones diversas, pero tuvo un impacto tremendamente negativo en el uso de estatinas en el paciente renal.

De manera similar, el estudio AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) no mostró efectos beneficiosos del tratamiento con rosuvastatina en relación con el placebo. En este estudio 2776 pacientes en hemodiálisis se aleatorizaron a rosuvastatina 10 mg/día o placebo y fueron seguidos durante una media de 3,8 años. El brazo de rosuvastatina mostró una reducción no significativa del 4 % en el objetivo primario de muerte cardiovascular, infarto cardíaco no fatal o ictus no fatal. También se observó una ausencia de efectos significativos en la mortalidad de todas las causas³⁰. Entre las explicaciones que se dieron a

los hallazgos negativos del AURORA se incluyen una pérdida importante de pacientes a lo largo del estudio, poder estadístico bajo y predominio estadísticamente significativo de diabetes o nefropatía diabética como causa de enfermedad renal terminal en el brazo de estatinas.

La publicación del estudio SHARP (ver más abajo) ha puesto en cuestión los resultados de los estudios 4D y AURORA.

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO SHARP EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA DEL ENFERMO RENAL

El estudio SHARP es el único, hasta la fecha, que ha evaluado el papel de las estatinas en el estatus cardiovascular del enfermo renal en pacientes no en diálisis y en diálisis²³. El estudio incluyó 9270 pacientes con ERC (eGFR media de 27 ml/min/1,73 m²) aleatorizados a recibir simvastatina 20 mg más ezetimibe 10 mg diariamente o placebo y seguidos durante cinco años. El 33 % de los participantes (n = 3023) estaban en programas de diálisis en el momento de la aleatorización y el 23 % (n = 2094) tenían diabetes. El tratamiento combinado de simvastatina más ezetimibe indujo una reducción significativa del 17 % del riesgo relativo en el objetivo primario de eventos ateroscleróticos mayores (muerte coronaria, infarto de miocardio, ictus no hemorrágico o cualquier procedimiento de revascularización) en comparación con el grupo placebo (*hazard ratio* 0,83, intervalo de confianza al 95 % 0,74-0,94). En los 6247 pacientes con ERC no tratados por diálisis en la aleatorización, el tratamiento combinado con simvastatina y ezetimibe no redujo de manera significativa el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal. El riesgo de efectos adversos importantes fue similar en los grupos asignados al tratamiento y al control. Estos datos apoyan el concepto de que el tratamiento con simvastatina 20 mg más ezetimibe 10 mg diariamente reduce de manera segura la incidencia de eventos ateroscleróticos mayores en una gran variedad de pacientes con ERC avanzada. Este estudio ha tenido un tremendo impacto en las recomendaciones actuales del empleo de estatinas o estatina/ezetimibe de varias guías, incluidas las KDIGO 2013.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS RECIENTES

La mayoría de los estudios clínicos realizados con ERC se han hecho en enfermos en diálisis, mientras que los análisis *post hoc* han sido llevados a cabo en pacientes no en hemodiálisis. Lo mismo sucede con los metaanálisis que pretenden examinar el papel de las estatinas sobre la ECV o la enfermedad renal en pacientes con ERC³¹⁻³⁴. Sin embargo, varios de estos metaanálisis incluyen estudios con limitado número de pacientes y cierta heterogeneidad, por lo que deberían mirarse con cierta precaución.

En los metaanálisis dirigidos a observar el efecto de las estatinas sobre la evolución cardiovascular conviene destacar el estudio realizado por Strippoli et al.³¹. Este metaanálisis incluye 50 estudios clínicos con 30 144 pacientes en ERC, diálisis y trasplante. Las estatinas mostraron una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, pero no hubo un efecto significativo sobre todas las causas de mortalidad. En la cohorte de pacientes no en diálisis (21 estudios, 18 781 pacientes con ERC, estadios 3-4), el riesgo relativo de la mortalidad por todas las causas disminuyó significativamente, datos consistentes con los obtenidos en la población general. En este grupo de pacientes también disminuyeron de forma significativa los eventos cardiovasculares fatales y no fatales. En este metaanálisis de Strippoli no se incluyeron los datos de los estudios AURORA y SHARP, puesto que aún no se habían publicado.

En un estudio reciente, Hou et al.³³ realizan una revisión exhaustiva de los estudios clínicos realizados entre 1970 y noviembre de 2011. Incluyeron 31 estudios con 48 429 pacientes con ERC, observando 6690 eventos cardiovasculares mayores y 6653 muertes. El tratamiento con estatinas produjo una reducción del riesgo relativo del 23 % en los eventos cardiovasculares mayores, del 18 % en los eventos coronarios y del 9 % en las muertes cardiovasculares o de todas las causas. El hallazgo más importante de esta revisión es que el efecto beneficioso de las estatinas está estrechamente ligado a la función renal. Los efectos beneficiosos observados parecen ser más pequeños en pacientes en estadio 5 y en los que requieren diálisis. Estos hallazgos fueron similares para la enfermedad coronaria y el ictus. Sin embargo, la reducción del riesgo relati-

Artículos especiales

vo fue solo ligeramente menor en pacientes con enfermedad renal avanzada, sugiriendo que el tratamiento con estatinas aún podría conferir importantes beneficios en esos individuos. En este análisis los autores no encontraron un incremento de los eventos adversos, sugiriendo que el uso de estatinas en pacientes con ERC es bastante seguro. De interés fue la constatación de que la reducción de 39 mg/dl (1 mmol/dl) del c-LDL produjo un 18 % de reducción de los eventos cardiovasculares mayores, datos consistentes con los observados en población general en el estudio CTT⁸.

En general, los pacientes con niveles basales de c-LDL más elevados presentaron una mayor reducción de los eventos, un hallazgo también similar al observado en población general. Este efecto fue mucho más significativo en los pacientes no en diálisis. Estos datos vuelven a apoyar, una vez más, la hipótesis de que el exceso de eventos cardiovasculares observados en pacientes con ERC avanzada puede no ser debido a aterosclerosis y, por tanto, no ser susceptible de mejora con estatinas. La combinación de los hallazgos del estudio SHARP, del análisis *post hoc* de los estudios aleatorizados en población general (centrados en subgrupos de pacientes con ERC) y la gran cantidad de información disponible en población general proporcionan una potente base racional para la recomendación de estatinas a los pacientes con ERC.

Algunos metaanálisis, la mayoría basados en estudios clínicos de pequeño tamaño, han examinado el papel de las estatinas sobre la proteinuria y la función renal en pacientes con ERC. En general, han mostrado que las estatinas tienen un cierto efecto antiproteinúrico, pero los datos no son tan homogéneos respecto al efecto de las estatinas sobre el filtrado glomerular.

RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS KDIGO SOBRE LÍPIDOS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 2013

La información comentada más arriba ha constituido la base científica para la redacción de las nuevas recomendaciones de las guías KDIGO, que podrían calificarse como bastante «rompedoras» respecto a guías previas de la dislipemia en el enfermo renal³⁵.

Tratamiento farmacológico de la colesterolemia aterogénica en adultos con enfermedad renal crónica

- En pacientes ≥ 50 años con ERC 3-5 no en diálisis (ND), recomiendan tratamiento con una estatina o la combinación de estatina/ezetimibe independientemente de los niveles de c-LDL (1 A).
- En pacientes ≥ 50 años con ERC 1-2, recomiendan tratamiento con una estatina independientemente de los niveles de c-LDL (1 B).
- En pacientes adultos con riñón trasplantado, recomiendan tratamiento con una estatina independientemente de los niveles de c-LDL (1 B).
- En pacientes adultos, 18-49 años, con ERC 1-5 ND, sugieren tratamiento con estatinas en personas con uno o más de los siguientes:
 - Enfermedad coronaria conocida (infarto de miocardio o revascularización coronaria).
 - Diabetes mellitus.
 - Ictus isquémico previo.
 - Incidencia estimada a 10 años de muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal $> 10\%$.
- En pacientes con ERC estadio 5D, sugieren que las estatinas o la combinación estatina/ezetimibe no se administre de inicio si el paciente no ha recibido previamente estatinas, independientemente de los niveles de c-LDL (2 A).
- La guía sugiere que se continúen administrando las estatinas o la combinación estatina/ezetimibe a los pacientes que ya recibían los fármacos en el momento de iniciar la diálisis, independientemente de los niveles de c-LDL (2 C).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

En pacientes adultos con ERC 1-5 (incluyendo los trasplantados renales e hipertrigliceridemia), sugieren cambios en el estilo de vida: modificaciones de la dieta, reducción del peso, aumento de la actividad física, abstinencia de alcohol y tratamiento de la hiperglicemia, si existe (2 D). Los fibratos podrían ser considerados en aquellos pacientes con ERC y niveles marcadamente elevados de los niveles de triglicéridos en ayunas (> 1000 mg/dl). La dosis debería ajustarse a la función renal.

No se recomienda la terapia concomitante de fibratos y estatinas en pacientes con ERC debido a su toxicidad potencial. El ácido nicotínico no ha sido bien estudiado en pacientes con ERC avanzada y, por tanto, no lo recomiendan en el tratamiento de la hipertrigliceridemia importante, dado el riesgo de toxicidad (enrojecimiento, miopatía e hiperglicemia).

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN EL TRASPLANTADO RENAL

La ECV es también la causa más importante de mortalidad del paciente trasplantado, responsable de más del 30 % de los casos. Además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, existe una serie de factores adicionales ligados al trasplante renal, entre los que se incluyen: medicación inmunosupresora, obesidad, diabetes postrasplante y mala función renal, entre otros³⁶. El tema de inmunosupresores e hiperlipidemia se aborda en otro capítulo de este número extraordinario de *Nefrología*.

Las estatinas constituyen también los fármacos más comúnmente descritos como terapia antilipémica. Existe solo un estudio clínico aleatorizado en trasplantados renales que compara fluvastatina 40 mg/día con placebo (estudio ALERT)³⁸. Este estudio incluyó 2102 trasplantes renales aleatorizados a fluvastatina (n = 1050) o placebo (n = 1052) y seguidos durante 5-6 años. Al final del estudio, fluvastatina disminuyó las concentraciones de c-LDL en un 32 %. Sin embargo, no se observó reducción significativa del objetivo primario, aunque hubo un descenso de las muertes cardíacas o del infarto de miocardio no fatal en el grupo de fluvastatina en relación con el placebo. Tampoco existen diferencias significativas en el número de procedimientos de intervención coronaria u otros objetivos secundarios, entre ambos grupos. Es posible que el empleo de una estatina más potente (el descenso del c-LDL con fluvastatina fue solo del 32 %) pudiera haber sido más efectivo. Una extensión del estudio ALERT en 1652 pacientes del estudio original reforzó los datos iniciales demostrando una reducción del 21 % de los eventos cardiovasculares mayores y un 29 % en la reducción de muerte cardíaca o infarto de miocardio no fatal. Sin embargo, no existió diferencia entre

la supervivencia del injerto en ambos grupos. El perfil de seguridad de la fluvastatina fue comparable al placebo³⁷.

En este número extraordinario se incluyen las recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia del trasplante renal redactadas por los investigadores del grupo Prometeo, y por esa razón los comentarios en la presente revisión son limitados en este tema.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
3. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
4. Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk of incident ESRD: a comprehensive look at cardiovascular risk factors and 17 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:31-41.
5. de Boer IH, Astor BC, Kramer H, Palmas W, Seliger SL, Shlipak MG, et al. Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:125-32.
6. Attman PO, Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:293-9.
7. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD004816.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al.

- Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
9. Marcus FI, Baumgarten AJ, Fritz WL, Nolan PE Jr. Alternate-day dosing with statins. *Am J Med* 2013;126:99-104.
 10. Couture P, Lamarche B. Ezetimibe and bile acid sequestrants: impact on lipoprotein metabolism and beyond. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(3):227-32.
 11. Robinson JG, Davidson MH. Combination therapy with ezetimibe and simvastatin to achieve aggressive LDL reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:461-76.
 12. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2007;99:1706-13.
 13. Yu CC, Lai WT, Shih KC, Lin TH, Lu CH, Lai HJ, et al. Efficacy, safety and tolerability of ongoing statin plus ezetimibe versus doubling the ongoing statin dose in hypercholesterolemic Taiwanese patients: an open-label, randomized clinical trial. *BMC Res Notes* 2012;5:251.
 14. Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, Leiter LA, Lin J, Shah A, et al. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8:160-72.
 15. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
 16. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, Stepanavage ME, McCabe CH, Musliner TA, et al. An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010;159:705-9.
 17. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al.; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013;346:f880.
 18. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
 19. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061-71.
 20. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047-67.
 21. Friedman AN. Omega-3 fatty acid supplementation in advanced kidney disease. *Semin Dial* 2010;23:396-400.
 22. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/lorapiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34:1279-91.
 23. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-92.
 24. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557-63.
 25. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al; TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-54.
 26. Kassimatis TI, Goldsmith DJ. New hope for chronic kidney disease patients after the JUPITER trial: myth or reality? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:529.
 27. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al.; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-16.
 28. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al.; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
 29. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
 30. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and

- cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
31. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-51.
32. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy-A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72:35-44.
33. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17.
34. Nikolic D, Nikfar S, Salari P, Rizzo M, Ray KK, Pencina MJ, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013;29:435-51.
35. KDIGO Clinical practice guidelines for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3(3):259-305.
36. Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo M, Valero R, Arias M. Traditional cardiovascular risk factors as clinical markers after kidney transplantation. *Transplant Rev* 2006;20:88-94.
37. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al.; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-36.