

9. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monros A. Spanish clinical guidelines on vascular access for hemodialysis. *Nefrologia*. 2017;37 Suppl 1:1-191.

Néstor Fontseré^{a,*}, Gaspar Mestres^b, Xavier Yugueros^b, Valentín Lozano^a, Lida María Rodas^a, Marta Burrel^c y Francisco Maduell^a

^a Servicio de Nefrología, Unidad Funcional de Acceso Vascular, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Cirugía Vascular, Unidad Funcional de Acceso Vascular, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^c Radiología Vascular Intervencionista, Unidad Funcional de Acceso Vascular, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fontser@clinic.cat (N. Fontseré).

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.01.011>

Experiencia con inhibidores PCSK9 desde una consulta de Nefrología

Experience with PCSK9 inhibitors from a Nephrology unit

Sr. Director:

Existe clara evidencia sobre el papel de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el proceso de aterosclerosis. La enfermedad renal crónica (ERC) supone una situación de alto/muy alto riesgo cardiovascular (RCV) asociada a múltiples factores de RCV, tradicionales y no tradicionales, relativos a la ERC. A pesar de la evidencia respecto al beneficio de la reducción del colesterol LDL (cLDL), sigue siendo bajo el porcentaje de población que consigue los objetivos recomendados por las guías, incluida la ERC¹. En los últimos años disponemos de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), que han demostrado la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) al ser añadidos al tratamiento con estatina, mediante una disminución potente de los niveles de cLDL².

El objetivo de este estudio retrospectivo observacional fue evaluar el perfil de pacientes que iniciaron tratamiento con iPCSK9 (alirocumab o evolocumab), añadido a su tratamiento hipolipemiente habitual, al no cumplir el objetivo de cLDL recomendado según su RCV³, desde una consulta de Nefrología, y los cambios analíticos logrados con dicho tratamiento. El objetivo de cLDL en alto RCV fue <70 mg/dl y en muy alto RCV <55 mg/dl. El comité ético del hospital Dr. Peset aprobó el estudio.

Definimos tratamiento hipolipemiente de alta potencia (THAP)⁴ a las estatinas de alta potencia en solitario (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20 mg) o potencia intermedia (atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, pitavastatina 2-4 mg) combinado con ezetimiba. Definimos dislipemia (DL) aterogénica como la presencia de triglicéridos (TG) >150 mg/dl, junto a colesterol HDL (cHDL) <40 mg/dl en hombres, <45 mg/dl en mujeres.

Se analizaron 43 pacientes, con una mediana de seguimiento de 12 (7-19) meses. Edad media 65 ± 12 años, 58,1% de la serie varones. El 65,1% tenían ERC, habiendo 5 pacientes trasplantados renales (11,6%). El 79,1% presentaban antecedentes de ECV. Había 13 pacientes intolerantes a estatinas (30,2%). El 69,8% llevaban tratamiento con estatinas y el 34,9% con ezetimiba (32,6% de la serie en combinación estatina-ezetimiba). El 58,1% de la serie llevaba THAP. En la [tabla 1](#) se describen las características basales de los pacientes. En el 79,1% de los casos el iPCSK9 de inicio fue evolocumab. Solo 3 pacientes (7,1%) tuvieron que retirar el fármaco por intolerancia.

Tabla 1 – Características basales de la serie

	n (%)
ERC (FG < 60 ml/min/1,73 m ²)	28 (65,1)
FG < 30 ml/min/1,73 m ²	10 (23,3)
Albuminuria (CAC > 30 mg/g creatinina)	26 (60,5%)
HTA	40 (93)
DM	9 (20,9)
Prediabetes/Glucemia basal alterada	18 (41,9)
DL aterogénica	8 (18,6)
ECV	34 (79,1)
Enfermedad arterial periférica	18 (41,9)
Cardiopatía isquémica	15 (34,9)
Ictus	11 (25,6)
Insuficiencia cardíaca	8 (18,6)
Placas asintomáticas	2 (4,7)

CAC: cociente albúmina/creatinina orina; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 2 – Resultados analíticos antes y después del tratamiento con iPCSK9

	Previo	Posterior	p	%cambio
CT (mg/dl), mediana (RI)	198 (175-257)	122 (100,25-165)	0,000	-38
cLDL (mg/dl), mediana (RI)	120 (102,25-154)	43 (23-82)	0,000	-61
cHDL (mg/dl), mediana (RI)	48 (43-56)	51 (41-62,25)	0,537	+3
TG (mg/dl), mediana (RI)	145 (98-183)	113,5 (83-152,5)	0,003	-17
Creatinina (mg/dl), media ± DE	1,62 ± 0,87	1,79 ± 1,29	0,149	NR
FG (ml/min/1,73 m ² , media ± DE	52,88 ± 30,04	51,83 ± 28,84	0,839	NR
CAC (mg/g creatinina), mediana (RI)	49 (10-588)	31,5 (10-567)	0,407	NR

CAC: cociente albúmina/creatinina orina; cHDL: colesterol HDL; cLDL: colesterol LDL; CT: colesterol total; DE: desviación estándar; FG: filtrado glomerular; NR: no realizado; RI: rango intercuartílico; TG: triglicéridos.

En la [tabla 2](#) se describen los resultados analíticos antes y después del inicio de iPCSK9. El cLDL previo al inicio de iPCSK9 fue de 120 mg/dl (102-154). El tratamiento con iPCSK9 permitió reducciones significativas del colesterol total (CT), del cLDL y de los TG, siendo la de cLDL del 61%. Esto permitió que el 59% de la serie alcanzaran su objetivo recomendado de cLDL. Se vio una diferencia significativa en la reducción de cLDL conseguida con iPCSK9 entre los pacientes que llevaban o no estatina previamente, siendo mayor la reducción en aquellos pacientes en tratamiento con estatina (66% frente al 48%). No observamos diferencias significativas en la función renal o en los niveles de albuminuria.

En este estudio hemos observado una reducción significativa del cLDL similar a lo observado en los ensayos clínicos con dichos fármacos, incluyendo población renal^{2,5,6}. Esto ha permitido que un amplio porcentaje de pacientes de alto/muy alto RCV que previamente no habían alcanzado su objetivo de cLDL con la terapia convencional lo consigan. Estudios similares en vida real han sido publicados en nuestro país, con resultados comparables. En los estudios RETOSS-NEFRO⁷ y RETOSS-CARDIO⁸ se comparte la experiencia con evolocumab desde unidades de Cardiología y Nefrología en España. La reducción de cLDL en ambos estudios se sitúa en torno al 60%, similar a nuestros datos. En otro estudio acerca de la experiencia en un hospital terciario⁹, se consiguieron reducciones en torno al 55%. En estos trabajos también se ha observado una muy buena tolerancia al fármaco, con pequeños porcentajes de discontinuación.

En nuestro trabajo hemos analizado la reducción de cLDL según el paciente estuviera tomando o no estatina previamente, observando resultados más potentes en los pacientes con estatina. Esto puede poner de manifiesto el efecto sinérgico sobre las vías metabólicas de las terapias en combinación⁴.

Aunque no hemos analizado en este trabajo otros parámetros lipídicos que no son de práctica clínica habitual, los iPCSK9 han mostrado reducir la lipoproteína (a) entre otras partículas aterogénicas y tener impacto sobre la concentración y tamaño de las lipopartículas, lo que es de especial interés en el paciente renal, ya que el tratamiento hipolipemiente clásico vía oral no ha mostrado mucho beneficio en la ERC avanzada, pudiendo ser la falta de eficacia de las estatinas y de ezetimiba sobre parámetros lipídicos no medidos habitualmente o el tamaño de las lipopartículas, especialmente alterado en la población renal, una de las razones¹⁰. Teniendo en cuenta el beneficio visto con evolocumab en diferentes estadios de ERC⁵, son necesarios futuros estudios que analicen

el impacto de los iPCSK9 sobre todos estos parámetros lipídicos y su impacto pronóstico, especialmente en la población renal.

Financiación

Este estudio no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

V. Escudero ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi y Amgen. C. Castro ha recibido honorarios por conferencias de Amgen. El resto de autores no declaran ningún tipo de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Massy ZA, Ferrières J, Bruckert E, Lange C, Liabeuf S, Velkovski-Rouyer M, et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4:1546-54.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
4. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons why combination therapy should be the new standard of care to achieve the LDL cholesterol targets. *Lipid-lowering combination therapy.* *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:66.
5. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the Fourier trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2961-70.
6. Quiroga B, Muñoz P, Álvarez V. Efectividad y seguridad del uso de inhibidores de PCSK9 en el tratamiento de la dislipemia en el paciente con insuficiencia renal. *Nefrología.* 2020;40:499-505.
7. Goicoechea M, Álvarez V, Segarra A, Polaina M, Martín-Reyes G, Robles NR, et al. Perfil clínico de los pacientes tratados con evolocumab en unidades hospitalarias de nefrología en España (RETOSS-NEFRO). *Nefrología.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2021.06.004>.

8. Barrios V, Escobar C, Arrarte V, Roldán C. Primer registro nacional de evolocumab en la práctica clínica en unidades de cardiología en España. Estudio RETOSS-CARDIO. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:503-15.
9. López Zúñiga MA, Martín Toro MA, de Damas Medina M. Datos de vida real en el uso de iPCSK9. *Rev Clin Esp (Barc).* 2019;219:466-8.
10. Mathew RO, Rosenson RS, Lyubarova R, Chaudhry R, Costa SP, Bangalore S, et al. Concepts and controversies: Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35:479-89.

Verónica Escudero Quesada*, Jonay Pantoja Pérez, Cristina Castro Alonso, July Vanessa Osma Capera, Alejandro Valero Antón y Asunción Sancho Calabuig

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: veesque@gmail.com
(V. Escudero Quesada).

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.006>

AKI (Acute Kidney Injury): AQUÍ la nomenclatura también es importante

Acute kidney injury (AKI): Spanish nomenclature also matters here

Sr. Director:

Recientemente lideramos una iniciativa multinacional hacia la estandarización de nuestra nomenclatura nefrológica en español¹, a raíz de la conferencia de consenso sobre nomenclatura (inglesa) de la función y enfermedad renal promulgada por la *Kidney Disease Initiative Global Outcomes (KDIGO)*². Entre otros aspectos también poníamos de manifiesto la existencia de una cierta discriminación de terminología clásica de origen latino como el adjetivo «renal»³. Era sin duda de gran interés también que el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal y el Comité de Injurias Renales Agudas (IRA) de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) editaran también una propuesta de Consenso Iberoamericano de Homogeneización de Nomenclatura⁴.

En la iniciativa mencionada¹, fundamentalmente orientada a conceptos sobre la enfermedad renal crónica (ERC), ya nos hacíamos eco de que la aparición de nueva terminología de origen anglosajón como *Acute Kidney Injury (AKI)* había originado una evidente dispersión en español (desde fallo o «falla», alteración, fracaso, insuficiencia, daño, lesión o incluso «injurias» -evidente anglicismo- renal aguda)⁵. El término «fallo o falla» renal (por el inglés «failure») contiene contradicciones en las propias definiciones de las guías KDIGO y SLANH (en un lugar definidas simplemente como duración de la enfermedad renal > tres meses y, en otro, como equivalente a «fracaso» renal o ERC G5 (con o sin tratamiento renal sustitutivo)^{2,4}. De este modo, ya habíamos enfatizado que «fracaso» renal agudo (FRA), en concordancia con las guías KDIGO⁶, sería equivalente a AKI estadio 3 por lo que los términos daño, injuria, lesión, fallo (o falla) renal agudo no implicarían necesariamente «fracaso» renal. Asimismo, se sugería no usar

«daño» o «injurias» renal (a pesar de las denominaciones de algún Comité) por varias razones que iban desde la ausencia de tradición o a que el término AKI era un cambio meramente cosmético que se sigue definiendo por la imprecisa función renal y no por marcadores objetivos de lesión estructural, independientes de la función. Es de remarcar también la introducción del concepto internacional de enfermedad renal aguda (ERA) (deterioro de la función renal mayor a siete días y menor de tres meses) referida, por consenso, a la transición tras un episodio agudo hacia los criterios ya establecidos de ERC (tabla 1).

Por todo ello, comprendemos que la evolución conceptual del modelo actual de lesión renal aguda (LRA) (fig. 1) no solo ha permitido introducir nuevas definiciones a la nomenclatura, sino que además ha ampliado el conocimiento de nuevos mecanismos de lesión renal, por lo que entendemos que la pronta homogeneización de los términos disfunción, lesión, fracaso renal agudo es imprescindible.

Esta llamada de atención urgente se produce también en relación a la existencia del Grupo de «Fracaso Renal Agudo» de la Sociedad Española de Nefrología, interesado recientemente (entre otros temas) en conocer el papel de la nefrología en el manejo de las técnicas depurativas en las unidades de cuidados intensivos, pero que debería también tener en cuenta terminológicamente el concepto más amplio y precoz de LRA. De hecho, es posible tanto la presencia de pacientes con deterioro agudo de la función renal [AKI 1-3 o FRA (AKI 3)] y LRA, como también pacientes con deterioro de la función renal sin lesión estructural («pseudoworst renal function» o «permissive AKI», en terminología anglosajona)^{7,8}. Por ello, y para respetar términos ampliamente usados, quisiéramos subrayar que