

Dislipemia en pacientes con enfermedad renal crónica

La disminución del filtrado glomerular en los adultos es un factor de riesgo cardiovascular (RCV) independiente. La mortalidad CV en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), en estadio 3 y 4 es dos o tres veces mayor que en pacientes con función renal normal. También tienen más riesgo los pacientes con enfermedad CV establecida y una función renal disminuida.

La última [guía europea de manejo de dislipemias](#)¹, califica de alto riesgo cardiovascular a los sujetos con ERC en estadio 3 y como de muy alto riesgo cardiovascular los de estadio 4-5 o diálisis, sin necesidad de aplicar escalas de estimación de riesgo.

La dislipemia en pacientes con ERC es compleja y las anomalías de las lipoproteínas pueden diferir de las de la población general. Los triglicéridos (TG) con frecuencia están elevados, mientras que el c-LDL y el colesterol total (CT) pueden ser normales o bajos. La mayoría de los pacientes con ERC en estadio 3-5 tienen un perfil lipídico altamente aterogénico con cambios adversos en todas las lipoproteínas². El c-LDL podría no ser el marcador más adecuado para evaluar el riesgo coronario en personas con ERC^{3,4}.

En las etapas iniciales de ERC, estadios 1 y 2, el infarto de miocardio y los eventos ateroscleróticos son importantes. Sin embargo, en los estadios avanzados de enfermedad renal, cuando el $FG < 30$, la enfermedad CV se explica de manera incompleta por los factores de riesgo tradicionales: edad, diabetes, hipertensión, \uparrow cLDL/ \downarrow HDL y puede deberse a nuevos factores de riesgo: anemia, metabolismo anómalo de calcio y fosfato, inflamación crónica/disfunción endotelial que podría llevar a la calcificación arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo, hiperactividad simpática y muerte por arritmia o insuficiencia cardíaca⁵.

Recomendaciones Europeas

La guía Europea para el tratamiento de la dislipidemia en la población general recomienda que la dosis de estatina se titule para alcanzar el nivel objetivo de cLDL, que viene determinado por el riesgo cardiovascular del paciente. Este enfoque es objeto de debate, ya que no hay ensayos que comparen la eficacia de diferentes objetivos de cLDL. De hecho, los ensayos clínicos aleatorios (ECA) existentes compararon estatina vs placebo o dosis más altas vs dosis más bajas de estatina. Los autores de la guía, para mantener la recomendación de unos objetivos de cLDL, argumentan que si se analizan datos no provenientes de ensayos clínicos, estos sugieren que cuanto más bajo sea el cLDL conseguido, mayor será el beneficio clínico.

En pacientes con diversos grados de insuficiencia renal se han realizado ensayos clínicos con simvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina y atorvastatina. Los metaanálisis^{4, 6, 7} y revisiones⁸ de estos ECA han encontrado evidencia de efectos beneficiosos sobre los resultados CV en pacientes con estadios tempranos de ERC. Los pacientes con ERC en los estadios 3-5 están poco representados en ensayos clínicos y la administración de estatinas a estos pacientes que aún no han tenido un evento CV sigue siendo controvertida. Se necesitan grandes ensayos controlados de estatinas en este grupo de pacientes².

Dado el potencial de toxicidad con dosis más altas de estatinas y la falta de datos que evalúen la seguridad de estos regímenes en la ERC avanzada, se recomienda que en personas **con $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$** o con reemplazo renal se seleccionen las estatinas que han demostrado ser beneficiosas en ECA realizados específicamente en esta población^{1,2,3} y a las dosis utilizadas en estos ensayos (tabla 1)

Tabla 1.- La ERC^{2,3}. Se clasifica en los siguientes estadios. RAC= RATIO ALBUMINA CREATININA

| Filtrado glomerular FG ml/min per 1,73m ² | Normo-albuminuria RAC < 30mg/g | Micro-albuminuria RAC 30-300mg/g | Macro-albuminuria RAC > 300mg/g |
|--|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Estadio | | |
| = 90 | | 1 | 1 |
| 60-89,9 | | 2 | 2 |
| 45-59,9 | 3A | 3A | 3A |
| 30-44,9 | 3B | 3B | 3B |
| < 15 ó 29 | 4 | 4 | 4 |
| < 15 | 5 | 5 | 5 |

| Estatina | ESTADIO 1 a 2 | ESTADIO 3 a 5 |
|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | FG $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ | FG $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ |
| Simvastatina | Dosis PG | 40 mg |
| Fluvastatina | Dosis PG | 80 mg |
| Atorvastatina | Dosis PG | 20 mg |
| Pravastatina | Dosis PG | 40 mg |
| Rosuvastatina | Dosis PG | 10 mg |
| Simvastatina/Ezetimiba | Dosis PG | 20 mg/10mg |

PG: población general

En verde, estatinas calificadas como EFICIENTES

En naranja, estatinas calificadas como NO EFICIENTES

- Los pacientes con **FG>60 mL/min/1,73 m²** (sin antecedentes de trasplante renal) pueden ser tratados como la población general.
- Los pacientes con disfunción renal progresiva que toleran un régimen alternativo, no necesariamente tienen que cambiar a las pautas de la *Tabla 1*, aunque la reducción de la dosis basada en el valor del FG puede ser prudente en pacientes con disfunción renal grave que están recibiendo terapia intensiva o con dosis altas.
- En pacientes con polifarmacia y con comorbilidades puede ser adecuado usar dosis más bajas que las de los ensayos
- Atorvastatina y fluvastatina son además metabolizadas por vía hepática.
- No está claro el momento en el que los pacientes con ERC avanzada ya no obtienen beneficio del tratamiento con estatinas y no hay datos que apoyen el inicio con estatinas en pacientes en diálisis (4D, AURORA). Las recomendaciones de la Guía Europea resultan un poco paradójicas:
 - En pacientes dializados y sin ECV, no debe iniciarse tratamiento con estatinas¹.
 - Si el paciente ya estaba tratado con estatinas en el momento del inicio de la diálisis, debe mantenerse este tratamiento, sobre todo en pacientes con ECV¹

Simvastatina + ezetimiba. El ensayo SHARP evaluó los efectos CV en los pacientes con ERC. Incluyó 6247 pacientes con ERC, con un FG promedio de 26,6 ml/min/1,73 m². Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo con simvastatina 20mg diarios más ezetimiba 10 mg diarios versus placebo con una mediana de seguimiento de 4,9 años. El resultado primario fue el primer evento aterosclerótico importante. Simvastatina/ezetimiba se asoció con una reducción del 2,1% de RAR (NNT = 48) en eventos ateroscleróticos mayores (11,3% de simvastatina / ezetimiba frente a 13,4% de placebo, RR = 0,83, P = 0,0021), reducción del ictus no hemorrágico RR = 0,75, P = 0,01) y la necesidad de un procedimiento de revascularización (RR = 0,79, P = 0,0036). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en los eventos coronarios mayores ni en la progresión a insuficiencia renal terminal en pacientes sin diálisis.

No se puede concluir que el beneficio se deba a la adición de ezetimiba a la terapia con estatinas frente a la terapia con estatinas sola, porque el comparador era placebo. En otros ensayos de terapia de combinación en una variedad de poblaciones (ENHANCE, SEAS, ARBITER 6-HALTS), no hubo un beneficio clínico a pesar de la reducción de cLDL, lo que sugiere que ezetimiba no contribuyó al resultado del SHARP. Una reducción en cLDL no siempre se correlaciona con una reducción de eventos CV. Estudios previos de fibratos, niacina, ezetimiba y torcetrapib ilustran la improcedencia de concluir que reducciones en cLDL siempre producen una disminución de eventos CV.

Elección de la estatina en relación al coste:

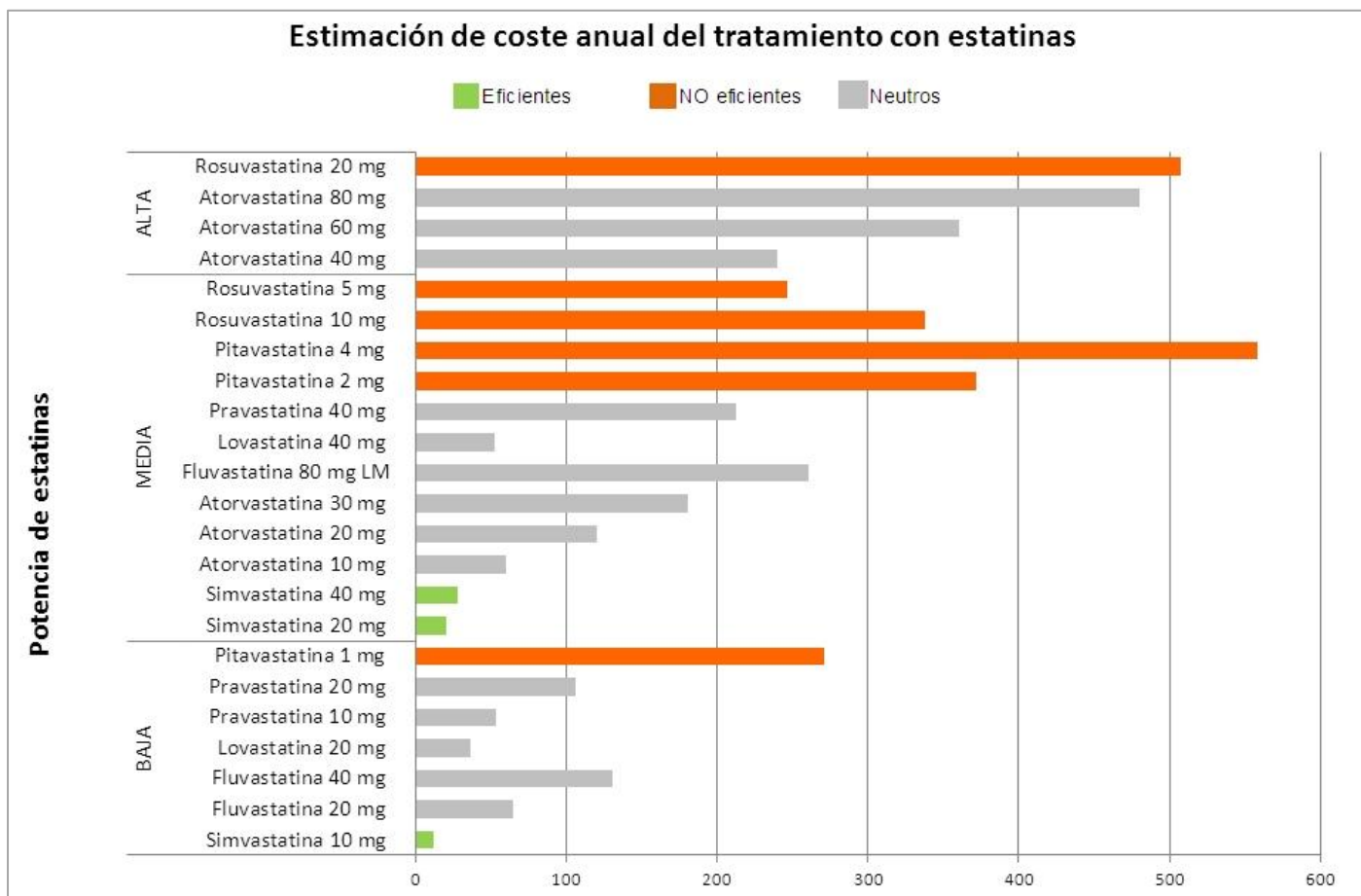
La guía NICE⁹ recomienda atorvastatina 20 mg para la prevención primaria o secundaria de la ECV a las personas con ERC y aumentar la dosis si no se logra una reducción de más del 40% en el colesterol no-HDL si el FG>30ml/min/1,73 m². Conviene valorar con un nefrólogo el aumento de dosis en pacientes con FG<30 ml/min/1,73 m². En la recomendación de atorvastatina como estatina de elección, se ha tenido en cuenta su coste en el Reino Unido.

En Sacyl, simvastatina sería de elección por estar calificada como eficiente (ver Tabla 2). El coste tratamiento/año estimado en Sacyl, es de 28 euros para simvastatina 40mg/día (5 veces menor que atorvastatina 20mg/día, 15 veces menor que rosuvastatina 10mg/día y 11 veces menos que pravastatina). El coste tratamiento de un año con simvastatina+ezetimiba es de 711€. (Ver gráfico 1)

Clasificación de estatinas según potencia por dosis equivalentes (en verde, eficientes y en naranja, NO eficientes):

Tabla 2

| Terapia de BAJA intensidad | Terapia de MODERADA intensidad | Terapia de ALTA intensidad |
|--|---|--|
| descenso de cLDL < 30% | descensos de cLDL de 30% a <50% | descensos de cLDL ≥ 50% |
| Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1mg | Simvastatina 20-40 mg Atorvastatina 10-30 mg Pravastatina 40 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 80 mg Pitavastatina 2-4 mg Rosuvastatina 5-10 mg | Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg |



Bibliografía

- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias European Heart Journal 2016 <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
- What is the available evidence for the use of statins in patients with renal impairment? June 2016 Prepared by UK Medicines Information (UKMI) pharmacists for NHS healthcare professionals. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-is-the-available-evidence-for-the-use-of-statin-in-patients-with-renal-impairment/>.
- Tonelli M, Wanner C, . Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2014;160:182-189. doi: 10.7326/M13-2453.
- Zhang et al Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.. BMC Cardiovascular Disorders 2014, 14:19 Page 2 of 12 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/14/19>.
- The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Simvastatin plus Ezetimibe in Patients with Chronic Kidney Disease RxFiles: Trial Summary Dec 2011 (Revision note Jan 2015). Jill Hall, BScPharm & Aleesa Carter, BSP, PharmD Candidates. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157:251–262
- Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157:263–275
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
- Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease NICE 2014

Autora: Alejandra García Ortiz