

## Estatinas en enfermedad renal crónica

Roberto Jalil M. <sup>1</sup>, Rodrigo Sepúlveda P. <sup>1</sup>, Antonio Arteaga Ll. <sup>2</sup>, Alberto Maiz G. <sup>2</sup>, Attilio Rigotti R. <sup>2</sup>

**Resumen:** La enfermedad renal crónica constituye una patología de prevalencia e impacto creciente en la población mundial por sus múltiples complicaciones, incluyendo un riesgo cardiovascular aumentado, que representa la principal causa de morbimortalidad en pacientes nefróticos crónicos. Sin embargo, la relevancia de las dislipidemias, especialmente, la hipercolesterolemia LDL, en el deterioro de la función renal y desarrollo de aterosclerosis en sujetos con daño renal crónico no ha sido claramente establecida. Esta situación ha generado controversia sobre el beneficio real del uso de hipolipemiantes en estos pacientes. En base a la evidencia disponible, incluyendo estudios clínicos recientes, la recomendación más apropiada sugiere que el uso de terapia hipolipemiente basada en estatinas (con o sin ezetimiba) es beneficioso desde un punto de vista cardiovascular en nefróticos crónicos con insuficiencia renal leve a moderada antes de la diálisis. Por otro lado, no existe evidencia definitiva para apoyar el uso rutinario de este tipo de hipolipemiantes en el manejo del deterioro de la filtración glomerular y/o la proteinuria. Basándose en la evidencia analizada en esta revisión, las futuras guías clínicas para el manejo del daño renal crónico deberán incorporar el uso de estatinas y/o ezetimiba como un elemento más dentro del armamento terapéutico de este tipo de pacientes.

**Palabras clave:** hipolipemiantes; estatinas; enfermedad renal crónica; diálisis.

**Abstract:** Chronic kidney disease is a condition of increasing prevalence and impact on the world population by its many complications, including increased cardiovascular risk that represents the leading cause of morbidity and mortality in chronic nephropathy patients. However, the relevance of dyslipidemia, especially high LDL cholesterol, in the impairment of renal function and development of atherosclerosis in subjects with chronic kidney disease has not been clearly established. This situation has generated controversy regarding the real benefit of use of lipid-lowering therapy in these patients. Based on available evidence, including recent clinical studies, the most appropriate recommendation suggests that the use of lipid-lowering therapy based on statins (with or without ezetimibe) is beneficial from a cardiovascular standpoint in chronic nephropathy with mild to moderate renal failure before dialysis. On the other hand, there is no definitive evidence to support the routine use of lipid lowering drugs in the management of impaired glomerular filtration and/or proteinuria. Based on the evidence discussed in this review, future clinical guidelines for management of chronic renal damage should incorporate the use of statins and/or ezetimibe as a key element in the therapeutic armamentarium to be applied in these patients.

**Keywords:** Lipid-lowering drugs; Statins; Chronic Kidney Disease; Dialysis.

Fecha de envío: 5 de marzo de 2017 - Fecha de aceptación: 30 de abril de 2017

### Introducción.

En la actualidad, la enfermedad renal crónica constituye una patología de prevalencia creciente, cuya magnitud está asociada, entre otras variables epidemiológicas, al envejecimiento poblacional y a dos patologías crónicas asociadas: la hipertensión arterial y la diabetes. El incremento en la prevalencia de la enfermedad renal crónica ha llegado a ser un problema importante de salud pública en el mundo occidental, tanto por su morbimortalidad asociada como por su impacto económico.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una alteración estructural y/o funcional de los riñones de más de tres meses de duración (NKF, 2002). Las alteraciones estructurales se objetivan a través del examen de orina (principalmente con la aparición de proteinuria) o del análisis de la estructura del riñón (predominantemente usando la ecotomografía). Desde el punto de vista funcional, la enfermedad renal crónica se clasifica en cinco etapas, de acuerdo a su gravedad, siendo la etapa 5 sinónimo de insuficiencia renal terminal (NKF, 2002). Si bien no hay estudios

(1) Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile

(2) Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile

\*Autor de correspondencia: [rjalil@med.puc.cl](mailto:rjalil@med.puc.cl)



precisos sobre la prevalencia de ERC, se sabe que la etapa 5 representa solamente la parte visible de un iceberg epidemiológico, en que los estadios 1 a 4 son de mayor frecuencia. Estos datos indican una prevalencia global de ERC cercana al 11% de la población de EE. UU. Que presenta algún grado de deterioro de la función renal. En Chile, la información disponible derivada de la última Encuesta Nacional de Salud, muestra alteración de la función renal en 6,7% de la población y Velocidad de Filtración Glomerular estimada (eVFG) <60 mL/min en 2,7%. La población chilena actualmente en hemodiálisis es de 19.071 pacientes (1.060 PMP).

La ERC tiene múltiples impactos en la morbimortalidad poblacional. Sin duda, la cara más evidente de esta patología es la evolución hacia la falla renal terminal, la cual requiere terapia de sustitución renal mediante diálisis o trasplante. Sin embargo, existe otro aspecto, menos evidente, pero de igual importancia desde el punto de vista epidemiológico: el riesgo cardiovascular aumentado que se asocia a la nefropatía crónica. De hecho, la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de morbimortalidad en pacientes nefróticos crónicos. Así, el daño renal crónico en etapa 5 (pacientes con eVFG <15 mL/min o en diálisis) se asocia a un riesgo cardiovascular >20% a 10 años plazo, por lo cual algunas recomendaciones clínicas sugieren que los pacientes con nefropatía crónica avanzada sean considerados como pacientes con riesgo equivalente a sujetos coronarios (K/DOQI Group, 2003; Catapano *et al.* 2011).

Como en toda enfermedad metabólica, son fundamentales los cambios en el estilo de vida: adaptar un patrón dietético según los requerimientos calóricos, priorizando verduras, frutas, granos, pescado, lácteos y productos bajos en grasa (solo 5% de las calorías totales como grasas saturadas). Limitar ingesta de sodio (1,5-2,4 g/dL), dulces, bebidas y carnes rojas. Realizar ejercicio aeróbico 150 minutos semanales de actividad física moderada o 75 minutos de actividad vigorosa. La actividad física permite disminuir el colesterol no-HDL en 6 mg/dL y los cambios dietarios en 12 mg/dL, además de disminuir la morbimortalidad cardiovascular (Eckel *et al.*, 2014). No se encuentra establecido el impacto de los cambios en estilo de vida para la ERC.

Las últimas guías sobre el manejo de la hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular en adultos detallan gran parte de la evidencia disponible, entregando valiosas conclusiones (Stone *et al.*, 2014). Se centra el objetivo del tratamiento en el riesgo cardiovascular, y no en disminuir niveles de lípidos en sangre. Las estatinas y su acción pleiotrópica son las que tienen un efecto beneficioso en la morbimortalidad cardiovascular, y no una disminución en los niveles de colesterol o triglicéridos. Tanto es así que disminuir lípidos con otros hipolipemiantes (como niacina o fibratos) no

disminuye el riesgo cardiovascular. Así, los niveles de lípidos son un marcador de riesgo cardiovascular y un elemento útil para evaluar la adherencia a terapia, pero no deben ser el eje del tratamiento. Las poblaciones definidas para iniciar estatinas en esta última revisión son: (1) pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) establecida, (2) LDL  $\geq$ 190 mg/dL, (3) diabéticos tipo 1 o 2 entre 45 – 70 años y/o (4) riesgo cardiovascular de ECA  $\geq$ 7,5%. En esta misma guía se desestima iniciar estatinas en pacientes con hemodiálisis por ausencia de beneficios demostrados.

### Patogenia del daño cardiovascular en insuficiencia renal crónica.

Las dislipidemias -incluyendo el aumento de los niveles séricos de colesterol LDL, de partículas LDL densas y pequeñas, de triglicéridos y la disminución del colesterol HDL- son factores que han sido implicados en la progresión del daño renal y aumento del riesgo cardiovascular asociado con la enfermedad renal crónica, como también lo han sido la hipertensión, la diabetes mellitus y el tabaquismo (Cuevas *et al.*, 1998; K/DOQI Group, 2003; Jara & Mezzano, 2008). Sin embargo, la asociación entre las dislipidemias, especialmente la hipercolesterolemia LDL, y el desarrollo de aterosclerosis y la progresión de la enfermedad coronaria en sujetos con daño renal crónico es controversial y se ve afectada por la frecuente comorbilidad asociada que presenta este tipo de pacientes.

De esta forma, la patogenia y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes nefróticos crónicos sería más compleja que aquella que desarrollan pacientes sin daño renal. Así, la naturaleza de la enfermedad vascular que surge en la insuficiencia renal crónica parece estar menos asociada con la aterosclerosis clásica. De hecho, se estima que un porcentaje significativo de la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones, que aparecen en los nefróticos, derivan de mecanismos no exclusivamente aterogénicos, incluyendo trastornos hemodinámicos, hidroelectrolíticos y alteraciones del metabolismo calcio/fósforo, entre otros (Jara & Mezzano, 2008; Drüeke *et al.*, 2010). Un mecanismo importante es la rigidez arterial que se produce con la progresión de la ERC, y que actualmente se considera como un factor de riesgo cardiovascular independiente (Briet *et al.*, 2012). Probablemente, en estos pacientes, el fenómeno de rigidez arterial propio de la edad y patologías metabólicas se exagere por trastornos del metabolismo calcio/fósforo. En el caso de pacientes con hemodiálisis, se agrega el estado inflamatorio crónico, el cual se ha asociado a mayor riesgo de patologías cardiovasculares y mayor mortalidad (Bergstrom *et al.*, 2000).

Por otra parte, no está claro ni definitivamente establecido, el impacto real que tienen los hipolipemiantes sobre la progresión del deterioro de la función renal. Además, el beneficio del uso de

terapia hipolipemiente basada en estatinas, en pacientes nefrópatas, sobre la morbilidad derivada de la enfermedad cardiovascular isquémica dependería del grado de avance del daño renal (pre- versus post-inicio de terapia renal de reemplazo). Estos dos aspectos constituyen los temas centrales de esta revisión a la luz de la evidencia científica disponible en la actualidad.

### **Impacto de la terapia hipolipemiente sobre el deterioro de función renal.**

Tanto en pacientes diabéticos y no diabéticos, la presencia de proteinuria es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal y un indicador pronóstico del daño renal terminal a mediano y largo plazo.

En modelos experimentales animales, se ha demostrado que las dislipidemias pueden generar daño glomeruloesclerótico; y que el uso de estatinas reduce la proteinuria y preserva la función renal en dichos modelos de estudio (Fried, 2008; Campese *et al.*, 2011).

Sin embargo, los datos que sustentan esta relación patogénica en humanos derivan en gran parte de análisis post-hoc de ensayos clínicos con otros objetivos primarios (Fried, 2008; Campese *et al.*, 2011) y su validez está limitada por varios factores confundentes. Aun haciendo salvedad de estas limitaciones, los efectos reportados para la interacción entre dislipidemias y la disminución de la función renal en humanos han sido bastante modestos. Adicionalmente, los estudios clínicos que han analizado el impacto del uso de estatinas sobre la progresión del daño renal han mostrado resultados contradictorios. Algunos reportan reducción del deterioro de la función renal (Bianchi *et al.*, 2003; Tonelli *et al.*, 2003; Athyros *et al.*, 2004; Tonelli *et al.*, 2005; Shepherd *et al.*, 2007), mientras otros no muestran ningún efecto diferente al observado en los grupos tratados con placebo (Atthobari *et al.*, 2006; Rahman *et al.*, 2008; Haynes *et al.*, 2014). El meta-análisis publicado por Cochrane muestra que los pacientes con daño renal pre-diálisis tratados con estatinas versus placebo reducirían la proteinuria, aunque no modifican significativamente el deterioro de la filtración glomerular (Navaneethan *et al.*, 2009). Sin embargo, un reciente meta-análisis sobre estatinas y *outcomes* en nefrópatas muestra beneficios tanto en disminución de proteinuria como en menor pérdida de filtración glomerular (Su *et al.*, 2016).

En trabajos con pacientes diabéticos y no diabéticos (PLANET I y II, respectivamente) con proteinuria e hipercolesterolemia, el uso de atorvastatina 80 mg/día atenuó la velocidad de progresión de la proteinuria, sin efecto significativo sobre la filtración glomerular (Keller, 2010). Por el contrario, la rosuvastatina (10 o 40 mg/día) no redujo la proteinuria, mientras que su uso en dosis altas determinó deterioro de la función glomerular (Keller, 2010). La pravastatina y fluvastatina tampoco demostraron reducir la proteinuria en ERC

(Atthobari *et al.*, 2006; Ruggerenti *et al.*, 2010). Por lo tanto, estos estudios indicarían que la atorvastatina tiene un efecto superior a rosuvastatina, pravastatina y fluvastatina, desde la perspectiva funcional renal evaluada mediante proteinuria. Sin embargo, se requieren estudios adicionales prospectivos para definir si este efecto diferencial del tipo de estatinas utilizado sobre la funcionalidad renal se traduce finalmente en un impacto real sobre la progresión a diálisis o muerte por causa renal en este tipo de pacientes.

Teniendo en cuenta toda esta evidencia, la terapia con estatinas actualmente no se recomienda como estrategia básica para protección renal en pacientes nefrópatas. Los efectos de las estatinas sobre la proteinuria y la filtración glomerular parecen ser bastante modestos y poco consistentes, se relacionan con la dosis y el tipo de estatina usada, y es probable que el beneficio se limite a aquellos pacientes que no están recibiendo una terapia óptima (p.e., inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) para enfrentar su patología renal crónica.

### **Impacto de la terapia hipolipemiente sobre la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en nefropatía crónica.**

Múltiples estudios prospectivos randomizados han demostrado resultados positivos sobre los eventos cardiovasculares como consecuencia del uso de estatinas en pacientes con función renal normal y en riesgo de patología isquémica de origen aterosclerótico (NCEP Expert Panel, 2002; Grundy *et al.*, 2004). Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada han sido generalmente excluidos de estos grandes estudios diseñados para evaluar el efecto del tratamiento con estatinas sobre prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares debido a la alta morbilidad y mortalidad de estos pacientes, así como el posible riesgo de efectos adversos de este tipo de fármacos usados en esta condición patológica.

A pesar de la escasez de datos, los meta-análisis y análisis post-hoc de estudios que han incluido pacientes con insuficiencia renal leve a moderada pre-diálisis han sugerido beneficios derivados de la terapia con estatinas (tabla 1) (Navaneethan *et al.*, 2009; Palmer *et al.*, 2014). Por ejemplo, un meta-análisis (Navaneethan *et al.*, 2009) mostró que el uso de estatinas versus placebo en pacientes con daño renal pre-diálisis se asoció a una disminución de 42 mg/dL en los niveles de colesterol LDL en forma concomitante con reducciones de 19% y 20% en mortalidad cardiovascular y total, respectivamente. Sin embargo, esta evidencia favorable, deriva de análisis post-hoc en estudios que no fueron diseñados específicamente para evaluar el impacto de la reducción de los niveles séricos de colesterol LDL sobre el riesgo cardiovascular en nefrópatas crónicos pre-diálisis.

El estudio clínico SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*), el primer trabajo prospectivo centrado en el uso de hipolipemiantes en enfermedad renal crónica pre- y post-diálisis (Baigent *et al.*, 2011), ha permitido contar con evidencia más categórica en este sentido. Este estudio de prevención primaria comparó el uso de terapia hipolipemiente combinada (simvastatina 20 mg/día + ezetimiba 10 mg/día) versus placebo en 9.270 nefrópatas crónicos  $\geq$  de 40 años de edad y que se encontraban en pre-diálisis (creatininemia  $\geq$  1,7 mg/dL en hombres y  $\geq$  1,4 mg/dL en mujeres) o dializados, y que fueron seguidos por un promedio de 4,9 años. Los resultados demostraron una reducción global significativa de 17% en la aparición de un primer evento aterosclerótico isquémico mayor (definido como muerte coronaria, infarto miocárdico agudo, accidente vascular cerebral no hemorrágico o cualquier tipo de revascularización). En comparación con placebo, los niveles de colesterol LDL se redujeron en un 40% y 30% en el grupo con terapia hipolipemiente combinada al primer año y a los 2,5 años de seguimiento; mientras que la tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos, aunque se reportó una mayor tasa de discontinuación de la terapia hipolipemiente por mialgias. En el subgrupo de 6.247 pacientes con nefropatía crónica pre-diálisis (eVFG promedio de 27 mL/min), pero no en aquellos que estaban en diálisis, se produjo una reducción de un 22% de eventos clínicos en los sujetos tratados con simvastatina/ezetimiba con un riesgo relativo que fue significativamente menor que el grupo control.

En base al estudio SHARP (Baigent *et al.*, 2011) y los análisis post-hoc de estudios previos (Navaneethan *et al.*, 2009), actualmente se puede recomendar el inicio de terapia hipolipemiente que reduce el colesterol LDL en pacientes con enfermedad renal crónica que todavía no necesitan diálisis con el objetivo de prevenir los eventos cardiovasculares isquémicos de origen aterosclerótico. De hecho, esta ha sido la recomendación específica que emitió recientemente la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. y las guías KDIGO (Wanner & Tonelli, 2014) para la indicación de terapia hipolipemiente combinada en nefrópatas crónicos.

En contraste, y a pesar de la reducción significativa en los niveles de colesterol LDL, el uso de atorvastatina en el estudio 4-D (Wanner *et al.*, 2005), rosuvastatina en el estudio AURORA (Fellström *et al.*, 2009) y simvastatina/ezetimiba en el estudio SHARP (Baigent *et al.*, 2011); no se demostró ningún beneficio clínico significativo y definitivo de la terapia con estatinas (o su combinación con ezetimiba) en pacientes nefrópatas sometidos a terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o peritoneodiálisis). Sin embargo, el análisis post-hoc de AURORA y 4-D mostraron beneficios en los pacientes diabéticos en diálisis (Holdaas *et al.*, 2011) y en aquellos dializados con niveles de LDL superiores a 145 mg/dL (März *et al.*, 2011), respectivamente;

mientras que el estudio SHARP (Baigent *et al.*, 2011) mostró una tendencia (10%, pero sin alcanzar diferencia significativa) hacia un beneficio del uso de simvastatina/ezetimiba en sujetos en diálisis con respecto al grupo control, sobre la incidencia de eventos clínicos de origen aterosclerótico.

La explicación más probable para estos resultados discordantes sobre el uso de hipolipemiantes en los pacientes nefrópatas pre- versus post-diálisis, se debe a diferencias patogénicas en los eventos cardiovasculares de sujetos con enfermedad renal leve o moderada versus aquellos en etapa terminal. Así, se sabe que  $\approx$ 2/3 de todas las muertes cardíacas de pacientes en diálisis crónica se deben a muerte súbita o arritmias, cuyo sustrato fisiopatológico no está claramente definido, y no sería predominantemente de causa ateromatosa (K/DOQI Group, 2003).

Por lo tanto, hasta la fecha no existe evidencia definitiva para recomendar el uso rutinario de estatinas o estatinas más ezetimiba en pacientes nefrópatas crónicos dializados. Consistente con esta realidad, la FDA y las guías KDIGO no aprobaron el inicio de estatinas como monoterapia o asociada a ezetimiba para el manejo de la hipercolesterolemia en insuficiencia renal terminal dependientes de diálisis. Sin embargo, esta recomendación general puede reconsiderarse en aquellos pacientes con colesterol LDL sobre 145 mg/dL y/o diabetes, ya que el análisis post-hoc de estudio AURORA y 4-D demostró un efecto favorable de esta terapia en estos subgrupos específicos (Holdaas *et al.*, 2011; März *et al.*, 2011). Por otro lado, pacientes que ya eran usuarios de estatinas pueden continuarla cuando entran a diálisis (Wanner & Tonelli, 2014).

Existe evidencia de que las estatinas podrían reducir la rigidez arterial, y así, disminuir el riesgo cardiovascular y progresión de la ERC. Un estudio evaluó la velocidad de onda de pulso (estimador indirecto de la rigidez arterial) en 22 pacientes diabéticos en hemodiálisis sometidos a tratamiento con fluvastatina (Ichihara *et al.*, 2002). El uso de fluvastatina se asoció a un menor nivel de rigidez arterial al cabo de 6 meses de seguimiento con respecto al grupo placebo, incluso cuando los niveles de lípidos eran basalmente normales. Por otro lado, otros trabajos han demostrado disminución del estado inflamatorio crónico con el uso de simvastatina, tanto en pacientes pre-diálisis (Panichi *et al.*, 2006) como en diálisis (Chang *et al.*, 2002). Sin embargo, aunque estos resultados pueden ser auspiciosos, los seguimientos disponibles son a corto plazo y no permiten establecer si existe un efecto beneficioso en morbilidad cardiovascular, mortalidad o progresión de ERC.

En la tabla 1, se resumen los datos de múltiples estudios expuestos en un reciente meta-análisis (Palmer *et al.*, 2014), donde se muestra el impacto de la terapia con estatinas sobre el deterioro de la función renal.

**Tabla 1:** Impacto del uso de estatinas (versus placebo o no tratamiento) sobre diferentes *outcomes* clínicos en pacientes con ERC pre-diálisis (Palmer *et al.*, 2014).

Outcomes clínicos	Número de estudios	Participantes (n)	RR	IC 95%	I <sup>2</sup>
Evento cardiovascular mayor*	13	36.033	0,72	0,66 - 0,79	40%
Mortalidad por todas las causas*	10	28.726	0,79	0,69 - 0,91	32%
Mortalidad cardiovascular*	7	19.059	0,77	0,69 - 0,87	0%
Infarto miocárdico agudo*	8	9.018	0,55	0,42 - 0,72	0%
Accidente vascular encefálico	5	8.658	0,63	0,35 - 1,12	53%
ERC terminal	1	6.247	0,98	0,91 - 1,05	-
Ganancia en filtración glomerular	15	3.805	Media=2,17 mL/min	-0,32 - 4,66	31%
Disminución de proteinuria*	7	356	Media=-0,47 g/24h	-0,75 - -0,19	81%
Elevación de creatinaquinasa	7	4.514	0,84	0,2 - 3,48	0%
Elevación enzimas hepáticas	7	7.991	0,76	0,39 - 1,5	0%
Riesgo de cáncer	2	5.581	1,03	0,82 - 1,3	0%

\* Estadísticamente significativo; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza, I<sup>2</sup>: índice de heterogeneidad.

### Seguridad del uso de terapia hipolipemiente con estatinas en nefropatía crónica.

Las estatinas tienen un excelente perfil de seguridad en población general sin presencia de enfermedad renal. En contraste, existen múltiples razones (filtración glomerular disminuida, compromiso sistémico, polifarmacia, etc.) que justificarían una preocupación real sobre la seguridad del uso de estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica tanto leve a moderada como en fase terminal (Deshmukh *et al.*, 2011); especialmente, en relación al riesgo de miositis y rabdomiolisis.

Sin embargo, y a pesar de esta preocupación, los perfiles de seguridad de las estatinas en estudios que han involucrado pacientes con nefropatía crónica han sido más favorables de lo esperado.

En el estudio 4D, no se reportaron casos de daño hepático grave o rabdomiolisis (Wanner *et al.*, 2005). En el estudio AURORA, tampoco hubo aumento de efectos secundarios musculares ni relacionados con alteraciones en las pruebas de función hepática (Fellström *et al.*, 2009). El estudio UK-HARP-I, donde se utilizó simvastatina, no demostró mayor perfil de toxicidad hepática y/o muscular en pacientes con ERC (Baigent *et al.*, 2005). Finalmente, el estudio SHARP también estableció que el riesgo de miopatía, hepatitis, litiasis biliar, cáncer o mortalidad por cualquier causa no vascular no aumentó significativamente en asociación con el uso de terapia con simvastatina/ezetimiba (Baigent *et al.*, 2011). El meta-análisis retrospectivo, publicado en Cochrane, objetiva que no existe mayor riesgo en elevación de enzimas hepáticas o rabdomiolisis secundario al uso de estatinas en presencia de enfermedad renal crónica (Palmer *et al.*, 2014) (tabla 1).

Estudios observacionales muestran que 17,4% de los pacientes en terapia con estatinas presentan efectos adversos. De ellos, en el 59% se suspende temporalmente la terapia, sin embargo, es posible reiniciarla en los siguientes 12 meses (Zhang *et al.*, 2013).

Los fibratos quedan relegados a situaciones donde la hipertrigliceridemia confiere riesgo de pancreatitis (>500 mg/dL), ya que no entrega beneficio cardiovascular y aumenta el riesgo de alteraciones musculares y hepáticas. No deben usarse en asociación con estatinas, sin embargo, fenofibrato sí puede considerarse. Este último requiere ajuste por función renal y está contraindicado con eVFG <30 mL/min (Stone *et al.*, 2014).

Atorvastatina y fluvastatina no requieren ajuste por función renal y son las estatinas de elección en ERC (Kasiske *et al.*, 2016). La tabla 2 muestra recomendaciones actuales de dosis para diferentes estatinas en pacientes con ERC prediálisis, en diálisis o post-transplante renal (Wanner & Tonelli, 2014).

**Tabla 2:** Recomendación KDIGO 2013 (Wanner & Tonelli, 2014) sobre dosis de estatinas en pacientes con ERC etapas 3-5, incluyendo pacientes en diálisis y trasplantados.

Estatina	Dosis (miligramos/día)
Lovastatina	No estudiado
Fluvastatina	80
Atorvastatina	20
Rosuvastatina	10
Simvastatina/Ezetimibe	20/10
Pravastatina	40
Simvastatina	40
Pitavastatina	2

## Conclusión

La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de morbimortalidad en pacientes nefróticas crónicas, aunque su patogenia es compleja y no se explica exclusivamente por la presencia de los factores de riesgo clásicos y el desarrollo de aterosclerosis. Por lo tanto, los beneficios de la reducción del colesterol LDL no se pueden transferir directamente desde los estudios de prevención primaria y secundaria en la población general sin enfermedad renal hacia todos los pacientes nefróticas crónicas.

En base a la evidencia disponible actualmente, la recomendación más apropiada indica que el uso de terapia hipolipemiente basada en estatinas (con o sin ezetimiba) para reducir el colesterol LDL es beneficioso desde un punto de vista cardiovascular en nefróticas crónicas con insuficiencia renal leve a moderada antes de una diálisis. Por otro lado, no existe evidencia definitiva para apoyar el uso rutinario de este tipo de hipolipemiantes en el manejo del deterioro de la filtración glomerular y/o la proteinuria en este tipo de pacientes.

Como consecuencia, y además de lo ya propuesto (K/DOQI Group, 2003; Catapano *et al.* 2011), las futuras guías clínicas que se diseñen para el manejo del daño renal crónico pre-diálisis deberán incorporar el uso de estatinas como un elemento más dentro del armamento terapéutico de este tipo de pacientes con el objetivo de prevenir nuevos eventos cardiovasculares y sus complicaciones asociadas.

Recomendamos iniciar terapia hipolipemiente con estatinas para manejo del riesgo cardiovascular en pacientes pre-diálisis si pertenecen a poblaciones de riesgo. Mantenerla cuando el paciente ingresa a terapia de reemplazo renal, y no iniciarlas cuando ya está en diálisis por ausencia de beneficios demostrados en esta población. Sin embargo, pueden considerarse en pacientes diabéticos o con colesterol LDL >145 mg/dL.

## Referencias

Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA. (2004). The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* **57**:728-734.

Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, Visser ST, Asselbergs FW, van Gilst WH, *et al.* (2006). The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* **21**(11):3106.

Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, *et al.* (2005). First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **45**(3):473.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, *et al.* (2011). 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* **377**:2181-2189.

Bergström J, Lindholm B, Lacson E Jr, Owen W Jr, Lowrie EG, Glassock RJ, *et al.* (2000). What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* **13**(3):163-175.

Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. (2003). A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* **41**:565-570.

Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. (2012). Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* **82**(4):388-400.

Campese VM, Ku E, Bigazzi R, Bianchi S. (2011). Do HMG-CoA reductase inhibitors improve kidney function? The saga continues. *J Nephrol* **24**:550-553.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al.* (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* **217**:S1-44.

Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. (2002). Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **39**(6):1213-1217.

Cuevas A, Maíz A, Arteaga A. (1998). Dyslipidemias in renal diseases: pathogenesis and treatment. *Rev Med Chil* **126**:315-321

Deshmukh A. & Mehta JL. (2011). Statins and renal disease: friend or foe? *Curr Atheroscler Rep* **13**(1):57-63.

Drüeke TB. & Massy ZA. (2010). Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* **6**:723-35.

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS. (2014). 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **129** (25 Suppl 2):S76-99.

- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. (2009). Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* **360**:1395-407.
- Fried LF. (2008). Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* **74**:571-576.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al. (2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* **110**:227-239.
- Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. (2014). Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **25**(8):1825.
- Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, Jardine AG, Zannad F, Norby GE, et al. (2011). Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **22**(7):1335-1341.
- Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. (2002). Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* **17**(8):1513-1517.
- Jara A, Mezzano S. (2008). Vascular damage in chronic kidney disease. *Rev Med Chil* **136**:1476-84.
- Kasike BL, Wanner C, O'Neill WC. (2006). An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* **97**(8A):82C-85C.
- Keller D. (2010). Atorvastatin beats rosuvastatin in protecting kidneys in diabetic and nondiabetic patients. XLVII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress. Presented June 27, 2010 Medscape Medical News. <http://www.medscape.com/viewarticle/724583> (Consulted on May 4, 2017)
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. (2003). K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* **41**(4 Suppl 3):I-IV,S1-91.
- März W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, et al. (2011). Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**(6):1316-1325.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. (2002). Third Report on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **106**:3143-3421.
- National Kidney Foundation (2002). KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**:S1-S266.
- Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. (2009). HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* **15**(2):CD004289.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. (2014). HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* **31**(5):CD007784.
- Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, Manca-Rizza G, Filippi C, Santi S, et al. (2006). In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **21**(2):337-344.
- Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, Barzilay J, Basile JN, Henriquez MA, et al. (2008). Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis* **52** (3):412.
- Ruggenenti P, Perna A, Tonelli M, Loriga G, Motterlini N, Rubis N, et al. (2010). Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**(11):1928-1938.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V. (2007). Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* **2**:1131-1139.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **63**(25 Pt B):2889-934.
- Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. (2016). Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **67**(6):881-892.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. (2005). Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* **112** (2):171.

Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. (2003). Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* **14**:1605-1613.

Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, *et al.* (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* **353**:238-248.

Wanner C. & Tonelli M. (2014). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* **85** (6):1303-1309.

Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, *et al.* (2013). Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* **158** (7):526-534.