

# MANEJO DE DISLIPIDEMIA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Dra. Vilma Santiváñez García\*

La incidencia y prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) está aumentando en el mundo y es evidente es que, aunque sólo algunos llegarían a falla renal terminal, la mayoría de pacientes con ERC, especialmente los que tienen una tasa de filtración glomerular menor de 60ml/min, morirán de enfermedad cardiovascular antes de llegar a diálisis (1). Hay varios factores que pueden contribuir a la aterosclerosis acelerada en la ERC que no son modificables con terapia hipolipemiente, como el metabolismo calcio-fósforo anormal y niveles elevados de de LDL oxidada y homocisteína (2). La clasificación de los estadios de Enfermedad renal Crónica según la National Kidney Foundation, indiferente de la causa de fondo es de suma utilidad ya que estratifica el nivel de función renal con las complicaciones de la ERC, así como el riesgo para la pérdida de función renal y el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Tabla 1). Como requisito para hacer el diagnóstico de ERC el daño renal debe estar presente por  $\geq 3$  meses, confirmado por biopsia o un marcador de daño como microalbuminuria con o sin disminución de la Tasa de filtración glomerular (TFG) o una TFG  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  por  $\geq 3$  meses. La ERC por asociarse a un estado inflamatorio cada vez mayor a partir del estadio 3, debería considerarse como equivalente de riesgo de enfermedad coronaria, de tal manera que más del 85% de pacientes con estadios 3, 4 y 5 de ERC estarían en terapia hipolipemiente, disminuyendo así la mortalidad cardiovascular en esta población de pacientes(3)

**Tabla 1. Estadios de enfermedad crónica renal**

Estadio	Descripción	TFG, ml/min/1.73m <sup>2</sup>
1	Daño renal con TFG normal o elevada	$\geq 90$
2	Daño renal con leve disminución de TFG	60-89
3	TFG moderadamente disminuida	30-59
4	TFG severamente disminuida	15-29
5	Insuficiencia renal	$< 15$ o diálisis

La ERC causa alteraciones importantes en las lipoproteínas desde los estadios tempranos de la enfermedad que preceden las alteraciones de lípidos plasmáticos, siendo las más frecuentes la asociación de hipertrigliceridemia y HDL bajo (Tabla 2) (4). El perfil lipídico en pacientes en diálisis es más complejo debido a que la malnutrición y la inflamación en este grupo pueden determinar valores bajos de colesterol total y del LDL-colesterol.

Tratamiento en pacientes con enfermedad renal temprana

Hay información obtenida del análisis de subgrupos de los grandes estudios clínicos en relación a pacientes en estadios iniciales de ERC. En el estudio HPS en el subgrupo de 1329 pacientes con creatinina entre 1.3 y 2.3 mg/dL hubo una reducción de 28.2% del riesgo relativo en la mortalidad total y en eventos cardiovasculares fatales y no fatales y de 11% del riesgo absoluto (5). En el estudio CARE en el subgrupo de 1700 pacientes con Depuración de creatinina  $< 75 \text{ ml/min}$  hubo una disminución del 28% del riesgo relativo y del 4% del riesgo absoluto en el evento final primario,

(\*): Profesor de la Facultad de Medicina de San Fernando Universidad Nacional Mayor de San Marcos Nefrología - Clínica San Borja

muerte por enfermedad coronaria o infarto miocárdico no fatal (6). El estudio PREVENT IT es el único estudio clínico prospectivo randomizado que evalúa el uso de estatinas en pacientes con ERC moderada, mostrando una disminución no significativa de 13 % en el evento final primario de mortalidad cardiovascular y hospitalización por morbilidad cardiovascular (7). En el estudio VA-HIT utilizando gemfibrozil, en el subgrupo de 1000 pacientes con depuración de creatinina < 75ml/min, el análisis posterior al estudio demostró una disminución del 27% del riesgo relativo en infarto miocárdico fatal y no fatal (8).

**Tabla 2. Mecanismos de Dislipidemia en enfermedad renal crónica**

Proteína	Cambio	Efecto en lípidos plasmáticos o lipoproteínas
ApoA-1	↓	↓ HDL
LCAT	↓	↓ HDL-C, HDL-2/HDL-3
CETP	↑	↓ HDL-C
ACAT	↑	↑ VLDL-C, ↓ HDL-C
LPL	↓	↑ Trig (↑ delipidación de VLDL y QM)
Receptor VLDL	↓	↑ VLDL, Trig
Lipasa hepática	↓	↑ IDL, remanentes QM, HDL-TG, Trig, LDL-TG
LRP	↓	↑ IDL, remanentes QM
Radio ApoCII/ CIII	↓	↑ Trig (↑ actividad LPL)
Pre-β HDL	↑	↑ Trig (↑ actividad LPL)

**Hipolipemiantes en pacientes con ERC estadio 5**

En este grupo de pacientes que exhiben un riesgo muy alto de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, hay una falta completa de información sobre los efectos de estatinas. El estudio 4D es el único estudio clínico controlado, randomizado, prospectivo utilizando atorvastatina 20mg y un seguimiento de 4 años en pacientes diabéticos en hemodiálisis. Demostró un

insignificante 8% de disminución del riesgo del evento final primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o stroke y por el contrario, aumentó el riesgo de stroke fatal (9). Un estudio hecho con ácidos omega-3 no demostró reducción significativa de eventos cardiovasculares (10). Está en curso el estudio AURORA, un estudio controlado con placebo, randomizado, prospectivo en 3000 pacientes en hemodiálisis, que ayudará a aclarar el rol de las estatinas en esta población (11).

**Renoprotección**

Es importante señalar que hay estudios que demuestran efecto nefroprotector de las estatinas al disminuir la tasa de pérdida de la función renal así como la proteinuria, siendo mayor el beneficio cuanto más alta es la proteinuria basal (12, 13, 14). Si bien estos estudios tienen como desventajas el no haber sido diseñados para estos objetivos finales y de incluir población muy heterogénea en cuanto a diagnóstico de enfermedad renal inicial, están en curso dos estudios que analizarán si las estatinas previenen nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con ERC estadio 3 y 4 y si tienen efecto benéfico al disminuir proteinuria y retardar el progreso de la ERC (15, 16). En general la reducción de la tasa de declinación de la filtración glomerular es de 0.08 a 1.23 ml/min/1.73 m2/año comparado con placebo (17, 18). El mecanismo sería la disminución del mevalonato, un metabolito en la vía de síntesis del colesterol, que es necesario para la reabsorción de la albúmina en el túbulo contorneado proximal. Al disminuirse esta reabsorción se disminuiría la inflamación y el desarrollo de enfermedad tubulointersticial limitando el progreso de la ERC.

**Seguridad en el uso de fármacos hipolipemiantes en ERC**

Las estatinas con mayor excreción renal requieren ajuste de dosis así como las que son metabolizadas por el sistema P450-3A4 (CYP- 3A4) (Tabla 3).

**Tabla 3. Farmacocinética clínica de estatinas**

	Rosuva	Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva
T ½, h	20.8	15-30	2-3	2.9	1.3-2.8	0.5-2.3
Excreción urinaria, %	10	<2	13	10	20	6
Metabolismo CYP-3A4	No	Si	Si	Si	No	No
Metabolismo CYP	2CY9	3A4	3A4	3A4	Sulfatación	2CY9

Con respecto a los fibratos, éstos son metabolizados en el riñón y eliminados por vía renal y tienden a elevar las cifras de creatinina en promedio de 0.11-0.14 mg/dL. Aun cuando esto es menos probable con gemfibrozil, éste fármaco conlleva mayor riesgo de causar rabdomiolisis al combinarse con estatinas debido a la alteración de la glucoronidación de éstas (Tabla 4).

**Tabla 4. Interacciones farmacocinéticas Estatina/ Fibrato**

	Gemfibrozil	Fenofibrate
Atorvastatina	↑Cmax por 1.8 veces	Sin efecto
Simvastatina	↑ Cmax por 2 veces	Sin efecto
Pravastatina	↑ Cmax por 2 veces	Sin efecto
Rosuvastatina	↑ Cmax por 2 veces	Sin efecto
Fluvastatina	Sin efecto	Sin efecto
Lovastatina	↑ Cmax por 2.8 veces	No disponible
Cerivastatina	↑ Cmax por 2-3 veces	Sin efecto

Tanto la National Kidney Foundation (NKF) (19) como la National Lipid Association (NLA) (20) han elaborado recomendaciones para el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes con ERC (Tabla 5).

Respecto a las combinaciones de estatinas y fibratos, debido a que los pacientes con ERC tienen en su mayoría dislipidemias mixtas hay que tener en cuenta las diferencias farmacocinéticas (Tabla 4). El gemfibrozil aumenta los niveles plasmáticos de las estatinas con

excepción de fluvastatina siendo mayor el riesgo de rabdomiolisis, por lo que se recomienda no utilizar dosis máximas de estatinas cuando se usan en combinación. Los secuestrantes de ácidos biliares no deben usarse en pacientes con hipertrigliceridemia ya que aumentan los niveles de triglicéridos. Los datos sobre la eficacia y seguridad del ácido nicotínico así como de ezetimibe aún son limitados.

#### Manejo de dislipidemia en pacientes con ERC estadios 3 y 4

La National Kidney Foundation (NKF) y el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III han diseñado guías para el manejo de dislipidemia en pacientes con ERC con diferencias importantes ya que para la NKF la ERC se considera equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular y se recomienda un perfil lipídico anual en esta población de pacientes (19,21).

**LDL-colesterol elevado:** El objetivo primario es llegar a un colesterol LDL <100mg/dl (22), pero considerando a la ERC como equivalente de riesgo debemos lograr un LDL colesterol <70mg/dl. Todas las estatinas pueden usarse con seguridad en ERC pero las diferencias farmacocinéticas le dan a algunas mayor seguridad en pacientes con ERC estadio 4 (Tabla 5). De requerirse terapia de combinación con gemfibrozil la más segura será la fluvastatina. Si no se logra el nivel objetivo, se pueden añadir ezetimibe o secuestrantes de ácidos biliares, teniendo en consideración que éstos últimos incrementan los valores de triglicéridos (Tabla 6).

**Tabla 5. Modificación de dosis para fármacos hipolipemiantes en Enfermedad Renal Crónica**

Agente	TFG 60-90 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	TFG 15-59 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	TFG <15 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Notas
<b>Estatinas</b>				
Atorvastatina	No	No	No	
Fluvastatina	No	No definido	No definido	↓ 50% de dosis si TFG <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Lovastatina	No	↓ a 50%	↓ a 50%	↓ 50% de dosis si TFG <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Pravastina	No	No	No	Iniciar 10mg/día si TFG <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Rosuvastatina	No	5-10 mg	5-10 mg	Iniciar 5mg/día si TFG <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , dosis máxima 10mg/día
Simvastatina	No	No	5 mg	Iniciar 5mg si TFG <10 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
<b>No estatinas</b>				
Ac nicotínico	No	No	↓ a 50%	34% excreción renal
Colestiramina	No	No	No	No absorbido
Colesevelam	No	No	No	No absorbido
Ezetimibe	No	No	No	
Fenofibrato	↓ a 50%	↓ a 25%	Evitar	Puede ↑ creatinina sérica
Gemfibrozil	No	No	No	NLA recomienda una dosis de 600 mg/día si TFG 15-59 ml/min/1.73m <sup>2</sup> y evitar su uso si TFG <15 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Ac omega 3	No	No	No	

**Dislipidemia mixta:** Luego de alcanzar los niveles objetivos de colesterol LDL, y debido a que los pacientes con ERC tienen niveles elevados de VLDL e IDL, el colesterol no HDL es mejor marcador de los niveles de colesterol aterogénico y de acuerdo a la NKF debería ser llevado a valores menores de 130mg/dl. Las estrategias de asociación de fármacos para manejo de dislipidemias mixtas pueden verse en la tabla 6. Algunos comentarios al respecto y que son importantes mencionar es que la combinación de ezetimibe con una estatina es segura y bien tolerada en estos pacientes (23). En relación con los fibratos, estos deben usarse con cuidado ya que se metabolizan en el riñón siendo de elección el gemfibrozil debido a que el fenofibrato eleva la creatinina sérica y la homocisteína a valores mayores que el gemfibrozil. El uso de fenofibrato con una estatina tiene menor riesgo de causar rhabdomiolisis (24) pero si se elige gemfibrozil la mejor asociación sería con fluvastatina por la menor interacción farmacocinética y menor riesgo de lesión muscular, sin embargo debido a la baja eficacia de fluvastatina para disminuir LDL podría añadirse ezetimibe. La niacina es un fármaco poco recomendado por la pobre tolerancia.

En pacientes con hipertrigliceridemia con valores >500mg/dL debido al riesgo de desarrollo de pancreatitis se debe iniciar el uso de fibratos y aunque gemfibrozil no necesita disminuir dosis en ERC severa, la NLA recomienda reducir la dosis a 600mg/d en pacientes con TFG<60ml/min y evitarlo con TFG<15ml/min (20). De usarse el Fenofibrato no se debe exceder la dosis de 48mg/d, otra opción es el uso de 4g/d de ácidos omega-3, como cápsulas de aceite de pescado que logran reducir los triglicéridos en 35-45% (25).

**Manejo de dislipidemias en pacientes en programa de hemodiálisis**

Las opciones de tratamiento son más limitadas que para los estadios anteriores como puede verse en la Tabla 6

En resumen los pacientes con ERC están en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y por lo tanto deberán ser manejados de acuerdo a las guías para tratar los factores de riesgo tradicionales en los grupos de alto riesgo. Los pacientes con dislipidemia que están en los estadios del 1 al 4, sobre todo aquellos con otros factores de riesgo para enfermedad coronaria, deben recibir una estatina con un LDL objetivo <100mg/dl aun cuando tenemos pocos datos de los grandes estudios focalizados en esta población y aun cuando el LDL-C puede no ser la única razón para indicar una estatina. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas en la proteinuria y progresión de la enfermedad renal pueden ser de beneficio también. Aunque no recomendaría iniciar una estatina sólo por estos efectos hasta no tener mayor información al respecto. A pesar de los resultados negativos del estudio 4D y debido a la seguridad de las estatinas y la falta de datos de estudios clínicos del riesgo en pacientes con ERC estadio 5, en la práctica debemos tratar pacientes en diálisis con enfermedad cardiovascular conocida, tratando de llegar a un LDL-C<100mg/dl. En pacientes en diálisis sin enfermedad cardiovascular conocida el uso de estatinas es más controversial y la decisión de tratar debe ser bien evaluada. Los resultados de los estudios AURORA, PLANET y SHARP (11, 15 16), centrados en pacientes con ERC nos ayudarán a determinar si las estatinas benefician a los pacientes en este estado de enfermedad tanto en la cardioprotección como en la nefroprotección.

**TABLA 6. MANEJO DE DISLIPIDEMIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, ESTADÍOS 3 A 5**

Desorden lípidico	Opción terapéutica
ERC estadios 3,4 (GFR 15-59 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	
LDL-C elevado	Atorvastatina, añadir ezetimibe para LDL objetivo Fluvastatina, añadir ezetimibe para LDL objetivo
Dislipidemia mixta (noHDL fuera de objetivo)	Atorvastatina o fluvastatina + ezetimibe Fluvastatina+gemfibrozil 600mg/d+ezetimibe
Triglicéridos ≥500 mg/dl	Estatina+omega 3, añadir ezetimibe de ser necesario Estatina+fenofibrato 48mg/d, añadir ezetimibe Gemfibrozil 600 mg/d
ERC estadio 5 (hemodiálisis o TFG <15 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Omega 3 3-4 g/d Fenofibrato 48 mg/d
LDL-C elevado	Atorvastatina, 10-80 mg/d o fluvastatina 40mg/d, añadir ezetimibe para LDL-C objetivo
Dislipidemia mixta	Atorvastatina o fluvastatina 40mg/d, añadir ezetimibe 10 mg/d u Omega-3 3-4 g/d para noHDL objetivo
Triglicéridos muy elevados	Omega-3, 3-4g/d o gemfibrozil 600 mg/d

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, ET AL. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Prognostic value of serum creatinina and effect of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989; 13:180-93.
2. Baber, Toto and de Lemo, Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure. *Am Heart J* 2007; 153: 471-7
3. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:37-45.
4. Vaziri ND, Moradi H, Mechanisms of dislipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int* 2006;10:1-7.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20,536 High-Risk Individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
6. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events Trial I. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
7. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110:2809-16.
8. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Crhan GC, Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66:1123-30.
9. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
10. Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. N-3 Fatty Acids as Secondary Prevention Against Cardiovascular Events in Patients Who Undergo Chronic Hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Lin J Am Soc Nephrol* 2006;1:780-6.
11. Fellstrom BC, Holdaas H, Jardine AG. Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? *Kidney Int* 2003; 84(suppl):S204-S206.
12. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2006-2016.
13. Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:670-682.
14. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145:117-124.
15. US National Institutes of Health. Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients with Progressive Renal Disease (PLANET 1) [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00296374?order=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00296374?order=1). Accessed December 6, 2007.
16. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;84:S207-S210.
17. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171-8.
18. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;97:748-55.
19. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41 Suppl 3:S1-237.
20. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
21. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
22. Corsini A, Holdass H. Fluvastatin in the treatment of dislipidemia associated with chronic kidney failure an renal transplantation. *Ren Fail* 2005;27:259-73
23. Landray M, Baigent C, Leaper C, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:385-95
24. Jacobson TA, Zimmerman FH,. Fibrates in combination with statins in the management of dislipidemia. *J Clin Hypertens* 2006;8:35-41
25. Bays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:71i-6i