

## ¿El tratamiento con estatinas en los pacientes con enfermedad renal crónica presenta un balance riesgo/beneficio favorable?

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.

Análisis crítico: **Carlos Guijarro Herraiz**

Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid

### ■ Delimitación del tema en estudio

Adecuada: población diana adultos con Enfermedad Renal Crónica (ERC) (trasplante, tratamiento renal sustitutivo, creatinina elevada, descenso del filtrado glomerular o proteinuria) en tratamiento con una estatina comparada con placebo, no tratamiento u otra estatina.

### ■ Criterios de selección de estudios

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados o cuasi aleatorizados.
- Estatina frente a placebo, control u otra estatina.
- Adultos con cualquier forma de ERC de cualquier tipo (trasplante, tratamiento renal sustitutivo, creatinina elevada, descenso del filtrado glomerular o proteinuria).
- Variables de resultado: mortalidad global y cardiovascular; eventos cardiovasculares coronarios y cerebrales; parámetros renales (doblar creatinina, aclaramiento de creatinina, proteinuria, rechazo de trasplante); parámetros lipídicos; efectos secundarios.

### ■ Fuentes de datos

Búsqueda exhaustiva: registro central *Cochrane Central* de ensayos controlados, Medline, Embase, y Biblioteca Renal Central (*Renal Health Library*) (julio de 2006), sin restricción de idiomas y con búsqueda en referencias y registros de ensayos clínicos en marcha o no publicados.

### ■ Extracción de datos

Realizada por dos autores. No constan técnicas de enmascaramiento de los artículos, identificación de posibles duplicados o métodos de resolución de discrepancias.

### ■ Evaluación de la calidad

Realizada al menos por dos autores, teniendo en cuenta los criterios:

- 1) Aleatorización enmascarada.
- 2) Estudio ciego para investigadores/pacientes/evaluadores de respuesta.
- 3) Análisis por intención de tratar.
- 4) Seguimiento completo.

### ■ Tratamiento de los resultados

Estimación del riesgo relativo para variables dicotómicas. Para variables continuas, se empleó la diferencia ponderada de medias al final del tratamiento. Se analizó la heterogeneidad de los trabajos, en relación con la estatina empleada, los participantes y la calidad del estudio. Se analizaron por separado los efectos en pacientes en prediálisis, diálisis y trasplante y se muestran agrupados en caso de no detectarse interacción significativa.

### ■ Promoción

Financiación parcial por el *Cochrane Renal Group*. No consta financiación directa por industria farmacéutica.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

De un total de 861 artículos, se identificaron 50 estudios con 54 comparaciones (26 prediálisis; 11 diálisis; 17 trasplante) con un total de 30.144 pacientes.

La calidad de los estudios fue subóptima:

- 1) La ocultación de la aleatorización sólo fue correcta en el 22% de los mismos, inadecuada en el 18% e indeterminada en el resto.
- 2) Los estudios fueron doble ciego en sólo el 20%.
- 3) Se realizó un análisis por intención de tratar sólo en el 20%.
- 3) Por el contrario, el seguimiento fue superior al 90% en la mayoría de los estudios (86%).

### Variables clínicas principales

- Mortalidad global: tendencia a reducción sin alcanzar un efecto significativo (RR 0,92; IC 95% 0,82 a 1,03).
- Reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (RR 0,81; IC 95% 0,73 a 0,90), similar en los tres grupos principales de ERC.
- Reducción significativa de eventos cardiovasculares no mortales (RR 0,78; IC 95% 0,73 a 0,84), sin diferencias entre prediálisis y diálisis.
- Ausencia de estudios que valoraran insuficiencia renal terminal o duplicación de creatinina.
- Rechazo agudo: ausencia de efecto significativo en los tres primeros meses postrasplante (RR 0,73; IC 95% 0,49 a 1,10), si bien hubo una gran heterogeneidad en los estudios.

### Variables intermedias lipídicas

- Colesterol total: reducción media 42 mg/dl (IC 95% 37 a 47 mg/dl), con heterogeneidad atribuible a la estatina, los niveles basales de colesterol, pero no al estado de ERC.
- Colesterol LDL: reducción media 43 mg/dl (IC 95% 38 a 48 mg/dl), con heterogeneidad atribuible a la estatina, los niveles basales de colesterol.
- Colesterol HDL: ausencia de efecto significativo (+0,4 mg/dl; IC 95% 0,8 a 1,6 mg/dl), con gran heterogeneidad entre los estudios, no atribuible al estadio de insuficiencia renal.

- Triglicéridos: reducción media 24 mg/dl (IC 95% 14 a 34 mg/dl), similar en prediálisis y trasplante, pero no significativa en diálisis.

#### Variables intermedias renales

- Proteinuria: reducción significativa en prediálisis de 0,73 g/24 h (IC 95% 0,52 a 0,95 g/24 h), pero con heterogeneidad significativa.
- Filtrado glomerular: cambio no significativo (+1,48 ml/min) (IC 95% -2,32 a +5,28 ml/min).

Efectos secundarios (hepatotoxicidad, rabdomiólisis): sin diferencias frente a placebo RR 1,5 (IC 95% 0,86 a 2,59). Tampoco hubo diferencias en las pérdidas de seguimiento por efectos secundarios.

Análisis de heterogeneidad: únicamente evaluable para colesterol total y LDL. La variabilidad se explicaba fundamentalmente por los niveles basales de colesterol, el tipo y la dosis de estatina, la edad de los pacientes y el enmascaramiento. El efecto de las estatinas fue dosis-dependiente.

### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Las estatinas reducen los niveles de lípidos y los eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular en el amplio espectro de pacientes con insuficiencia renal crónica, de modo similar a la población sin nefropatía y son fármacos razonablemente seguros. No han demostrado ser útiles en la mortalidad global en la ERC ni en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Los efectos renoprotectores de las estatinas son inciertos, en relación con la escasez de datos y posibles sesgos de publicación.

### COMENTARIOS

Los autores realizan un metanálisis exhaustivo sobre el efecto de las estatinas sobre las principales variables intermedias (lipídicas y renales) y clínicas (cardiovasculares y renales) en pacientes con ERC en diálisis, prediálisis o trasplante. La búsqueda de ensayos aleatorizados y cuasi aleatorizados es exhaustiva y se realiza un metanálisis adecuado, si bien no se explicita la búsqueda de duplicidades o enmascaramiento sobre identificadores del artículo. Para los principales resultados lipídicos y cardiovasculares existe homogeneidad de resultados, lo que les otorga validez. Los resultados renales son discretamente positivos en la reducción de la proteinuria, pero en general neutros en relación con la progresión de la insuficiencia renal o el rechazo agudo.

La principal limitación del presente metanálisis se relaciona con la limitada calidad de los estudios originales de los que se obtienen los datos.

En cualquier caso, los efectos beneficiosos de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares parecen poder extenderse al amplio espectro de pacientes con ERC de modo similar a la población no nefrótica sin un aumento significativo de efectos secundarios importantes. No obstante, la mayoría de los pacientes de los estudios incluidos ya presentaba enfermedad cardiovascular previa, por lo que no está claro si los resultados son extrapolables a la prevención primaria.

Aunque la reducción de la mortalidad (8%) no alcanza la significación estadística, muestra una tendencia claramente favorable sobre la supervivencia en pacientes con el uso de estatinas en el espectro global de la ERC.

Del mismo modo, aunque no existe evidencia específica derivada de este metanálisis, la ausencia de efectos secundarios importantes, la similitud del beneficio en prevención secundaria en nefróticas y otras poblaciones y el continuo de la enfermedad ateromatosa sugiere que el beneficio en términos relativos del tratamiento con estatinas puede extenderse a la prevención primaria en pacientes con nefropatía. Dado el alto riesgo absoluto de enfermedad vascular en los pacientes con nefropatía crónica, el beneficio absoluto esperable es superior al de la población general. En espera de estudios específicos, es razonable proponer el tratamiento con estatinas a pacientes de alto riesgo vascular con nefropatía crónica.

Adicionalmente, dado que los efectos beneficiosos de las estatinas se han demostrado en pacientes con niveles normales de colesterol, es razonable el uso de las mismas en pacientes nefróticas de alto riesgo vascular aunque no presenten niveles de colesterol LDL especialmente elevados.

### CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de las limitaciones de los estudios incluidos en el metanálisis, los resultados son consistentes con un efecto beneficioso en la prevención cardiovascular secundaria en pacientes con ERC. El efecto es similar al obtenido en la población sin ERC y sin aparentes efectos secundarios importantes, aunque no se ha demostrado un efecto sobre la mortalidad global. No existe evidencia consistente sobre un efecto renoprotector de las estatinas.

### CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Nefrología clínica.

**Tema:** Tratamiento.

**Palabras clave:** Estatinas. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia renal crónica. Prevención cardiovascular secundaria.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford:  
[http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1a.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A.

En relación con la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

**Grade classification:** <http://www.bmj.com/cgi/reprint/328/7454/1490>

**CLASIFICACIÓN «GRADE». RECOMENDACIÓN «INTENSA», CALIDAD EVIDENCIA MODERADA.**

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 5.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** D.

En relación con la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

**CLASIFICACIÓN «GRADE». RECOMENDACIÓN «MODERADA», CALIDAD EVIDENCIA DÉBIL.**

No se puede establecer una recomendación de tratamiento con estatinas basada en resultados de variables «renales».

**CLASIFICACIÓN SEGÚN SISTEMA GRADE:** NO RECOMENDACIÓN.