



# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## REVISIÓN

## Papel de las estatinas en la enfermedad renal crónica (ERC)

Marian Goicoechea<sup>a,\*</sup>, Soledad García de Vinuesa<sup>a</sup>, Vicente Lahera<sup>b</sup>,  
Victoria Cachofeiro<sup>b</sup>, Úrsula Verdalles<sup>a</sup> y José Luño<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Fisiología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 13 de noviembre de 2008; aceptado el 19 de noviembre de 2008

### PALABRAS CLAVE

Estatinas;  
Enfermedad renal  
crónica;  
Proteinuria;  
Inflamación;  
Lípidos;  
Riesgo cardiovascular

### Resumen

Las estatinas han demostrado que reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la población general. Además de su efecto hipocolesterolemizante, las estatinas tienen otros efectos pleiotrópicos protectores del sistema cardiovascular. Sin embargo, existe un gran debate sobre el efecto de las estatinas en el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC. Además, está poco claro si las estatinas retrasan la progresión de la ERC y qué efecto tienen estos fármacos sobre la proteinuria. Esta revisión se centrará en las alteraciones lipídicas presentes en la ERC y los posibles efectos de las estatinas en este grupo poblacional sobre la inflamación, la progresión de la ERC, la proteinuria y el riesgo cardiovascular.

© 2008 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Statins;  
Chronic renal disease;  
Proteinuria;  
Inflammation;  
Lipids;  
Cardiovascular risk

### Role of statins in chronic renal disease

### Abstract

Statins have been shown to reduce cardiovascular morbidity and mortality in the general population. In addition to their cholesterol-lowering effect, these drugs have other protective pleiotropic effects on the cardiovascular system. However, the effect of statins on cardiovascular risk in patients with chronic renal disease (CRD) is controversial. Moreover, the question of whether statins delay the progression of CRD and the effect of these drugs on proteinuria remain to be elucidated. The present review discusses the lipid alterations present in CRD and the possible effects of statins on inflammation, CRD progression, proteinuria and cardiovascular risk in this population group.

© 2008 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albvia@terra.es (M. Goicoechea).

## Introducción

Los inhibidores de la enzima reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A<sub>2</sub> (estatinas) han demostrado que reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en la población general. Consideradas en primer lugar como drogas hipocolesterolémiantes, las estatinas, sin embargo, además de su efecto en el colesterol plasmático, tienen otros efectos protectores del sistema cardiovascular que se han observado en los últimos años. Entre estos efectos llamados pleiotrópicos destacan sus propiedades antiinflamatorias, que regulan la expresión de la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) y varias interleucinas, así como también disminuyen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Las estatinas pueden inhibir la adhesión leucocitaria mediante interacción con el antígeno de función leucocitaria (LFA-1) e inactivan factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B (NF-κB).

Por otra parte, las estatinas regulan la síntesis de isoprenoides a través de la vía del mevalonato y reducen la formación de proteínas isopreniladas y geranilgeraniladas. Mediante la prenilación de pequeñas proteínas, estos compuestos promueven interacciones membrana y proteína-proteína e influyen señales de numerosas vías inflamatorias. Esta inhibición de la isoprenilación previene la translocación de membrana y la activación de Rho afectando a varias funciones celulares y produciendo efectos en la adhesión leucocitaria, la proliferación celular/apoptosis, la actividad fibrinolítica y la producción de la sintasa endotelial del óxido nítrico (eNOS)<sup>1</sup>.

La amplia bibliografía publicada sobre este tema en los últimos años demuestra claramente que el efecto beneficioso en la morbimortalidad cardiovascular de las estatinas asocia una disminución de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios, entre los que destaca la proteína C reactiva (PCR)<sup>2</sup>. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, no es posible diferenciar el efecto beneficioso obtenido a través de la reducción de las concentraciones de colesterol frente a los beneficios antiinflamatorios en la progresión de la arteriosclerosis. Por ello, el beneficio clínico de estos fármacos debe considerarse, mientras no se obtengan otras evidencias, como una combinación de ambos efectos: la reducción en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los efectos pleiotrópicos.

El riesgo de mortalidad cardiovascular aumenta de forma progresiva cuando disminuye la función renal. Por ello, factores modificables, como la dislipemia, deben tratarse de forma agresiva en esta población. Sin embargo, hay un gran debate sobre el efecto de las estatinas en el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Además, está poco claro si las estatinas retrasan la progresión de la ERC y qué efecto tienen estos fármacos en la proteinuria.

La actual bibliografía de que disponemos no ofrece evidencias suficientes para indicar el uso de estatinas en pacientes con ERC, principalmente porque carecemos de estudios diseñados y aleatorizados para este fin y los ensayos clínicos realizados en población general excluyen a los pacientes con ERC<sup>3</sup>. A pesar de ello, las guías sobre el tratamiento de las dislipemias en pacientes con ERC se publica-

ron (K/DOQI) en el año 2003, a partir de estudios realizados en población con riesgo cardiovascular alto<sup>4</sup>.

A lo largo de esta revisión nos centraremos en diferentes aspectos sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con ERC: a) potenciales mecanismos beneficiosos renales de las estatinas; b) alteraciones lipídicas en la ERC; c) lípidos y progresión de la ERC; d) efecto de las estatinas en el daño renal: proteinuria y progresión de la ERC; e) efecto antiinflamatorio de las estatinas en pacientes con ERC; f) evidencias en el tratamiento con estatinas en pacientes con ERC estadio 5; g) evidencias en el tratamiento de los pacientes con ERC leve o moderada (estadios 1-4), y h) seguridad en el uso de estatinas en pacientes con ERC.

## Potenciales mecanismos beneficiosos renales de las estatinas

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto beneficioso renal de las estatinas (tabla 1). No está claro si el mecanismo beneficioso se relaciona con el efecto hipolipemiente o con los efectos pleiotrópicos.

Las células mesangiales se unen y captan lipoproteínas de baja densidad (LDL), LDL-oxidada y lipoproteínas de densidad intermedia a través de los receptores. La LDL también se une a la matriz extracelular cuando su concentración es alta. Coritsidis et al<sup>5</sup> demostraron que la LDL estimula la proliferación mesangial, mientras que la LDL-oxidada es citotóxica en cultivos celulares. Por lo tanto, es posible que los efectos beneficiosos de las estatinas se deban a su efecto en la concentración de lipoproteínas.

La inhibición de la reductasa HGM-CoA no afecta únicamente a la síntesis de colesterol, sino que también influye en la "vía del mevalonato" que regula la síntesis de isoprenoides, como el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranilgeranil pirofosfato (GGPP). Muchos estudios enfatizan la importancia de estos compuestos en la fisiopatología de la arteriosclerosis<sup>6</sup>, a través de la prenilación de pequeñas proteínas unidas a GTP, como Rho, Ras y Rac. El término "prenilación" describe la adición covalente de farnesil o geranilgeranil a la cisteína residual de las proteínas. Esta modificación posttranslacional promueve interacciones membrana y proteí-

**Tabla 1** Potenciales efectos beneficiosos renales de las estatinas

### Inhibición de la proliferación mesangial

Inhibición del TGFβ y el aumento de matriz extracelular  
Inhibición de la inducción de MCP-1  
Disminución de la infiltración de macrófagos  
Disminución de la inflamación y el estrés oxidativo

### Reducción del daño podocitario

Efectos hemodinámicos en la función endotelial y vasodilatación  
Reducción de la enfermedad renal vascular

MCP-1: proteína 1 quimiotáctica de los monocitos;  
TGFβ: factor de crecimiento tumoral B.

na-proteína, e influye señales de numerosas vías inflamatorias<sup>7,8</sup>. Las estatinas reducen la formación de proteínas isopreniladas y geranilgeraniladas e interfieren en la vía del mevalonato. Por otra parte, la adición de geranilgeranil exógeno y/o farnesil pirofosfato puede revertir efectos antiinflamatorios de las estatinas. Estos efectos influyen en la adhesión leucocitaria<sup>9,10</sup> la proliferación celular/apoptosis<sup>11</sup>, la actividad fibrinolítica y la producción de la eNOS<sup>12</sup>. Todos estos efectos se producen bloqueando la geranilgeranilación de Rho.

La mayoría de los estudios experimentales apoyan el efecto antiinflamatorio de las estatinas. De hecho, numerosos estudios demuestran un efecto beneficioso antiinflamatorio independiente del efecto hipolipemiente en el desarrollo, la progresión y las complicaciones de la arterioesclerosis<sup>13</sup>. En la fase temprana de la arterioesclerosis se puede observar una interacción entre los leucocitos y las células endoteliales, así como una acumulación de células inflamatorias en el espacio subendotelial. Las estatinas interfieren en este proceso inflamatorio, con la disminución de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, así como la de integrinas en los monocitos<sup>14</sup>. Estas sustancias inhibitoras de la HGM-CoA reductasa también regulan la expresión y función de la MCP-1, varias interleucinas y regulador de la activación de las células T normales expresadas y segregadas (RANTES) expresado en monocitos cultivados y células endoteliales<sup>15,16</sup>. Además, las estatinas pueden inhibir de forma selectiva la adhesión leucocitaria mediante interacción directa con el antígeno 1 de función leucocitaria (LFA-1)<sup>17</sup>. Estas acciones de las estatinas, independientes de su efecto hipolipemiente, se extienden más allá de su interacción con el LFA-1. La atorvastatina reduce de forma significativa la infiltración inflamatoria, inhibe la respuesta inmune TH<sub>1</sub> y disminuye la proliferación de células T en un modelo murino de enfermedad autoinmune<sup>18</sup>. Este efecto puede depender también de la capacidad de las estatinas para inducir la liberación de citocinas promovidas por TH<sub>2</sub> (IL-4 e IL-10) que tienen propiedades antiaterogénicas, así como para reducir la secreción de las del subtipo TH<sub>1</sub><sup>19,20</sup>.

Entre los mecanismos que incrementan la expresión de eNOS por las estatinas, se ha descrito la inducción directa de la expresión de eNOS mediante la activación de la cinasa 3 fosfatidilinositol y también a través de la vía de la proteína cinasa Akt<sup>21</sup>. Esta señal parece influir en otros efectos de las estatinas, como la angiogénesis (vía diferenciación de células progenitoras endoteliales)<sup>22</sup>, la apoptosis (probablemente a través de p21 (Wif1/Cip1) y de p27 (Kip1)<sup>23</sup> o del factor de expresión tisular (a través de la señal de Rho). Otros estudios recientes indican que las estatinas pueden producir efectos beneficiosos en la arterioesclerosis, con la disminución de la actividad de NF- $\kappa$ B y de AP-1, que están implicadas en un amplio espectro de acciones inflamatorias, claramente relacionadas con la enfermedad arterioesclerótica<sup>24,25</sup>. Estudios recientes indican que las estatinas podrían inhibir NF- $\kappa$ B no sólo directamente, sino también a través de la modulación de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR)  $\gamma$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ <sup>26,27</sup>. Esta familia de receptores nucleares son capaces de modular numerosos procesos inflamatorios que caracterizan la aterogenia<sup>28</sup>.

Además de en los estudios experimentales, el efecto antiinflamatorio de las estatinas se ha demostrado en algunos

estudios realizados en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis<sup>29,30</sup>. En pacientes con ERC moderada, los datos disponibles son bastante escasos<sup>31</sup>. Nuestro grupo realizó un estudio en pacientes con ERC estadio 3-4 en el efecto antiinflamatorio de las estatinas, demostrando que 20 mg de atorvastatina disminuye los valores de proteína C reactiva, interleucina 1B y factor de necrosis tumoral alfa a los 6 meses de tratamiento, independientemente del descenso de los valores de colesterol<sup>32</sup>.

## Alteraciones lipídicas en la enfermedad renal crónica

La dislipemia en la ERC se caracteriza por un aumento de triglicéridos y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>33</sup>. En ausencia de proteinuria, cLDL y colesterol total no suelen modificarse; sin embargo, hay cambios en la composición de lipoproteínas. La disminución del catabolismo de triglicéridos conduce a un aumento de las partículas remanentes y unas LDL ricas en triglicéridos<sup>34</sup>. Estos hallazgos son más evidentes en los pacientes con nefropatía diabética<sup>35</sup>. También hay un aumento de LDL pequeñas densas y LDL-oxidada, las cuales aumentan la aterogenicidad<sup>36</sup>. En el síndrome nefrótico, hay un aumento en colesterol total y cLDL, y el grado de colesterol se correlaciona directamente con el grado de albuminuria e, indirectamente, con el grado de albúmina sérica<sup>37</sup>.

Por lo tanto, en la ERC hay alteraciones importantes en la regulación del metabolismo de las lipoproteínas (tabla 2)<sup>38</sup>. La dislipemia se desarrolla durante los estadios iniciales de la ERC y, normalmente, los cambios en las lipoproteínas preceden a los cambios en los lípidos plasmáticos<sup>39</sup>. La disminución de las concentraciones de apoproteína (Apo) A-I y Apo A-II desempeñan un papel importante en la disminución de los valores de cHDL. Otro factor que contribuye a los valores bajos de cHDL es la inflamación crónica que está presente en estos pacientes. La inflamación crónica disminuye los valores de albúmina, y la albúmina sirve de transportador del colesterol libre desde los tejidos periféricos a las partículas HDL<sup>40</sup>.

El aumento de los triglicéridos se puede explicar, en parte, por los aumentos en los valores de Apo C-III. La Apo C-III es un potente inhibidor de la lipoproteinlipasa, que es la causa de la degradación de las partículas ricas en triglicéridos<sup>41</sup>. La hipertrigliceridemia se ha relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular por el aumento de lipoproteínas remanentes, formadas principalmente por colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad. Esta molécula que no se mide de forma habitual, se puede estimar calculando el colesterol no-HDL (restar el cHDL al colesterol total). De hecho las K/DOQI en sus recomendaciones de tratamiento incluyen el colesterol no-HDL en sus algoritmos<sup>4</sup>.

## Asociación de hiperlipemia y progresión de la enfermedad renal crónica

El hallazgo de que la dieta rica en colesterol induce o acelera el daño renal data de la década de 1960<sup>42</sup>. La mayoría de estudios experimentales sobre el daño renal de lípidos se

**Tabla 2** Alteraciones de las lipoproteínas en la ERC

Proteína	Alteración	Efecto en los lípidos
Apo A-I	Disminuye	Disminuye el cHDL
LCAT	Disminuye	Disminuye el cHDL
CETP	Aumenta	Disminuye el cHDL
ACAT	Aumenta	Aumenta el cVLDL, disminuye el cHDL
LPL	Disminuye	Aumenta los triglicéridos
Receptor VLDL	Disminuye	Aumenta la VLDL, triglicéridos
Lipasa hepática	Disminuye	Aumenta la IDL, los quilom remanentes triglicéridos
LRP	Disminuye	Aumenta la IDL y los quilom remanentes
ApoCII/ CIII	Disminuye	Aumenta la IDL, los quilomicrones remanentes
PRE- $\beta$ HDL	Aumenta	Aumenta los triglicéridos (act LPL)

act LPL: actividad de lipoproteinlipasa; Apo: apoproteínas; CETP: estercolesterol transferasa; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cVLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LCAT: acilcolesterol transferasa; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; LRP: receptores de lipoproteínas de baja densidad; quilom: quilomicrones; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

ha basado en el daño de las células mesangiales, aunque hay algunos estudios sobre daño podocitario<sup>43</sup>.

Excepto para enfermedades hereditarias, como el déficit de lecitín-colesterol aciltransferasa<sup>44</sup>, la enfermedad renal no es una característica común en la hiperlipemia. Pero sí parece que la hiperlipemia acelera el daño renal después de un daño glomerular en estudios experimentales. Sin embargo, los datos en humanos para esta hipótesis no son contundentes<sup>45</sup>. Valores altos de cLDL predicen el desarrollo de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 1<sup>46</sup>. En un pequeño estudio epidemiológico, en pacientes con nefropatía diabética o glomerular, la hiperlipemia predijo el deterioro rápido de la función renal<sup>47</sup>. Samuelsson et al<sup>48</sup>, en un estudio de 73 individuos con enfermedad renal no diabética, demostraron que los valores basales de cLDL predecían la tasa de cambio en el filtrado glomerular, independientemente de la proteinuria basal. Krolewski et al<sup>49</sup> evaluaron los predictores de deterioro de la función renal en 424 individuos con diabetes mellitus tipo 1 y proteinuria. El colesterol total fue un predictor en el deterioro de la función renal tras 3 años de seguimiento, independientemente del control de la presión arterial, pero sin controlar el grado de proteinuria. En el estudio RENAAL, el colesterol total (*hazard ratio* [HR] = 1,96 por cada 100 mg/ dl) y el cLDL (HR = 1,47 por cada 50 mg/ dl) se asociaron con un riesgo alto de progresión

a ERC terminal, aunque tampoco está claro si estos datos fueron independientes del grado de proteinuria<sup>50</sup>. Por lo tanto, en el momento actual, no se conoce si la hiperlipemia sería simplemente un marcador de enfermedad subyacente más severa, más que un mediador de progresión.

## Papel de las estatinas en la proteinuria y en la progresión renal

En modelos animales de ERC, el tratamiento con una estatina disminuye la proteinuria y disminuye el daño renal<sup>51</sup>. La evidencia del efecto de estatinas en la pérdida del FG en estudios humanos es bastante débil. En una búsqueda exhaustiva de la bibliografía, se encuentran 25 estudios aleatorizados que analizan el papel de las estatinas en la progresión de la insuficiencia renal; sin embargo, estos ensayos tienen un número pequeño de pacientes, son de corta duración, algunos sin un grupo control, y otros, subanálisis de grandes ensayos que no fueron diseñados para ese objetivo. El estudio que mostró un beneficio mayor fue el GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation)<sup>52</sup>. Este trabajo aleatorizó a los individuos tratados con atorvastatina en 2 grupos: uno con LDL < 100 mg/ dl y otro grupo con valores estándar. En el primer grupo, el aclaramiento de creatinina mejoró en un 11,6% ( $76 \pm 13$  a  $84 \pm 8$  ml/ min) frente a una disminución del aclaramiento en el grupo de tratamiento estándar ( $77 \pm 12$  a  $74 \pm 11$  ml/ min). Esta diferencia no se explicó por diferencias en el control de la presión arterial o en el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosteron (SRAA). Sin embargo, otros grandes estudios no han mostrado beneficio de la estatinas en relación con estos temas.

Sandhu et al<sup>53</sup> realizan un metaanálisis y concluyen que la simvastatina reduce la tasa de pérdida de filtrado glomerular (FG) en un 1,2 ml/ min/ año en relación con placebo. Es importante también diferenciar los subgrupos de análisis donde se ha estudiado su efecto. Ya que sólo en el subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular este efecto se ha confirmado, no siendo así en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus, glomerulonefritis o hipertensión arterial. También hay que tener en cuenta que en estos ensayos clínicos con una gran n, las pequeñas diferencias tienen relevancia estadística. En el TNT Study<sup>54</sup> se analiza a 10.000 pacientes con enfermedad coronaria aleatorizados a recibir 10 frente a 80 mg de atorvastatina. En ambos grupos se observó una mejoría en el FG, pero el cambio fue mayor en el grupo de pacientes que recibió más dosis de atorvastatina ( $3,5 \pm 0,14$  frente a  $5,2 \pm 0,14$  ml/ min por  $1,73 \text{ m}^2$ ).

En otro metaanálisis recientemente publicado se analiza la asociación entre el uso de estatinas y la reducción de proteinuria<sup>55</sup>. En él se indica que las estatinas no cambian la albuminuria en individuos con valores bajos de albuminuria de forma basal (< 30 mg/ día). Estos datos son similares a los analizados por Tonelli et al<sup>56</sup> en el estudio CARE, en el que se observó que el freno de la progresión en la enfermedad renal fue mayor en pacientes con proteinuria y con un FG menor de 40 ml/ min basalmente.

Todos estos resultados indican que el beneficio real de las estatinas depende de la presencia de afectación glomerular intrínseca.



En 4 estudios se ha analizado el efecto de las estatinas en la proteinuria en pacientes tratados con bloqueadores del SRAA. En el estudio PREVEND-IT<sup>57</sup> se aleatorizó a los individuos con microalbuminuria a recibir fosinopril y pravastatina. En este estudio, el fosinopril disminuyó la proteinuria, pero la pravastatina no lo hizo. Se realizaron otros 2 estudios en pacientes con macroalbuminuria, en los que la estatina disminuyó la proteinuria en un mayor grado que el placebo<sup>58,59</sup>. Lee et al<sup>60</sup> publicaron recientemente un estudio de seguimiento, donde la pravastatina se suspendió en la mitad de los pacientes y el resto siguió tratándose durante 6 meses. La proteinuria permaneció estable en los pacientes que continuaron con tratamiento, mientras que volvió a valores basales en los pacientes en los que se suspendió el tratamiento.

El metaanálisis de Strippoli et al<sup>61</sup> intenta determinar si el tratamiento con estatinas mejora el pronóstico cardiovascular y/o la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diferentes grados de ERC. Los autores recogen 50 estudios en los que se compara el tratamiento con estatinas, con placebo u otras estatinas en pacientes con ERC (30.144 en total). Su principal conclusión es que las estatinas reducen los valores lipídicos y episodios cardiovasculares en pacientes con ERC, pero no tienen efecto en la mortalidad global y tampoco se demuestra un efecto renoprotector. La limitación más importante de este estudio es la importante heterogeneidad de los trabajos y una definición muy amplia de ERC (estadios muy diferentes de ERC, diálisis, trasplantes, pacientes con proteinuria y sin ella). A pesar de ello, su conclusión de que las estatinas reducen el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes en prediálisis concuerda con hallazgos de ensayos no aleatorizados y aleatorizados de la población general.

En la actualidad está en marcha un estudio australiano (LORD study, Lipid lowering and Onset of Renal Disease) aleatorizado y controlado, cuyo objetivo primario es ver el efecto de 10 mg de atorvastatina en la progresión de la ERC<sup>62</sup>.

### Evidencias en el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5

Aunque los pacientes en hemodiálisis tienen un excesivo riesgo de mortalidad cardiovascular, las evidencias en el tratamiento con estatinas no son nada claras. Hay estudios observacionales en los que se observa un beneficio en el tratamiento con estatinas. En el estudio US Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality<sup>63</sup>, se siguió a 3.700 individuos durante 2 años. Los pacientes tratados con estatinas tuvieron una reducción relativa de riesgo de mortalidad de un 32% frente al tratamiento con fibratos. En otro estudio observacional, The Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS)<sup>64</sup>, se realizó el seguimiento de 9.800 pacientes durante 5 años. Los pacientes que fueron tratados con estatinas tuvieron una reducción del riesgo relativo de mortalidad de un 31% respecto a los no tratados.

Sin embargo, el único estudio prospectivo y aleatorizado, el estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), no demostró ningún efecto beneficioso de las estatinas en

1.200 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en hemodiálisis, sobre la mortalidad cardiovascular<sup>65</sup>. Probablemente, una de las razones a estos hallazgos sea que la enfermedad coronaria (enfermedad cardiovascular que más se beneficia del tratamiento con estatinas) supuso < 10% de las muertes cardiovasculares en este ensayo.

En la actualidad están en marcha 2 grandes estudios: el estudio AURORA (tratamiento con rosuvastatina en pacientes en diálisis) y el estudio SHARP tanto en pacientes en diálisis, como con ERC aleatorizados a simvastatina o simvastatina más ezetimibe<sup>66,67</sup>.

### Evidencias en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica leve o moderada (estadios 1-4)

Los datos de que disponemos en pacientes con ERC estadios más iniciales se han extraído de subanálisis de grandes ensayos clínicos de prevención secundaria realizados en población general. The Heart Protection Study<sup>68</sup> incluyó a un subgrupo de 1.329 pacientes con valores de creatinina entre 1,3 y 2,3 mg/dl. Hubo una reducción en el riesgo relativo de un 28% y en el absoluto de un 11% en la tasa de episodios en el grupo tratado con simvastatina (la reducción en el estudio global fue de un 5,4%).

En el ensayo CARE (Cholesterol and Recurrent Events), se analizó a un subgrupo de 1.700 pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 75 ml/min. Estos pacientes presentaron una reducción del riesgo relativo de un 28% y del absoluto de un 4% en el objetivo primario (muerte por enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio [IAM]), cuando fueron tratados con 40 mg de pravastatina<sup>69</sup>.

El único estudio prospectivo y aleatorizado publicado del tratamiento con estatinas en pacientes con ERC moderada es el PREVEND IT. En este estudio, se aleatorizó a 864 pacientes con microalbuminuria a recibir fosinopril 20 mg o placebo y pravastatina 40 mg o placebo. Los individuos fueron seguidos durante 4 años. La pravastatina no redujo de forma significativa la morbimortalidad cardiovascular, aunque este estudio tuvo como principal limitación el número pequeño de episodios cardiovasculares que tuvieron los pacientes del estudio<sup>55</sup>.

El estudio ALERT se realizó en 2.102 pacientes trasplantados renales aleatorizados a recibir fluvastatina o placebo. A los 5 años de seguimiento, la fluvastatina redujo de forma no significativa el objetivo primario (muerte cardíaca, IAM o procedimientos coronarios) en un 17%. En un subanálisis, redujo el riesgo de presentar muerte cardíaca o IAM no fatal en un 35% ( $p = 0,005$ )<sup>70</sup>.

De los ensayos clínicos en marcha, el estudio SHARP nos dará información en un subgrupo de 6.000 pacientes con ERC moderada tratados con estatinas<sup>64</sup>.

### Seguridad en el uso de estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica

Excepto para pravastatina, todas las estatinas se metabolizan por el citocromo P450. La mayoría de las estatinas, incluidas atorvastatina, lovastatina y simvastatinas, son meta-

bolizadas primero por la isoenzima CYP3A4 y, por lo tanto, son susceptibles de presentar interacciones con los fármacos que se metabolizan por esta enzima, como la ciclosporina, el tacrolimus, los antifúngicos, los macrólidos, los fibratos y las warfarinas, principalmente. Sin embargo, la fluvastatina se metaboliza por la enzima CYP2C9 y no interacciona con estos fármacos. Por lo tanto, excepto para fluvastatina y pravastatina, hay que tener en cuenta las interacciones con fármacos, sobre todo en pacientes trasplantados<sup>71</sup>.

Las estatinas tienen principalmente una eliminación hepática y la proporción de aclaramiento renal es bajo, excepto para pravastatina que es de un 20-60%<sup>72</sup> y lovastatina, de un 30%<sup>73</sup>. Todas las estatinas se unen en una gran proporción (> 90%) a las proteínas plasmáticas, excepto la pravastatina, que lo hace en un 50% por lo que la eliminación por hemodiálisis es mínima.

La atorvastatina tiene una eliminación renal mínima (< 2%), por lo que no hay que ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los escasos estudios farmacocinéticos realizados no han indicado que se requiera ajuste de dosis con el resto de estatinas en la ERC, aunque los fabricantes han recomendado dosis más bajas en este grupo poblacional. Estas recomendaciones son prudentes, ya que en la insuficiencia renal crónica hay una desregulación en el sistema enzimático del citocromo, puede haber una alteración en la unión a las proteínas plasmáticas por las toxinas urémicas y, además, estos pacientes están polimedificados<sup>33</sup>.

Aunque las estatinas pueden aumentar las transaminasas en un 0,5-2% de los pacientes, hay controversia sobre su hepatotoxicidad. Ningún estudio en insuficiencia renal ha demostrado que las estatinas sean hepatotóxicas.

En resumen, las estatinas son fármacos prometedores por sus importantes efectos beneficiosos renales, demostrados en el ámbito experimental. A pesar de los resultados negativos del estudio 4D en diálisis, el tratamiento con estatinas en pacientes con ERC en sus diferentes estadios debería considerarse estándar para conseguir valores de cLDL por debajo de 100 mg/dl, ya que los efectos secundarios son mínimos.

En la actualidad, no hay evidencias suficientes para recomendar el tratamiento con estatinas en la prevención primaria de episodios cardiovasculares en esta población. Tampoco hay datos contundentes que avalen el tratamiento de estatinas para reducir proteinuria y frenar la progresión de la ERC. Los estudios en marcha, como el AURORA y el SHARP, nos ayudarán a resolver estos problemas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Sharyo S, Ylota-Ikeda N, Mori M, Kumagai K, Uchida K, Ito K, et al. Pravastatin improves renal-ischemia-reperfusion injury by inhibiting the mevalonate pathway. *Kidney Int.* 2008;74:577-84.
- Nogueira J, Weir M. The unique character of cardiovascular disease in chronic kidney disease and its implications for treatment with lipid-lowering drugs. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:766-85.
- Bogaert Y, Chonchol M. Assessing the benefits and harms of statin treatment in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:486-7.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group: K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(Suppl 3):1-IV, S1-S91.
- Coritsidis G, Rifici V, Gupta S, Fie J, Shan ZH, Neugarten J, et al. Preferential binding of oxidized LDL to rat glomeruli in vivo and cultured mesangial cells in vitro. *Kidney Int.* 1991;39:858-66.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990;343:425-30.
- Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Ann Rev Biochem.* 1996;65:241-69.
- Casey PJ. Protein lipidation in cell signaling. *Science.* 1995;268:221-5.
- Liu L, Moesner P, Kovach NL, Bailey R, Hamilton AD, Sebti SM, et al. Integrin-dependent leukocyte adhesion involves geranylgeranylated protein(s). *J Biol Chem.* 1999;274:33334-40.
- Yoshida M, Sawada T, Ishii H, Gerszten RE, Rosenzweig A, Gimbrone MA Jr, et al. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro: involvement of Rho GTPase-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1165-71.
- Munro E, Patel M, Chan P, Betteridge L, Clunn G, Gallagher K, et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:766-72.
- Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem.* 1998;273:24266-71.
- Rodilla E, Gomez-Belda A, Costa JA, Arago M, Miralles A, Gonzalez C, et al. C-reactive protein changes with antihypertensive and statin treatment. *Med Clin (Barc).* 2005;125:561-4.
- Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1521-6.
- Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, et al. In vivo antiinflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1327-32.
- Martinez-Gonzalez J, Alfon J, Berrozpe M, Badimon L. HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1 expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis.* 2001;159:27-33.
- Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001;7:687-92.
- Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999;145:33-43.
- Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosovich JL, Hur EM, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature.* 2002;420:78-84.
- Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fischbein MC, Kubo N, Cheroutre H, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL re-

- ceptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res*. 2002;90:1064-71.
21. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. 2000;6:1004-10.
  22. Dimmeler S, Aicher S, Vasa M, Mildner-Rhm C, Adler K, Tie-mann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via de PI-3-kinase/ Akt pathway. *J Clin Invest*. 2001;108:391-7.
  23. Weiss RH, Ramirez A, Joo A. Short-term pravastatin mediates growth inhibition and apoptosis, independently of Ras, via the signal proteins p27kip1 and P13 kinase. *J Am Soc Nephrol*. 1990;10:1880-90.
  24. Hernandez-Presa MA, Martin-Ventura JL, Ortega M, Gomez-Hernández A, Tunon J, Hernández-Vargas P, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2002;160:49-58.
  25. Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MP, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2003;23:58-63.
  26. Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poularin P, Fruchart JC, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR and induces HDL apoA-1. *J Clin Invest*. 2001;107:1423-32.
  27. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem*. 1999;274:32048-54.
  28. Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Risk*. 2001;8:203-10.
  29. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1213-7.
  30. Vernagione L, Cristofano C, Muscogiuri P, Chimienti S. Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis*. 2004;43:471-8.
  31. Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, Manca-Rizza G, Filippi C, Santi S, Taccola D, et al. In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:337-44.
  32. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Lahera V, Cachofeiro V, Gomez-Camplera F, Vega A, et al. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S231-S235.
  33. Attman PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int Suppl*. 1991;31:S29-S34.
  34. Attman PO, Alaupovic P, Tavella M, Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:63-9.
  35. Attman PO, Knight-Gibson C, Tavella M, Samuelsson O, Alaupovic P. The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2833-41.
  36. Kwan BC, Beddhu S, Kronenberg F, Cheung AK. Does statin therapy improve cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes receiving hemodialysis? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:76-7.
  37. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchison FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipemia in nephrotic patients. *Kidney Int*. 1987;31:1368-76.
  38. Harper C, Jacobson T. Managing Dyslipemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2375-84.
  39. Attmann PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia: relation to renal function and dialysis. *Nephron*. 1991;57:401-10.
  40. Vaziri D, Deng G, Liang K. Hepatic HDL receptor, SR-B1 and Apo A-I expression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1462-6.
  41. Bagdade J, Casaretto A, Albers J. Effects of chronic uremia, hemodialysis and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lab Clin Med*. 1976;87:38-48.
  42. French SW, Yamanaka W, Ostwald R. Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig. *Arch Patol*. 1967;83:204-10.
  43. Joles JA, Kunter U, Janssen U, Kriz W, Rabelink TJ, Koomans HA, et al. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:669-83.
  44. Ohta Y, Yamamoto S, Tsuchida H, Murano S, Saitoh Y, Tohjo S, et al. Nephropathy of familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: report of a case. *Am J Kidney Dis*. 1986;7:41-6.
  45. Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:571-6.
  46. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, Bunker CH, Kelsey SF, Lloyd CE, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh epidemiology of diabetes complication study. *Diabetes Care*. 1993;16:1376-83.
  47. Ravid M, Bros D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 1998;158:998-1004.
  48. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1908-15.
  49. Krolewski AS, Warran JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia: a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 1994;45:S125-S131.
  50. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care*. 2003;26:1402-7.
  51. Christensen M, Su AW, Snyder RW, Greco A, Lipschutz JH, Madaio MP. Simvastatin protection against acute immune-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int*. 2006;69:457-63.
  52. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, et al. 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*. 2004;57:728-34.
  53. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2006-16.
  54. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Teaching to New Targets (TNT study). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1131-9.
  55. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006;145:117-24.
  56. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal

- insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1605-13.
57. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, Visser ST, Asselbergs FW, Van Gilst WH, et al. 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*. 2006;21:3106-14.
  58. Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with web-controlled hipertensión. *Hypertension*. 2002;40:67-73.
  59. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prespective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:565-70.
  60. Lee TM, Lin MS, Tsai CH, Chang NC. Add-on and withdrawal effecto of pravastatin on proteinuria in hypertensive patients treated with AT receptor blockers. *Kidney Int*. 2005;68:779-87.
  61. Strippoli GF, Navaneethan S, Johnson D, 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.
  62. Fassett RG, Ball MJ, Robertson IK, Geraghty DP, Coombes JS. The lipid lowering and onset of renal disease (LORD) trial: A randomized double blind placebo controlled trial assessing the effect of atorvastatin on the progression of kidneyh disease. *BMC Nephrology*. 2008;9:4.
  63. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int*. 2002;61:297-304.
  64. Andreucci VE, Fissell RB, Brugg-Greshan JL, Ethier J, Greenwood R, Pauly M, et al. Dialysis Outcomes an Practice Patterns Study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:61-7.
  65. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
  66. Fellstrom BC, Holdaas H, Jardine AG. Why do need a statin trial i hemodialysis patients? *Kidney Int*. 2003;63(Suppl):S204-206.
  67. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int*. 2003;63:S207-210.
  68. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
  69. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Cholesterol and recurrent events in persons with mild chronic renal insufficiency. *An Intern Med*. 2003;138:98-104.
  70. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Grönhaagen-Riska C, et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT study. *Am J Transplant*. 2004;4:988-95.
  71. Molitch ME. Management of dyslipemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1090-9.
  72. Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29:239-43.
  73. Sca DA, Gehr TW. 3-Hydroxy-3-methylgluraryl coenzyme A reductase inhibitors and rhabdomyolysis. Considerations in the renal failure patient. *Cur Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:123-33.