

ORIGINAL

Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dl en la enfermedad renal crónica. ¿Ficción o realidad?

Aitor Arias Fernández, Artemio Álvarez Cosmea*, Ana Isabel Barrio Alonso, Luis Díaz González y Ana Laura Rivero Pérez

Centro de Salud Ventanielles, Oviedo, España

Recibido el 4 de julio de 2012; aceptado el 13 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 23 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia;
Enfermedad renal crónica;
Estatinas;
Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

Resumen

Objetivo: Conocer el grado de control del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), su tratamiento farmacológico y el porcentaje de reducción necesario para alcanzar objetivos según las nuevas guías europeas para el manejo de la dislipidemia.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal entre los pacientes atendidos en atención primaria con ERC ($\text{FG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) entre 18 y 85 años. Se registraron edad, sexo, factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares asociadas, presión arterial, glucosa, creatinina, filtrado glomerular estimado (FGE), colesterol total, triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y cLDL. Se consideró control lipídico un valor < 70 mg/dl de cLDL. Se registró el tipo de fármaco y dosis, así como el porcentaje necesario de reducción para alcanzar objetivos.

Resultados: Encontramos 384 pacientes con ERC, de los cuales la mayoría (92,4%) corresponden al estadio 3, con una media de edad de 75 años (62% mujeres). El 76,8% presentaban dislipide-mia. El 10,7% de todos los pacientes alcanzaban el objetivo de $\text{cLDL} < 70 \text{ mg/dl}$, mientras que entre los que recibían tratamiento farmacológico el control se lograba en el 16%. La mitad de los pacientes estaban tomando estatinas y un 5%, fibratos. De los tratados, el 45% estaban con dosis intermedias de estatinas, el 38% con dosis altas y, de estos, el 69% precisaban más de un 25% adicional de reducción de cLDL para alcanzar el objetivo.

Conclusiones: Se ha observado un escaso grado de control lipídico en la población estudiada, incluso en los tratados con dosis altas de estatinas.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Dyslipidemia;
Chronic kidney disease;
Statins;

Achieving LDL cholesterol below 70 mg/dL in chronic kidney disease. Real or fiction?

Abstract

Objective: To find out the grade of control of LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease (CKD), their pharmacological treatment and the percentage of lowering needed to reach objectives according to the new European Guidelines of treatment of dyslipidemia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acartemio@telefonica.net (A. Arias Fernández).

Low density lipoproteins cholesterol

Material and methods: It was made a cross-sectional descriptive study among patients with CKD attended in primary health care ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) between the age of 18 and 85 years old. Age, sex, risk factors and cardiovascular disease presence, blood pressure, glucose, creatinine, estimated glomerular filtration (EGFR), total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol were registered. Numbers of 70 mg/dL in LDL were considered as right lipid control. Type and doses of drug were registered too, as well as the reduction needed percentage to attain objectives.

Results: We found out 384 patients with CKD, most of them (92,4%) corresponding to 3rd stage, with a medium age of 75 years old (62% female). Dislipidemia was found in 76.8%. LDL < 70 mg/dL objective was attained by 10.7% of all patients, meanwhile control was reached by a 16% among the ones receiving pharmacological treatment. Half of patients were taking statins and a 5% were taking fibrates. Among the treated ones, 45% were treated with intermediate doses of statins and the 38% were treated with high ones. From that last ones, 69% needed more than a 25% of additional reduction of LDL cholesterol to attain the objective.

Conclusions: A low grade of lipid control was found in the studied population, even in the ones treated with high doses of statins.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se considera hoy en día como un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria y por lo tanto los pacientes que la presentan deben ser considerados como de muy alto riesgo cardiovascular¹.

Las nuevas recomendaciones de las sociedades europeas de Cardiología (SEC) y Arteriosclerosis (EAS) en el manejo de las dislipidemias consideran en los pacientes con ERC un objetivo de control de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 70 mg/dl¹.

Sin embargo, hasta la publicación de estas guías el papel de las estatinas en la ERC era un tema controvertido, ya que los resultados de los ensayos clínicos en pacientes en estadios iniciales²⁻⁷ demostraban su eficacia, pero no en estadios más avanzados^{8,9}, donde no lograban reducir la morbilidad hasta la reciente publicación del estudio SHARP¹⁰. De otra manera, las estatinas han demostrado tener un perfil de seguridad adecuado en ERC, independientemente de su estadio⁷.

Por otro lado, la prevalencia de la ERC en edades avanzadas es alta (21% en mayores de 64 años)¹¹, por lo que supondría tratar a muchos pacientes de esta edad aunque no presentaran otros factores de riesgo cardiovascular.

El objetivo de nuestro estudio es conocer el grado de control lipídico de los pacientes con ERC que acuden a nuestro centro de salud, así como el tratamiento farmacológico necesario para lograr el objetivo de cLDL < 70 mg/dl y si esto es factible en la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal realizado en el ámbito de atención primaria en el Centro de Salud de Ventanielles-Colloto, en Oviedo (España), en la población de 18 a 85 años de edad de ambos性. La población diana eran todos los pacientes que cumplían criterios de ERC según la definición de la Sociedad Española de Nefrología al menos en estadio 3¹². Para su identificación se utilizó el programa

informático de registro OMI-AP de todas las historias clínicas y se consideraron como ERC los que presentaban un filtrado glomerular estimado basado en la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MRDR) () < 60 ml/min/1,73 m² en al menos 2 ocasiones en un periodo no inferior a 3 meses. Se excluyó a pacientes inmovilizados, con deterioro cognitivo avanzado y con procesos neoplásicos malignos.

El número de pacientes incluidos fue de 384. El período de estudio estuvo comprendido entre enero de 2009 y octubre de 2011.

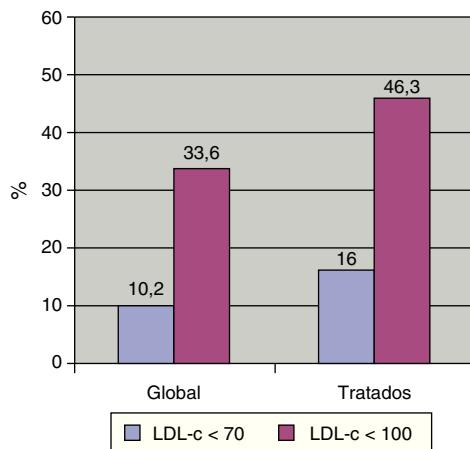
Se recogieron de cada paciente los siguientes datos: edad; sexo; registro de episodio en OMI-AP de ERC; coexistencia de factores de riesgo cardiovascular que comprenden: dislipidemia (definida como aquellos pacientes ya diagnosticados de dislipidemia o un colesterol total > 200 mg/dl, triglicéridos > 200 mg/dl o ambas), HTA, diabetes y fibrilación auricular; otras enfermedades cardiovasculares asociadas: cardiopatía isquémica (tanto angina como infarto agudo de miocardio), enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular (tanto ictus como accidente isquémico transitorio); presión arterial sistólica y diastólica y variables analíticas: glucosa, creatinina, filtrado glomerular estimado (FGE), colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y cLDL.

Así mismo se clasificó a los pacientes según el estadio de ERC basándose en las guías K/DOQI 2002 de la *National Kidney Foundation*¹³.

Se especificó si el paciente había sido controlado o estaba en ese momento en la Unidad de Nefrología de referencia correspondiente.

También se registró el tratamiento concomitante con IECA o ARA II, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes y estatinas (dosis y principio activo) o fibratos.

Se consideraron 3 grupos según la dosis de estatinas: dosis bajas (reducción del 20-30%) para fluvastatina 40 mg, lovastatina 10 y 20 mg, pravastatina 10 y 20 mg y simvastatina 10 mg; dosis intermedias (reducción del 31-40%) para fluvastatina 80 mg, lovastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 y 40 mg, rosuvastatina 5 mg y pravastatina



Global: Todos los pacientes con ERC (n = 384)

Tratados: Pacientes con tratamiento hipolipemante (n = 214)

Figura 1 Grado de control del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

40 mg; y dosis altas (reducción mayor del 40%) para atorvastatina 20, 40 y 80 mg y rosuvastatina 10 y 20 mg^{14,15}.

Se aceptó como buen control lipídico si el objetivo de cLDL era inferior a 70 mg/dL y aceptable un cLDL < 100 mg/dL, calculando a su vez el porcentaje de reducción de cLDL para lograr el objetivo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 11.

Resultados

Participaron 384 pacientes con ERC con una media de edad de $75,5 \pm 8,7$ años, de los cuales 239 son mujeres y 145 varones (38%).

El 76,8% de los pacientes presentan dislipidemia, mientras que la distribución de otros factores de riesgo es la siguiente: HTA (81%), diabetes (32%), fibrilación auricular (18,5%). La enfermedad cardiovascular manifiesta (al menos una de las siguientes: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) aparece en el 42,4%.

La media de cLDL es de $123 \pm 41,25$ mg/dL en mujeres y de $112,67 \pm 41,55$ en varones. La media de FGE es de $46,84 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, estando un 92,4% en estadio 3 de ERC.

Las características de la población descrita se detallan en la **tabla 1**.

Respecto al grado de control, el 10,7% de los pacientes presentan un cLDL < 70 mg/dL, mientras que el 33,6% consiguen el objetivo de cLDL < 100 mg/dL.

Si consideramos solo los pacientes tratados con hipolipemiantes, el 16% presentan un cLDL < 70 mg/dL y el 46,3% tienen un cLDL < 100 mg/dL (**fig. 1**). Entre los pacientes no controlados la media del porcentaje de reducción de cLDL para lograr el objetivo de 70 mg/dL es del 40,7%.

El 50,5% de los pacientes con ERC están tomando estatinas y el 5,2%, fibratos. Las más utilizadas son la atorvastatina (42%), seguida de la simvastatina (30%). La mayoría de los pacientes en tratamiento con estatinas lo realizan con dosis intermedias (87 pacientes, 45%), 34 (17%) están con

Tabla 1 Características generales de la población diana (n = 384)

Demografía

Edad media \pm DE (años) $75,59 \pm 8,7$

18-44 años, n 1

45-64 años, n 37

> 65 años, n 335

Sexo

Hombres 239 (37,8%)

Mujeres 145 (62,2%)

Factores de riesgo

Dislipidemias 295 (76,8%)

HTA 310 (80,7%)

Diabetes 124 (32,3%)

AC \times FA 71 (18,5%)

Enfermedad cardiovascular

Cardiopatía isquémica 80 (20,9%)

ACV/AIT 57 (14,8%)

EVP 74 (19,3%)

Global (al menos una) 163 (42,4%)

Exploración/analítica

PAS (mmHg) $132,67 \pm 17,8$

PAD (mmHg) $73,91 \pm 10,12$

Glucosa (mg/dL) $108,93 \pm 37,35$

Creatinina (mg/dL) $1,33 \pm 0,38$

FGE (ml/min/1,73 m²) $46,84 \pm 13,33$

Estadio 3, n (%) 354 (92,2)

Estadio 4, n (%) 29 (7,6)

Estadio 5, n (%) 1 (0,3)

Colesterol total (mg/dL) $200,25 \pm 47,13$

Triglicéridos (mg/dL) $144,97 \pm 80,8$

cHDL (mg/dL) $52,34 \pm 15,29$

cLDL (mg/dL) $119,11 \pm 41,61$

Tratamientos

IECA/ARA II 256 (66,7)

Antiangregantes/anticoagulantes 197 (51,3)

Hipolipemiantes

Estatinas 194 (50,5)

Fibratos 20 (5,2)

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y las cualitativas como número exacto y porcentaje: n (%).

AC \times FA: arritmia cardíaca por fibrilación auricular; ACV/AIT:

accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio;

cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad;

cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad;

DE: desviación estándar; EVP: enfermedad vascular periférica;

FGE: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; IECA/ARA II: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina;

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

dosis bajas y 73 (37,8%) con dosis altas. Entre los pacientes tratados con estatinas y que no cumplen el objetivo terapéutico, 32 (19,8%) recibían dosis bajas, 69 (42,5%) dosis intermedias y 61 (37,6%) dosis altas. Destaca que en este último grupo el 69% precisan de una reducción de cLDL > 25% para lograr el objetivo recomendado (**fig. 2**).

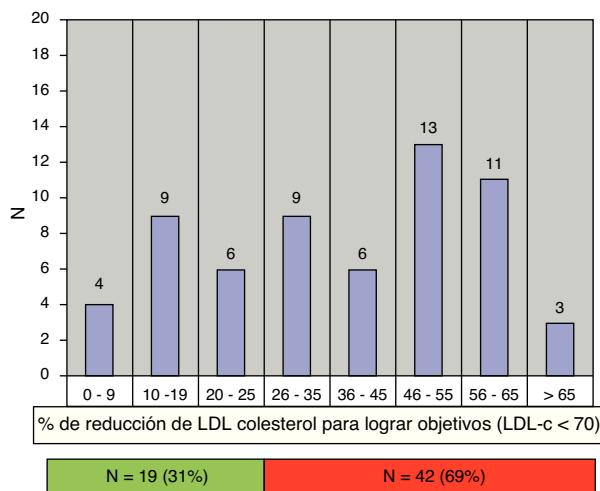


Figura 2 Número de pacientes y porcentaje de reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para lograr el objetivo ($< 70 \text{ mg/dl}$) en aquellos con dosis altas de estatinas y no controlados ($n=61$).

El 67% de los pacientes reciben tratamiento con IECA o ARA II, y el 51% además estaban antiagregados o anticoagulados.

El 16% habían realizado una consulta en la Unidad de Nefrología de referencia o estaban siendo controlados por ellos.

Discusión

Solamente uno de cada 10 pacientes logra el objetivo cLDL recomendado por las nuevas guías europeas del manejo de dislipidemias, que se ampliaría a uno de cada 3 si el punto de corte se estableciera en 100 mg/dl. Aunque en la literatura no encontramos muchos datos de grado de control del perfil lipídico respecto al objetivo de cLDL, nuestras cifras son inferiores a otros estudios. En el estudio de Stadler et al.¹⁶, en 3.157 pacientes con ERC con FGE entre 15 y 59 ml/min/1,73 m² el 61% presentaban un cLDL < 100 mg/dl. Verdalles et al.¹⁷, en una evaluación del cumplimiento de las guías terapéuticas en pacientes con ERC halló que el 40,6% de los pacientes presentaban un cLDL < 100 mg/dl. En otros estudios, ya en ERC en predialisis o diálisis¹⁸, el 50% de los pacientes en tratamiento tenían un cLDL < 115 mg/dl.

Si consideramos los pacientes con enfermedad cardiovascular ya establecida, solamente el 16,6% tienen un cLDL < 70 mg/dl (46,3% si el objetivo es < 100 mg/dl), lo que refleja datos mejores que los publicados en el *Secondary Prevention in Primary Care* (PRESE-NAP) ()¹⁹, donde los pacientes con ERC solamente alcanzan el objetivo < 100 mg/dl en el 26,1% de los casos.

Creemos que las principales barreras para la consecución de estos objetivos tan estrictos en la ERC pueden ser debidas a que: a) solamente el 50% de los pacientes con ERC están registrados como tales en su historia clínica; b) hasta hace poco tiempo el tratamiento con estatinas en este tipo de pacientes era controvertido y los datos de ensayos clínicos en ERC estadios 4-5 no eran

satisfactorios, y c) los pacientes mayores de 70 años, con cifras de FGE entre 50-59 ml/min/1,73 m², todavía se consideran como debidas al deterioro de filtrado renal «normal para su edad». En este sentido también se ha expresado la Sociedad Española de Cardiología en su comentario del grupo de trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica²⁰, publicado recientemente en la *Revista Española de Cardiología*, donde considera que quizás habría que ajustar el filtrado glomerular en función de la edad para no sobreestimar el número de pacientes mayores de 65 años que debieran recibir tratamiento aunque no tuvieran otros factores de riesgo. Todo ello hace que no se trate de forma intensiva el perfil lipídico de estos pacientes.

Otra pregunta muy importante que debemos contestar es si es posible llegar a este objetivo de cLDL < 70 mg/dl en la práctica habitual. Además, si consideramos que más de un tercio de nuestros pacientes están con dosis altas de estatinas (atorvastatina 20, 40 y 80 mg, rosuvastatina 10 y 20 mg), en aquellos pacientes en los que el porcentaje de reducción para lograr objetivos sea superior al 25% probablemente no logremos el objetivo aunque demos la dosis superior de estatina y añadamos ezetimibe, ya que este supone una reducción añadida del 20%^{14,15}. Por otro lado, hasta la reciente publicación del estudio SHARP no teníamos evidencias de que la combinación de estatina y ezetimibe en ERC demostrara algún beneficio en la reducción de episodios cardiovasculares.

Respecto a las limitaciones del estudio, dado que es retrospectivo, puede que haya más casos de ERC que los estudiados, ya que los pacientes con solo un FGE < 60 ml/min/1,73 m² no se consideraron como ERC (deben ser al menos 2 determinaciones en un plazo no inferior a 3 meses). Por otro lado, se aceptó que el paciente estaba tomando la medicación hipolipemiante indicada en la historia clínica, lo que supone una correcta adherencia al tratamiento; también debemos tener en cuenta que el estudio solamente es válido para los pacientes que acuden a la consulta en la práctica habitual y además se les ha realizado al menos 2 controles analíticos en los últimos 3 años.

Conclusiones

El grado de control lipídico en la ERC según las nuevas recomendaciones europeas es muy bajo en atención primaria, y las principales barreras para su consecución son el escaso registro de la enfermedad, la percepción de normalidad ante FGE ligeramente disminuidos en edades avanzadas y la necesidad en muchos casos de tratamiento hipolipemiante combinado para lograr el objetivo. Por último, creemos que se necesitan mayores evidencias en ensayos clínicos del punto de corte de cLDL a partir del cual se obtiene un mayor beneficio para la reducción de morbilidad en personas con ERC.

Contribución de los autores

Todos los autores cumplen las condiciones de autoría requeridas por la revista para ser firmantes del artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al., The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
2. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3748–54.
3. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–16.
4. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD007784.
5. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1266–73.
6. Fabbian F, de Giorgi A, Pala M, Tiseo R, Manfredini R, Portaluppi F. Evidence-based statin prescription for cardiovascular protection in renal impairment. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:456–63.
7. Deshmukh A, Mehta J. Statins and renal disease: friend or foe? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13:57–63.
8. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al., German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238–48.
9. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al., AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–407.
10. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al., SHARP Investigators. 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*. 2011;377:2181–92.
11. Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30:78–86.
12. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2008;28:273–82.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 Suppl. 1:S46–75.
14. Masana L, Plana N. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la obtención de objetivos. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:108–10.
15. García Ruiz AJ, Morata García de la Puerta F, Montesinos Gálvez AC. Uso racional y eficiente del tratamiento hipocolesterolemante. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:263–6.
16. Stadler SL, Bhardwaja B, Olson KL, Powers JD, Lanese D. An assessment of cholesterol goal attainment in patients with chronic kidney disease. *J Clin Lipidol*. 2010;4:298–304.
17. Verdalles U, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Gómez Campderá F, Luño J. Evaluación del cumplimiento de las guías terapéuticas en la práctica clínica en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). *Nefrología*. 2007;27:320–8.
18. Harris K, Thomas M, Short C, Moore R. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidaemia in renal outpatients. *J Nephrol*. 2002;15:263–9.
19. Lahoz C, Mostaza JM, Mantilla MT, Taboada M, Tranche S, López-Rodríguez I, et al. Achievement of therapeutic goals and utilization of evidence-based cardiovascular therapies in coronary heart disease patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:1098–102.
20. Anguita M, Alegria E, Barrios V, Casasnovas JA, Escobar C, León M, et al. Comentarios a las guías de práctica clínica sobre el manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1090–5.