

JORNADAS

## DISLIPEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO. USO DE HIPOLIPEMIANTES

### *DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH DIABETIC KIDNEY DISEASE. OBJECTIVES OF TREATMENT. USE OF LIPID-LOWERING DRUGS*

Carlos Buso

#### RESUMEN

La tasa de dislipemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se demostró superior al 60%, presentando variaciones lipídicas pro aterogénicas con alteraciones cualitativas más importantes que las cuantitativas en el riesgo cardiovascular global más allá de la LDL. Para el tratamiento farmacológico, las estatinas o ezetimibe tienen un rol fundamental tanto para la mejoría del perfil lipídico como para la disminución de los eventos cardiovasculares (ECV), no obstante debería ajustarse la dosis en referencia a interacciones farmacológicas. Aún se debate el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) más avanzada. En pacientes con IRC, los niveles de colesterol no siempre presentan una relación lineal con los eventos cardiovasculares como ocurre en la población general. En los pacientes con enfermedad renal y diabetes deben tenerse como meta cifras de LDL <100 mg/dl y para aquellos con ECV y enfermedad renal diabética <70 mg/dl.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, dislipemias, hipolipemiantes, eventos cardiovasculares, enfermedad renal diabética.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (108-111)

#### ABSTRACT

The dyslipidemia rate in patients with chronic kidney disease (CKD) was demonstrated over 60%, presenting lipidic variations proatherogenic with qualitative alterations more significant than quantitative ones in the global cardiovascular risk, apart from the LDL. For the pharmacological treatment, statins or statin/ezetimibe combination play a fundamental role either for the improvement of lipid profile or for the reduction of cardiovascular events (CVE), however, the dose should be adjusted with relation to pharmacological interactions. The pharmacological treatment with lipid lowering drugs in patients with more advanced chronic kidney disease (CKD) is still under discussion. In patients with CKD, the cholesterol levels not always present a linear relations with cardiovascular events, as with the general population. In patients with kidney disease and diabetes, the target LDL should be <100 mg/dl, and for those with CVE and diabetic kidney disease <70 mg/dl.

**Key words:** chronic kidney disease, dyslipidemia, lipid-lowering drugs, cardiovascular events, diabetic kidney disease.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (108-111)

Médico especialista en Medicina Interna; especialista en Nutrición y Diabetes; especialista en Cardiología, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto del autor: Carlos Buso  
E-mail: cjbuso@yahoo.com.ar

Correspondencia: Brown 610 1° piso, Depto. A, Morón, Prov. de Bs. As., Argentina  
Tel: (011) 4628-9521

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17  
Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

**Conflictos de intereses:** el autor declara que no existe conflicto de interés

#### Dislipemia en pacientes con enfermedad renal diabética

La enfermedad renal crónica (ERC), el síndrome metabólico y la diabetes mellitus comparten un patrón de alteraciones lipídicas clásico: triglicéridos elevados, HDL colesterol bajo y valores de LDL de comportamiento variable<sup>1</sup>.

Los estudios de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) demostraron un continuo crecimiento en la tasa de

dislipemia en pacientes con ERC, superiores al 60%, alcanzando cifras mayores al 80% en sujetos bajo diálisis peritoneal<sup>2</sup>. Estas cifras son similares en cantidades absolutas en los sujetos en IRC estadios 4-5 (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, KDOQI), presentando variaciones lipídicas proaterogénicas y debe considerarse que dado que las alteraciones cualitativas son importantes más allá de las alteraciones cuantitativas, la medición

del colesterol no HDL refleja el perfil aterogénico aumentado de lipoproteínas en esta población, lo que juega un rol de importancia en el riesgo cardiovascular global más allá de la LDL<sup>3</sup>.

La IRC se asocia a dislipemia por mecanismos multifactoriales entre los cuales se observa déficit de acción de lipoproteinlipasa (LPL), de la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) y aumento de la actividad de la HMG-CoA reductasa, reducción de fosfatidilcolina y ceramidas que justifican buena parte de las alteraciones típicas antes mencionadas<sup>3,4</sup>.

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, además del manejo higiénico-dietético en aquellos que no alcanzan los objetivos terapéuticos, debe considerarse como regla el tratamiento farmacológico, donde estatina o estatina/ezetimibe tienen un rol fundamental tanto para la mejoría del perfil lipídico como la disminución de los eventos cardiovasculares (ECV) que constituyen la principal causa de muerte en esta población<sup>1,5</sup>.

Sin embargo aún se debate el tratamiento farmacológico con agentes hipolipemiantes en pacientes con IRC, particularmente en aquellos con enfermedad renal más avanzada. En pacientes con IRC los niveles de colesterol no siempre presentan una relación lineal con los eventos cardiovasculares, como ocurre en la población general. Además, el patrón de patología cardiovascular puede ser diferente en enfermos renales en estadios avanzados debido a la calcificación y la rigidez vascular, la enfermedad cardíaca estructural y la hiperactividad del sistema simpático, contribuyendo a un incremento del riesgo de arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca. Estas características cardiovasculares del paciente en diálisis podrían, al menos en parte, explicar la menor efectividad de las estatinas en estos enfermos<sup>6</sup>.

El estudio *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* (4D Study) con atorvastatina y luego el *A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis An Assessment of Survival and Cardiovascular*

*Events* (AURORA) con rosuvastatina, que a pesar de la disminución de LDL no se observó una significativa reducción de eventos mayores, en pacientes con diabetes y hemodializados e incluso en el 4D hubo un aumento de ACV fatal<sup>6</sup>. El *Study Heart and Renal Protection* (SHARP) evaluó el papel de las estatinas (simvastatina 20 mg/ezetimibe 10 mg) en el estatus cardiovascular del enfermo renal en pacientes no en diálisis y en diálisis, e indujo una reducción significativa del 17% del riesgo relativo en el objetivo primario de eventos ateroscleróticos mayores en comparación con el grupo placebo. Pero no hay evidencia de que mejore los resultados renales (duplicación de creatinemia) o progresión de la enfermedad renal terminal o la muerte por todas las causas<sup>7</sup>.

Las normas KDIGO recomiendan para paciente con diabetes y ERC con 18-49 años estadios 1-5 no en diálisis (ND) tratamiento con estatinas; en los  $\geq 50$  años estadios 3-5 ND sugieren tratamiento con una estatina o la combinación de estatina/ezetimibe independientemente de los niveles de LDL (1A); en  $\geq 50$  años estadios 1-2 aconsejan tratamiento con una estatina independientemente de los niveles de LDL (1B). En los pacientes en diálisis sugieren no iniciar tratamiento con estatina o estatina/ezetimibe (2A) pero continuar el tratamiento si lo recibía previamente al ingreso a diálisis (2C)<sup>8</sup>.

Se asume que a todo paciente con riesgo elevado como aquel con ER se le deben reducir las cifras de LDL a menos de 100 mg/dl, y esto incluye a los pacientes con diabetes. Sin embargo, para aquellos con enfermedad CV declarada y ERD el nivel óptimo de LDL deberá ser  $< 70$  mg/dl<sup>6</sup>.

Estas drogas han demostrado seguridad, sin embargo conforme las propiedades farmacológicas de cada una y su potencia deben establecerse algunas diferencias en cuanto a las dosis máximas y las interacciones farmacológicas, especialmente limitarse el uso de la combinación de estatinas con fibratos<sup>5,9</sup> (Tabla 1).

Estatina	Dosis usual	Metabolismo	Dosis IRC estadio 1-3	Dosis IRC estadio 4-5	Uso con ciclosporina
Atorvastatina	10-80	Hepático	10-80	10-80	Sin ajuste
Pravastatina	10-80	Hepático-renal	10-80	10-20	Máxima dosis 20 mg
Rosuvastatina	10-40	Hepático-renal	5-40	5-10	Máxima dosis 5 mg
Simvastatina	5-40	Hepático	5-40	5-40	Sin ajuste

**Tabla 1:** Estatinas de uso en Argentina y dosis adecuadas. Adaptado de: NCBI Bookshelf. Dyslipemia in Chronic Kidney Disease.

### Otros agentes hipolipemiantes

La evidencia científica se centra en la utilización de las estatinas, no obstante otros agentes comúnmente usados, aparecen como fisiopatológicamente correctos.

- **Ácido nicotínico.** Más allá de sus efectos adversos (*flushing*) no tiene metabolismo renal, eleva el HDL, sin impacto sobre LDL, pero una ventaja a considerarse en los pacientes con insuficiencia renal es su efecto con respecto a la reducción de los niveles de fósforo sin alteración de la calcemia. En este sentido, el laropirant ha demostrado reducciones de LDL en el orden del 18%, triglicéridos (TG) alrededor del 25% con aumentos de HDL mayores del 20%, sin embargo los estudios que compararon estatinas junto con niacina vs solo estatinas no manifestaron beneficios adicionales<sup>10</sup>.

- **Fibratos.** Si bien estos agentes tienen impacto en la reducción del flujo plasmático renal efectivo y del filtrado glomerular y se eliminan por vía renal, existe clara evidencia científica

acerca de la reducción de colesterol total (CT) y TG, sin efectos netos en LDL, además de los efectos en la reducción de albuminuria. Esto se cita en un reciente metaanálisis, donde la reducción de los puntos finales cardiovasculares en sujetos con IRC moderada ha sido establecida, efecto que se pierde en sujetos con filtrados superiores a 60 ml/min. Estos agentes resultan especialmente útiles en individuos con efectos adversos o contraindicaciones relacionadas con estatinas<sup>11,12,13,14,15</sup>.

- **Ezetimibe.** Ha demostrado sumatoria de ventajas en la reducción de LDL con la utilización de menores dosis de estatinas. En el estudio SHARP se evidenció una reducción de eventos cardiovasculares, sin embargo no hubo una rama monoterapia por cuanto no pueden extrapolarse los resultados si esta droga en monoterapia es eficaz<sup>9,10,11</sup>.

- **Otras drogas.** Los aceites de pescado omega 3, resinas de intercambio de ácidos biliares y los suplementos en coenzima Q10 no han demostrado beneficios en sujetos con IRC<sup>16</sup>.

Agente	Dosis usual	Metabolismo	Dosis IRC estadio 1-3	Dosis IRC estadio 4-5	Uso con ciclosporina
Ácido nicotínico	500-2.000	Hepático-renal	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Gemfibrozil	600-1.200	Renal	600-1.200	600-1.200	Monitoreo
Fenofibrato	40-200	Renal	40-160	40-60	Monitoreo
Ezetimibe	10	Intestinal	10	10	Monitoreo

**Tabla 2:** Agentes hipolipemiantes, no estatina. Dosis adecuadas. Adaptado de: NCBI Bookshelf. Dyslipemia in chronic kidney disease.

### Conclusiones

Se observa que el efecto beneficioso del uso de estatinas en sujetos con IRC resulta en disminuir el riesgo cardiovascular.

El tratamiento con estatinas en sujetos con

diabetes e IRC no dialítica y trasplantados renales está recomendado (nivel 1, evidencia A) con los mismos objetivos de control en prevención secundaria.

El manejo intensivo de los lípidos en sujetos

con diabetes e IRC en diálisis no ha demostrado beneficios en la reducción de puntos finales duros (nivel 1, evidencia A). Las estatinas aún son los agentes de elección, no obstante sus dosis deben ajustarse en referencia a interacciones farmacológicas. Los otros fármacos de uso clínico no demostraron mayores beneficios en esta población especial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock L. Dyslipemia in chronic kidney disease. En: Endotex (Internet). Editores: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. June 10, 2015.
2. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United states. *Am J Kidney Dis* 2012; 59-A7 (e1-420).
3. Keane WF, Tomassini Je, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J of Atheros Thromb* 2013; 20: 123-133.
4. Saydah S, Bullard MK, Chen Y, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010: Obesity (Silver Spring) 2014; 22(8): 1888-1895.
5. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. N°: CD005019. doi: 10.1002/14651858.CD005019.pub4.
6. Edigo J, Más S, Rojas-Rivera J, et al. Abordaje terapéutico a la dislipemia del paciente con enfermedad renal crónica, incluido trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2013; 4(4): 18-27.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith 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(9784):2181-92.
8. KDIGO Clinical practice guidelines for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; (3): 259-305.
9. Bangalore S, Fayad G, et al. Treating to new targets steering, and investigators. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo controlled trials. *Am J Cardiol* 2014; 113 (12):2018-20.
10. Mihaylova B, Schlackow I, Herrington W, et al. Cost-effectiveness of simvastatin plus ezetimibe for cardiovascular prevention in CKD: results of the Study of Heart and Renal Protection (SHARP) *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4):576-84.
11. Baigent C, Landray MJC, Reith C, et al. 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; (9784) 377:2181-92.
12. Boden W, Probstfield T, Anderson B, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24):2255-67.
13. Kang H, Kim V, et al. Effect of low-dose niacin on dyslipidemia, serum phosphorus levels and adverse effects in patients with chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2013; 32(1):21-26.
14. Jun M, Zhu M, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20):2061-2071.
15. Ting R-D, Keech AC, Drury PLM, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: The FIEL Study. *Diabetes Care* 2012; 35(2):218-225.
16. Svensson M, Schmidt K, Jorgensen A, Christensen JH. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis a randomised, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 780-786.