



# Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Original

## Eficacia y seguridad de la atorvastatina en pacientes con insuficiencia renal y dislipemia

Rafael Álvarez Lipe\* y Francisco Martín Marín

Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 17 de noviembre de 2008

Aceptado el 22 de enero de 2009

*Palabras clave:*

Atorvastatina

Dislipemia

Insuficiencia renal

### RESUMEN

**Introducción:** Es de sobra sabido que el riesgo cardiovascular aumenta a medida que la función renal disminuye.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con atorvastatina en pacientes dislipémicos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado en las consultas de nefrología sobre una muestra de 39 pacientes con dislipemia en tratamiento con atorvastatina, de 6 meses de seguimiento.

**Resultados:** Observamos una disminución con significación estadística de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, y no en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. No observamos diferencias significativas en la presión arterial, los parámetros hepáticos ni las enzimas musculares.

**Conclusión:** La atorvastatina es altamente eficaz para reducir los parámetros lipídicos.

© 2008 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Safety and efficacy of atorvastatin in patients with kidney failure and dyslipidemia

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular risk is known to increase as kidney function decreases.

**Objectives:** To evaluate the effectiveness and safety of atorvastatin treatment in dyslipidemic patients.

**Material and methods:** A retrospective study was performed in the nephrology outpatient department in a sample of 39 patients with dyslipidemia treated with atorvastatin. The follow-up was 6 months.

**Results:** Total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels showed a statistically significant decrease but not high-density lipoprotein cholesterol. No significant differences in blood pressure, hepatic parameters or muscular enzymes were observed.

**Conclusions:** Atorvastatin is highly effective in lowering lipid parameters.

© 2008 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Keywords:*

Atorvastatin

Dyslipidemia

Kidney failure

### Introducción

Las enfermedades cardiovasculares tienen un gran interés sanitario porque son la primera causa de morbilidad en los países occidentales. Las principales enfermedades que producen son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Tanto las con-

secuencias clínicas que provocan, como las socioeconómicas, tienen una gran importancia.

Debemos valorar globalmente el riesgo cardiovascular del paciente, considerando los siguientes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) mayores: edad y sexo; historia familiar; en parientes de primer grado, de enfermedad cardiovascular prematura: < 55 años en el varón, < 65 años en la mujer; consumo de tabaco; hipertensión arterial; elevación de colesterol total (o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL]); descenso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y diabetes mellitus.

Las previsiones sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular y los costes asociados a su diagnóstico y tratamiento son inquietantes.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralvarezl@senefro.org (R. Álvarez Lipe).

tantes. Si actualmente es la causa más importante de mortalidad en Europa, con alrededor de 2 millones de muertes al año, y un coste para la administración pública de 170.000 millones de euros en los 25 países de la Comunidad Europea, se prevé que en un futuro inmediato el problema sea significativamente mayor y alcance dimensiones de una auténtica epidemia cardiovascular.

Por todo ello, consideramos fundamental el diagnóstico y el tratamiento de todos los pacientes que presentan un riesgo cardiovascular aumentado.

Basándose en estudios epidemiológicos, las diferentes sociedades científicas proponen la utilización de tablas de riesgo. Hoy en día no hay consenso sobre la tabla de riesgo que se debe utilizar.

La mayoría de las tablas se basan en el estudio de Framingham<sup>1,2</sup>, que calcula el riesgo de presentar un evento coronario en los siguientes 10 años; en esta tabla se valoran la edad, el sexo, la presión arterial, el tabaco, la diabetes, el colesterol total y cHDL, y la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) en electrocardiograma.

Otra tabla de riesgo es la del estudio REGICOR<sup>3</sup>; hay que resaltar que en ella no se tiene en cuenta la HVI para valorar el riesgo.

Otra tabla es la del proyecto SCORE<sup>4</sup>, en la que se valoran edad y sexo, y algunos factores de riesgo (presión arterial sistólica, tabaco y colesterol), pero no se tienen en cuenta la enfermedad subclínica y la diabetes.

Las sociedades de Hipertensión Arterial y Cardiología han propuesto otra tabla en la que se tienen en cuenta: presión arterial y factores de riesgo serían (edad: mayores de 55 años en varones y 65 años en mujeres), tabaco, colesterol, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, obesidad abdominal, proteína C reactiva [PCR], lesión de órgano diana (HVI, microalbuminuria, aumento de creatinina), diabetes, enfermedad clínica asociada (enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, arteriopatía periférica o retinopatía).

La hiperhomocisteinemia puede desencadenar daño renal. En el estudio Horn se ha asociado la hiperhomocisteinemia con la microalbuminuria, independientemente de otros factores de riesgo<sup>7</sup>.

Por último, vamos a comentar otro parámetro analítico: la PCR.

Se ha establecido la relación entre inflamación (medida por los valores de PCR) y función renal en las fases iniciales de la enfermedad renal crónica (ERC). Esta asociación se ha demostrado en el estudio PREVENT<sup>8</sup>.

Se está comenzando a emplear la PCR ultrasensible como marcador de riesgo cardiovascular (RCV). Aunque no hay un consenso universal, siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association se puede determinar en pacientes con RCV moderado y si supera los 3 mg/dl intensificar el tratamiento. Es importante no olvidar que el empleo de la PCR como marcador de RCV sólo puede hacerse cuando el paciente esté libre de otros procesos que la eleven (infección o inflamación activa, traumatismos, etc.).

El primer paso en cualquier plan terapéutico de un paciente con hiperlipidemia es la modificación del estilo de vida, que incluye un cambio de los hábitos dietéticos y la práctica de ejercicio físico, tratando el alcanzar el peso ideal, así como el abandono de hábitos tóxicos, como el consumo de tabaco y alcohol. Esto debe intentarse, de manera aislada, entre 3 y 6 meses; como excepción, en los pacientes en prevención secundaria debe iniciarse tratamiento simultáneamente con fármacos y dieta si ya se conocía la hipercolesterolemia o si el cLDL supera inicialmente los 130 mg/dl (3,4 mmol/l) y nunca esperar más de 3 meses.

Los objetivos del tratamiento son diferentes según el riesgo cardiovascular, así como el valor del cLDL a partir del cual debemos usar fármacos (tabla 1).

En resumen, consideramos muy importante estratificar el riesgo de los pacientes, que el control de la dislipemia y la regresión del daño vascular son imprescindibles para disminuir el riesgo de eventos y que la utilización adecuada de fármacos disponibles será fundamental para la prevención de la morbimortalidad cardiovascular.

**Tabla 1**

Tabla de riesgo cardiovascular

Riesgo cardiovascular	Objetivo terapéutico	Dieta	Fármacos
<b>Prevención primaria</b>			
Riesgo alto (≥ 5% en 10 años)	< 130 mg/dl < 3,36 mmol/l	Si ≥ 130 mg/dl Si ≥ 3,36 mmol/l	Si ≥ 160 mg/dl Si ≥ 4,13 mmol/l
Riesgo moderado (3-5% en 10 años)	< 160 mg/dl < 4,13 mmol/l	Si ≥ 160 mg/dl Si ≥ 4,13 mmol/l	Si ≥ 190 mg/dl Si ≥ 4,9 mmol/l
<b>Prevención secundaria y diabéticos</b>			
Si cLDL < 100 mg/dl (2,58 mmol/l)		Sí	No
Si cLDL 100-130 mg/dl (2,6-3,36 mmol/l)	< 100 mg/dl (2,58 mmol/l) <sup>7</sup>	Sí	Sí <sup>6</sup>
Si cLDL > 130 mg/dl (2,6-3,36 mmol/l)		Sí	Sí <sup>6</sup>

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

## Material y métodos

### Objetivo primario

Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con atorvastatina en pacientes dislipémicos.

### Diseño del estudio

Es un estudio observacional retrospectivo, en el que se recogieron datos de pacientes que han iniciado tratamiento con estatinas, en un período de 6 meses en las consultas de nefrología de un hospital con un área sanitaria de aproximadamente 200.000 pacientes.

### Número de pacientes

Se recogió para el estudio a todos los pacientes que han acudido a la consulta de nefrología, que eran dislipémicos y en los que estaba indicado el tratamiento con atorvastatina. Hemos considerado pacientes dislipémicos susceptibles de iniciar tratamiento con atorvastatina a aquellos que presenten cifras de colesterol total > 200 mg/dl o cLDL > 130 mg/dl.

### Justificación

Son pacientes que ya tienen un órgano diana afectado y ya que somos nefrólogos tenemos un interés especial en este campo. Es sabido que el riesgo cardiovascular aumenta a medida que la función renal disminuye. Se puede estimar que el riesgo asociado con insuficiencia renal moderada es aproximadamente un 40% más alto que el normal<sup>7</sup>. El riesgo aumenta de manera lineal a medida que se deteriora la función renal hasta que el filtrado glomerular (FG) es inferior a 15 ml/min. A partir de ese punto, la relación pasa a ser exponencial, ya que en pacientes con ERC terminal la causa de muerte cardiovascular es entre 5 y 500 veces superior a la normal<sup>8</sup>.

### Variables analizadas

Inicialmente se estudiaron variables demográficas (edad y sexo), factores de riesgo (diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, tabaquismo), enfermedades cardiovasculares asociadas (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular) y lesión de órgano diana. La medición de la presión arterial se realizó en la consulta.

Los parámetros analíticos fueron: colesterol total, triglicéridos, cLDL, cHDL, glucemia basal, creatinina, potasio, albuminuria y PCR ultrasensible (tabla 2). Las tablas de riesgo cardiovascular, la medi-

**Tabla 2**  
Valores analíticos de referencia

	Varones	Mujeres
Glucosa	60-100 mg/dl	60-100 mg/dl
CH	25-190 U/l	25-167 U/l
LDH	80-480 U/l	80-480 U/l
AST	1-31 U/l	1-37 U/l
ALT	1-31 U/l	1-41 U/l
GGT	10-32 U/l	10-47 U/l
Potasio	3,5-5,1 meq/l	3,5-5,5 meq/l
Creatinina	0,5-1-1 mg/dl	0,5-1,3 mg/dl
Colesterol total	110-200 mg/dl	110-200 mg/dl
Triglicéridos	45-200 mg/dl	45-200 mg/dl
cHDL	40-80 mg/dl	40-80 mg/dl
cLDL	60-155 mg/dl	60-155 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

ción de la presión arterial y los parámetros analíticos se recogieron al inicio del tratamiento y tras 6 meses de tomar atorvastatina. Las dosis que se habían empleado variaron entre 10 a 80 mg.

*Duración del estudio*

La duración del estudio fue de 6 meses; se realizaron una primera visita considerada como basal antes de que hubieran iniciado la toma de atorvastatina y una segunda visita final a los 6 meses de iniciado el tratamiento. El período de inclusión fue de 6 meses.

*Análisis estadístico*

Las variables se expresan como media ± desviación estándar. Se utilizaron las pruebas de la t de Student y de la  $\chi^2$  para la comparación entre grupos de variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Para la determinación de la significación estadística de los cambios experimentados en las variables antes y después del tratamiento se ha utilizado la prueba de la t de Student y se consideró un valor estadísticamente significativo de  $p < 0,05$ .

Los valores analíticos en nuestro laboratorio de bioquímica se presentan en la tabla 2.

**Resultados**

El número de pacientes estudiados fue 39. Estos fueron los pacientes que en el período de 6 meses anteriores al inicio del estudio habían recibido dosis de atorvastatina en la consulta de nefrología, por tratarse de pacientes dislipémicos. Las dosis de atorvastatina empleadas las resumimos en la tabla 3.

*Factores de riesgo*

La edad media de los pacientes fue de 62,4 años (19 varones y 20 mujeres). Los FRCV fueron: 35 de los 39 (89%) sujetos eran hipertensos, 18 (46%) diabéticos, presentaban obesidad un 43%, eran fumadores 11 (28%) pacientes, y 6 de ellos tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (tabla 4).

Sin ningún otro factor de riesgo que la propia dislipemia encontramos a 12 pacientes, con sólo 2 factores de riesgo 7 pacientes, con 3 factores de riesgo 14 pacientes y con más de 3 factores de riesgo 6 pacientes.

Respecto a la variación de la presión arterial, al inicio del estudio 23 pacientes eran considerados como hipertensos. Consideramos al paciente hipertenso cuando presentó cifras > 140 mmHg de presión arterial sistólica y 90 mmHg de presión arterial diastólica. Las medias que se determinaron fueron de 138/79 al inicio de estudio y de 139/79 al final. No existió pues apenas variación de la presión arterial en estos 6 meses (tabla 5).

**Tabla 3**  
Dosis de atorvastatina

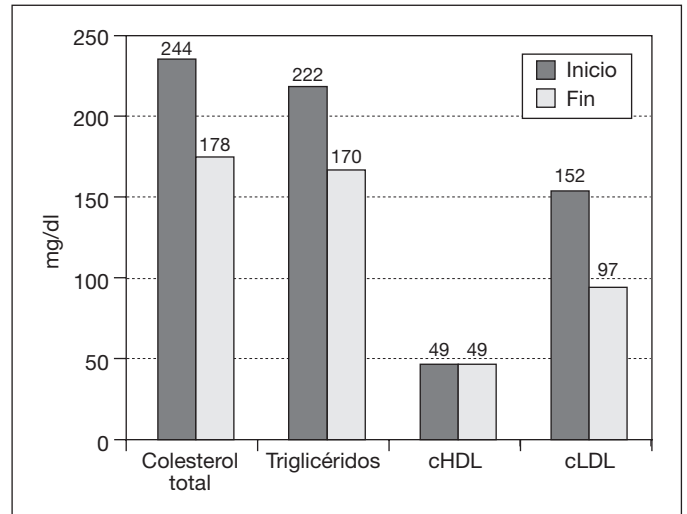
Dosis	Paciente	Porcentaje
10 mg	10	25,6
20 mg	14	35,8
40 mg	14	35,8
80 mg	1	2,56

**Tabla 4**  
Factores de riesgo

	Diabéticos	Hipertensión arterial	Obesos	Tabaco
Sí	18	35	17	11
No	21	4	22	28
Porcentaje	46,1	89,7	43,5	28

**Tabla 5**  
Presión arterial

Presión arterial	Inicio	Final
Sistólica	138 mmHg	139 mmHg
Diastólica	79 mmHg	79 mmHg



**Figura 1.** Perfil lipídico. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Dislipemia (fig. 1)*

En la visita que consideramos como basal, todos los pacientes eran considerados dislipémicos, con arreglo a los parámetros que habíamos marcado en el protocolo del estudio. Los 39 pacientes presentaban unas cifras de colesterol total > 200 mg/dl, 21 pacientes tenían los triglicéridos por encima de 200 mg/dl, 14 tenían un cHDL bajo y 18 sujetos un cLDL aumentado. Después de 6 meses de tratamiento con atorvastatina, sólo 9 pacientes presentaban cifras de colesterol total por encima de 200 mg/dl, 11 pacientes tenían triglicéridos elevados y el cHDL estaba elevado en 14 pacientes, el mismo número que antes del tratamiento. El cLDL sólo se mantenía elevado en 1 paciente. En cuanto a las medias, el colesterol total bajó de 244 mg/dl a 178 mg/dl; los triglicéridos de 222 a 170 mg/dl; el cLDL de 152 a 97 mg/dl y únicamente permaneció en los mismos valores el cHDL, 49 mg/dl al inicio y la misma cifra al final del estudio.

Otros parámetros bioquímicos (creatinina, potasio y glucosa) no se modificaron.

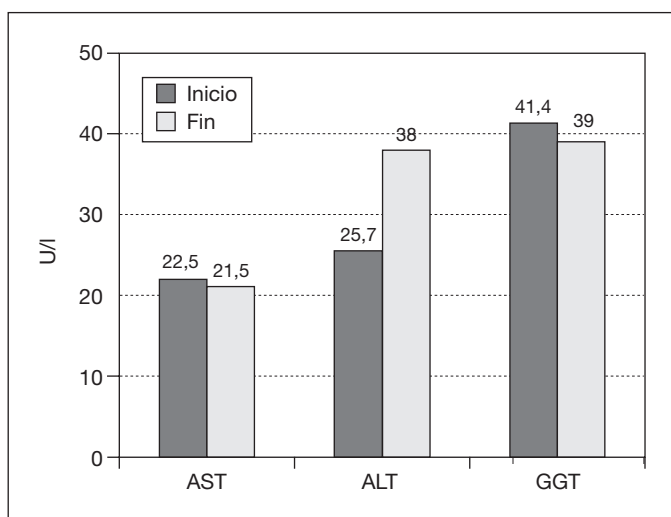


Figura 2. Enzimas hepáticas.

### Enzimas hepáticas

La conocida posible toxicidad hepática de las estatinas se controló por medio de las enzimas hepáticas, LDH y CK. Las enzimas hepáticas se han podido valorar en todos los pacientes. En cuanto a la LDH, sólo disponemos de cifras en 5 pacientes en la visita considerada como basal, todos ellos con cifras normales. Lo mismo ocurrió con las CK; sólo en 5 pacientes pudimos obtener una medición y sólo 1 de ellos tenía los valores elevados. En la visita final después de 6 meses de tratamiento, observamos que el número de pacientes a los que se había solicitado determinación de LDH era de 25, con 4 pacientes con cifras elevadas. En cuanto a la CK, también se recogió en 25 pacientes; de éstos, 3 presentaron cifras elevadas. La única conclusión que podemos sacar es que una vez iniciado un tratamiento con estatinas los nefrólogos aumentaron muy significativamente el número de peticiones de analíticas de enzimas CK y LDH, como medio de determinar la seguridad del fármaco.

Respecto de las enzimas hepáticas (fig. 2), antes de iniciar el tratamiento con estatinas 3 pacientes presentaban AST elevada, 6 pacientes ALT y 11 sujetos GGT. A los 6 meses de iniciar la toma de estatinas, 2 pacientes tenían AST elevada, 7 pacientes ALT y 11 sujetos GGT. La AST al inicio era de 22,5 U/l, la ALT de 25,7 U/l y la GGT de 41,4 U/l. Al final del tratamiento las cifras eran: AST 21,5 U/l; ALT 38 U/l y GGT 39 U/l.

### Discusión

La hipercolesterolemia requiere dedicarle a ella muchos recursos sanitarios.

Creemos que nuestro trabajo, pese a ser un estudio retrospectivo, aporta datos de interés respecto a estos pacientes con el RCV aumentado, a medida que la función renal disminuye.

Debemos destacar algunos aspectos relacionados con el estudio. En principio, pensamos realizar un estudio prospectivo, pero su realización implicaba muchos inconvenientes, el principal de ellos conseguir la aprobación de diferentes comisiones, lo que hubiera retrasado mucho su inicio, y en segundo término, la dificultad en utilizar éticamente un grupo control comparable.

Respecto a los resultados debemos destacar que la atorvastatina se ha demostrado eficaz en la inmensa mayoría de los pacientes y ha obtenido una marcada reducción tanto de los valores de colesterol total como de cLDL y triglicéridos. Únicamente el cHDL no mejoró.

Durante estos 6 meses no se presentó ningún episodio cardiovascular en los pacientes estudiados.

Debemos destacar la ausencia de efectos secundarios, pues ninguno de los pacientes revisados tuvo que dejar de tomar el fármaco.

Aunque se trata de un período de seguimiento corto, los parámetros analíticos de control de función renal, función hepática y las enzimas musculares no han mostrado ninguna desviación significativa después de los 6 meses de seguimiento. Como ya se comentó, una vez iniciado el tratamiento con estatinas, los nefrólogos aumentaron muy significativamente el número de peticiones analíticas de enzimas CK y LDH, para determinar la seguridad del fármaco ya que, a pesar de ser un fármaco con buen perfil de seguridad demostrado, no debemos bajar la guardia ni olvidar que, en ocasiones, se puede afectar el perfil enzimático, lo que nos alerta de un posible daño orgánico.

### Declaración de conflicto de intereses

Este estudio se ha realizado con la ayuda de una beca de investigación de Pfizer.

### Bibliografía

- Anderson KM, Wilson PWF, Odel PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Sirverhartz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Codón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Baker G, et al. Estimation of ten years risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jacobs C, Bouter LM, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria. The Hoorn Study. *Kidney Int*. 1998;54:203-9.
- Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int*. 2003;63:654-61.
- Go As, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Han CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med*. 2004;23:1296-305. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;18:4.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:S16-S23.