

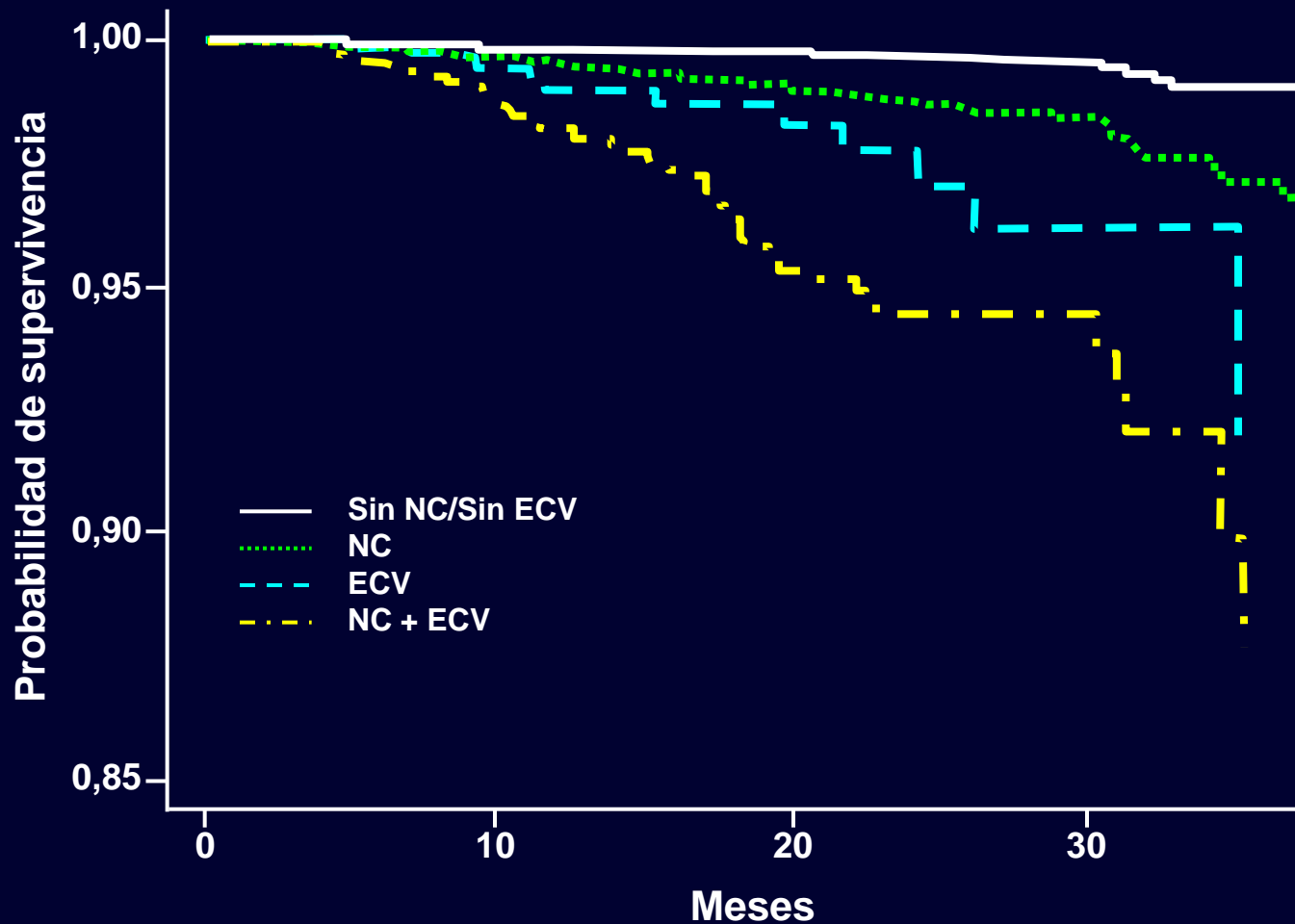
# Reducción de c-LDL, enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular

Dr Jose Luis Górriz

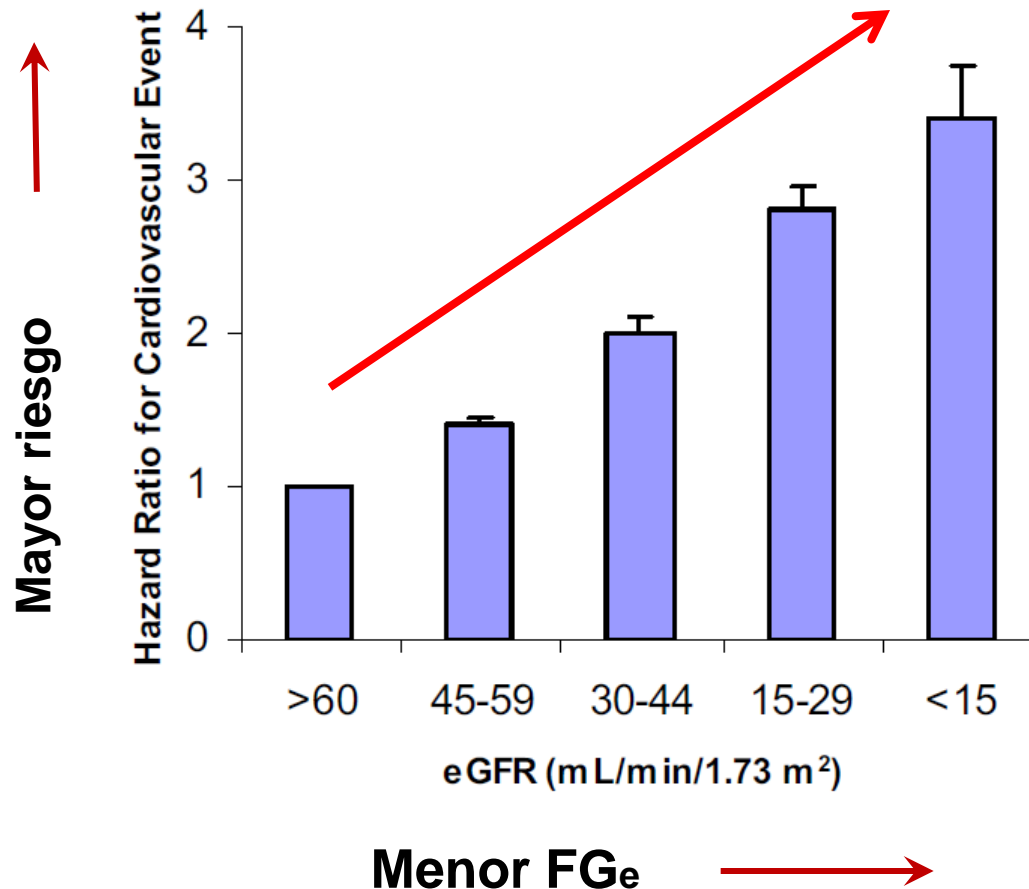
Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

# Programa KEEEP: Mortalidad global estratificada según presencia de Nefropatía Crónica y/o ECV

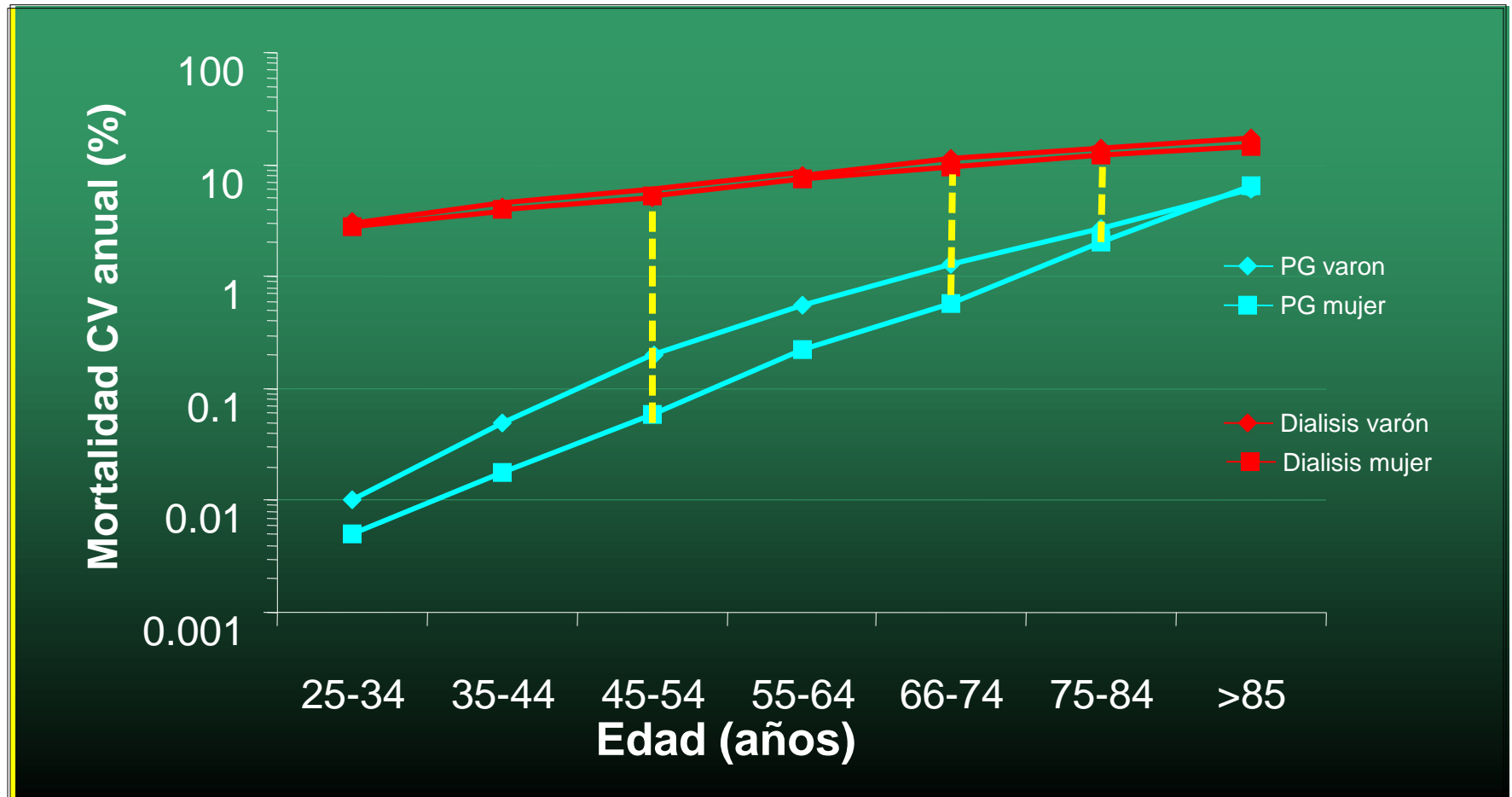


# El riesgo de acontecimientos cardiovasculares, mortalidad y hospitalización es mayor a medida que disminuye la función renal



N: 1.120.295 hab.

# Mortalidad CV en Diálisis vs Población General



PG: Población general

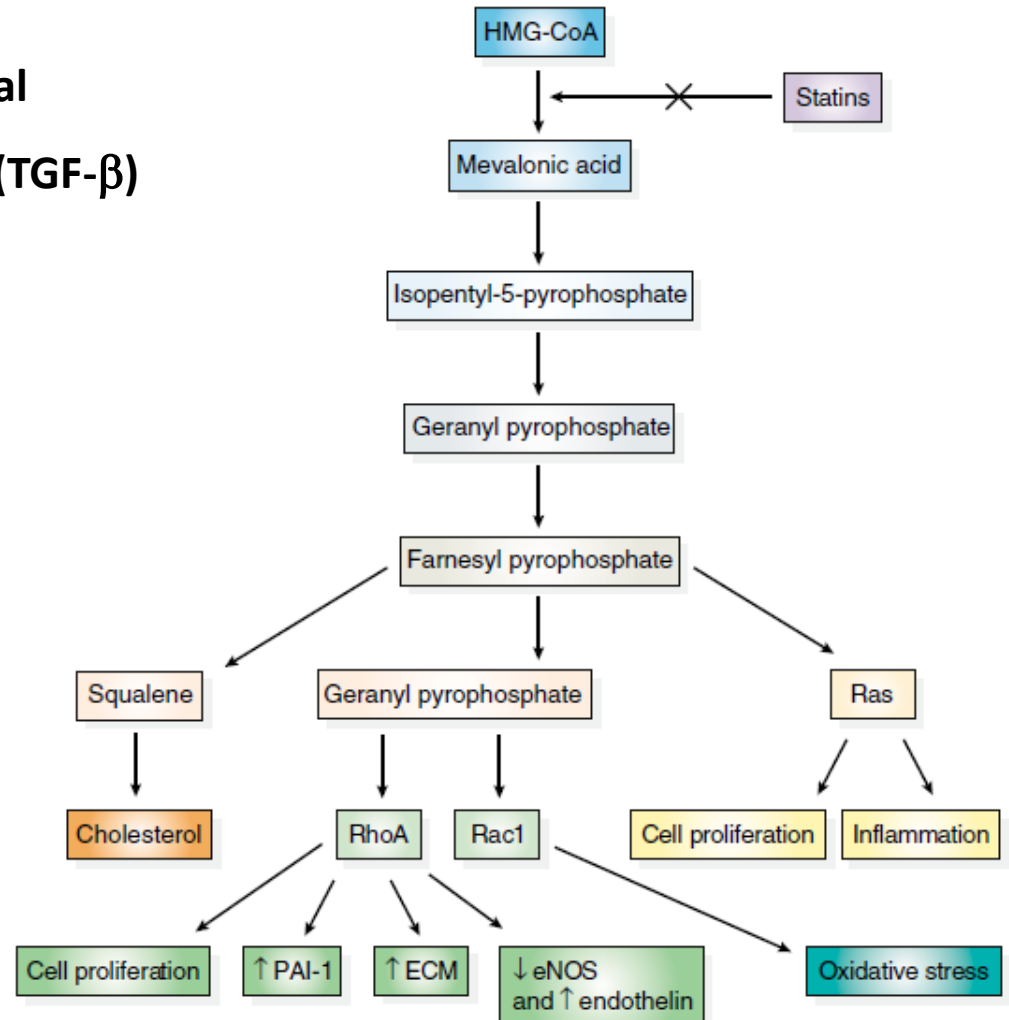
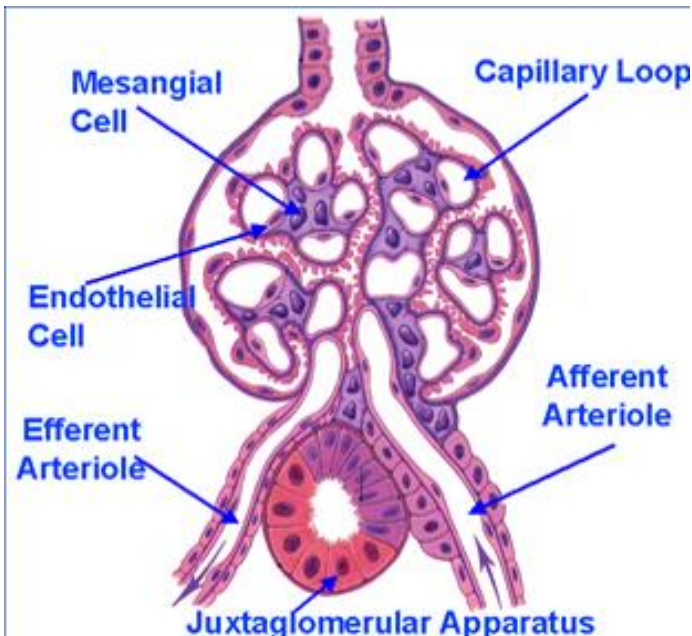
Foley RN, et al. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-S119.

# Reducción LDL en la ERC

- La reducción del LDL-c reduce el riesgo de eventos CV isquémicos en la población general. Reducciones intensivas se asocian a mayor reducciones en el riesgo de eventos CV isquémicos (CTT, Lancet 2010; 376: 1670-1681).
- La reducción de LDL-c ¿es protector en la ERC?

# Beneficio de estatinas a nivel renal: Mecanismos (efectos pleiotrópicos)

- Inhibición de la proliferación mesangial
- Inhibición de factores de crecimiento (TGF- $\beta$ )
- ↓ Inflamación y estrés oxidativo
- Mejora del daño en podocitos
- Mejora de disfunción endotelial



# RCT en Nefrología en relación a otras especialidades

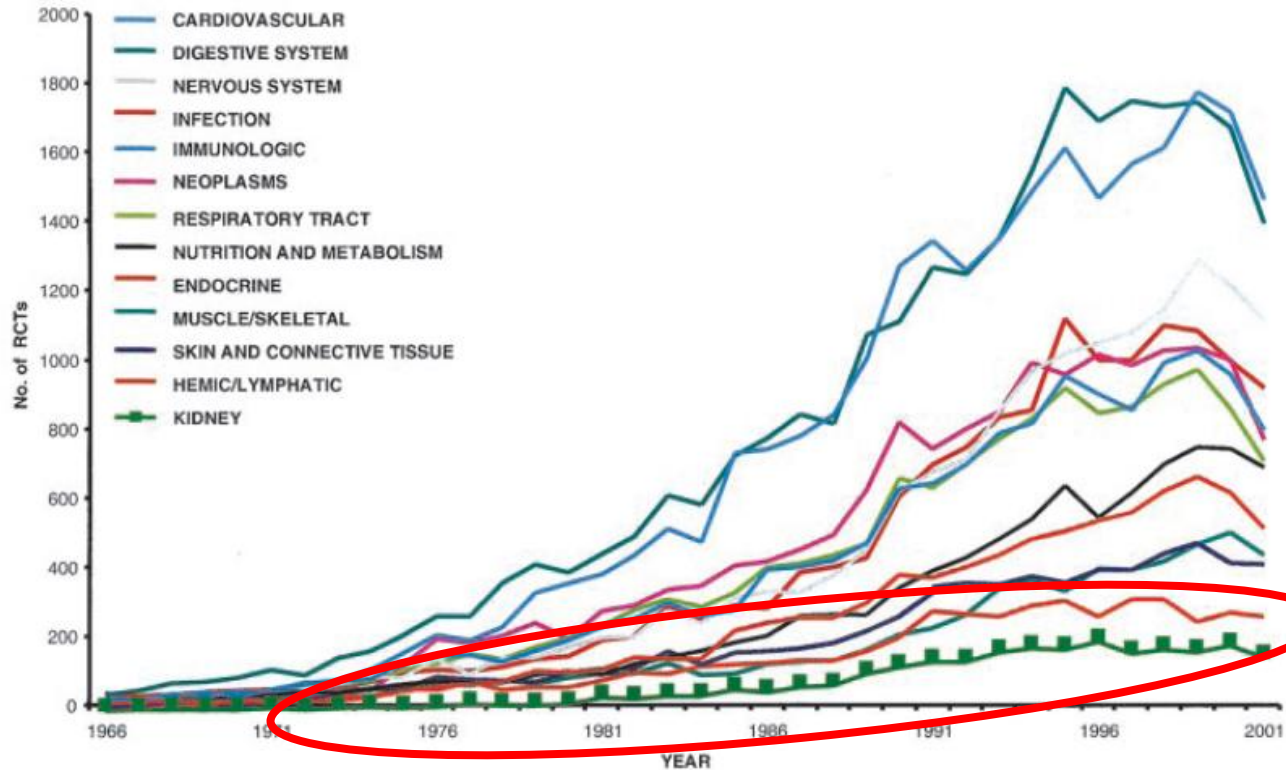


Figure 1. Number of randomized controlled trials (RCT) published in nephrology and 12 other specialties of internal medicine from 1966 to 2002.

# **Estudios con hipolipemiantes en pacientes renales crónicos**

- 1. Estudios de morbimortalidad con hipolipemiantes realizados específicamente en población renal crónica.**
- 2. Sub análisis de grandes estudios de morbimortalidad con tratamientos hipolipemiantes en población con nefropatía crónica**
- 3. Estudios con hipolipemiantes en pacientes renales crónicos para variar evolución de la propia enfermedad renal**



# 1. Estudios de morbilidad y mortalidad realizados específicamente en población renal crónica

Estudio	Población	Diseño	Criterio de valoración principal	Duración n (Meses)	Tratamiento	RRR IC del 95%	RRA
<b>4D<sup>1</sup></b>	n= 1255, Diabéticos en hemodiálisis	EAC	Muerte de origen cardíaco, ictus mortal, IMNM o ictus	48	Atorvastatina 20 mg/día	8% 0,77-1,10 (P=0,37)	NP
<b>AURORA<sup>2</sup></b>	n= 2776, nefropatía terminal en hemodiálisis de mantenimiento	EAC	Tiempo transcurrido hasta un episodio cardiovascular importante	45,6	Rosuvastatina 10 mg/día	4% 0,84-1,11 (P=0,59)	NP

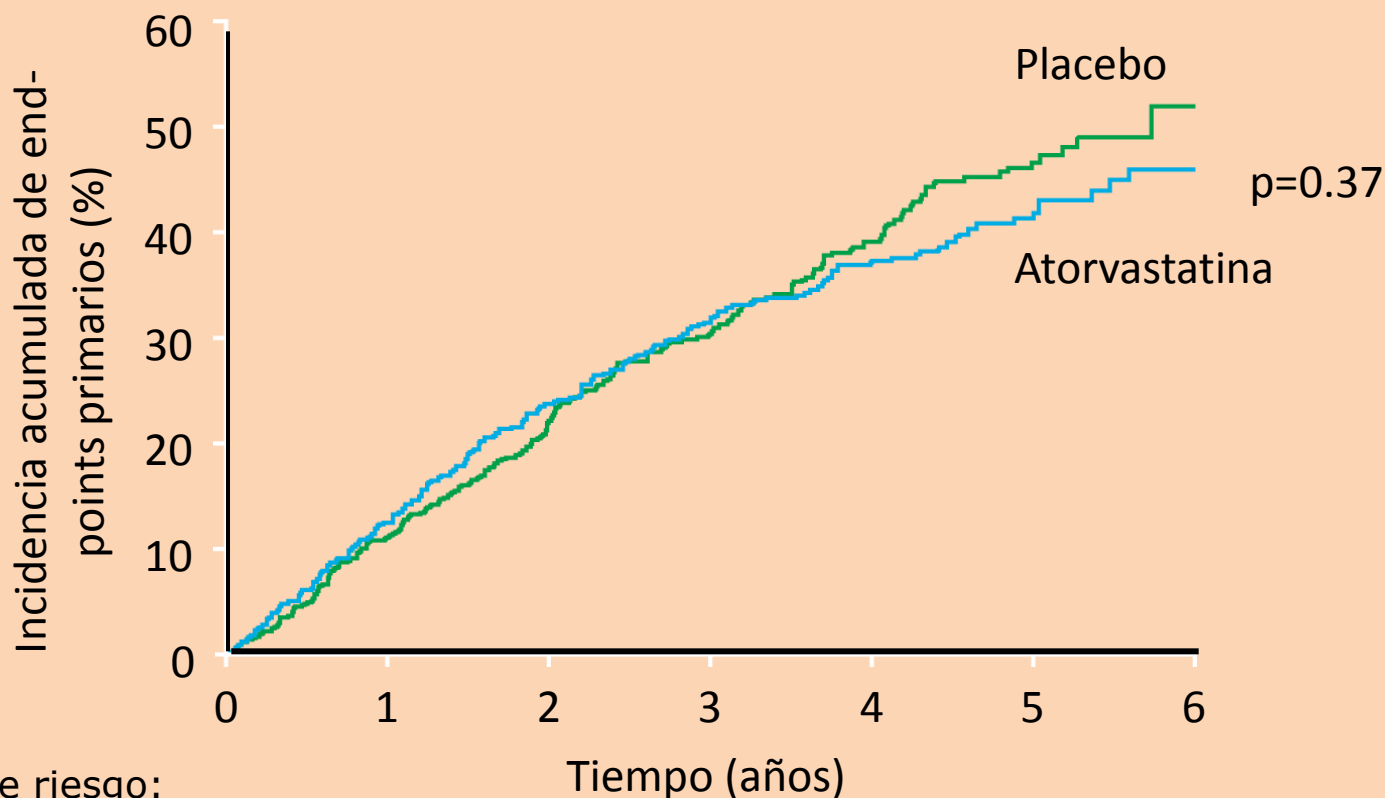
**No diferencias significativas en resultados**

## Estudios con estatinas

RRA = reducción del riesgo absoluto; EC = enfermedad coronaria; Cr = creatinina sérica; CrCl = aclaramiento de creatinina; CV = cardiovascular; FG = filtración glomerular; AGPI n-3 = ácidos grasos poliinsaturados omega-3; NP = no procede; IMNM = infarto de miocardio no mortal; EAC = estudio aleatorizado y controlado; RRR = reducción del riesgo relativo.

1. Harper CR et al. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2375–2384.

# Estudio 4D en pacientes diabéticos en hemodiálisis: sin beneficios de la terapia con estatinas



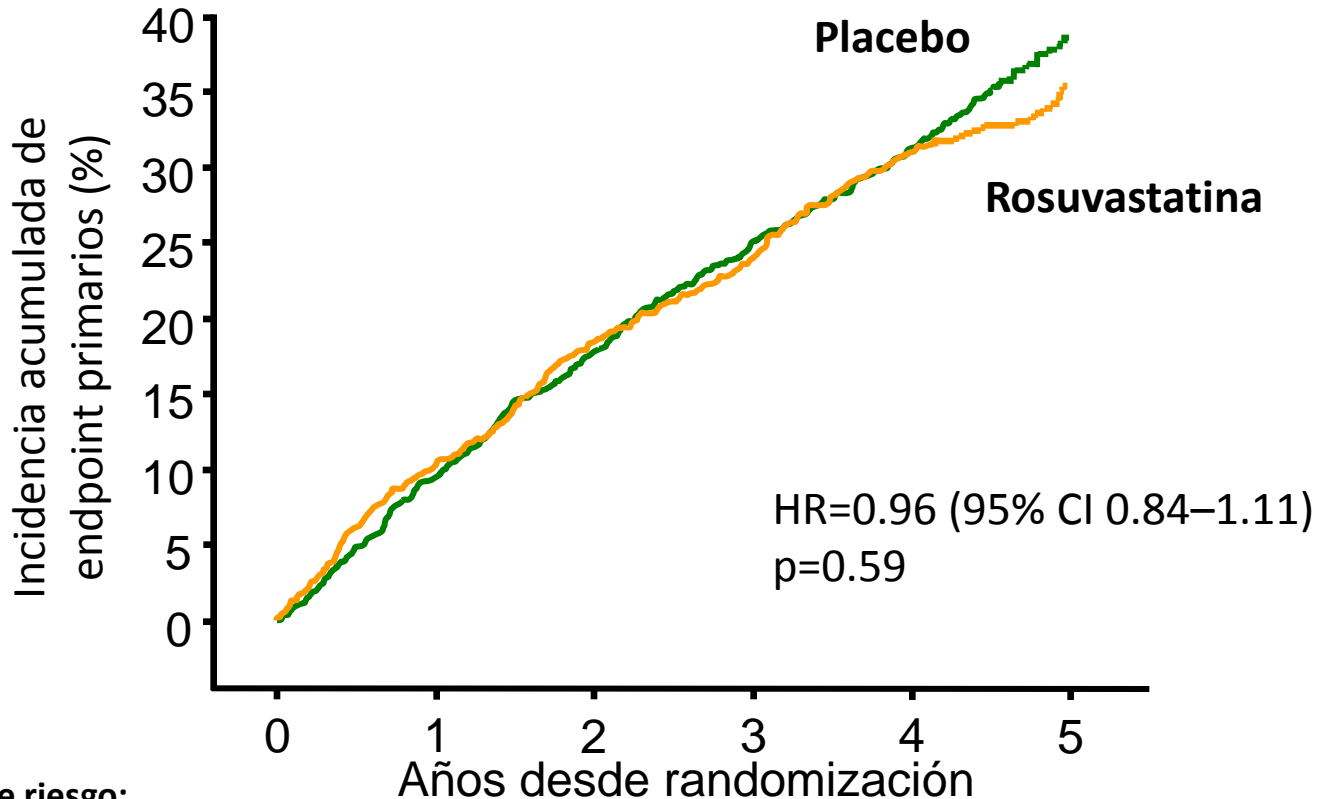
No. de riesgo:

	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	636	532	383	252	136	51	19
Atorvastatina	619	515	378	252	136	58	29

4D=Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie

# Estudio AURORA (Rosuvastatina) - Endpoint primario

Kaplan-Meier: tiempo estimado hasta evento CV mayor



No. de riesgo:

Rosuvastatina	1390	1152	962	826	551	148
Placebo	1384	1163	952	809	534	153

# Por qué no han funcionado las estatinas en los pacientes en diálisis? (Aurora y 4D)

---

- ¿Falta de potencia estadística en la muestra ?
- ¿Inclusión de muerte súbita e ICC en end-point?
- ¿La enfermedad coronaria de los pacientes en diálisis es diferente de aquellos no en diálisis?
- ¿Factores de confusión?
- ¿Pacientes con enfermedad ateromatosa establecida y con poca reversibilidad de la placa?
- ¿Se requiere iniciar el tto en estadios mas precoces?

## 2. Sub análisis de grandes estudios de morbimortalidad con tratamientos hipolipemiantes en población con nefropatía crónica

Estudio	Población	Diseño	Criterio de valoración principal	Duración (Meses)	Tratamiento	RRR IC del 95%	RRA
<b>HPS<sup>1</sup></b>	n= 1329, Cr 1,3-2,3, EC, diabetes u otra arteriopatía oclusiva	Subgrupo EAC, Diseño factorial 2 2	Mortalidad global, episodio vascular grave	60	Simvastatina 40 mg/día	28% (P<0,05)	11%
<b>CARE<sup>1</sup></b>	n= 1711, EC, FG ≤75 ml/min	Subgrupo EAC	Muerte por EC o IMNM sintomático	58,9	Pravastatina 40 mg/día	28% 0,55-0,95 (P=0,02)	4%
<b>VA-HIT<sup>1</sup></b>	n= 1046, varones con EC, CrCl <75 ml/mm	Subgrupo EAC	Muerte de causa coronaria, IMNM	60	Gemfibrozilo 1.200 mg/día	27% 0,56-0,96 (P=0,02)	6,3%
<b>TNT<sup>2</sup></b>	n= 3107, EC clínicamente evidente con NC leve a moderada	Subgrupo EAC	Aparición de un episodio cardiovascular grave	60	Atorvastatina 80 mg/día (Control: Atorva 10 mg/día)	32% 0,55-0,84 (P=0,0003)	4,1%
<b>JUPITER<sup>4</sup></b>	n= 3267, NC moderada, FGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Subgrupo EAC	IM, ictus, estancia hospitalaria por angina inestable, revascularización arterial o muerte de origen cardiovascular	22,8	Rosuvastatina 20 mg/día	45% 0,38-0,82 (P=0,002)	NP

Estudios con estatinas  
Estudios sin estatinas

RRA = reducción del riesgo absoluto; EC = enfermedad coronaria; Cr = creatinina sérica; CrCl = aclaramiento de creatinina; CV = cardiovascular; FG = filtración glomerular; AGPI n-3 = ácidos grasos poliinsaturados omega-3; NP = no procede; IMNM = infarto de miocardio no mortal; EAC = estudio aleatorizado y controlado; RRR = reducción del riesgo relativo.

# Estudio TNT: Los pacientes con DM2, enfermedad coronaria estable y ERC presentaron una marcada reducción en eventos CV con tto intensivo hipolipemiante, no ocurriendo en DM2 con función renal normal.

10.003 DM2  
Atorva 80 vs 10 mg

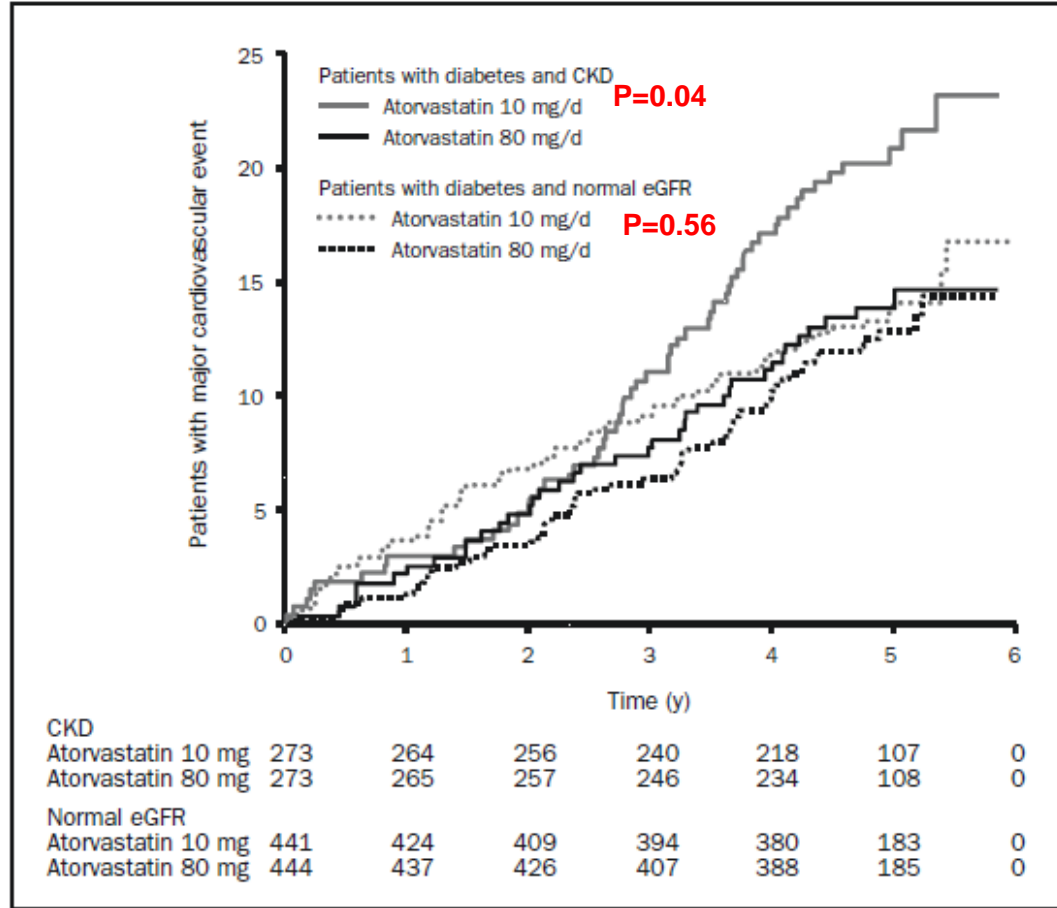


FIGURE 4. Time to first major cardiovascular event in patients with diabetes by treatment and baseline chronic kidney disease (CKD) status. Patients with diabetes and CKD: hazard ratio, 0.65; 95% confidence interval, 0.43-0.98; P=.04; patients with diabetes and normal estimated glomerular filtration rate (eGFR): hazard ratio, 0.90; 95% confidence interval, 0.63-1.29; P=.56.

### 3. Estudios con hipolipemiantes en pacientes renales crónicos para variar evolución de la propia enfermedad renal

Estudio	Población	Diseño	Criterio de valoración principal	Duración (Meses)	Tratamiento	RRR IC del 95%	RRA
<b>PLANET I<sup>1</sup></b>	n= 345, <u><b>pacientes diabéticos</b></u> con proteinuria moderada e hipercolesterolemia	EAC	Excreción urinaria de proteínas mediante la variación del cociente proteínas/creatinina en orina	12	Rosuvastatina 10 mg/día Rosuvastatina 40 mg/día Atorvastatina 80 mg/día	NP	NP
<b>PLANET II<sup>1</sup></b>	n= 345, <u><b>pacientes no diabéticos</b></u> con proteinuria moderada e hipercolesterolemia	EAC	Excreción urinaria de proteínas mediante la variación del cociente proteínas/creatinina en orina	12	Rosuvastatina 10 mg/día Rosuvastatina 40 mg/día Atorvastatina 80 mg/día	NP	NP

#### Estudios con estatinas

RRA = reducción del riesgo absoluto; EC = enfermedad coronaria; Cr = creatinina sérica; CrCl = aclaramiento de creatinina; CV = cardiovascular; FG = filtración glomerular; AGPI n-3 = ácidos grasos poliinsaturados omega-3; NP = no procede; IMNM = infarto de miocardio no mortal; EAC = estudio aleatorizado y controlado; RRR = reducción del riesgo relativo.

1. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

# PLANET I y PLANET II: Atorvastatina demostró ser mejor que Rosuvastatina en cuanto a la protección renal y el daño renal en pacientes diabéticos o no diabéticos

## Planet I (diabéticos)

Fármaco	Proteinuria	F. Glom.
Atorva 80	↓ 15 %	↓ 1-2 ml/min/ año
Rosu 10	=	↓ 4 ml/min/ año
Rosu 40	=	↓ 8 ml/min/ año

## Planet II (no diabéticos)

Fármaco	Proteinuria	F. Glom.
Atorva 80	↓ 20 %	=
Rosu 10	=	=
Rosu 40	=	↓↓ FG



## PLANET I: Summary of renal adverse events (%)

<b>Adverse event</b>	<b>Rosuvastatin 10 mg/day (n = 116)</b>	<b>Rosuvastatin 40 mg/day (n = 123)</b>	<b>Atorvastatin 80 mg/day (n = 110)</b>	<b>p</b>
<b>Any renal adverse event</b>	<b>7.8</b>	<b>9.8</b>	<b>4.5</b>	<b>NS</b>
<b>Acute renal failure</b>	<b>0.0</b>	<b>4.1</b>	<b>0.9</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>Serum creatinine doubling</b>	<b>0.0</b>	<b>4.9</b>	<b>0.0</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Serum creatinine doubling or acute renal failure</b>	<b>0.0</b>	<b>7.3</b>	<b>0.9</b>	<b>&lt;0.01</b>

de Zeeuw D. 2010European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.

## Prevalencia ERC . Poblacion gral estudio

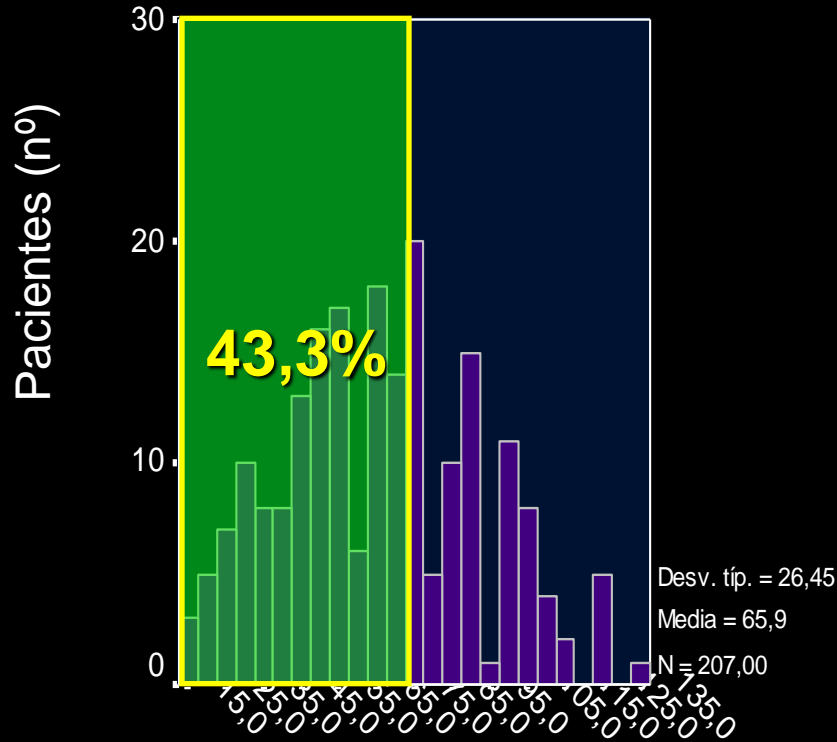
### Prevalencia de ERC

<b>FG ml/min/1,73 m2</b>	<b>N</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>% Proteinuria</b>	<b>% prevalencia</b>
>90 sin Prot	2509	-	-	-
>90 con Prot	26	0,99	37,22 %	0,99
60-89	39	1,42	50,46 %	1,42
45-59	138	5,45	7,75 %	5,45
30-44	27	1,08	1,52%	1,08
15-29	6	0,27	2,97 %	0,27
< 15	1	0,03	-	0,03
<b>Total</b>	<b>2746</b>	<b>6,83</b>		<b>9,24</b>

**Filtrado glomerular estimado < 60 ml/min = 6,83**

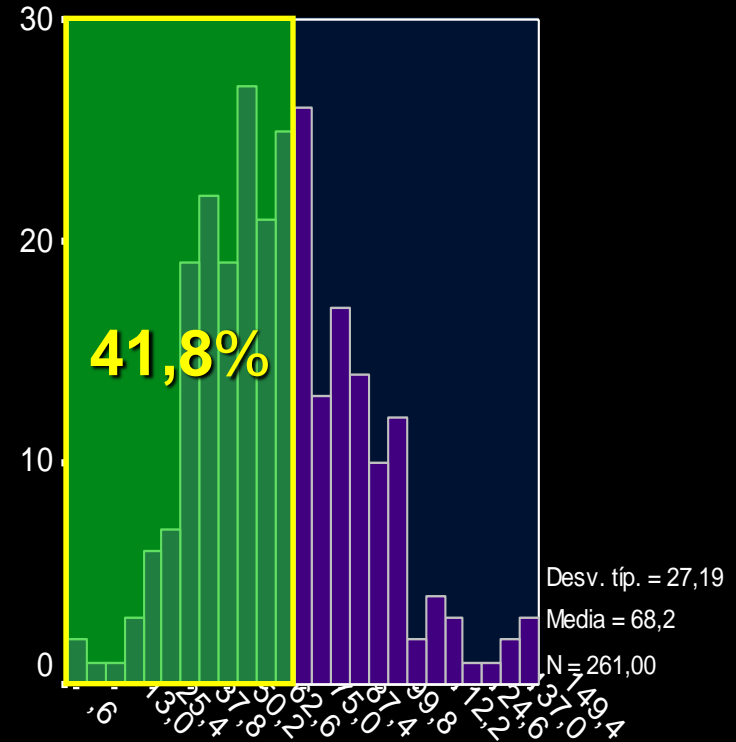
# Prevalencia de ERC en pacientes con insuficiencia cardiaca

FEVI  $\geq$  50%



TFG (ml/min/1.73m2) MDRD

FEVI < 50%



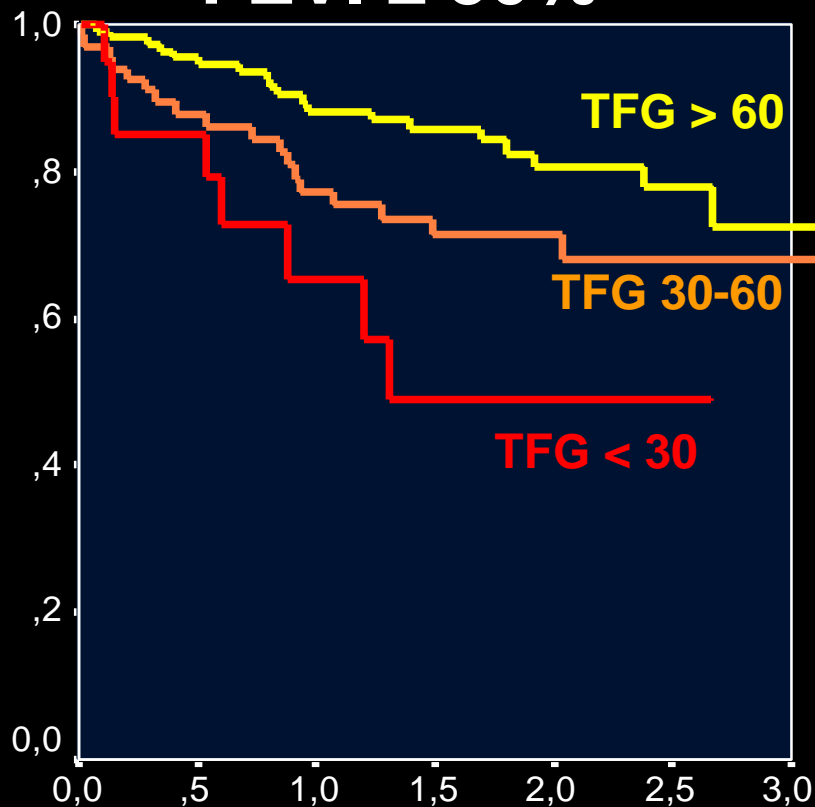
TFG (ml/min/1.73m2) MDRD

**Insuficiencia Renal: TFG < 60 ml/min/1.73m2**

# Impacto de la Insuficiencia Renal sobre el Pronóstico en la Insuficiencia Cardíaca

Grigorian L, et al . REC 2006;59:99

## FEVI $\geq$ 50%

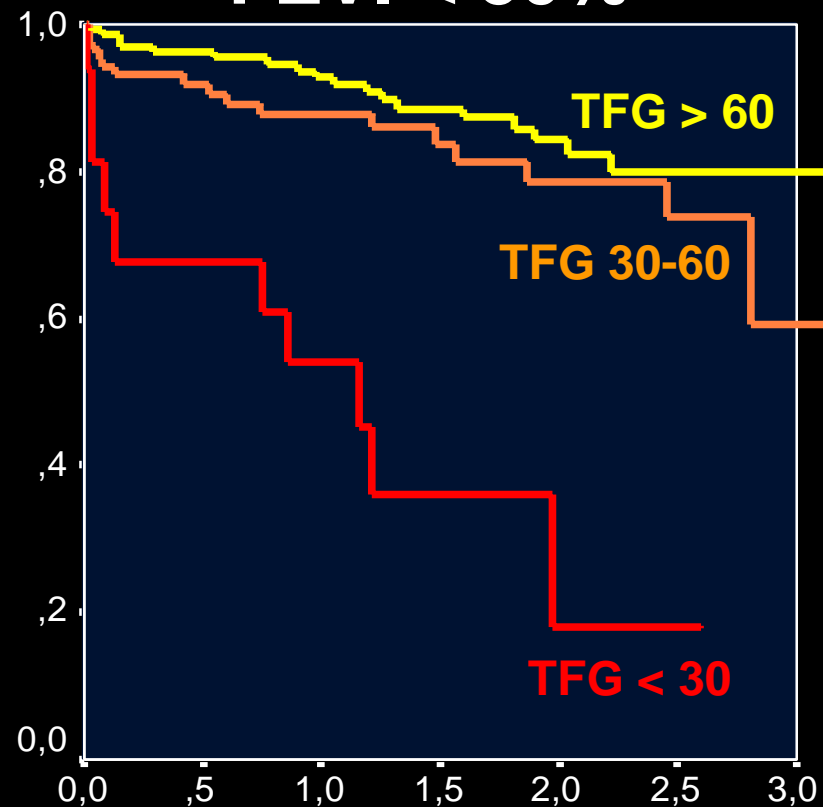


Seguimiento (años)

RR (ajustado) TFG<30/>60: 2.86; p=0.021

RR (ajustado) TFG 30-60/>60: 1.44; p=NS

## FEVI < 50%



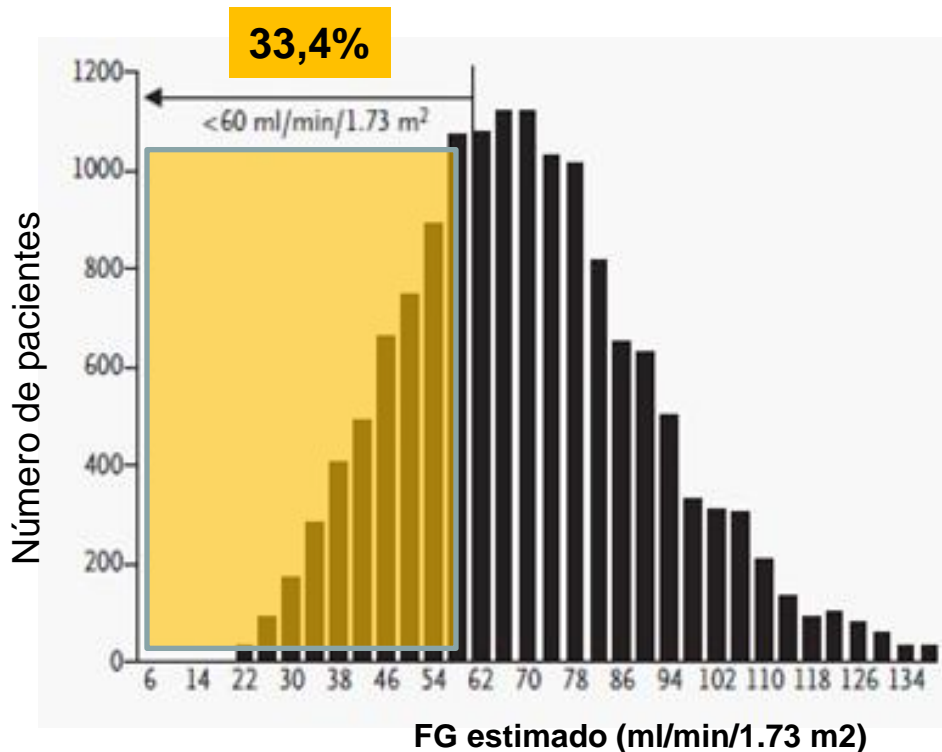
Seguimiento (años)

RR (ajustado) TFG<30/>60: 3.79; p=0.011

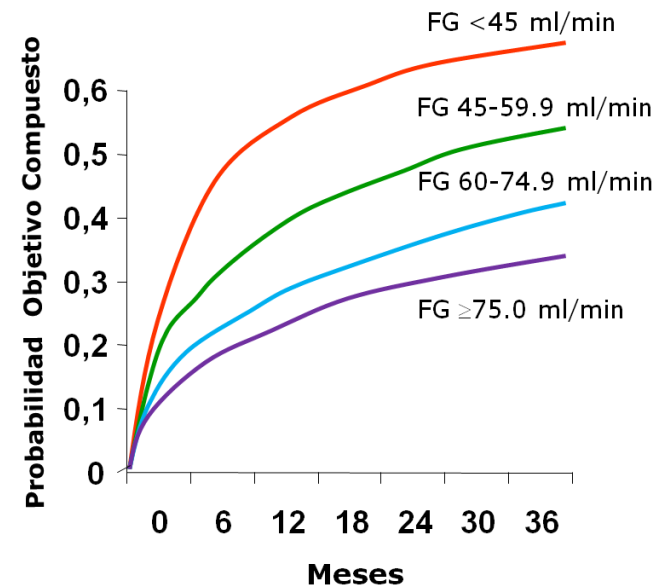
RR (ajustado) TFG 30-60/>60: 1.02; p=NS

# Filtrado glomerular disminuido en IAM + insuficiencia cardiaca. Prevalencia y pronóstico. Estudio VALIANT (14.527 pacientes)

## Distribución del FG estimado

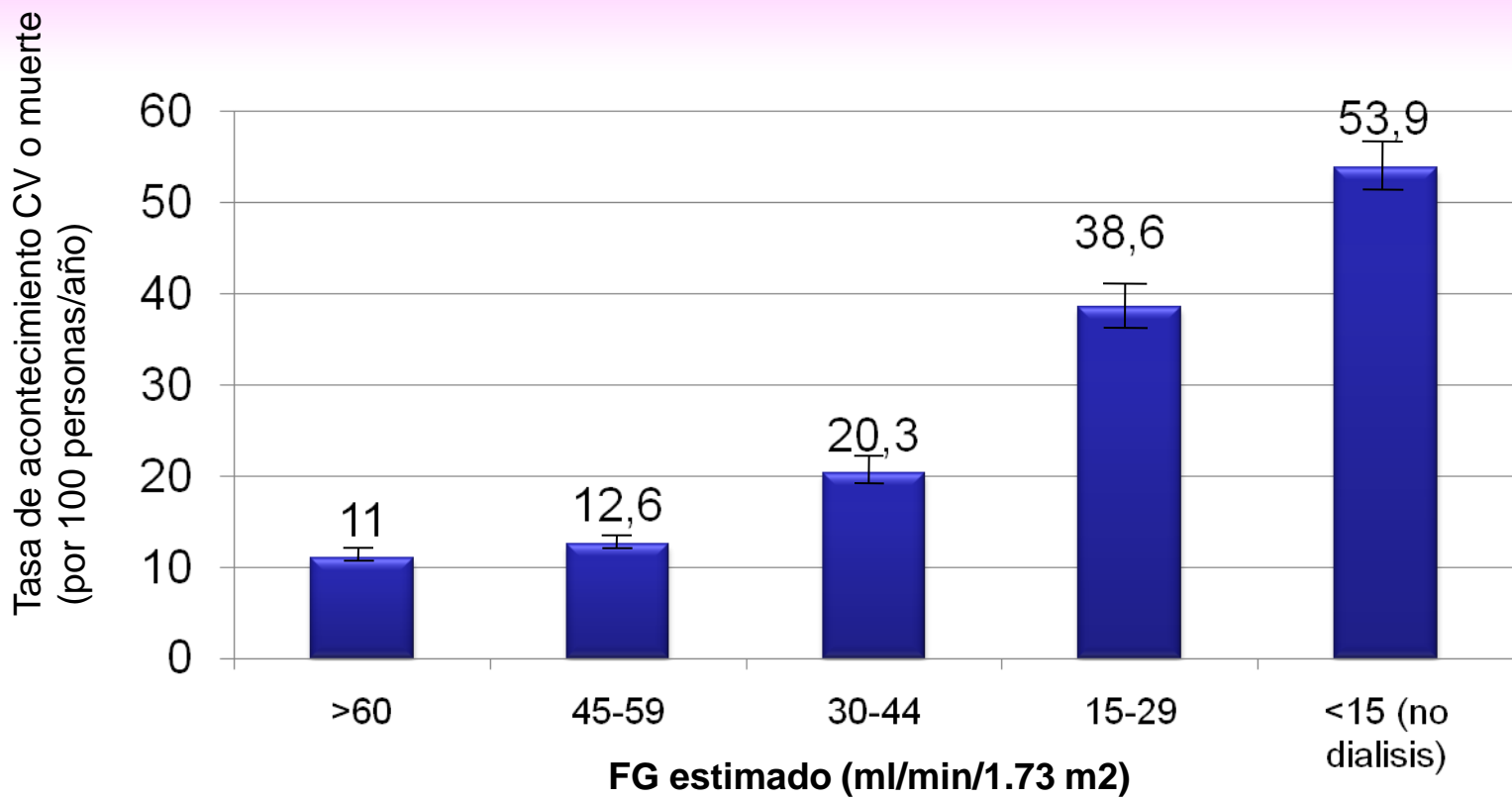


## Relación entre función renal y evolución cardiovascular



\*end point cardiovascular: muerte cardiovascular, reinfarcto, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular, paro cardiaco

# Efecto del filtrado glomerular sobre los acontecimientos cardiovasculares y muerte en 59.772 pacientes con insuficiencia cardiaca. Estudio ANCHOR



Al-Ahmad A et al. Circulation 2006; 113: 2713-2723

# Conclusiones

- La insuficiencia renal es muy prevalente en pacientes con insuficiencia cardiaca o con cardiopatía isquémica, y presenta implicaciones clínica y terapéuticas de la máxima relevancia.
- Aunque la reducción del LDL-c reduce el riesgo de eventos CV isquémicos en la población general, queda por definir si dicha reducción del LDL-c es protector en la enfermedad renal crónica.