



Original

Consenso Delphi sobre el diagnóstico y manejo de la dislipidemia en pacientes con enfermedad renal crónica: análisis *post-hoc* del estudio DIANA

Aleix Cases Amenós^{a,*}, Juan Pedro-Botet Montoya^b, Vicente Pascual Fuster^c,
Vivencio Barrios Alonso^d, Xavier Pintó Sala^e, Juan F. Ascaso Gimilio^f,
Jesús Millán Nuñez-Cortés^g y Adalberto Serrano Cumplido^h

^a Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Red de Investigación Cardiovascular (RIC), Barcelona, España

^b Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Centro de Salud Palleter, Castellón, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

^e Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Universitat de Barcelona, CIBERobn-ISCIII Barcelona, Barcelona, España

^f Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Universitat de València, Valencia, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^h Centro de Salud de Repelega, Osakidetza, Portugalete (Vizcaya), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2016

Aceptado el 23 de julio de 2016

On-line el 30 de septiembre de 2016

Palabras clave:

Dislipidemia

Enfermedad renal crónica

Estatinas

Riesgo cardiovascular

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Este estudio *post hoc* analizó la percepción de la importancia de la enfermedad renal crónica (ERC) en el cribado de la dislipidemia y en la elección del tratamiento con estatinas entre médicos de Atención Primaria (MAP) y otras especialidades mediante cuestionario Delphi.

Métodos: El cuestionario incluyó 4 bloques de preguntas alrededor del paciente dislipémico con alteración del metabolismo hidrogenocarbonado. Aquí se presentan los resultados relacionados con la consideración de la ERC en el cribado y la elección de la estatina.

Resultados: De los 497 expertos incluidos, el 58% eran MAP y el 42%, especialistas (35, el 7%, nefrólogos). Hubo consenso en realizar un cribado de la dislipidemia en los pacientes con ERC, sin diferencias entre MAP y especialistas; y también en realizar el cribado en la práctica clínica habitual. Sin embargo, no se alcanzó el consenso en considerar el filtrado glomerular estimado (aunque sí entre MAP y nefrólogos) o la albuminuria en la elección de la estatina, ni en su determinación durante el seguimiento después de instaurar un tratamiento con estatinas (aunque hubo consenso entre nefrólogos).

Conclusiones: El consenso en analizar el perfil lipídico en los pacientes con ERC indica el reconocimiento del alto riesgo cardiovascular de esta enfermedad. La ausencia de acuerdo en considerar la función renal o la albuminuria, tanto en la elección de la estatina como

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acases@clinic.ub.es (A. Cases Amenós).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.07.002>

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

durante el seguimiento, indica un conocimiento limitado de las diferencias entre estatinas en relación con la ERC, por lo que sería deseable disponer de una guía/documento de consenso sobre uso de estatinas en la ERC.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Delphi consensus on the diagnosis and management of dyslipidaemia in chronic kidney disease patients: A post hoc analysis of the DIANA study

A B S T R A C T

Keywords:

Dyslipidaemia
Chronic kidney disease
Statins
Cardiovascular risk

Background and objectives: This *post hoc* study analysed the perception of the relevance of chronic kidney disease (CKD) in dyslipidaemia screening and the choice of statin among primary care physicians (PCPs) and other specialists through a Delphi questionnaire.

Methods: The questionnaire included 4 blocks of questions concerning dyslipidaemic patients with impaired carbohydrate metabolism. This study presents the results of the impact of CKD on screening and the choice of statin.

Results: Of the 497 experts included, 58% were PCPs and 42% were specialists (35, 7% were nephrologists). There was consensus by both PCPs and specialists, with no difference between PCPs and specialists, that CKD patients should undergo a dyslipidaemia screening and that the screening should be part of routine clinical practice. However, there was no consensus in considering the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (although there was consensus among PCPs and nephrologists), or considering albuminuria when selecting a statin, or in determining albuminuria during follow-up after having initiated treatment with statins (although there was consensus among the nephrologists).

Conclusions: The consensus to analyse the lipid profile in CKD patients suggests acknowledgment of the high cardiovascular risk of this condition. However, the lack of consensus in considering renal function or albuminuria, both when selecting a statin and during follow-up, suggests a limited knowledge of the differences between statins in relation to CKD. Thus, it would be advisable to develop a guideline/consensus document on the use of statins in CKD.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan una elevada morbimortalidad cardiovascular¹⁻³, por lo que en distintas guías clínicas esta enfermedad está considerada como un potente y frecuente predictor de episodios cardiovasculares y de mortalidad⁴, lo que implica la estratificación de estos pacientes como de riesgo cardiovascular alto o muy alto, y la intensificación del control de los diferentes factores de riesgo, incluida la dislipidemia. Esta podría contribuir no solo al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, sino también al inicio y la progresión de la ERC^{5,6}.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o estatinas, son los fármacos hipolipidemiantes más ampliamente utilizados en el manejo de la dislipidemia, ante la clara evidencia clínica de sus beneficios cardiovasculares, incluso en pacientes con ERC⁷⁻⁹. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de los efectos del tratamiento con estatinas en pacientes con ERC, que incluyó 31 ensayos clínicos con 48.429 pacientes, el tratamiento con estatinas consiguió una reducción del 23% del riesgo de episodios cardiovasculares graves, una reducción del 18% del riesgo de episodios coronarios y del

9% del riesgo de mortalidad cardiovascular o total¹⁰. Además, las estatinas podrían retrasar la progresión de la ERC al disminuir la proteinuria y la inflamación, y reducir la fibrosis¹¹, aunque las evidencias en este sentido son limitadas y contradictorias^{10,12,13}. Sin embargo, algún estudio de cohortes reciente señala un aumento del riesgo de episodios renales con el uso de estatinas¹⁴. De hecho, un reciente documento de consenso de un panel de expertos en lípidos sobre intolerancia a estatinas reconoce que estas podrían asociarse con un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda y de proteinuria¹⁵.

Desde el punto de vista renal, las estatinas no son un grupo homogéneo, ya que algunas tienen mayor excreción renal y precisan ajuste de dosis en presencia de ERC (p. ej. pravastatina o rosuvastatina), y otras presentan un mayor riesgo de interacciones farmacológicas¹⁶, hecho relevante en el paciente renal, que generalmente está polimedcado. Asimismo, determinadas evidencias indican que las diferentes estatinas podrían tener efectos distintos sobre la excreción urinaria de albúmina y la progresión de la enfermedad renal¹⁷⁻²¹.

Recientemente se ha realizado el estudio DIANA para valorar los conocimientos y la actitud tanto en referencia a la

diabetogenicidad de las distintas estatinas como a las diferencias que puedan existir entre ellas, de cara a un uso más racional en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o con predisposición a presentarla²². Para conocer la opinión de los médicos prescriptores sobre el cribado y manejo de la dislipidemia en los pacientes con ERC, hemos efectuado un análisis *post hoc* del estudio DIANA.

Métodos

Diseño del estudio

Se utilizó el método Delphi modificado²³ para conseguir el mayor consenso posible de un amplio panel de médicos expertos en el manejo de la dislipidemia. Se trata de una técnica estructurada de consenso profesional a distancia, variante del procedimiento original desarrollado por Dalkey et al.^{24,25}, que mantiene sus principales ventajas (interacción controlada entre los miembros del panel, oportunidad de reflexionar y reconsiderar la opinión propia y validación estadística del consenso logrado) frente a otras alternativas técnicas y resuelve algunos de sus principales inconvenientes (sesgos de opinión)²⁶.

Su ejecución requirió 2 rondas sucesivas de una encuesta estructurada y cumplimentada a través de una plataforma online. Los médicos expertos pudieron contrastar confidencialmente sus opiniones personales con la opinión agregada del panel en el momento de responder a la segunda ronda y reconsiderar, si lo estimaban pertinente, sus criterios iniciales en las cuestiones que no habían sido objeto de consenso.

El estudio se efectuó en 4 fases: a) constitución del comité científico, responsable de la propuesta del panel de expertos y de la formulación de los ítems de la encuesta; b) constitución de un panel experto de profesionales de 5 especialidades médicas (cardiología, endocrinología, medicina interna, nefrología y medicina familiar y comunitaria), con especial interés y experiencia en el campo de la dislipidemia, con la tarea exclusiva de cumplimentar la encuesta; c) encuesta online en 2 rondas y d) recopilación, análisis de resultados y discusión de las conclusiones en sesión presencial del comité científico.

Elaboración del cuestionario

Los autores del presente estudio constituyeron el comité científico del proyecto por su trayectoria y experiencia profesional en este campo. Junto con la colaboración de un asesor metodológico externo, elaboraron los contenidos del cuestionario Delphi. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, en la que se priorizaron los metaanálisis/revisiones sistemáticas y otro tipo de síntesis crítica de literatura científica, a través de la consulta de bases de datos bibliográficas habituales²⁷ (MEDLINE, EMBASE y el Índice Médico Español), así como una revisión manual de las referencias bibliográficas obtenidas para identificar otras que pudieran ser de interés a partir de palabras clave como dislipidemia, diabetogenicidad o alteración del metabolismo de la glucosa.

Cada ítem de la encuesta sometido a la valoración del panel se redactó teniendo en cuenta que fuera una aseveración, afirmativa o negativa, a modo de criterio profesional o

recomendación clínica, que respondiera a aspectos de interés o controversia en el manejo clínico de los pacientes con dislipidemia y alteración del metabolismo de la glucosa. La versión final del cuestionario incluyó 4 bloques de preguntas:

1. Algoritmo de manejo actual de la dislipidemia y, en particular, en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa: detección, abordaje terapéutico, control y seguimiento (57 ítems).
2. Opinión sobre la importancia relativa de los factores que se tienen en cuenta al prescribir y realizar el seguimiento del tratamiento con estatinas (39 ítems).
3. Opinión sobre el perfil de las estatinas en el tratamiento de la dislipidemia en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa (16 ítems).
4. Recomendaciones para la selección del tratamiento hipolipemiante de elección en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa (24 ítems).

Se propuso un solo tipo de escala valorativa para todas las cuestiones: ordinal de tipo Likert de 9 puntos (1: nada de acuerdo/nunca/nada importante/nada necesario/nada apropiada; 9: totalmente de acuerdo/siempre/muy importante/totalmente necesario/totalmente apropiada), según el formato desarrollado en UCLA-Rand Corporation para el método de evaluación del uso apropiado de tecnología sanitaria²⁷. Las categorías de respuesta se describieron mediante cualificadores lingüísticos en 3 regiones (1-3: en desacuerdo, nunca/casi nunca, sin importancia, sin necesidad, nada/poco apropiada; 4-6: neutro; 7-9: de acuerdo, casi siempre/siempre, con importancia, con necesidad, muy/totalmente apropiada).

Todas las preguntas debían ser respondidas, para obtener así la opinión de todos los panelistas participantes en ambas rondas a todas las cuestiones planteadas. No obstante, en la segunda ronda, solo se consultaron aquellos ítems en los que no se obtuvo consenso en la ronda precedente, es decir, aquellas preguntas que no obtuvieron al menos un 80% de respuestas agrupadas en las puntuaciones 1-3 (consenso en el desacuerdo) o 7-9 (consenso en el acuerdo).

En este estudio se recogieron los resultados de las preguntas relacionadas con el cribado y manejo de la dislipidemia en los pacientes con ERC.

Selección del panel experto

Los expertos del panel fueron propuestos por el comité científico con el criterio de ser representantes de su especialidad médica con toma de decisiones sobre la situación clínica del estudio, reconocimiento profesional por su experiencia y criterio científico (liderazgo en la materia) y especial interés en el ámbito de la dislipidemia. Para su identificación, se empleó una estrategia en «bola de nieve» a partir de los contactos personales de los miembros del comité, que a su vez propusieron nuevos candidatos referentes en su entorno profesional²⁸. Tras este proceso, se invitó a 506 profesionales, de los que aceptaron participar 497 expertos procedentes de todas las comunidades autónomas. El trabajo de campo del estudio se desarrolló entre febrero y junio de 2015, con el correo electrónico como vía de distribución.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
En desacuerdo nunca/casi nunca sin importancia sin necesidad nada/poco apropiada			Neutro			De acuerdo casi siempre/siempre con importancia con necesidad muy/totalmente apropiada		

Figura 1 – Escala de puntuación y niveles de acuerdo y desacuerdo.

Antes de empezar a contestar el cuestionario, los expertos tuvieron que responder una serie de cuestiones sobre la especialidad médica, años de ejercicio profesional, número y características de los pacientes con dislipidemia atendidos, entre otras.

Análisis e interpretación de resultados

Para analizar la opinión grupal respecto a cada cuestión planteada y a efectos interpretativos de las preguntas de escala de tipo Likert, se sistematizó la presentación de las respuestas agrupando el rango de los valores posibles entre 1 y 9, en 3 niveles²⁹: 1-3, 4-6, 7-9 (fig. 1). Se definió como consenso alcanzado en el desacuerdo o en el acuerdo cuando al menos el 80% de los panelistas había respondido puntuaciones de 1 a 3 (consenso en el desacuerdo) o de 7 a 9 (consenso en el acuerdo), respectivamente.

Los datos fueron analizados de manera global y en función de la especialidad de los médicos participantes, comparando las respuestas de los médicos de Atención Primaria (AP) con los de atención especializada. El análisis comparativo por especialidad se realizó mediante los test de χ^2 o Fisher. Para realizar el análisis comparativo entre ambas rondas se utilizó el test de Bowker³⁰, adaptación del test de McNemar para comparar variables de más de 2 categorías. En ambos casos, el nivel de significación estadística establecido fue del 0,05 bilateral. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SAS v.9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.).

Resultados

De los 497 expertos que participaron en el estudio, el 58% eran médicos de AP, y el 42% de atención especializada (el 14% endocrinólogos, 14% internistas, 7% cardiólogos y 7% nefrólogos). Sobre el total de expertos participantes, el 62% llevaba más de 20 años de actividad profesional y el 80% atendía en promedio a más de 50 pacientes dislipidémicos al mes. Asimismo, más del 60% de los participantes refería que más del 50% de los pacientes atendidos en sus consultas era mayor de 65 años, estaba polimedicado o presentaba hipertensión arterial.

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos. Hubo consenso (acuerdo de >80% de los panelistas) sobre la necesidad del cribado de la dislipidemia en pacientes con ERC en todo el grupo (89,7%), sin diferencias estadísticamente significativas entre médicos de AP y especialistas (87,9 vs. 92,3%, respectivamente; $p=NS$), ni diferencias entre médicos nefrólogos (91,4%) y especialistas no nefrólogos (92,4%) ($p=NS$).

También se alcanzó acuerdo con respecto a cuándo realizar el cribado de la dislipidemia en pacientes con ERC en

la práctica clínica, ya que el 81,3% de los médicos encuestados manifiestan llevarlo a cabo siempre/casi siempre, sin diferencias estadísticamente significativas entre AP y especialistas (80,0 vs. 83,1%, respectivamente; $p=NS$). A pesar de que las diferencias no fueron significativas, los nefrólogos respondían con más frecuencia que hacían el cribado siempre/casi siempre (91,4%) que los especialistas no nefrólogos (81,4%).

Respecto a qué parámetros influyen en la elección de la estatina, hubo acuerdo en que, entre otros aspectos, el perfil del paciente influye en la elección de la estatina (86,9%), así como la posible interacción con otros fármacos (84,9%), sin diferencias estadísticamente significativas entre AP y especialistas (85,9 vs. 83,6%). Cuando se analizaron los datos diferenciando entre especialistas nefrólogos y no nefrólogos, en los primeros no se alcanzaba consenso (77,1%), y sí en los segundos (89,0%), cifra similar a los médicos de AP (86,9%) ($p=0,0635$). No hubo diferencias entre subgrupos y hubo acuerdo entre todos ellos en considerar la polimedicación del paciente a la hora de escoger la estatina.

Sin embargo, respecto a los parámetros necesarios que considerar en el momento de decidir la estatina, no hubo consenso en la totalidad de la muestra en considerar el filtrado glomerular estimado (FGe) (78,7%; AP 82,4 vs. especialistas 73,4%; $p=NS$). Cuando se analizó este parámetro considerando la especialidad del experto, al igual que los médicos de AP, los nefrólogos sí contemplaban necesario considerar el FGe en el momento de decidir la estatina (85,7%), pero no así los especialistas no nefrólogos (70,9%) ($p=0,0458$). Tampoco se alcanzaba consenso con la albuminuria en la totalidad de la muestra analizada (63,2%), aunque los nefrólogos parecían tenerla más en cuenta (74,3% nefrólogos vs. 56,4% especialistas no nefrólogos vs. 65,9% AP; $p=0,0513$).

Asimismo, en el seguimiento después de instaurar un tratamiento con estatinas no se alcanzó acuerdo respecto a medir el FGe (78,1%: AP 78,3% vs. especialistas 77,8%; $p=NS$) o la excreción urinaria de albúmina (65,2%: AP 67,6% vs. especialistas 61,8%; $p=NS$). Cuando se subdividía la especialidad entre especialistas nefrólogos y no nefrólogos, los nefrólogos sí consideraban evaluar el FGe (88,6%), mientras que los especialistas no nefrólogos, al igual que los médicos de AP, no llegaban al consenso (75,6%) ($p=0,1704$). Algo similar ocurría con la albuminuria, aunque en este parámetro sí se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de expertos (AP 67,6%; 82,9% vs. nefrólogos vs. 57,6% no nefrólogos; $p=0,0112$).

Sobre qué parámetros se tenían que considerar en el momento de prescribir la estatina, se consideraba que era conveniente tener en cuenta la función renal/albuminuria del paciente (85,7%: AP 90,0% vs. especialistas 81,6%; $p=0,0175$), sin diferencias entre tipos de especialistas (nefrólogos 82,9 vs. 81,4% especialistas no nefrólogos).

Discusión

En este análisis *post hoc* del estudio DIANA hubo acuerdo en que debe realizarse el estudio de la dislipidemia en los pacientes con ERC y que es una práctica habitual la realización del cribado en esta población. Ello implica el reconocimiento por parte de los médicos participantes del elevado riesgo

Tabla 1 – Nivel de acuerdo alcanzado después de las 2 rondas por los expertos participantes

Variable	Respuesta	Muestra total (n=497) n (%)	MAP (n=290) n (%)	Especialidad (n=207) n (%)	Especialidad Nefrología (n=35) n (%)	Especialidad distinta a Nefrología (n=172) n (%)	p
<i>Algoritmo de manejo actual de la dislipidemia y en particular en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa (prediabetes y diabetes mellitus)</i>							
Necesidad de detección de la dislipidemia en pacientes con ERC	En desacuerdo (1-3)	6 (1,2)	3 (1,0)	3 (1,4)	1 (2,9)	2 (1,2)	0,3053
	Neutro (4-6)	45 (9,1)	32 (11,0)	13 (6,3)	2 (5,7)	11 (6,4)	
	De acuerdo (7-9)	446 (89,7)	255 (87,9)	191 (92,3)	32 (91,4)	159 (92,4)	
Realización del cribado de la dislipidemia en pacientes con ERC en la práctica clínica	Nunca/casi nunca (1-3)	7 (1,4)	4 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,7)	0,6029
	Neutro (4-6)	86 (17,3)	54 (18,6)	32 (15,5)	3 (8,6)	29 (16,9)	
	Casi siempre/siempre (7-9)	404 (81,3)	232 (80,0)	172 (83,1)	32 (91,4)	140 (81,4)	
Perfil del paciente como parámetro que influye en la elección de la estatina	En desacuerdo (1-3)	12 (2,4)	4 (1,4)	8 (3,9)	3 (8,6)	5 (2,9)	0,0635
	Neutro (4-6)	53 (10,7)	34 (11,7)	19 (9,2)	5 (14,3)	14 (8,1)	
	De acuerdo (7-9)	432 (86,9)	252 (86,9)	180 (87,0)	27 (77,1)	153 (89,0)	
Posible interacción con otros fármacos como parámetro que influye en la elección de la estatina	En desacuerdo (1-3)	11 (2,2)	3 (1,0)	8 (3,9)	3 (8,6)	5 (2,9)	0,0882
	Neutro (4-6)	64 (12,9)	38 (13,1)	26 (12,6)	3 (8,6)	23 (13,4)	
	De acuerdo (7-9)	422 (84,9)	249 (85,9)	173 (83,6)	29 (82,9)	144 (83,7)	
<i>Opinión sobre la importancia relativa de los factores que se tienen en cuenta a la hora de prescribir y realizar el seguimiento del tratamiento con estatinas</i>							
Parámetro que considerar en el momento de prescribir la estatina: filtrado glomerular	Sin necesidad (1-3)	20 (4,0)	9 (3,1)	11 (5,3)	1 (2,9)	10 (5,8)	0,0458 ^b
	Neutro (4-6)	86 (17,3)	42 (14,5)	44 (21,3)	4 (11,4)	40 (23,3)	
	Con necesidad (7-9)	391 (78,7)	239 (82,4)	152 (73,4)	30 (85,7)	122 (70,9)	
Parámetro que considerar en el momento de prescribir la estatina: excreción urinaria de albúmina	Sin necesidad (1-3)	37 (7,4)	18 (6,2)	19 (9,2)	0 (0,0)	19 (11,0)	0,0513
	Neutro (4-6)	146 (29,4)	81 (27,9)	65 (31,4)	9 (25,7)	56 (32,6)	
	Con necesidad (7-9)	314 (63,2)	191 (65,9)	123 (59,4)	26 (74,3)	97 (56,4)	
Seguimiento después de instaurar un tratamiento con estatinas: filtrado glomerular	Sin necesidad (1-3)	15 (3,0)	12 (4,1)	3 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,7)	0,1704
	Neutro (4-6)	94 (18,9)	51 (17,6)	43 (20,8)	4 (11,4)	39 (22,7)	
	Con necesidad (7-9)	388 (78,1)	227 (78,3)	161 (77,8)	31 (88,6)	130 (75,6)	
Seguimiento después de instaurar un tratamiento con estatinas: excreción urinaria de albúmina	Sin necesidad (1-3)	33 (6,6)	15 (5,2)	18 (8,7)	0 (0,0)	18 (10,5)	0,0112 ^b
	Neutro (4-6)	140 (28,2)	79 (27,2)	61 (29,5)	6 (17,1)	55 (32,0)	
	Con necesidad (7-9)	324 (65,2)	196 (67,6)	128 (61,8)	29 (82,9)	99 (57,6)	
<i>Recomendaciones para la selección del tratamiento de elección del hipolipidemiante en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa (prediabetes o diabetes mellitus)</i>							
Parámetros necesarios para valorar en el momento de decidir:	Nada/poco apropiada (1-3)	10 (2,0)	3 (1,0)	7 (3,4)	2 (5,7)	5 (2,9)	0,0314 ^b
	Neutro (4-6)	57 (11,5)	26 (9,0)	31 (15,0)	4 (11,4)	27 (15,7)	
Tener en cuenta la función renal/albuminuria del paciente	Muy/totalmente apropiada (7-9)	430 (86,5)	261 (90,0) ^a	169 (81,6)	29 (82,9)	140 (81,4)	

ERC: enfermedad renal crónica; MAP: médicos de Atención Primaria.

^a Significación estadística (p < 0,05) entre MAP y especialistas.

^b Significación estadística (p < 0,05) entre MAP, especialistas nefrólogos y especialistas no nefrólogos.

cardiovascular asociado a la ERC, como indican las guías y documentos de consenso^{4,31}. De hecho, en la guía *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sobre el manejo de la dislipidemia en la ERC se recomienda medir el perfil lipídico en esta población específica para establecer el diagnóstico de dislipidemia³², lo que entre los nefrólogos es una práctica casi universal. Además, en el estudio se confirmó que la función renal/albuminuria debía considerarse entre los parámetros para la elección de la estatina, ya que clasificaría al paciente como de riesgo cardiovascular alto o muy alto.

También hubo acuerdo en que, entre otros factores, el perfil del paciente, así como la posible interacción con otros fármacos, deben considerarse en la elección de la estatina. Sin embargo, los nefrólogos no alcanzaban el consenso en que el perfil del paciente influyera en la elección de la estatina (77,1%). Ello puede deberse a que el paciente renal visitado por nefrólogos, generalmente en estadios más avanzados de la enfermedad, es de riesgo cardiovascular muy alto y, por ello, el tratamiento con estatina es casi obligado³². Es decir, los médicos prescriptores son conscientes de que, además de considerar la eficacia de la estatina para alcanzar el objetivo de c-LDL, deben contemplar otros aspectos relacionados con el paciente y la polimedicación.

Sin embargo, no hubo consenso en considerar el FGe o la excreción urinaria de albúmina como factores a tener en cuenta en la elección de la estatina aunque, atendiendo a los subgrupos de médicos encuestados, tanto los médicos de AP como los nefrólogos sí alcanzaron el consenso en considerar el FGe como un elemento a tener en cuenta en la elección de la estatina, pero en cambio no se consiguió en especialistas no nefrólogos (70,9%), con una diferencia significativa. Esta discrepancia puede deberse a los diferentes patrones de prescripción de fármacos entre los distintos especialistas. Parece pues, que mientras el médico de AP integra los diferentes tratamientos prescritos y las condiciones clínicas y realiza el control crónico del paciente, el especialista sigue con frecuencia una estrategia de *fire and forget*, que es la preconizada por las últimas guías americanas, que recomiendan iniciar el tratamiento con estatinas en dosis fija sin objetivo de c-LDL³³. También las guías KDIGO³² recomiendan el uso de estatina o estatina/ezetimiba en pacientes con ERC mayores de 50 años y con un FGe < 60 mL/min/1,73 m². En cambio, las guías europeas de prevención cardiovascular de 2012³⁴ consideran de muy alto riesgo cardiovascular a los pacientes con ERC y estadio 4-5 (FGe < 30 mL/min/1,73 m²), y se establece para ellos el mismo objetivo de control (c-LDL por debajo de 70 mg/dL, o, al menos una reducción del 50% respecto al basal) que para los pacientes que presentan antecedentes de enfermedad vascular arteriosclerótica (prevención secundaria). Además, clasifican de alto riesgo cardiovascular a aquellos pacientes con ERC estadio 3 (FGe entre 30 y 60 mL/min/1,73 m²), y les asignan como objetivo un c-LDL < 100 mg/dL. Alternativamente, podría inferirse que entre los especialistas no nefrólogos existe un menor conocimiento de que algunas estatinas tengan mayor eliminación renal y que, por ello, requieren ajuste de dosis.

Sorprende también que no haya consenso en considerar la albuminuria basal entre ninguno de los grupos de médicos, a

pesar de que hay estudios que señalan que las estatinas no son homogéneas en este aspecto^{20,21}.

Todo ello indica la necesidad de un mayor conocimiento sobre las implicaciones de la ERC en la prescripción de estatinas entre los especialistas, a fin de reducir el riesgo cardiovascular y minimizar el riesgo de efectos adversos renales en esta población¹⁵.

Tampoco se consideró necesario monitorizar la función renal ni la excreción urinaria de albúmina durante el seguimiento tras la prescripción de estatinas, ni entre AP ni entre especialistas, aunque cuando se analizaron por subgrupos, los nefrólogos sí alcanzaron consenso en evaluar el FGe y la albuminuria durante el seguimiento en sus pacientes. En este sentido, algunos estudios observacionales han objetivado un aumento del riesgo de episodios renales (fracaso renal agudo) con el uso de estatinas^{14,35,36}, aunque ello no se ha observado en algunos ensayos clínicos, estudios prospectivos o metaanálisis^{10,12,13,37}.

Aunque puede parecer que los efectos de las estatinas sobre la función renal son menores, muchos de los estudios positivos se derivan del análisis de ensayos clínicos diseñados para evaluar episodios cardiovasculares en los que la medida de la función renal se limitó al FGe. Respecto a estatinas concretas, algunas evidencias indican un efecto beneficioso sobre la función renal en algunas^{17,19}, y un efecto neutro en otras¹². En ensayos clínicos comparativos entre estatinas se han observado diferencias entre ellas en cuanto a la progresión de la ERC²¹ o la reducción de la albuminuria²⁰. Ello parece ser conocido en particular entre los nefrólogos, y en menor medida entre los facultativos de AP y los especialistas no nefrólogos. Finalmente, un reciente metaanálisis señala que las estatinas de alta eficacia tendrían un efecto beneficioso sobre el descenso de la función renal (pero no las de eficacia media-baja) en pacientes con ERC³⁸.

Como se ha mencionado, el paciente con ERC presenta un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos al ser tratado con estatinas¹⁵, por lo que es importante escoger una estatina con suficiente eficacia hipocolesterolemizante, sin riesgo de acumulación en presencia de ERC, con bajo riesgo de interacciones farmacológicas y que a ser posible haya demostrado un efecto beneficioso sobre la progresión de la ERC. Al respecto, las guías europeas para el tratamiento de la dislipidemia recomiendan la utilización preferente de estatinas con una menor excreción renal, como fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina en los pacientes con ERC³⁹, aunque no hacen referencia al ajuste de dosis en presencia de ERC. En el mismo sentido se pronuncia el documento español de consenso sobre la ERC³¹. En este sentido, las guías KDIGO incluyen los ajustes de dosis para cada estatina en pacientes con ERC³². También conviene tener presente que las estatinas metabolizadas por la vía del citocromo P450 3A4 (lovastatina, simvastatina y atorvastatina) pueden producir reacciones adversas por su interacción con otros medicamentos habituales en este tipo de pacientes. Es pues evidente la falta de consenso en las recomendaciones sobre el tipo y dosis máxima de estatina en presencia de ERC, especialmente en la ERC avanzada, y sobre la relación entre estatinas y proteinuria/albuminuria, por lo que sería deseable un documento de consenso/guía que aconsejara a los especialistas en la elección de la estatina en presencia de ERC.

La principal limitación de este estudio es que su cuestionario no fue específicamente diseñado para contestar si la presencia de ERC tenía algún efecto sobre el cribado de la dislipidemia o la selección del tratamiento hipolipidemiante. Tampoco se preguntó específicamente sobre si hay diferencias entre las estatinas sobre la función renal o albuminuria, o sobre posibles diferencias entre estatinas de alta y baja-media eficacia, que deberían abordarse en un estudio futuro. Sin embargo, las respuestas contenidas en este análisis son novedosas, basadas en la práctica clínica y nos permiten detectar las carencias formativas de los médicos prescriptores en la apropiada elección de una estatina en pacientes con ERC. Por otro lado, el número de nefrólogos incluidos es pequeño, por lo que los resultados del estudio podrían no ser extrapolables al conjunto de los especialistas nefrólogos, y la potencia estadística del estudio es limitada cuando se analizan los datos según especialistas nefrólogos y no nefrólogos: se puede obtener un «falso negativo», es decir, mantener que no existen diferencias entre los grupos cuando en realidad sí las hay.

En resumen, los datos de este estudio muestran que existe un consenso sobre la necesidad de detectar la dislipidemia en la ERC, lo que indica que los médicos reconocen que su presencia implica estratificar a los pacientes como de riesgo cardiovascular alto o muy alto y, por tanto, la necesidad de prescribir estatinas en esta población. Sin embargo, no parece existir un conocimiento adecuado sobre las diferencias clínicamente relevantes que existen entre las distintas estatinas respecto a la ERC. Mejorar dicha situación, mediante la elaboración de una guía/documento de consenso y la realización de acciones formativas sobre el tema dirigidas a las diferentes especialidades, permitiría una selección adecuada de la estatina más idónea para cada paciente y minimizar el riesgo de efectos adversos en esta población.

Financiación

Este estudio fue financiado por Laboratorios Esteve, aunque no participó en la elaboración de la encuesta, el análisis estadístico, discusión de los resultados ni en la redacción del artículo, que fueron responsabilidad del comité de expertos que firman como autores del artículo.

Autoría/colaboraciones

Todos los autores han contribuido activamente en el desarrollo del estudio y en la redacción del manuscrito, aprobando la versión final y su envío para publicación en NEFROLOGÍA.

Conflicto de intereses

Todos los autores expresan la ausencia de conflictos de intereses al redactar el manuscrito y se ha especificado cualquier tipo de relación financiera o personal que pudiera interferir en el estudio.

Agradecimientos

A los panelistas encuestados como expertos en la encuesta Delphi. A Adelphi España (Barcelona) empresa encargada de implementar el proyecto, por la asistencia al comité científico en las tareas de diseño del proyecto, análisis estadístico y obtención de resultados finales.

BIBLIOGRAFÍA

- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 5 Suppl 3:S112-9.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
- Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002;62:1402-7.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1731-68.
- Drüeke TB, Nguyen Khoa T, Massy ZA, Witko-Sarsat V, Lacour B, Descamps-Latscha B. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S114-9.
- Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2084-91.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
- 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.
- Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: A systemic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34:1807-17.
- Massy ZA, Guijarro C. Statins: Effects beyond cholesterol lowering. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1738-41.
- Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. SHARP Collaborative Group. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1825-33.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for

- people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Sao Paulo Med J*. 2015;133:541-2.
14. Acharya T, Huang J, Tringali S, Frei CR, Mortensen EM, Mansi IA. Statin use and the risk of kidney disease with long-term follow-up (8.4-year study). *Am J Cardiol*. 2016;117:647-55.
 15. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance -an attempt at a unified definition. Position paper from an international lipid expert panel. *Arch Med Sci*. 2015;11:1-23.
 16. FDA Drug Safety Communication. New restrictions, contraindications, and dose limitations for zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. U.S. Food and Drug Administration; U.S. Department of Health and Human Services; 2011 [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
 17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al., CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: An analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis*. 2009;54:810-9.
 18. 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 Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1131-9.
 19. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:601-9.
 20. Kimura S, Inoguchi T, Yokomizo H, Maeda Y, Sonoda N, Takayanagi R. Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Obes Metab*. 2012;4:666-9.
 21. De Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJ, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): A randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:181-90.
 22. Pedro-Botet J, Barrios V, Pascual V, Ascaso JF, Cases A, Millán J, et al. Delphi consensus on management of dyslipidaemia in patients with impaired glucose metabolism: Diana study. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:132-40.
 23. Dalkey NC. The Delphi method: An experimental study of group opinion. Santa Monica: Rand Corporation; 1969 [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_memoranda/2005/RM5888.pdf
 24. Dalkey NC, Brown B, Cochran S. The Delphi method, III: Use of self ratings to improve group estimates. Santa Monica: Rand Corporation; 1969 [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_memoranda/2006/RM6115.pdf
 25. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-24.
 26. Peiró S, Portella E. El grupo nominal en el entorno sanitario. *Quaderns de Salut Pública i Administració de Serveis de Salut 1*. València: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut; Valencia; 1994. p. 1-29.
 27. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess*. 2003;7:1-51, iii, ix-x.
 28. Goodman LA. Snowball sampling. *Ann Math Stat*. 1961;32:148-70.
 29. Caballero F. Informe de resultados Memphis: consenso Delphi sobre la relevancia del manejo de la comorbilidad en el tratamiento del paciente con esquizofrenia. Madrid: Equalmas 5, SL; 2010 [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: <http://sid.usal.es/25656/8-1>
 30. Bowker AH. A test for symmetry in contingency tables. *J Am Stat Assoc*. 1948;43:572-4.
 31. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34:243-62.
 32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259-305 [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf
 33. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 25 Suppl 2:S1-45.
 34. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223:1-68.
 35. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: Population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197.
 36. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: Multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.
 37. Geng Q, Ren J, Song J, Li S, Chen H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2014;114:562-70.
 38. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0132970.
 39. European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.