



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

ASOCIACIÓN DEL USO DE ROSUVASTATINA
CON RIESGO DE PROTEINURIA Y
DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL EN
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

ASSOCIATION OF ROSUVASTATIN USE WITH RISK OF
PROTEINURIA AND KIDNEY FUNCTION IMPAIRMENT
IN KIDNEY TRASPLANT RECIPIENTS

Autor:

DAVID BELTRÁN MALLÉN

Directores:

ALEX GUTIÉRREZ DALMAU
OLGA GRACIA GARCÍA

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. ABSTRACT
3. ABREVIATURAS
4. INTRODUCCIÓN
 - 4.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
 - 4.2. LA DISLIPEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
 - 4.3. EL TRASPLANTE RENAL
 - 4.4. ASOCIACIÓN DE ROSUVASTATINA CON PROTEINURIA Y DISMINUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS
6. MATERIAL Y MÉTODOS
 - 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO
 - 6.2. CRONOGRAMA
 - 6.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.
 - 6.4. VARIABLES A ESTUDIO
 - 6.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO
 - 6.6. ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
8. CONCLUSIONES
9. BIBLIOGRAFÍA
10. ANEXO

1. RESUMEN

ANTECEDENTES: El uso de rosuvastatina en población con enfermedad renal crónica (ERC) ha sido asociado a la aparición de proteinuria y progresión de la ERC.

MÉTODOS: Este trabajo es un estudio de cohortes retrospectivo que tiene como objetivo comparar el impacto sobre la función renal y proteinuria en población trasplantada renal de rosuvastatina frente a atorvastatina.

Se analizaron variables relacionadas con donante y receptor (demográficas y clínicas), con las características del trasplante, relacionadas con el fármaco y variables analíticas relevantes, como creatinina plasmática y cociente proteínas/creatinina en orina.

RESULTADOS: No se encontraron diferencias para las variables estudiadas en ambos grupos salvo para la variable LDL a los 6 meses.

Esta variable presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en favor del grupo de rosuvastatina. Los pacientes de este grupo presentan niveles de LDL más bajos (media 80,36, DE 28,48) con respecto al grupo atorvastatina (media 98,38, DE 25,79)

CONCLUSIONES: No se ha encontrado asociación del uso de rosuvastatina con deterioro de función renal o aumento de proteinuria en comparación a atorvastatina en la población trasplantada renal incluida en el estudio. Sería recomendable llevar a cabo estudios adicionales con enfoques metodológicos más amplios para explorar en mayor detalle los aspectos no abordados en este trabajo.

PALABRAS CLAVE: enfermedad renal crónica; trasplante renal; rosuvastatina; nefrotoxicidad; proteinuria.

2. ABSTRACT

BACKGROUND: The use of rosuvastatin in a population with chronic kidney disease (CKD) has been associated with the appearance of proteinuria and progression of CKD.

METHODS: This work is a retrospective cohort study that aims to compare the impact on renal function and proteinuria in the kidney transplant population of rosuvastatin versus atorvastatin.

Variables related to donor and recipient (demographic and clinical), transplant characteristics, drug-related variables, and relevant analytical variables, such as plasma creatinine and protein/creatinine ratio in urine, were analyzed.

RESULTS: There were no differences found for the studied variables in both groups except for the LDL variable at 6 months.

This variable shows statistically significant differences ($p < 0.05$) in favor of the rosuvastatin group. Patients in this group have lower LDL levels (mean 80.36, SD 28.48) compared to the atorvastatin group (mean 98.38, SD 25.79).

CONCLUSIONS: The use of rosuvastatin has not been associated with impaired renal function or increased proteinuria compared to atorvastatin in the kidney transplant population included in the study. It would be advisable to conduct additional studies with broader methodological approaches to explore in more detail aspects not addressed in this work.

KEY WORDS: chronic kidney disease; kidney transplant; rosuvastatin; drug nephrotoxicity; proteinuria.

3. ABREVIATURAS

- BMI: Body mass index (índice de masa corporal)
- CAC: Cociente albúmina/creatinina urinaria
- CAD: Coronary artery disease (enfermedad coronaria)
- CEICA: Comité de Ética de la Investigación de Aragón
- CHF: Congestive heart failure (insuficiencia cardiaca congestiva)
- CNI: Calcineurin inhibitors (inhibidores de la calcineurina)
- DE: Desviación estándar
- DP: Diálisis peritoneal
- ENRICA: Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- ERCA: Enfermedad Renal Crónica Avanzada
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
- FG: Filtrado glomerular
- FGe: Filtrado glomerular estimado
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
- GOT: transaminasa glutámico-oxalacética
- GPT: transaminasa glutámico pirúvica
- HD: Hemodiálisis
- IC: Intervalo de confianza
- IPTW: Inverse probability of treatment weighting
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- HDL: lipoproteínas de alta densidad
- HR: Hazard ratio
- IBERICAN: Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal
- IDL: lipoproteínas de densidad intermedia
- KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- LDL: lipoproteína de baja densidad
- LVH: Left ventricular hypertrophy (hipertrofia ventricular izquierda)
- PTDM: Post-transplantation diabetes mellitus (diabetes mellitus postrasplante)
- MACE: Evento adverso cardiovascular mayor
- MG: Miligramo
- VLDL: lipoproteínas de densidad muy baja

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal con una duración de al menos tres meses y con implicaciones para la salud.^{1,2}

Los criterios diagnósticos de ERC, recogidos en la tabla 1, son los denominados marcadores de daño renal (albuminuria, alteraciones del sedimento urinario, alteraciones electrolíticas, alteraciones estructurales histológicas y en pruebas de imagen) o la reducción del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m². Se debe constatar una duración mayor de tres meses de estas alteraciones bien de forma prospectiva o revisando determinaciones previas.^{1,2}

Definición de ERC: alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses	
Criterios diagnósticos: cualquiera de los siguientes durante más de 3 meses.	
Marcadores de daño renal	Albuminuria elevada
	Alteración del sedimento urinario
	Alteración electrolítica o tubular
	Alteración estructural histológica
	Alteración en prueba de imagen
	Trasplante renal
FG disminuido	FG < 60 ml/min/1,73 m ²

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica.²

La ERC se clasifica en función de la tasa de filtrado glomerular estimada (FGe) y la albuminuria. Esta clasificación pronóstica fue publicada en las Guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Establece una distribución de seis categorías de riesgo en función del FGe (G1-G5), que se completan con tres categorías de riesgo según la albuminuria estimada mediante la concentración del cociente albúmina/creatinina urinaria (CAC): A1 (< 30 mg/g o < 3 mg/mmol : valores óptimos o normales-altos); A2 (30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol: valores moderadamente aumentados); y A3 (≥ 300 mg/g o ≥ 30 mg/mmol: valores muy aumentados). La clasificación pronóstica de la ERC según Guías KDIGO 2012 se muestra en la figura 1.^{1,2}

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 1. Clasificación pronóstica de la ERC según Guías KDIGO 2012.^{1,2}

En la tabla, los colores ilustran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal que requiere diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metanálisis de cohortes de población general. El color verde corresponde a la categoría de bajo riesgo, el color amarillo a la de riesgo moderadamente aumentado, el naranja a la de alto riesgo y el rojo a la de muy alto riesgo, expresando un riesgo creciente para los eventos mencionados.^{1,2}

Se ha descrito la asociación de la ERC con una serie de factores de riesgo. Entre los factores que se asocian a una mayor susceptibilidad para padecerla destacan: edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, historia familiar de ERC, masa renal disminuida, bajo peso al nacer, raza negra y nivel socioeconómico bajo. Entre los factores denominados “iniciadores” encontramos: enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones urinarias, litiasis renal, obstrucción de las vías urinarias, fármacos nefrotóxicos, hipertensión arterial y diabetes. Dentro de los factores de progresión destacan la proteinuria, un mal control de la diabetes, la dislipemia o la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y la patología cardiovascular asociada. Finalmente, los factores que incrementan la morbimortalidad en estadios avanzados son: anemia, hipoalbuminemia y desnutrición, infecciones, dosis insuficiente de diálisis y problema de acceso vascular.²

En la figura 2 se muestran las etapas de inicio y progresión de la ERC y las intervenciones recomendadas en cada etapa. Las complicaciones se refieren a todas las complicaciones de la enfermedad renal crónica y su tratamiento (hipertensión, anemia, desnutrición, enfermedad ósea, neuropatía y disminución de la calidad de vida) y enfermedades cardiovasculares.³

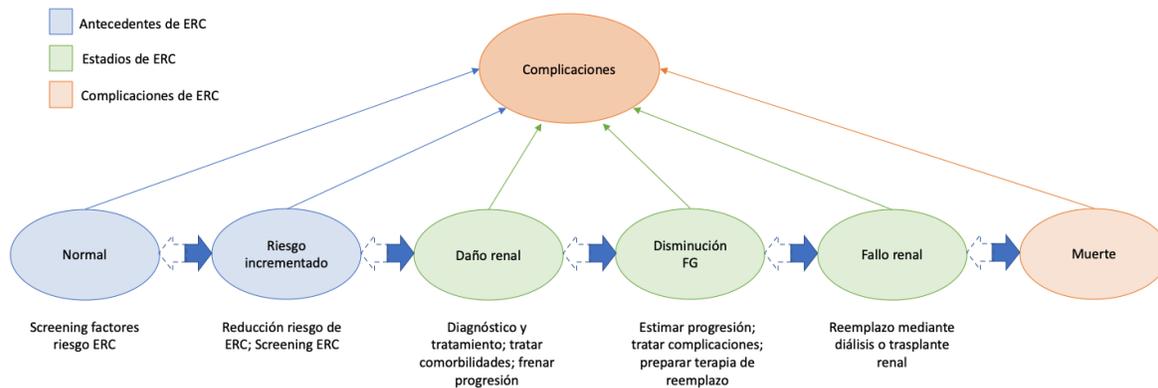


Figura 2. Modelo de evidencia para las etapas de inicio y progresión de la enfermedad renal crónica.³

En los últimos años, la perspectiva epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ERC) ha cambiado significativamente. Inicialmente se limitaba a patologías de baja incidencia del ámbito especializado de la Nefrología, como enfermedades glomerulares o nefropatías hereditarias. Sin embargo, actualmente impacta a un segmento más amplio de la población, y está asociada a fenómenos o patologías de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial, la diabetes y enfermedades cardiovasculares, formando parte de la comorbilidad de pacientes con seguimiento en múltiples especialidades.²

Entre las causas de ERC, la enfermedad renal diabética continúa siendo la primera causa de enfermedad renal crónica terminal o avanzada (ERCA) con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo en la actualidad a nivel global.^{4,5}

La prevalencia de la ERC en España, evaluada en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal) y en el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España), se sitúa en torno al 15%.^{6,7}

La ERC es más frecuente en varones (23,1% en varones y 7,3% en mujeres), en sujetos de edad más avanzada (4,8% en sujetos de 18-44 años, 17,4% en sujetos de 45-64 años, y 37,3% en sujetos \geq 65 años), y en sujetos con enfermedad cardiovascular (39,8% vs. 14,6% en sujetos sin enfermedad cardiovascular).⁶

Esta patología no solo supone un problema por su elevada prevalencia, sino también por la considerable morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada y el coste que supone. En España, se calcula que el gasto anual derivado del tratamiento en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica supera los 800 millones de euros.^{8,9}

4.2. LA DISLIPEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte en los pacientes con ERC. Esto se debe a la suma de factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos que, de manera sinérgica, agravan su pronóstico. Entre estos factores, uno de los más estudiados es la dislipemia. Los pacientes con ERC presentan un perfil lipídico característico que aumenta su capacidad aterogénica a medida que se deteriora el filtrado glomerular.^{1,10}

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) intervienen en la vía reversa del colesterol, por la que el colesterol regresa al hígado desde los tejidos periféricos. En los pacientes con ERC se produce una reducción en este transporte por la inhibición de ciertos mediadores: ABCA1 y ABCR1. Además, hay un aumento en la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CEPT), que produce un aumento en la transferencia de HDL a LDL. Por lo tanto, estas condiciones condicionan niveles más bajos de HDL, particularmente inmaduros y con baja funcionalidad.^{11,12}

Las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) e intermedia (IDL) son secretadas por el hígado cargadas de triglicéridos. La enzima lipoproteína lipasa (LPL) produce su hidrólisis, liberando triglicéridos a los tejidos periféricos y convirtiendo las moléculas en LDL. En la ERC hay una deficiencia en la acción de esta enzima, que se traduce en niveles séricos elevados de VLDL, IDL y triglicéridos.^{11,13}

La lipoproteína de baja densidad (LDL) es indudablemente la molécula más estudiada en cuanto a sus efectos aterogénico. A pesar del elevado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con ERC, las cifras absolutas séricas de LDL son similares a las de la población sin enfermedad renal. Sin embargo, las LDL de los pacientes con enfermedad renal son diferentes: están oxidadas, debido al ambiente prooxidante y proinflamatorio de la enfermedad renal; y son más pequeñas, lo que aumenta su capacidad difusiva en la pared arterial y, por ende, su poder aterogénico.^{14,15}

La relación entre las alteraciones mencionadas en el perfil lipídico y los eventos cardiovasculares se hace más evidente cuando los niveles de VLDL y LDL son elevados, o cuando los niveles de HDL son bajos. Sin embargo, los triglicéridos no muestran una asociación clara con estos eventos cardiovasculares, a diferencia de lo que ocurre con la población general, suponiendo la hipertrigliceridemia una situación de controversia en la Nefrología. El uso de fibratos no ha demostrado un claro efecto protector, comportando en ocasiones nefrotoxicidad asociada al fármaco u otros efectos adversos.¹⁶⁻¹⁹

Las estatinas son el grupo farmacológico principal para tratar la dislipemia. Únicamente se ha demostrado una reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes con ERC que no estaban sometidos a terapia renal sustitutiva. Los ensayos clínicos que evaluaron el impacto de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares no han logrado demostrar una reducción en la tasa de eventos en pacientes en diálisis.²⁰⁻²⁵

Una revisión sistemática y metanálisis que incluyó a 484,289 pacientes con ERC observó una reducción del 23% en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores, un 18% en eventos coronarios, y un 9% en la mortalidad cardiovascular, sin observar un efecto significativo en accidentes cerebrovasculares ni en la progresión de la enfermedad renal. Al analizar por subgrupos de acuerdo con el grado de ERC, se evidenció una disminución en los beneficios de las estatinas a medida que la patología renal progresaba.²⁶

Las guías KDIGO de dislipemia, publicadas en 2013, introdujeron la estrategia conocida como "fire and forget" ("dispara y olvida") que abogaba por el uso de estatinas en pacientes mayores de 50 años con ERC (grados 3a a 5, sin diálisis), independientemente de los niveles de LDL, sin necesidad de monitorizar niveles de lipoproteínas. En los menores de 50 años, se sugería el uso de estatinas solo si presentaban enfermedad coronaria o ictus previo, padecían diabetes mellitus, o tenían un riesgo cardiovascular estimado superior al 10%. Se desaconsejaba iniciar el tratamiento hipolipemiante en pacientes en programa de diálisis, a menos que ya estuvieran recibiendo una estatina previamente. Las dosis propuestas están recogidas en la tabla 2.²⁷

ESTATINA	DOSIS EN MG/DÍA
Fluvastatina	80
Atorvastatina	20
Rosuvastatina	10
Pravastatina	40
Simvastatina	40
Pitavastatina	2

Tabla 2. Dosis recomendadas de estatinas en las guías KDIGO en pacientes con ERC G3a-G5, incluidos pacientes en diálisis y sometidos a trasplante renal.²⁷

En contraposición a este abordaje propuesto en las guías KDIGO, las guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Aterosclerosis proponen una estrategia diferente denominada "treat to target" ("tratar para alcanzar un objetivo") que considera a todos los pacientes con ERC como de alto o muy alto riesgo (según el FGe) y fija unos objetivos de LDL de en 70 mg/dl para todos los pacientes con alto riesgo y de 55 mg/dl para los de muy alto riesgo.²⁸

4.3. EL TRASPLANTE RENAL

El tratamiento renal sustitutivo ha experimentado notables avances en las últimas décadas. Dentro de las modalidades disponibles para el tratamiento de la ERC en estadios finales destacan la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal, que ha emergido en las últimas décadas como una opción crucial en el arsenal terapéutico de los nefrólogos.²⁹⁻³¹

El trasplante renal, al proporcionar un riñón de un donante vivo o cadáver compatible, ofrece la posibilidad de restaurar función renal sin requerir diálisis, mejorando así la calidad de vida y la supervivencia a largo plazo. Por esta razón, es el tratamiento de elección en los pacientes con ERC terminal. A pesar de los éxitos, avances y resultados logrados en este campo, persisten desafíos significativos, como el cambio en las características de los pacientes en lista de espera (población más envejecida con mayor número de comorbilidades que implica una mayor complejidad), el aumento en los tiempos de espera, escasez de órganos donados y la optimización de los protocolos de inmunosupresión y tratamiento del rechazo del injerto.²⁹⁻³¹

La elección de nuevos fármacos inmunosupresores, principalmente entre los años 1995 y 2005, han contribuido significativamente a lograr una superior tasa de supervivencia en los trasplantes renales. Este avance se atribuye principalmente a la utilización de tacrólimus, un inhibidor de la calcineurina, y micofenolato mofetil, cuyos efectos citostáticos son más potentes en los linfocitos T y B. Estos medicamentos han demostrado reducir de manera considerable las tasas de rechazo, además de representar una mejora sustancial en la funcionalidad de los injertos renales.³²⁻³⁴

Dentro de los principales factores implicados en una pérdida de función del injerto renal podemos discernir factores inmunológicos y no inmunológicos. Dentro de los primeros habría que destacar: escasa compatibilidad HLA, sensibilización previa con anticuerpos anti-HLA, falta de cumplimentación terapéutica, escasa inmunosupresión, rechazo subclínico y rechazo agudo. Dentro de los factores no inmunológicos destacarían: lesión por isquemia-reperfusión, edad avanzada del donante, desequilibrio ponderal receptor-donante, muerte cerebral, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus, síndrome metabólico, nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina.³⁵

En los receptores de trasplante renal se ha constatado un incremento de la mortalidad del receptor secundaria a procesos infecciosos y tumorales, en probable relación con el tratamiento inmunosupresor. Además, la enfermedad renal de base del receptor influye tanto en su supervivencia como en la de su injerto. Una situación que ilustra esta afirmación

es que los pacientes con ERC terminal secundaria a una glomerulonefritis primaria presentan un riesgo de pérdida del injerto tres veces mayor que en pacientes sin ellas.³⁶⁻³⁸

Al igual que ocurre con los pacientes con ERC en estadios más precoces, los pacientes trasplantados renales muestran una mortalidad cardiovascular incrementada respecto a población general. En el seguimiento a 10 años tras el trasplante, en torno a un 40% de los pacientes presenta algún evento cardiovascular^{36,40-42}

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones, que se muestran en la figura 3, encontramos la dislipemia, junto a la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad y la hipertrofia ventricular izquierda, que se traducen en disfunción ventricular, arritmias y aumento de la morbilidad cardiovascular.⁴¹

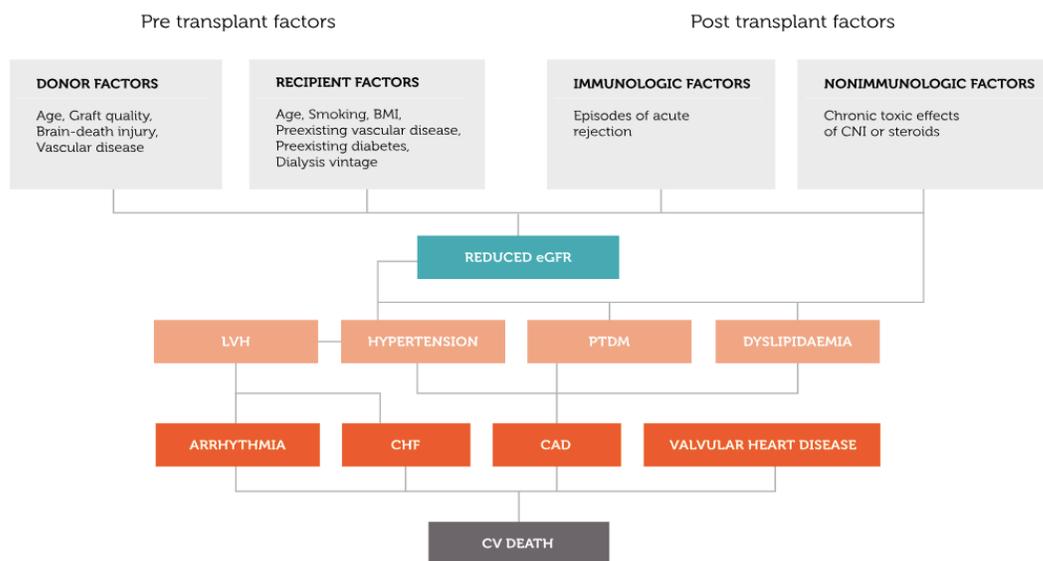


Figura 3. Factores que confieren un aumento del riesgo cardiovascular en el trasplante.⁴¹

En el caso del manejo de la dislipemia en el trasplante, las guías KDIGO recomiendan el tratamiento con una estatina para todos los receptores de trasplante renal, ya que en estos pacientes se considera que el riesgo de eventos coronarios es significativamente elevado. Esta recomendación se basa en el estudio ALERT, que es el primer ensayo clínico randomizado que evaluaba el efecto del tratamiento con estatinas sobre los resultados cardíacos (tiempo transcurrido hasta el primer evento cardíaco adverso importante, MACE) después de un trasplante renal. Los pacientes aleatorizados al grupo de fluvastatina tuvieron un riesgo reducido de MACE y una reducción en el riesgo de muerte cardíaca o infarto de miocardio definitivo no fatal, sin diferencias en mortalidad total ni pérdida del injerto.^{24,27}

4.4. ASOCIACIÓN DE ROSUVASTATINA CON PROTEINURIA Y DISMINUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.

La rosuvastatina fue aprobada por primera vez por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2003, incidiendo en posicionarse como la estatina de mayor potencia. En el campo de la Nefrología existe controversia acerca del uso de este fármaco desde su introducción.⁴⁴⁻⁴⁶

En los ensayos clínicos donde se evaluaron la seguridad y eficacia del fármaco se mostraron que los pacientes eran más proclives a presentar hematuria, proteinuria y deterioro de la función renal. En los años posteriores a su aprobación encontramos en la bibliografía trabajos que ponen de manifiesto esta problemática y que incluso plantean la retirada del fármaco.^{44,45}

Hay series de casos publicados que sugieren que estas alteraciones se producen a través de toxicidad tubular, pero se desconoce el mecanismo. En la figura 4, se muestran los hallazgos en la orina de un paciente en tratamiento con rosuvastatina que presentó aumento considerable de la proteinuria y deterioro de función renal tras el inicio del fármaco. Además, se constató la desaparición de estas alteraciones con la suspensión del fármaco.⁴⁷

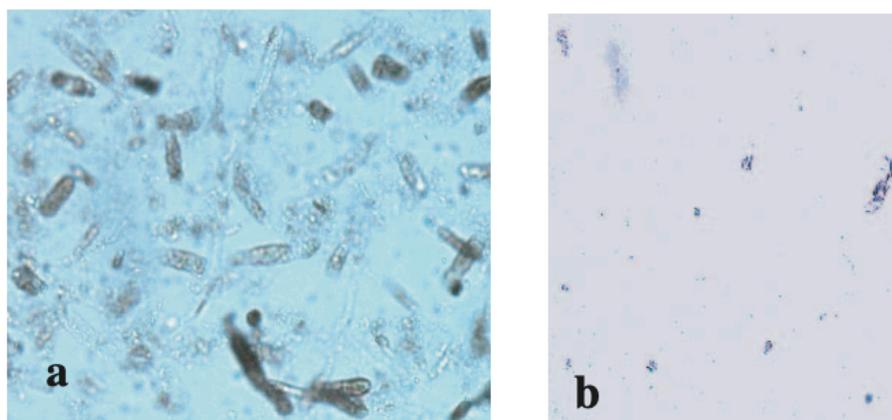


Figura 4. Sedimento de orina al microscopio. a: Abundantes cilindros granulares, hialinos y celulares. b: Ausencia de alteración en el sedimento tras la retirada del fármaco.⁴⁷

Estos efectos adversos se relacionaban principalmente con las dosis más altas del fármaco, por lo que finalmente se aprobó una dosis máxima de 40mg. Además, este riesgo puede ser mayor en poblaciones especiales, como los pacientes con ERC, ya que al ser un fármaco cuya excreción renal está en torno a un 15-10%, están expuestos a dosis mayores. Por esta razón se sugiere el uso de Rosuvastatina 5 mg y una dosis máxima de 10 mg en pacientes con ERC con FG por debajo de 30 ml/min.⁴⁴⁻⁴⁷

En el año 2022 se publicó un estudio que retomaba el estudio de la asociación de rosuvastatina con deterioro de función renal, proteinuria y hematuria en los pacientes con ERC. Se trata de un estudio observacional, que trata de simular un ensayo clínico empleando un modelo de probabilidad inversa: mediante los índices de propensión emulan una aleatorización de un ensayo clínico con brazos cuyos participantes sean similares respecto sus características.⁴⁸

Se estudiaron pacientes mayores de 18 años; entre 2011 y 2019; que tenían seguimiento durante más de un año y que no estaban en tratamiento renal sustitutivo. Se excluyeron los pacientes con hematuria o proteinuria previas o antecedentes de rabdomiolisis.⁴⁸

Se incluyeron 152101 pacientes en el brazo de rosuvastatina frente a 795799 en el de atorvastatina. La edad media fue de 60 años, con una desviación estándar (DE) de 12 años. Un 47.58% fueron mujeres. La media de FG era de 80%. También observan otras variables como ser fumador, eventos cardiacos, hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad cerebral, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo.⁴⁸

Se identificó hematuria en el 2.9% de los pacientes durante un periodo de seguimiento medio de 3 años. La tasa de hematuria por cada 1000 pacientes/año fue de 9.2 para rosuvastatina y de 8.9 para atorvastatina. La tasa de hematuria por cada 1000 pacientes/año en pacientes con FG < 30 ml/min fue de 23.1 para rosuvastatina frente 18.8 en atorvastatina, aproximadamente el doble que en filtrados glomerulares más elevados. En el análisis de supervivencia rosuvastatina frente a atorvastatina presenta un mayor riesgo de hematuria HR 1.08 (IC 95 1.04-1.11), consistente a medida que cae el FG.⁴⁸

Se identifica proteinuria en 1.2% pacientes del grupo de rosuvastatina frente a 0.9% del de atorvastatina durante una media de seguimiento de 3.1 años. La tasa de proteinuria por cada 1000 pacientes/año fue de 3.2 para rosuvastatina frente a 2,8 para atorvastatina. La tasa de proteinuria por cada 1000 pacientes/años en aquellos con FG < 30 ml/min fue de 22.6 para rosuvastatina frente 20.5 atorvastatina. Aproximadamente, 9 veces superior que en FG altos. En análisis de supervivencia, rosuvastatina tuvo un riesgo ligeramente mayor IPTW-HR 1.17 (IC 95% 1.1-1.25) a través de los distintos filtrados glomerulares.⁴⁸

Rosuvastatina se asoció con aumento del riesgo de fallo renal que precisa tratamiento renal sustitutivo IPTW-HR 1.15 (IC 95% 1.02-1.3). El riesgo cardiovascular fue similar en ambos grupos HR 1.02 (IC 95% 0.96-1.08), consistente a través de los distintos filtrados glomerulares.⁴⁸

Existen varias limitaciones en este estudio. A pesar del uso de IPTW (Inverse probability of treatment weighting) para controlar la confusión, puede existir una confusión residual o no medida al existir heterogeneidad dentro de cada cohorte, por ejemplo al existir diferentes prácticas dentro de una misma organización de atención médica.⁴⁸

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

FUNDAMENTO DEL ESTUDIO:

El uso de rosuvastatina en población con enfermedad renal crónica ha sido asociado a la aparición de proteinuria y progresión de la ERC.

HIPÓTESIS:

Nuestra hipótesis es que es esperable que en pacientes receptores de trasplante renal se replique el mismo fenómeno, e incluso que el impacto sea mayor que en la ERC nativa y se exhiba con dosis inferiores y/o con FG mayores (sobrexposición asociada a interacción farmacológica)

OBJETIVO:

Comparar el impacto de rosuvastatina sobre la función renal y proteinuria en población trasplantada renal en comparación a atorvastatina.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Describir las características sociodemográficas, comorbilidades, datos clínicos y antropométricos, características del trasplante (datos del donante, isquemia fría, inducción, compatibilidad...) de los pacientes a estudio.

Analizar otras variables de resultado: colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, Glucosa, HbA1c y enzimas hepáticas.

Describir los cambios en FG y proteinuria en población trasplantada renal con inicio de tratamiento con rosuvastatina o atorvastatina, a los 6 y 12 meses posteriores al inicio del fármaco.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se empleó la base de datos de Trasplante Renal del Hospital Universitario Miguel Servet para la extracción de los datos. Se seleccionaron los pacientes que tuvieran registrada una primera prescripción de atorvastatina o rosuvastatina posterior al trasplante que se mantuvo durante al menos 365 días, comparándose los resultados de función renal y proteinuria entre ambos grupos.

6.2. CRONOGRAMA

ETAPA	ACTIVIDADES	MESES																							
		2022												2023											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	Enfermedad Renal Crónica	X	X	X																					
	Dislipemia en ERC			X	X	X																			
	Trasplante Renal					X	X	X																	
	Rosuvastatina									X	X	X													
DISEÑO DEL ESTUDIO	Selección de pacientes																X	X	X	X	X	X			
	Selección de variables																X	X	X	X	X	X			
	Depuración de base de datos																			X	X	X	X		
	Diseño del estudio																			X	X	X	X		
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Elaboración base SPSS																				X	X			
	Análisis descriptivo																				X	X			
	Análisis contraste de hipótesis																					X	X		
	Redacción Resultados																					X	X		

6.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Trasplantados renales mayores de 18 años en el Hospital Universitario Miguel Servet entre el 1/1/2015 y 31/12/2019.
- Primera prescripción de Rosuvastatina o Atorvastatina posterior al trasplante renal.
- Exposición mínima al fármaco de 365 días.

Criterios de exclusión:

- Trasplante renal combinado con otro órgano.
- Pacientes sin disponibilidad de datos analíticos en los 3 puntos temporales principales analizados (basal, mes 6, mes 12)

6.4. VARIABLES A ESTUDIO

Variables de los receptores de trasplante renal:

- Demográficas:
 - Edad en el momento del trasplante renal.
 - Sexo.
- Clínicas:
 - Talla
 - Peso
 - Índice de masa corporal (IMC), expresado en Kg/m².
 - Etiología de enfermedad renal crónica terminal: enfermedad glomerular primaria o secundaria, hipertensión arterial, poliquistosis hepatorenal, enfermedad vascular, enfermedad túbulo-intersticial, enfermedad congénita, neoplasia, no filiada u otras causas.
 - Modalidad de tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante renal: hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal previo o sin tratamiento renal sustitutivo previo (prediálisis).
 - Meses en tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante renal.
 - Meses en lista de espera de trasplante renal.

- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, tabaquismo y dislipemia.
- Diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

Variables del donante:

- Demográficas:
 - Edad del donante.
 - Sexo del donante.
- Clínicas:
 - Talla.
 - Peso.
 - Índice de masa corporal (IMC), expresado en Kg/m².

Características del trasplante:

- Tipo de donante: cadáver o vivo.
- Tipo de donante: cadáver en muerte encefálica, vivo idéntico, vivo no idéntico emparentado, vivo no emparentado, cadáver en asistolia controlada y cadáver en asistolia no controlada.
- Tiempo de isquemia fría: periodo, en horas, transcurrido desde que el órgano es preservado con solución hipotérmica hasta su trasplante en el receptor.

Variables relacionadas con el fármaco:

- Fármaco pautado: atorvastatina o rosuvastatina.
- Fecha de inicio.
- Fecha de retirada del fármaco.
- Días de exposición al fármaco.

Variables analíticas relevantes:

- Cifra de creatinina plasmática.
- Glucemia en suero.
- Ácido úrico en suero.
- Enzimas hepáticas: GGT, GOT, GPT.
- Colesterol total, HDL, LDL.
- Cociente proteínas/Creatinina en orina
- Hemoglobina.

Los datos analíticos relevantes se recogieron en el momento basal (inicio del fármaco), en el mes 6 y en el mes 12. Los intervalos temporales de selección de las analíticas fueron los siguientes:

- Basal: 30 días previos al inicio hasta 7 días después.
- Mes 6: 180 días tras el inicio más menos 30 días.
- Mes 12: 365 días tras el inicio más menos 60 días.

6.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

En primer lugar, se empleó el programa estadístico Excel® para depurar los datos, eliminando de la base de datos inicial aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de selección propuestos para el estudio.

Posteriormente se procesaron, recodificaron y analizaron los datos empleando el programa estadístico IBM SPSS Statistics®.

Inicialmente se realizó un análisis de estadística descriptiva, tanto de las variables cuantitativas (incluyendo la media y la desviación estándar de la media) como cualitativas (empleando porcentajes o frecuencias absolutas) de la muestra, acompañando el análisis con la representación gráfica de los datos obtenidos.

Previo a la realización del análisis comparativo o contraste de hipótesis se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para demostrar que las variables seguían una distribución normal, a pesar de que por la aplicación del teorema central del límite esta normalidad en la distribución de los datos se podría haber asumido.

Se estableció el nivel de significación estadística de p menor de 0,05 para todas las variables, empleando la prueba chi-cuadrado para el estudio de las variables cualitativas y la prueba de t-student para las cuantitativas.

Finalmente se realizó el análisis comparativo del cambio a lo largo del seguimiento en las variables principales de interés del trabajo (cifra de creatinina plasmática y cociente proteínas/creatinina en orina)

Se emplearon los programas mencionados previamente para la realización de los gráficos que componen los resultados del estudio.

6.6. ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

Se trata de un estudio de cohortes histórico retrospectivo. Al tratarse de un estudio observacional, no se llevó a cabo ninguna intervención o procedimiento invasivo que supusiera riesgo para los participantes.

Los datos personales de los participantes fueron obtenidos de los datos seudonimizados pertenecientes a la base de datos de Trasplante Renal del Hospital Miguel Servet. Para garantizar la privacidad de los participantes, se codificaron de manera que no se incorporaron datos identificativos de los participantes en la base de datos desarrollada para la investigación, ni en la posterior publicación de los resultados.

Este estudio se basa en los principios básicos que guían la atención y la investigación en el ámbito sociosanitario recogidos en la Declaración de Helsinki. De acuerdo con la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, sobre protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y la Regulación Europea 2016/679 en protección de datos, se ha garantizado el anonimato y la confidencialidad, evitando registrar datos de identificación personal. Se han analizado variables sociodemográficas y parámetros analíticos codificados, no requiriendo de consentimiento informado.

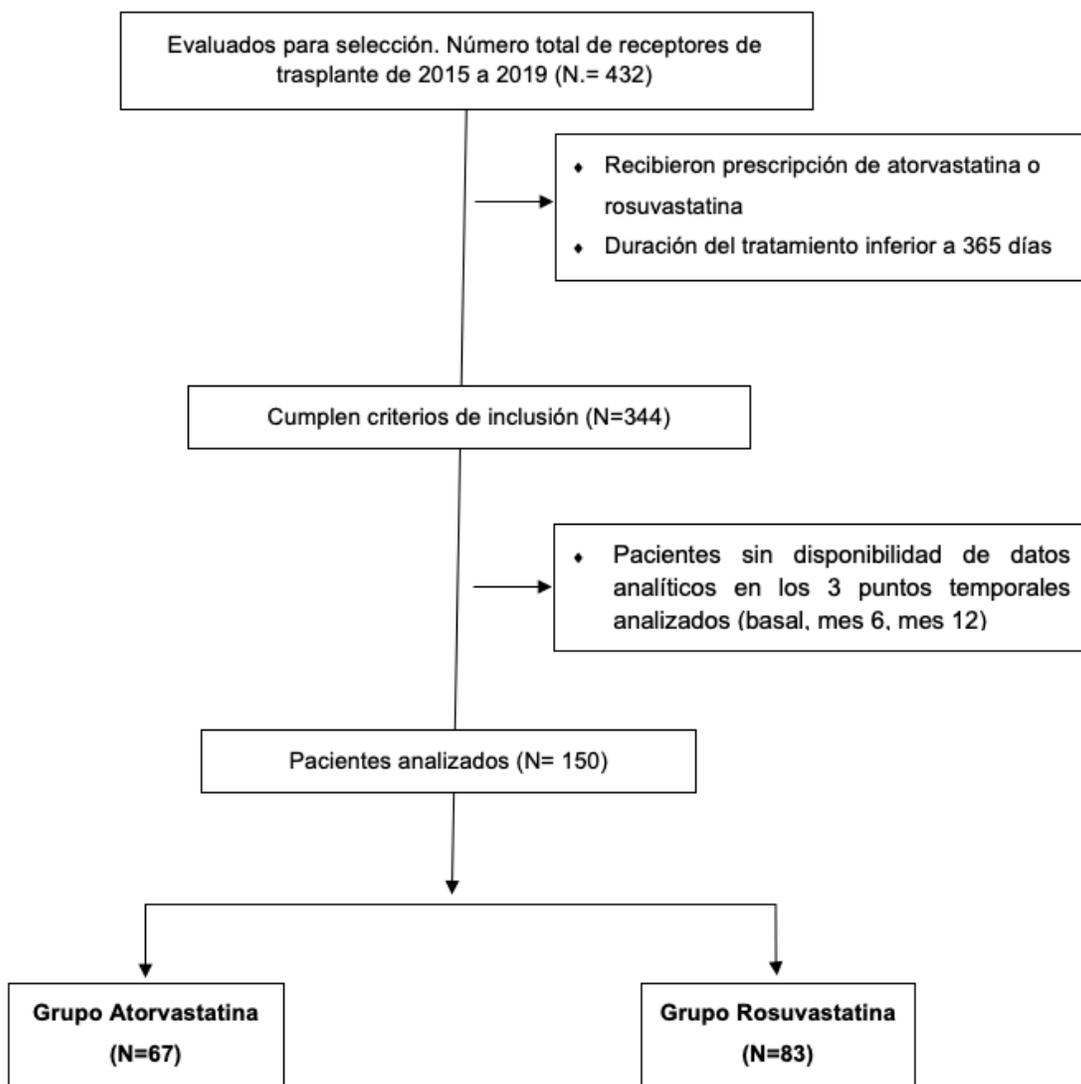
Este trabajo cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de Aragón (CEICA), su resolución se adjunta en el Anexo 1.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Del total de pacientes receptores de un trasplante renal no combinado desde enero del año 2015 a diciembre de 2019, 344 recibieron una primera prescripción de atorvastatina o rosuvastatina en el periodo postrasplante con una duración de tratamiento superior a 365 días. Se dividieron en dos grupos (141 en el grupo atorvastatina y 203 en el grupo rosuvastatina). Se excluyeron aquellos que no tenían datos analíticos en los 3 puntos temporales principales analizados (basal, mes 6, mes 12).

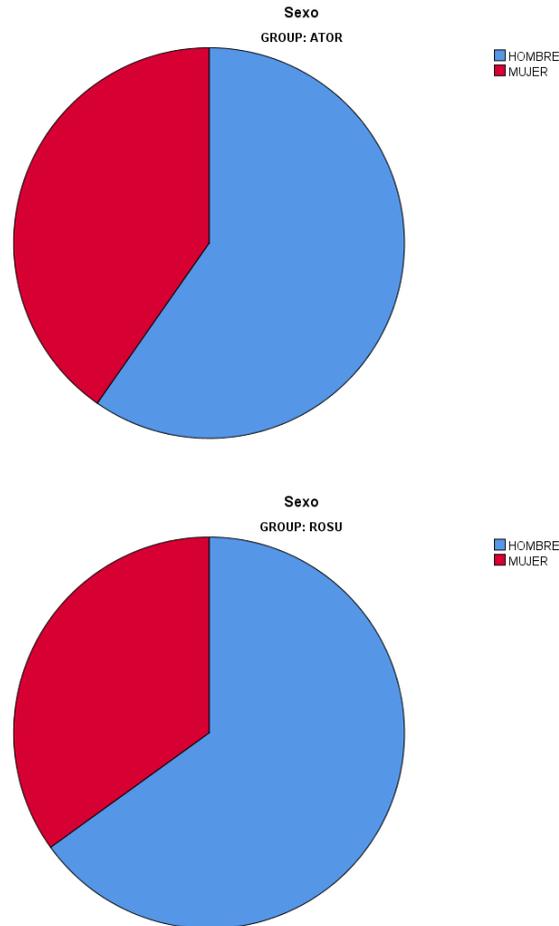
Finalmente se analizaron 150 pacientes, 67 del grupo de atorvastatina y 83 del grupo de rosuvastatina

DIAGRAMA DE FLUJO



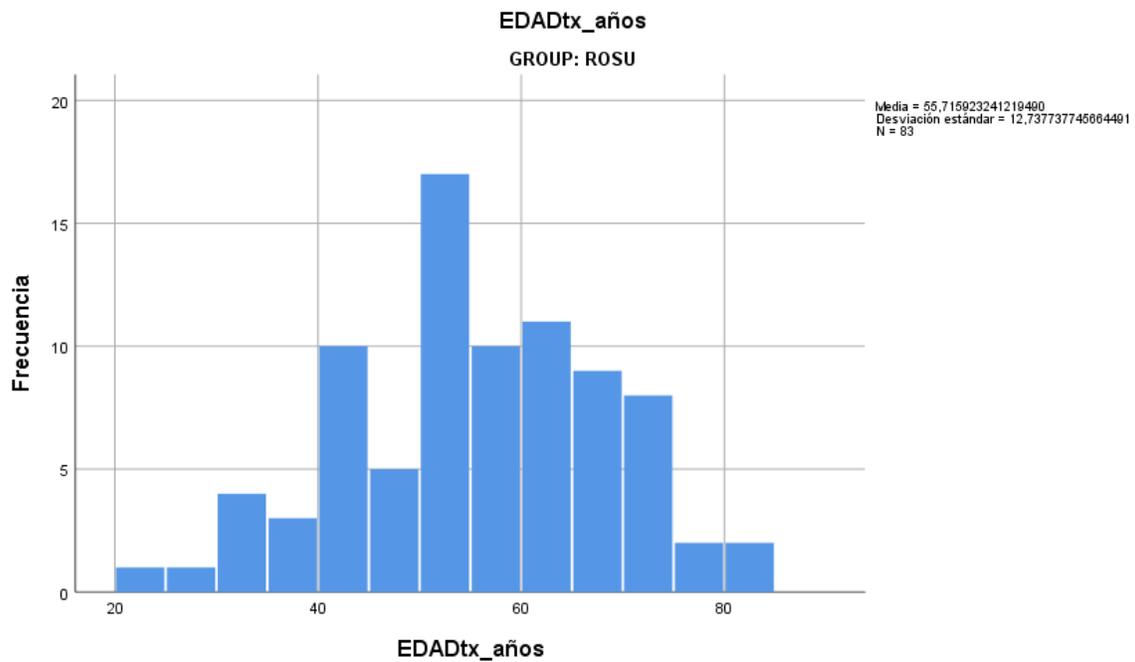
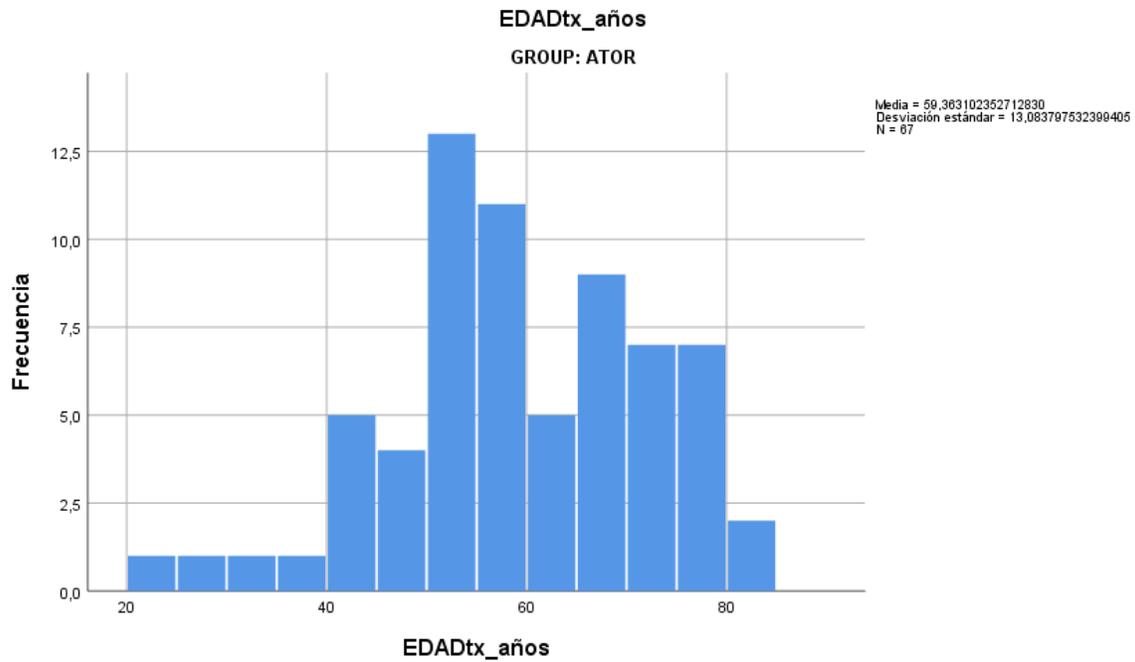
Variables demográficas de los receptores de trasplante renal:

En la variable sexo, se observaron unos porcentajes similares en ambos grupos. En el grupo atorvastatina la muestra estaba formada por un 40,3% de mujeres y por un 59,7% de hombres, mientras que en el grupo de rosuvastatina había un 34,9% de mujeres frente a un 65,1% de hombres. Estos datos se ven representados en el gráfico circular.



La prueba de contraste de hipótesis chi-cuadrado para esta variable cualitativa corrobora que la distribución de la variable sexo en ambos grupos es la misma, con un valor p mayor de 0,5.

En el grupo de atorvastatina la edad media era de 59,3 años, la mediana de 59,3 años y la desviación estándar de 13. Por otro lado, en el grupo rosuvastatina la edad media era de 55,7 años, la mediana de 55,4 años y la desviación estándar de 12,7.

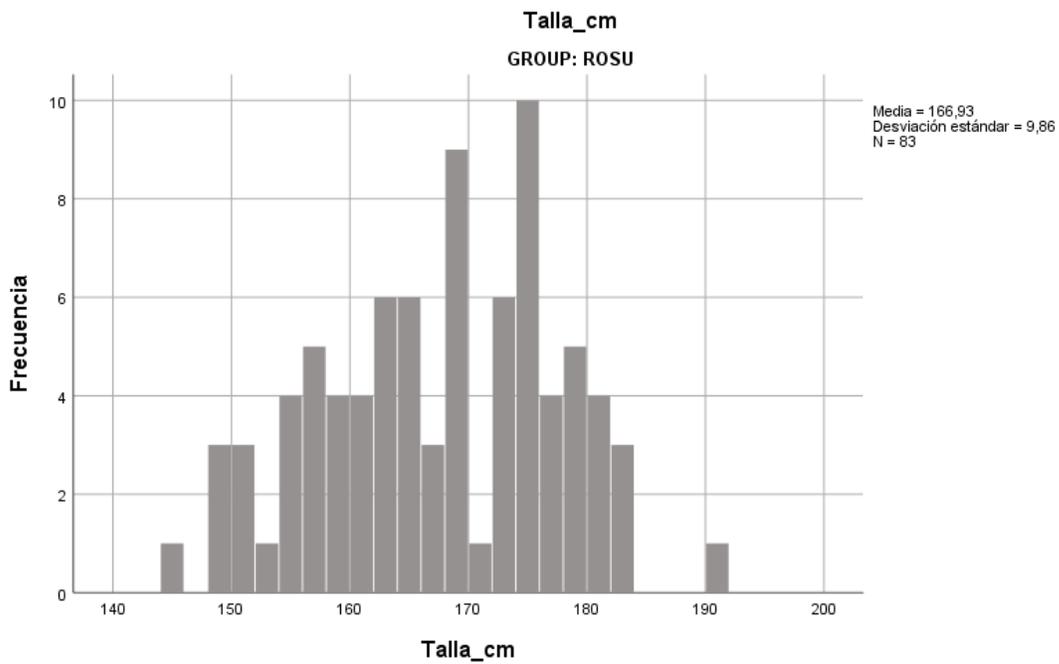
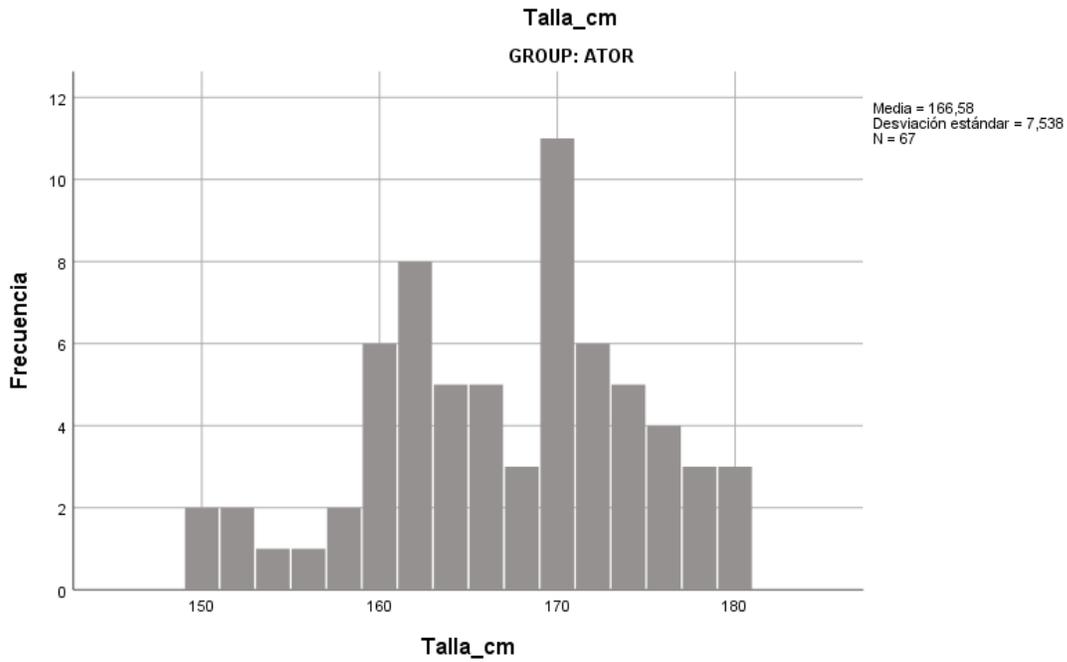


Se comprobó una distribución normal de la variable con el estadístico Kolmogorov-Smirnov, que mostraba que la variable seguía una distribución normal en ambos grupos (p 0,088 en el grupo atorvastatina y 0,06 en el grupo rosuvastatina).

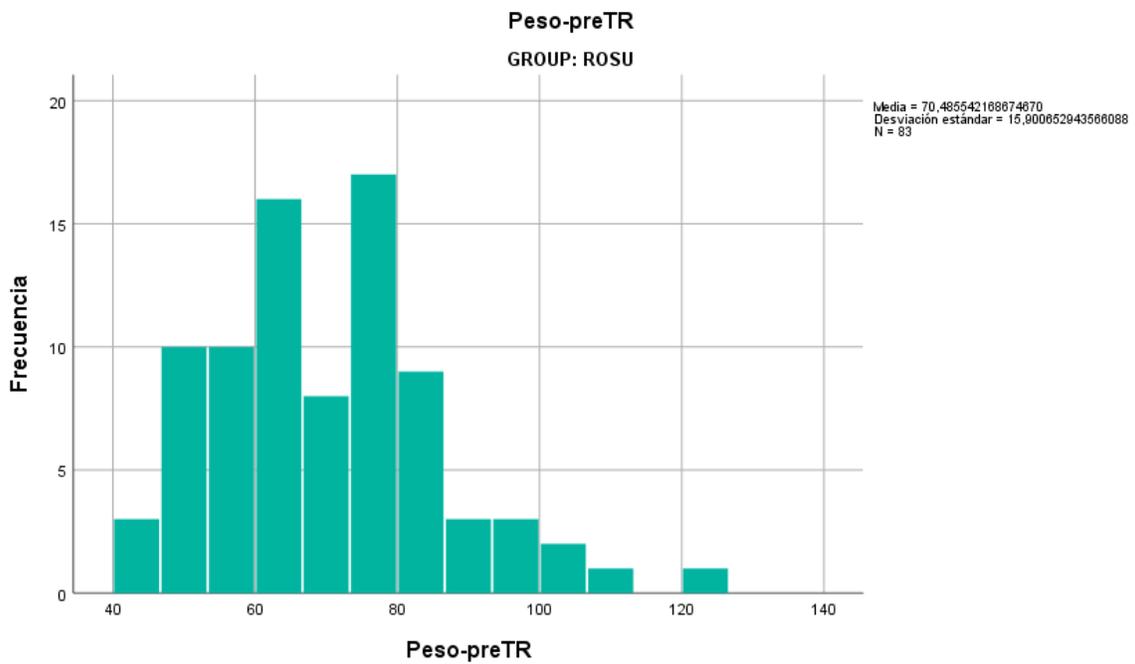
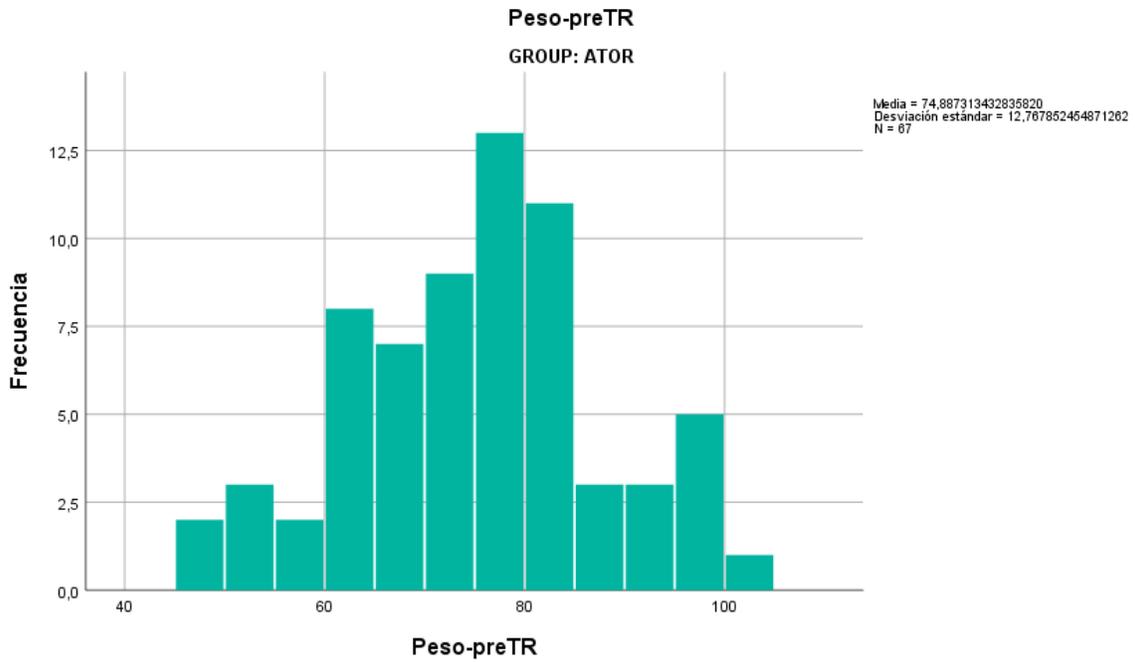
Empleando la t de student como test paramétrico para el contraste de hipótesis, se demostró la ausencia de diferencias en la distribución de la edad en ambos grupos.

Variables clínicas de los receptores de trasplante renal:

En el grupo de atorvastatina la talla media era de 166,5cm, con una mediana de 168cm y una desviación estándar (DE) de 7,5. Por otro lado, en el grupo rosuvastatina la talla media era de 166,9 cm, con una mediana de 168cm y una desviación estándar (DE) de 9,8.



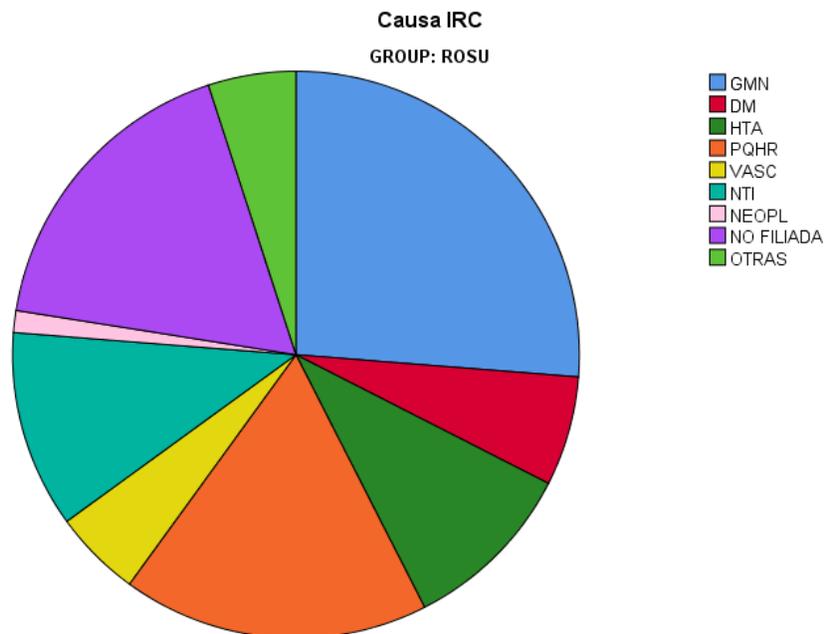
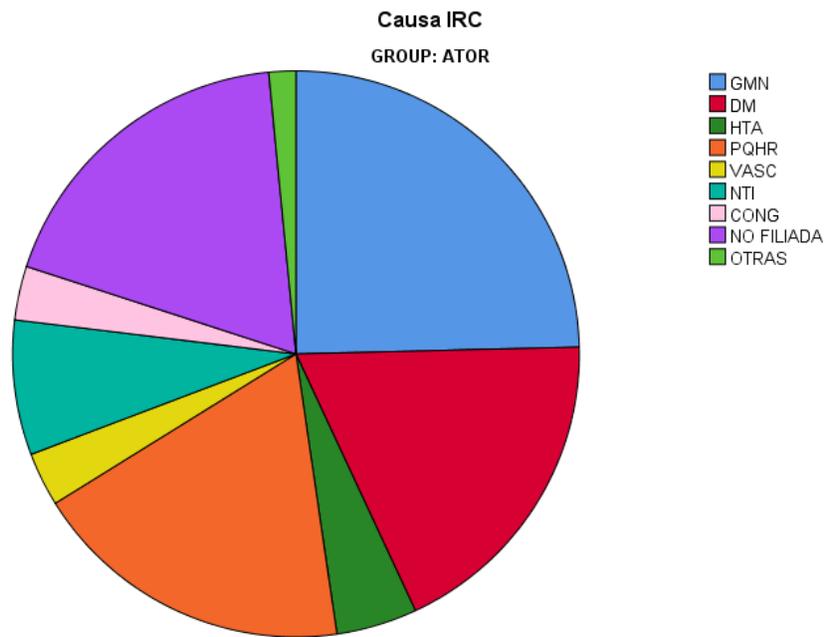
La variable peso en el grupo atorvastatina tenía una media de 74,8 kg, mediana de 75,5 kg y DE de 12,7 kg frente al grupo rosuvastatina en el que estos valores eran: media 70,4 kg, mediana 70 kg, DE 15,9 kg.



La variable IMC, que integra las dos anteriores también era similar en ambos grupos. El IMC medio del grupo atorvastatina era de 26,7 frente a 25,1 del grupo rosuvastatina, con medianas de 26,2 y 24,5 respectivamente y desviación estándar de 5,6 en el grupo atorvastatina y 4,3 en el de rosuvastatina.

Nuevamente, el análisis de normalidad permitía aceptar la hipótesis nula, asumiendo que la distribución de estas variables era normal y empleando nuevamente t-student para el análisis de contraste de hipótesis.

La etiología de la enfermedad renal crónica viene representada en los siguientes gráficos.

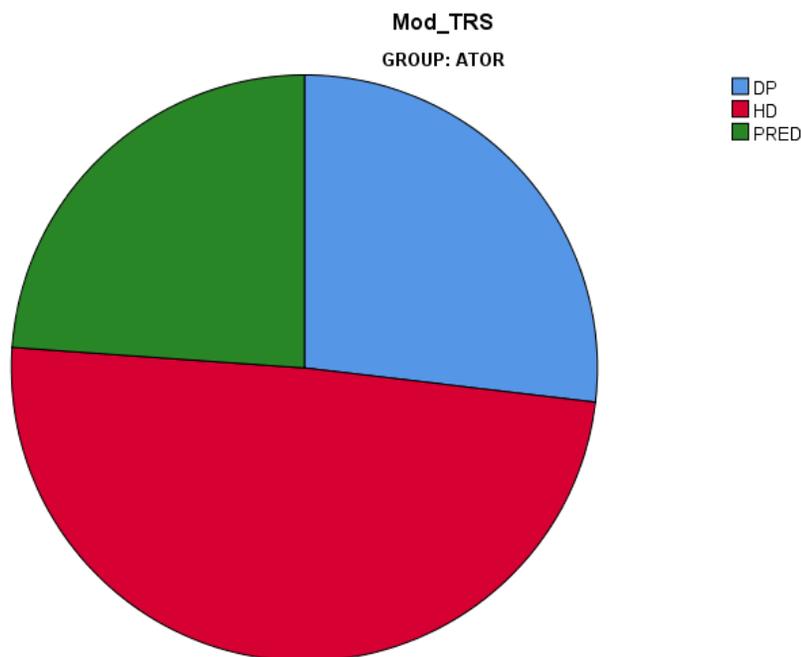


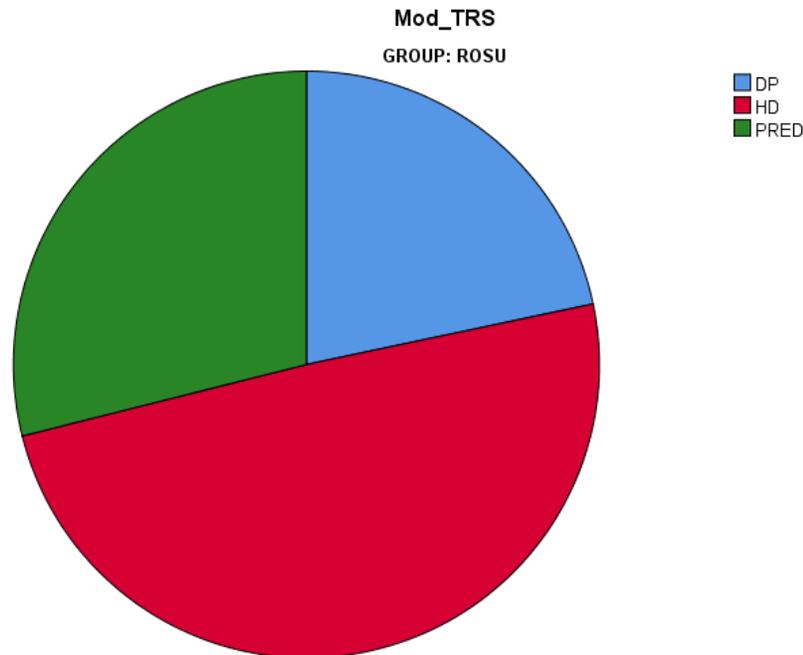
En el grupo de atorvastatina: las glomerulopatías primarias o secundarias suponían un 23,9%, la diabetes mellitus un 17,9%, la HTA un 4,5%, la poliquistosis hepatorrenal un 17,9%, la causa vascular o renovascular un 3%, las nefropatías tubulointersticiales un 7,5%, las causas congénitas un 3%, la enfermedad renal no filiada un 17,9% y otras causas un 1,5%.

En el grupo de rosuvastatina: las glomerulopatías primarias o secundarias suponían un 25,3%, la diabetes mellitus un 6%, la HTA un 9,6%, la poliquistosis hepatorrenal un 16,9%, la causa vascular o renovascular un 4,8%, las nefropatías tubulointersticiales un 10,8%, la enfermedad renal no filiada un 16,9% y otras causas un 4,8%.

El análisis descriptivo de estos datos y su representación gráfica nos sugiere una distribución similar en la etiología en ambos grupos, que se demuestra con la prueba de chi cuadrado, con un valor de $p=0,255$, ya que al no ser $p<0,5$ no hay diferencias en el contraste de hipótesis.

En el grupo de atorvastatina había un 26,9% de la muestra que de forma previa al trasplante eran pacientes de diálisis peritoneal (DP), un 49,3% de hemodiálisis (HD) y un 23,9% se encontraban en situación prediálisis (PRED). Estos porcentajes eran de 21,7%, 49,4% y 28,9% respectivamente en el grupo de rosuvastatina.





En esta variable tampoco se encontraron diferencias significativas en el contraste de hipótesis, con una prueba de chi cuadrado con valor de p de 0,76.

Con respecto a la duración en meses en diálisis previo al trasplante, la media en el grupo de atorvastatina era 28,4 meses, con una mediana de 23,9 y una DE de 19,6.

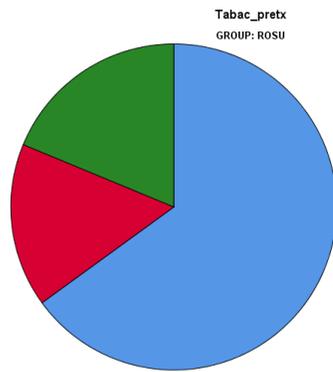
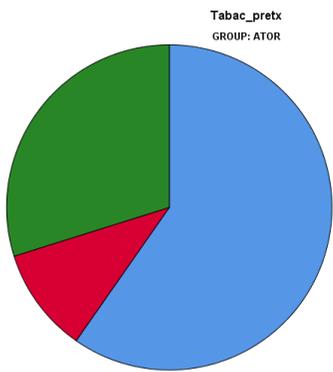
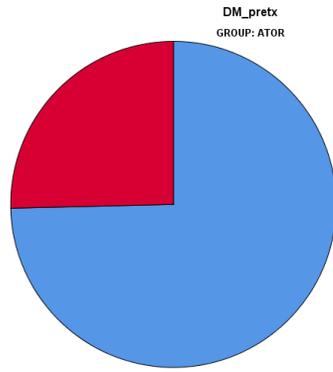
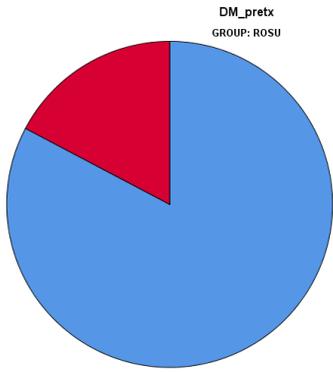
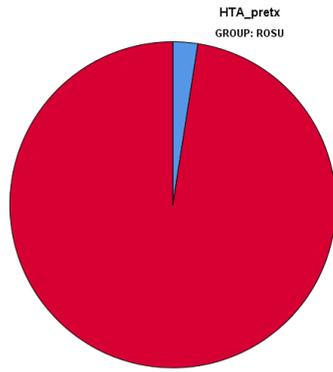
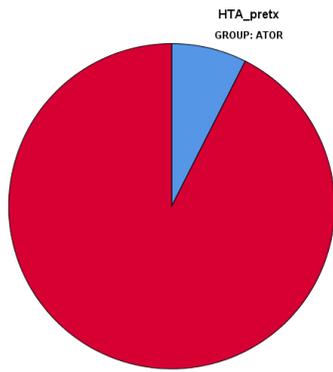
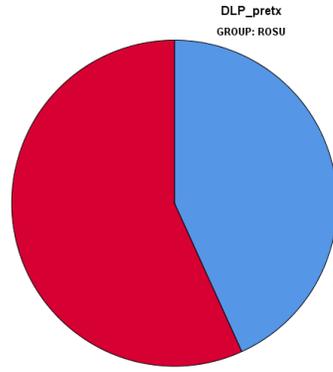
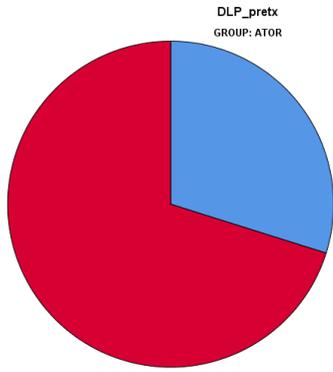
En el grupo rosuvastatina estos valores eran 35,1 meses, 22,5 y 53,0 respectivamente. Es decir, los pacientes de este grupo habían estado más meses en diálisis de media y presentaban valores mayores en las medidas de dispersión.

Los pacientes del grupo atorvastatina estuvieron en lista de espera de trasplante una media de 15,4 meses (mediana 11,6, DE 16,5) frente a una media en el grupo de rosuvastatina de 16,2 meses (mediana 8,6, DE 21,0)

Tras comprobar nuevamente una distribución normal en ambas variables, se analizó con la prueba t-student obteniendo que no había diferencias significativas entre los 2 grupos en ninguna de estas variables.

El análisis de los factores de riesgo cardiovascular en el grupo atorvastatina reveló que el 92,5% padecía hipertensión arterial, el 25,4% diabetes pretrasplante, el 70,1% dislipemia, el 10,4% eran fumadores activos y el 29,9% exfumadores.

En el grupo rosuvastatina el 95,2% presentaba hipertensión arterial, el 16,9% diabetes, el 55,4% dislipemia, el 15,7% eran fumadores activos y el 18,1% exfumadores.



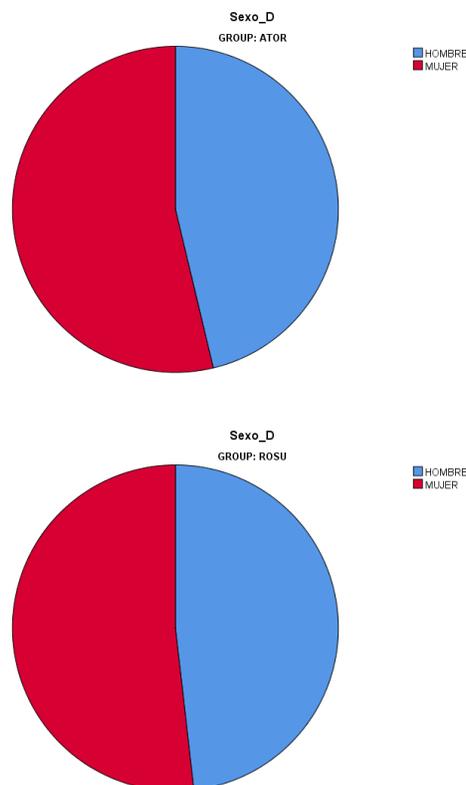
El contraste de hipótesis mediante la prueba chi-cuadrado no reveló diferencias significativas para estas variables (factores de riesgo cardiovascular) entre ambos grupos.

Un 10,4% de los pacientes del grupo atorvastatina tenían antecedentes de cardiopatía isquémica y un 3% de insuficiencia cardiaca. Estos porcentajes en el grupo de rosuvastatina eran de 4,8% y 4,8% respectivamente. No había diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas paramétricas para pruebas independientes.

Variables del donante y características del trasplante:

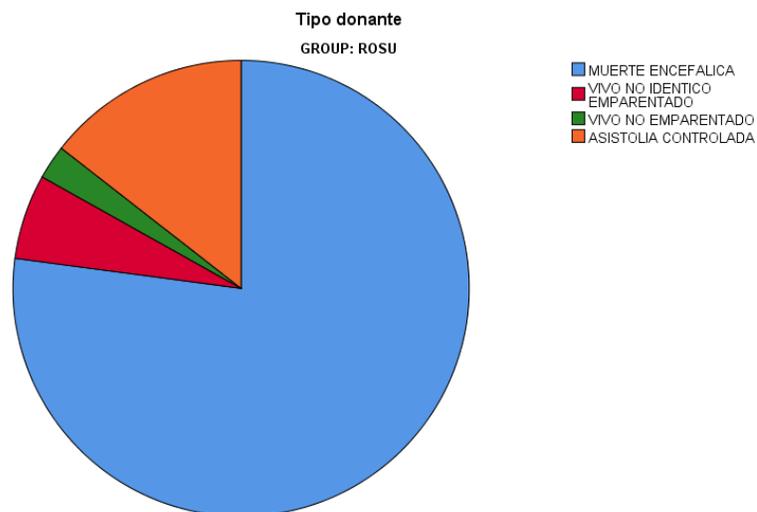
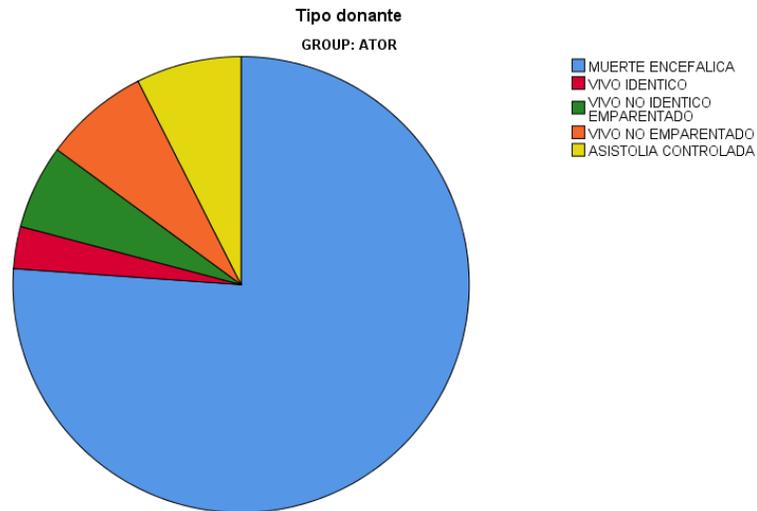
La edad media del donante en el grupo de atorvastatina era de 59,1 años (mediana 58, DE 15,1) mientras que en el de rosuvastatina era de 56,7 años (mediana 59, DE 16,1).

El sexo del donante viene representado en los siguientes gráficos circulares.



El Índice de masa corporal (IMC) del donante medio en el grupo de atorvastatina era de 26,7 (mediana 25,7, DE 4,4) mientras que en el de rosuvastatina era de 26,4 (mediana 25,3, DE 4,1).

El Tipo de donante en cada grupo (cadáver en muerte encefálica, vivo idéntico, vivo no idéntico emparentado, vivo no emparentado, cadáver en asistolia controlada y cadáver en asistolia no controlada) aparece representado en el siguiente gráfico.



Se estableció el nivel de significación estadística de p menor de 0,05 para todas las variables, empleando la prueba chi-cuadrado para el estudio de las variables cualitativas y la prueba de t-student para las cuantitativas (que se distribuían normalmente). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas para las variables relacionadas con el donante en ambos grupos.

Variables analíticas relevantes:

Los resultados del análisis descriptivo de estas variables en los puntos principales de análisis del estudio se encuentran recogidos en las siguientes tablas.

Para cada variable se analizó la media, mediana y desviación estándar basal, a los 6 y 12 meses posteriores al inicio del fármaco en cada grupo.

ATOR	B_GLU	B_URIC	B_GOT	B_GPT	B_GGT	B_FA	B_CT	B_HDL	B_LDL
MEDIA	100,97	6,35	19,61	19,69	37,40	98,70	231,60	57,53	148,87
MEDIANA	94	6,1	19	19	26	87	223	59	142,5
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	23,84	1,83	5,44	8,56	35,10	36,65	49,87	15,94	49,02

ATOR	M6_GLU	M6_URIC	M6_GOT	M6_GPT	M6_GGT	M6_FA	M6_CT	M6_HDL	M6_LDL
MEDIA	109,79	6,27	22,34	20,61	31,37	93,07	170,13	53,78	98,38
MEDIANA	99	6,35	21	19	22	89	162	53	96
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	38,38	1,24	6,05	7,03	28,33	34,93	29,59	14,20	25,79

ATOR	M12_GLU	M12_URIC	M12_GOT	M12_GPT	M12_GGT	M12_FA	M12_CT	M12_HDL	M12_LDL
MEDIA	110,18	6,23	22,85	22,90	33,30	88,36	163,06	61,17	87,50
MEDIANA	96	6,3	22	21	23	85	161	61,5	83
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	42,75	1,43	7,20	12,51	31,49	30,96	25,77	14,20	21,76

ROSU	B_GLU	B_URIC	B_GOT	B_GPT	B_GGT	B_FA	B_CT	B_HDL	B_LDL
MEDIA	106,20	6,71	20,28	20,33	42,67	98,16	238,92	57,65	144,82
MEDIANA	98	6,5	18	16	31	91	239	56	150
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	30,82	1,49	6,87	13,76	47,07	42,59	40,92	14,59	40,98

ROSU	M6_GLU	M6_URIC	M6_GOT	M6_GPT	M6_GGT	M6_FA	M6_CT	M6_HDL	M6_LDL
MEDIA	110,02	6,57	23,70	22,55	44,09	88,73	167,65	57,21	80,36
MEDIANA	102	6,8	23	20	27,5	83	163	54,5	77,5
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	37,76	1,59	7,59	10,81	60,71	35,24	36,93	15,79	28,48

ROSU	M12_GLU	M12_URIC	M12_GOT	M12_GPT	M12_GGT	M12_FA	M12_CT	M12_HDL	M12_LDL
MEDIA	107,67	6,57	23,33	22,12	37,63	86,34	165,48	62,64	83,78
MEDIANA	98	6,775	21	19	27	80,5	157	61	73,5
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	32,26	1,57	8,65	11,59	46,35	35,80	39,48	19,88	29,50

En estas primeras tablas se recogen la media, mediana y desviación estándar de la determinación basal, a los 6 y 12 meses de glucemia, ácido úrico, GOT, GPT, GGT, FA, Colesterol total, HDL y LDL. Se observan valores muy similares en todas las determinaciones de ambos grupos.

Previo a la realización del análisis comparativo o contraste de hipótesis se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, demostrando que las variables seguían una distribución normal.

Se estableció el nivel de significación estadística de p menor de 0,05 para todas las variables, empleando la prueba de t-student para el contraste de hipótesis.

No se encontraron diferencias para estas variables en ambos grupos salvo para la variable LDL a los 6 meses.

Esta variable presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en favor del grupo de rosuvastatina. Los pacientes de este grupo presentan niveles de LDL más bajos (media 80,36, DE 28,48) con respecto al grupo atorvastatina (media 98,38, DE 25,79)

Las siguientes tablas muestran los valores de creatinina plasmática y cociente proteínas/creatinina basales, a los 6 meses del inicio del fármaco y a los 12 meses.

ATOR	B_CR	B_PR-CR	M6_CR	M6_PR-CR	M12_CR	M12_PR-CR
MEDIA	1,60	91,72	1,54	126,56	1,50	160,86
MEDIANA	1,52	0	1,5	0	1,41	0
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0,57	192,94	0,58	265,57	0,57	614,30

ROSU	B_CR	B_PR-CR	M6_CR	M6_PR-CR	M12_CR	M12_PR-CR
MEDIA	1,67	139,18	1,64	164,38	1,67	208,66
MEDIANA	1,56	0	1,55	0	1,62	0
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0,55	429,59	0,53	662,86	0,54	688,27

Comparando estos datos podría parecer que las variables presentan diferencias en ambos grupos (la media de creatinina a los 12 meses en el grupo de atorvastatina es inferior). Sin embargo, esta hipótesis no se demostraba con la prueba de contraste de hipótesis, que no encontraba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Las siguientes tablas muestran las diferencias en los valores de creatinina plasmática y cociente proteínas/creatinina (de cifras basales hasta los 6 meses del inicio del fármaco y hasta los 12 meses).

Nuevamente los datos parecen favorables en el grupo de atorvastatina, en el que se observa una reducción media de 0.06 en las cifras a los 6 meses y de 0.09 a los 12 meses.

Los datos de proteinuria, cuantificada mediante el cociente proteínas/creatinina son similares en ambos grupos.

Nuevamente esta hipótesis no se demostraba con la prueba de contraste de hipótesis, que no encontraba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

ATOR	VARIACCR6	VARIACCR12	VARIACPR6	VARIACPR12
MEDIA	-0,06	-0,09	34,84	69,14
MEDIANA	-0,05	-0,07	0	0
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0,39	0,43	212,61	573,97

ROSU	VARIACCR6	VARIACCR12	VARIACPR6	VARIACPR12
MEDIA	-0,04	-0,01	25,20	69,48
MEDIANA	-0,03	0,02	0	0
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0,33	0,36	440,65	596,32

Sería recomendable llevar a cabo estudios adicionales con enfoques metodológicos más amplios para explorar en mayor detalle los aspectos no abordados en este trabajo, como por ejemplo supervivencia del injerto, supervivencia del receptor....

Esta hipótesis de trabajo podría beneficiarse de una muestra más grande y un diseño experimental más robusto. El estudio en el que se describió este fenómeno se logró una muestra mucho más amplia y se simuló un ensayo clínico empleando un modelo de probabilidad inversa que empleaba los índices de propensión.

La principal limitación que presenta este estudio es que la disponibilidad de datos de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión es escasa. Se podría colaborar con otros centros para la elaboración de una base de datos a nivel nacional en la que se pudieran evaluar estas variables.

Otra limitación importante del estudio es que el método de análisis de la proteinuria escogido es un método semicuantitativo. El análisis de este parámetro con la albuminuria en orina podría arrojar datos más consistentes.

La falta de correlación encontrada podría sugerir la necesidad de examinar variables adicionales que podrían influir en los resultados, como por ejemplo fármacos concomitantes que pudieran agravar este efecto adverso.

8. CONCLUSIONES

El uso de rosuvastatina en población con enfermedad renal crónica ha sido asociado a la aparición de proteinuria y progresión de la ERC.

Este trabajo es un estudio de cohortes retrospectivo que tiene como objetivo comparar el impacto sobre la función renal y proteinuria en población trasplantada renal de rosuvastatina frente a atorvastatina.

De los 432 pacientes receptores de un trasplante renal no combinado desde enero del año 2015 a diciembre de 2019 en el Hospital Universitario Miguel Servet, 344 recibieron una primera prescripción de atorvastatina o rosuvastatina en el periodo postrasplante. En este estudio se analizaron 150 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, 67 en el grupo de atorvastatina y 83 en el grupo de rosuvastatina.

No se encontraron diferencias para las variables estudiadas en ambos grupos salvo para la variable LDL a los 6 meses.

Esta variable presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en favor del grupo de rosuvastatina. Los pacientes de este grupo presentan niveles de LDL más bajos (media 80,36, DE 28,48) con respecto al grupo atorvastatina (media 98,38, DE 25,79)

No se ha encontrado asociación del uso de rosuvastatina con deterioro de función renal o aumento de proteinuria en comparación a atorvastatina en la población trasplantada renal incluida en el estudio.

Sería recomendable llevar a cabo estudios adicionales con enfoques metodológicos más amplios para explorar en mayor detalle los aspectos no abordados en este trabajo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
2. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014; 34(3): 302–16.
3. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012; 379: 165–180
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016; 11 (7): 1-18
5. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, et al. Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J kidney diseases.* 2022; 79(4): A8–A12.8
6. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018; 38: 606-615
7. Cinza-Sanjurjo S, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Prieto-Díaz MA, Rodríguez-Roca GC, Barquilla García A, et al. Factores asociados al riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular y renal en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal): resultados definitivos. *SEMERGEN.* 2020; 46: 368-378.
8. de Francisco ALM. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España. *Nefrología.* 2011; 31: 241–6.
9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382: 260-272
10. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 727-749.
11. Kassimatis TI, Goldsmith DJ. Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Pharmacol Res.* 2014; 88: 62-73.

12. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1246-1261.
13. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18: 29-40.
14. Dincer N, Dagal T, Afsar B, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 265-277.
15. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2011; 31: 189-196.
16. Bajaj A, Xie D, Cedillo-Couvert E, Charleston J, Chen J, Deo R, et al. CRIC Study Investigators: Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Persons With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73: 827-836.
17. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 591-602.
18. Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Baigent C, et al. SHARP Collaborative Group: Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019.
19. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1563-74
20. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004; 110: 2809-2816.
21. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1395-1407.
22. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al. Biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 473-484.
23. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-248.

24. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant.* 2005; 5: 2929-2936
25. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, et al. Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 385-395.
26. 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 systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1807-1817.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl.* 2013; 3: 259-305.
28. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 140-205.
29. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med.* 2018; 85(2): 138-144.
30. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010; 89(7): 851–7.
31. Andre M, Huang E, Everly M, Bunnapradist S. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade. *Clin Transpl.* 2014:1-12. PMID: 26281122.
32. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, González-Molina M, Capdevila L, Marcén R, et al. Improvement in late renal allograft survival between 1990 and 2002 in Spain: Results from a multicentre case-control study. *Transpl Int.* 2010; 23(9): 907–13.
33. Azancot MA, Cantarell C, Perelló M, Torres IB, Serón D. Estimation of renal allograft half-life: Fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(9): 3013–8.
34. Sola E, Gonzalez-Molina M, Cabello M, Burgos D, Ramos J, Gutierrez C, et al. Long-term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996: A single transplant center study. *Transplantation.* 2010; 89(6): 714–20.
35. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21; 346(8): 580-90.

36. Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: Results from the patient outcomes in renal transplantation study. *Transplantation*. 2011; 91(5): 542–51.
37. Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: Results from the patient outcomes in renal transplantation study. *Transplantation*. 2011; 91(5): 542-551.
38. Mirioglu S, Caliskan Y, Goksoy Y, Gulcicek S, Ozluk Y, Sarihan I, et al. Recurrent and de novo glomerulonephritis following renal transplantation: higher rates of rejection and lower graft survival. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(12): 2265-2272.
39. Jiang SH, Kennard AL, Walters GD. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC Nephrol*. 2018; 19(1): 344.
40. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation*. 2008; 85(2): 209-216.
41. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015; 28(1): 10-21.
42. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, de Fijter JW, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int*. 2008; 21(10): 985-991.
43. Florentinus SR, Heerdink ER, Klungel OH, de Boer A. Should rosuvastatin be withdrawn from the market? *Lancet*. 2004; 364(9445): 1577.
44. Cohen JS. Should rosuvastatin be withdrawn from the market? *Lancet*. 2004; 364(9445): 1579-80.
45. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003; 92(2): 152-60.
46. McKenney JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(10): 1033-47.
47. Van Zyl-Smit R, Firth JC, Duffield M, Marais AD. Renal tubular toxicity of HMG-CoA reductase inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004; 19(12): 3176–3179
48. Shin JI, Fine DM, Sang Y, Surapaneni A, Dunning SC, Inker LA, et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33(9): 1767-1777.

10. ANEXO 1



Informe Dictamen Favorable

C.I. EPA23/062

8 de noviembre de 2023

Dña. María González Hinojosa, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 08/11/2023, Acta Nº 20/2023 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: ASOCIACIÓN DEL USO DE ROSUVASTATINA CON RIESGO DE HEMATURIA, PROTEINURIA Y DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

Alumno: DAVID BELTRÁN MALLÉN

Tutores: ALEX GUTIERREZ DALMAU, OLGA GRACIA GARCÍA

Versión protocolo: VERSIÓN 2 06/11/2023

Se acepta la exención de consentimiento para la recogida de datos retrospectivos, que se facilitarán al alumno seudonimizados

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con diseño diferente al de seguimiento prospectivo

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y se han obtenido los permisos oportunos para el acceso a los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se recuerda al promotor/investigador que para los estudios de seguimiento prospectivo **es obligatorio solicitar a la AEMPS la publicación en el Registro Español de estudios clínicos** y que este registro es opcional para el resto de los estudios.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinojosa
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)