

IX Congreso de la **S**ociedad
de **M**edicina **I**nterna de la
Comunidad **V**alenciana
I Congreso de la **S**ociedad de
Medicina **I**nterna
de la **R**egión de **M**urcia



Novedades en Nefrología

Enfermedad renal, dislipemia y riesgo cardiovascular.

Hotel Husa, Alicante, 10 de Junio de 2011

Dr Jose Luis Górriz

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

Detección precoz de la nefropatía

- Se realizará mediante la detección de:
 - **Albuminuria** (cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina) (Detección precoz).
 - **Detección de insuficiencia renal** (si la hay): descenso del filtrado glomerular utilizando ecuaciones derivadas de la creatinina (MDRD, CKD-EPI o Cockcroft-Gault).

Cockcroft-Gault

$$\text{Aclar. creatinina (mL/min)} = \frac{[140 - \text{Edad (años)}] \times \text{Peso (Kg)}}{[72 \times \text{Cr (mg/dL)}]}$$

(x 0.85 mujeres)

MDRD-4 (abreviada)

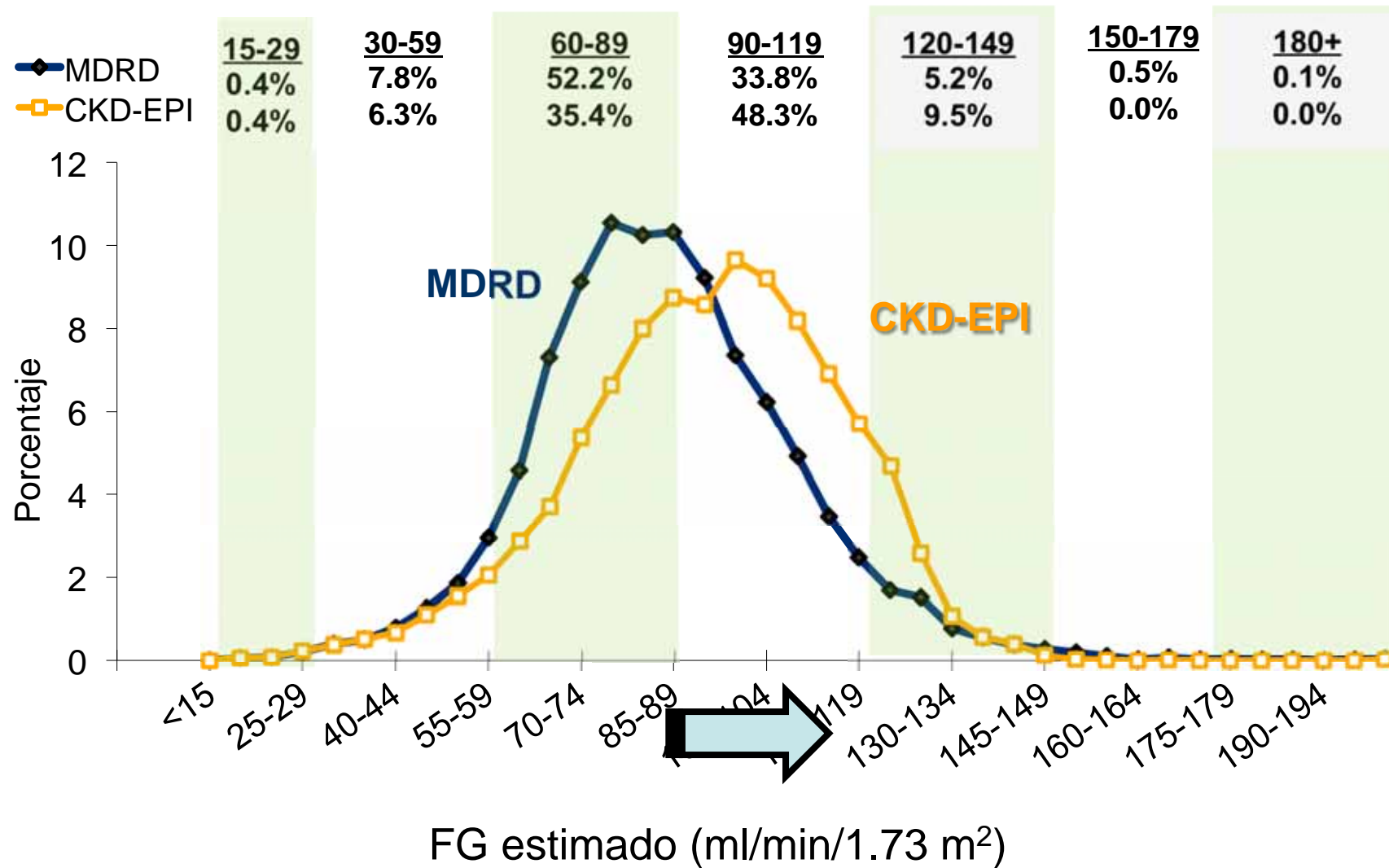
Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m²)=

$$186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer y/o } 1.210 \text{ si afroamericano})$$

CKD-EPI

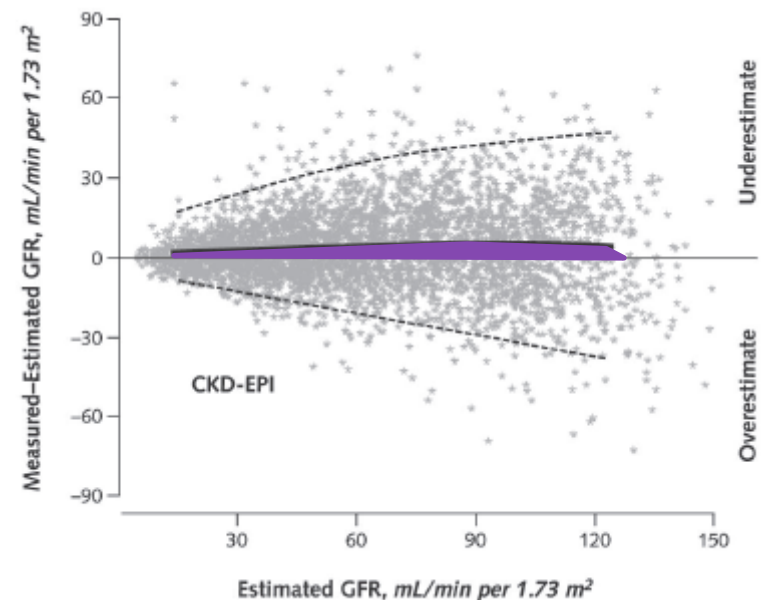
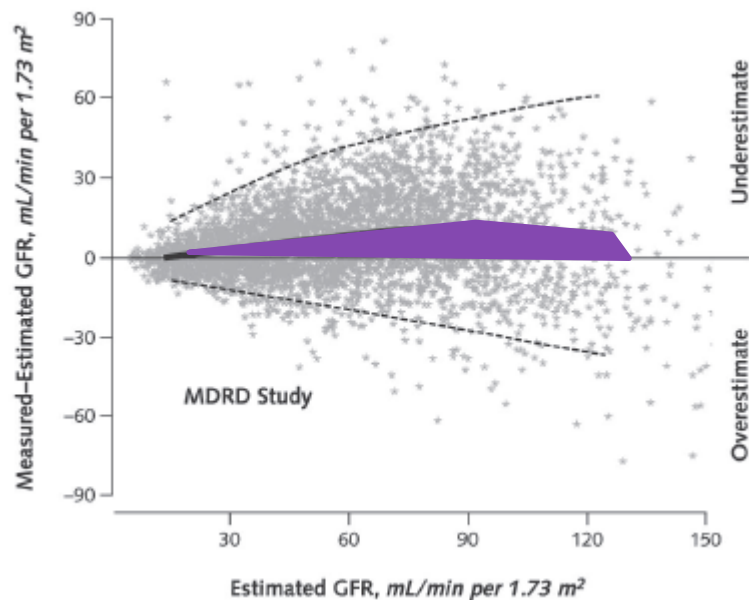
White or other	Creat	
Female	≤62 (≤0.7)	GFR = 144 × (Scr/0.7) ^{-0.329} × (0.993) ^{Age}
	>62 (>0.7)	GFR = 144 × (Scr/0.7) ^{-1.209} × (0.993) ^{Age}
Male	≤80 (≤0.9)	GFR = 141 × (Scr/0.9) ^{-0.411} × (0.993) ^{Age}
	>80 (>0.9)	GFR = 141 × (Scr/0.9) ^{-1.209} × (0.993) ^{Age}

Comparación de la distribución del FGe con MDRD y CKD-EPI (NHANES 1999-2004)

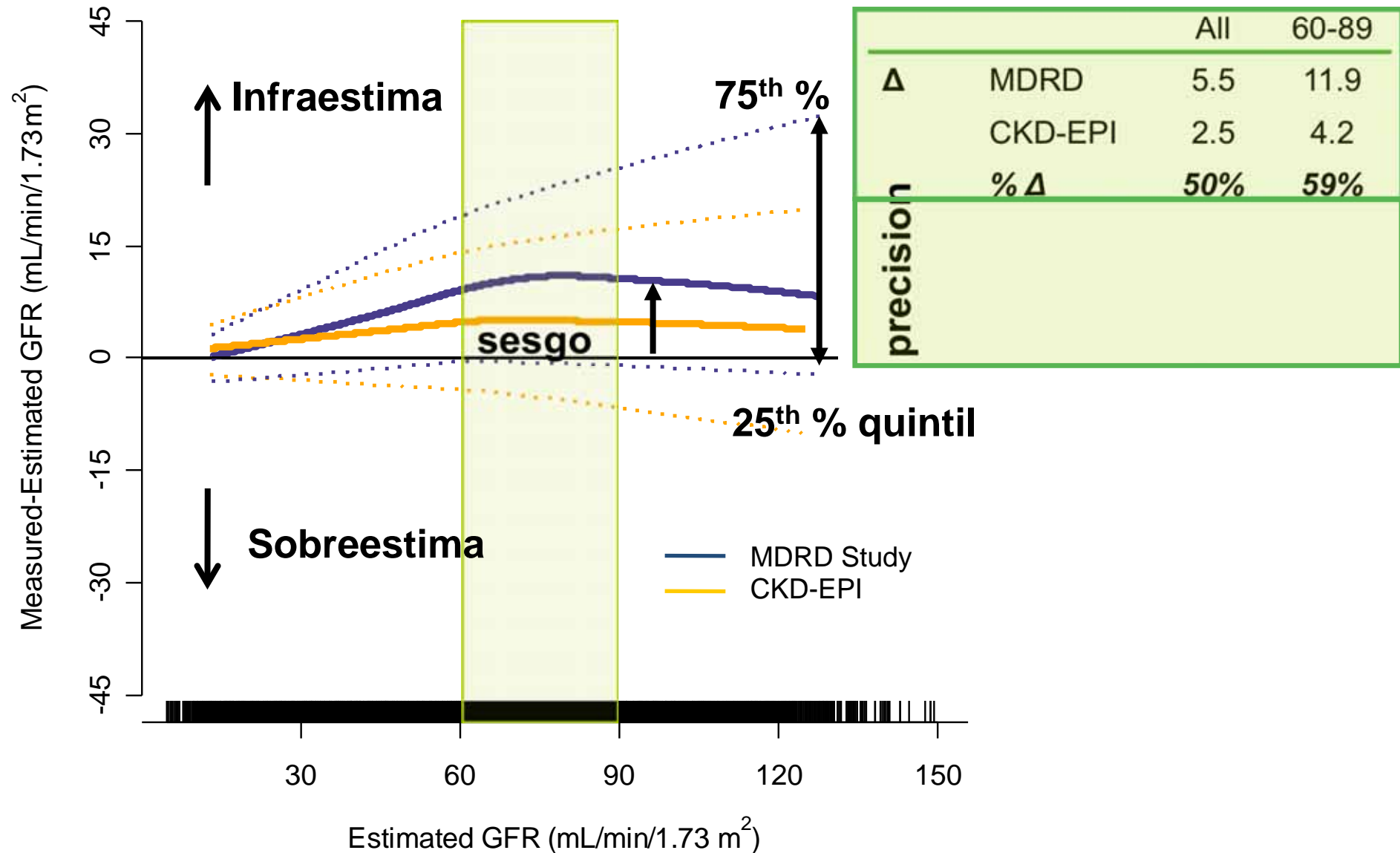


La fórmula CKD-EPI

- Mejora la clasificación según la estimación del FG.
- Reclasifica a individuos con mayor filtrado glomerular, especialmente mujeres, raza blanca y jóvenes (todos ellos con bajo riesgo CV) y función renal casi normal.



Comparación entre el FG estimado y medido por MDRD y CKD EPI. Se muestra el sesgo para cada una de las fórmulas.



CKD-EPI en el hospital

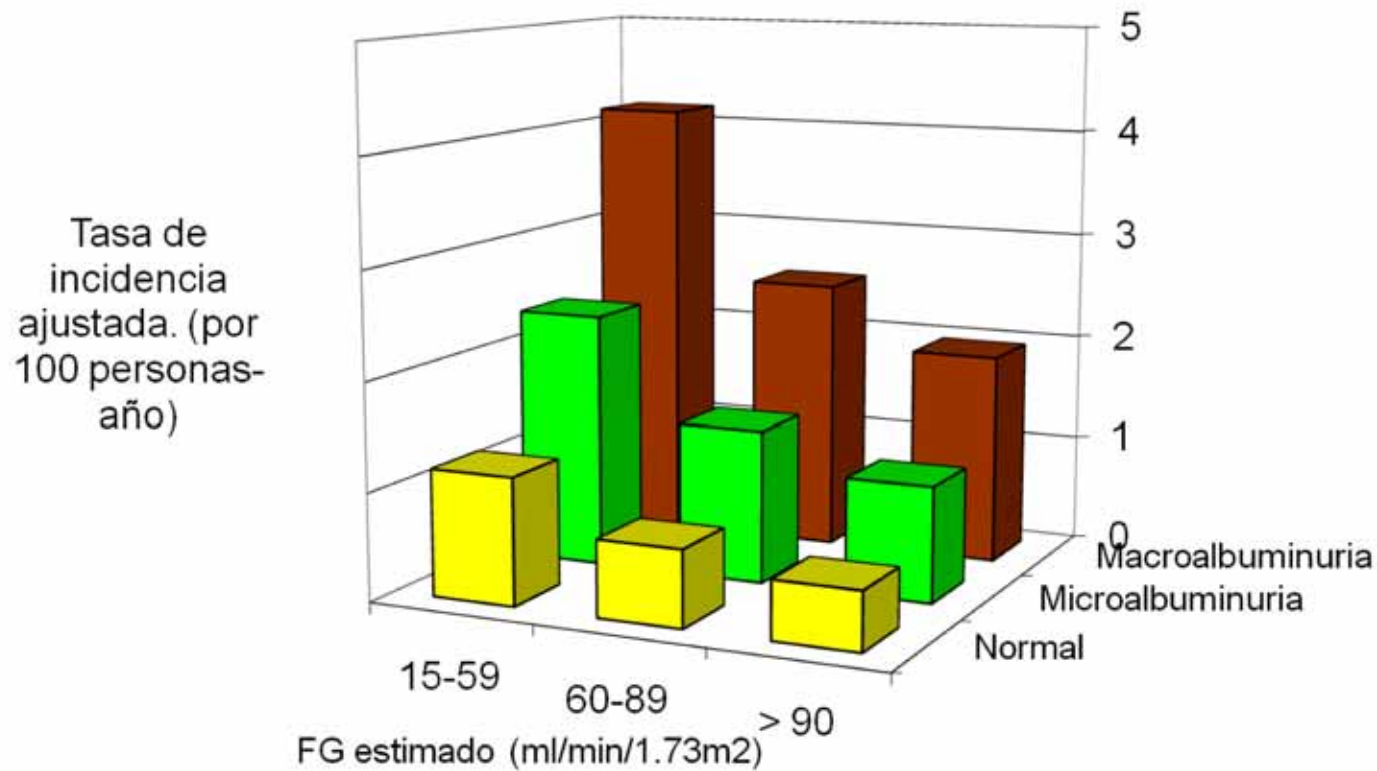
FILTRADO GLOMERULAR
ESTIMADO (CKD-EPI)

23

mL/min/1.73m²

>60: FGE normal o compatible
con ERC estadio 1 ó 2
30-59: FGE indicador de
ERC estadio 3
15-29: FGE indicador de
ERC estadio 4
<15: FGE indicador de
ERC estadio 5

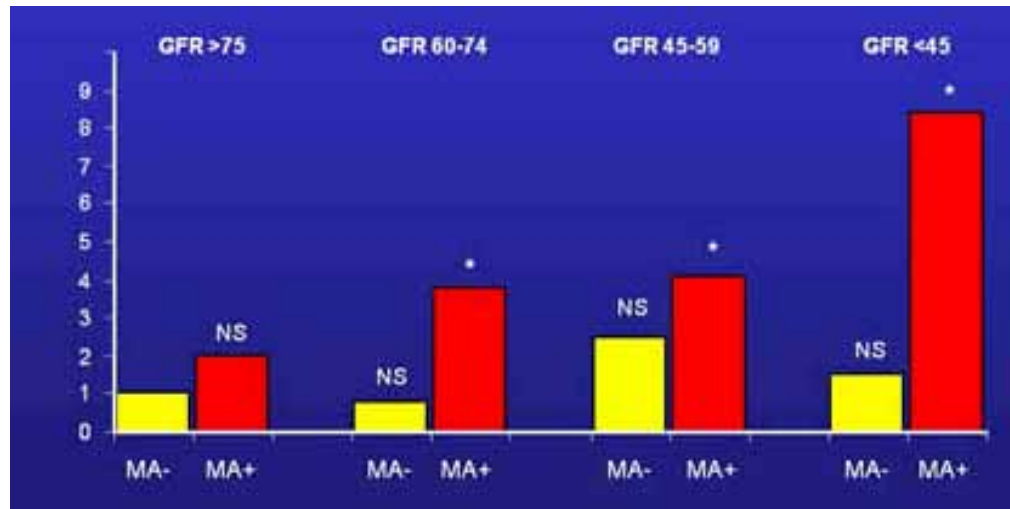
Proteinuria o GFR ¿Qué es mas predictor CV y renal?



Importancia de asociación del concepto de proteinuria al de FG

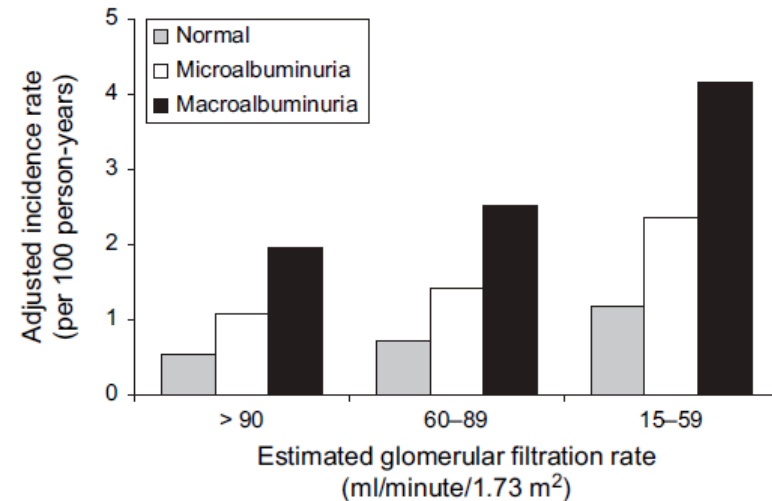
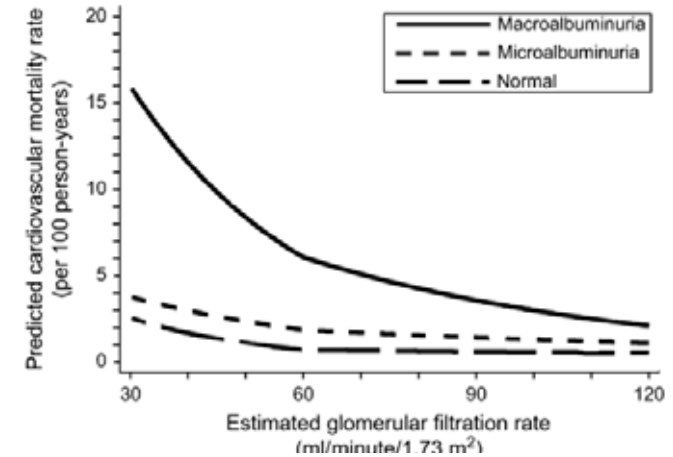
Albuminuria/proteinuria y eFG como predictores de eventos Cardiovasculares en ancianos

Incidencia eventos CVasc. en > 70 años



Ajustado para edad, sexo y factores de riesgo CVasc
Estudio Hunt. N = 9.709.

Hallan et al. Arch Int Med 2008.



NHANES: 14,586 US adults

Astor et al Am J Epidemiol 2008;167:1226-1234

RCT en Nefrología en relación a otras especialidades

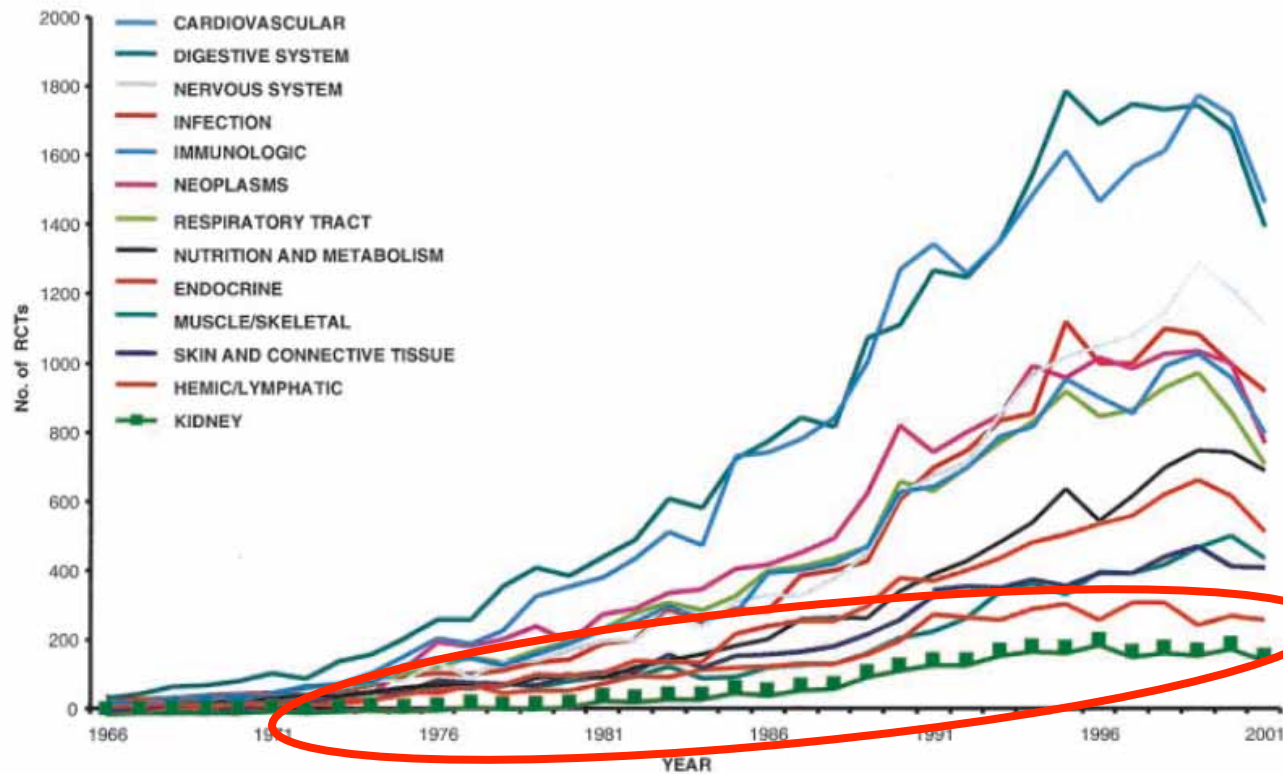


Figure 1. Number of randomized controlled trials (RCT) published in nephrology and 12 other specialties of internal medicine from 1966 to 2002.

Ensayos clínicos en Nefrología (2010)

- MMF vs AZA en Vasculitis ANCA + (Wegener y PAM) (n=156) : After induction of remission with cyclophosphamide and prednisolone
 - AZA (2 mg/kg/d) or mycophenolate mofetil (2000 mg/d)
 - CONCLUSIONS: Among patients with AAV, mycophenolate mofetil was less effective than azathioprine for maintaining remission. Both treatments had similar adverse event rates¹.
- AZA provides no added benefit compared with glucocorticoids in renal survival or decrease in proteinuria among 207 patients with IgA nephropathy². (n=207).
- MMF vs AZA en LN S
 - The MAINTAIN trial showed no significant difference in renal relapse between patients treated with MMF vs AZA among 105 European patients with biopsy-proven lupus nephritis³.

1.- Hiemstra TF et al (EUVAS Group). JAMA. 2010;304:2381.

2.- Pozzi C et al . J Am Soc Nephrol 2010; 21:1783

3.- Houssiau FA et al Ann Rheum Dis 2010; 69:2083.

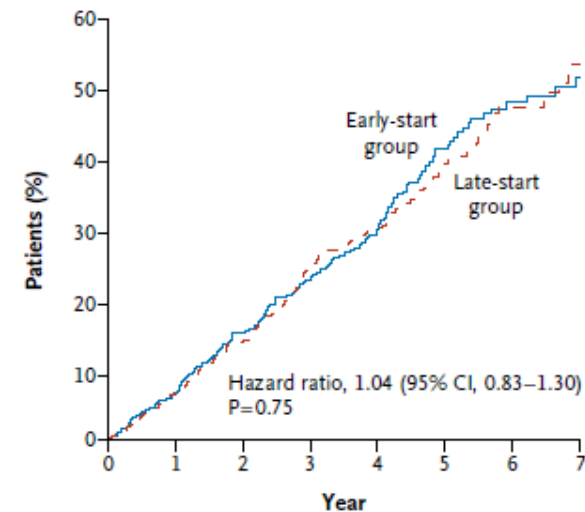
Ensayos clínicos en Nefrología (2010)

- **Temisartan en hemodialisis:**
 - A multicenter, placebo-controlled trial: (Telmisartan vs placebo) temisartan demonstrated a significant benefit on all-cause mortality, cardiovascular death and heart failure-related hospital admissions among hemodialysis patients who had EF < 40 % & were already on an ACE-inh. (n=332)

- **Inicio precoz de dialisis²:**

- A multicenter, randomized study. Planned early initiation of dialysis (F₁₀₋₁₄ vs 5-7) in patients with chronic kidney disease was associated with an improvement in survival or clinical outcomes (n=828)

B Time to Death



No. at Risk

Early start	404	358	305	249	177	99	59	32
Late start	424	385	333	254	187	115	60	32

- 1.- Cice G et al. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1701.
- 2.- Cooper et al. N Eng J Med 2010;

Ensayos clínicos en Nefrología (2010): ERC

- **Estatinas y proteinuria¹:**

- ¿Las estatinas reducen la proteinuria?
- The ESPLANADE trial: Fluvastatin vs placebo en pacientes proteinuricos (con bloqueo SRAA). Proteinuria a los 6 meses. N= 186.
- No se detectó reducción de la proteinuria con fluvastatina.
- Estudios PLANET I y II. No beneficio de estatinas. Pte de publicación².

- Simvastatin plus ezetimibe in chronic kidney disease patients. The **SHARP Study²**.

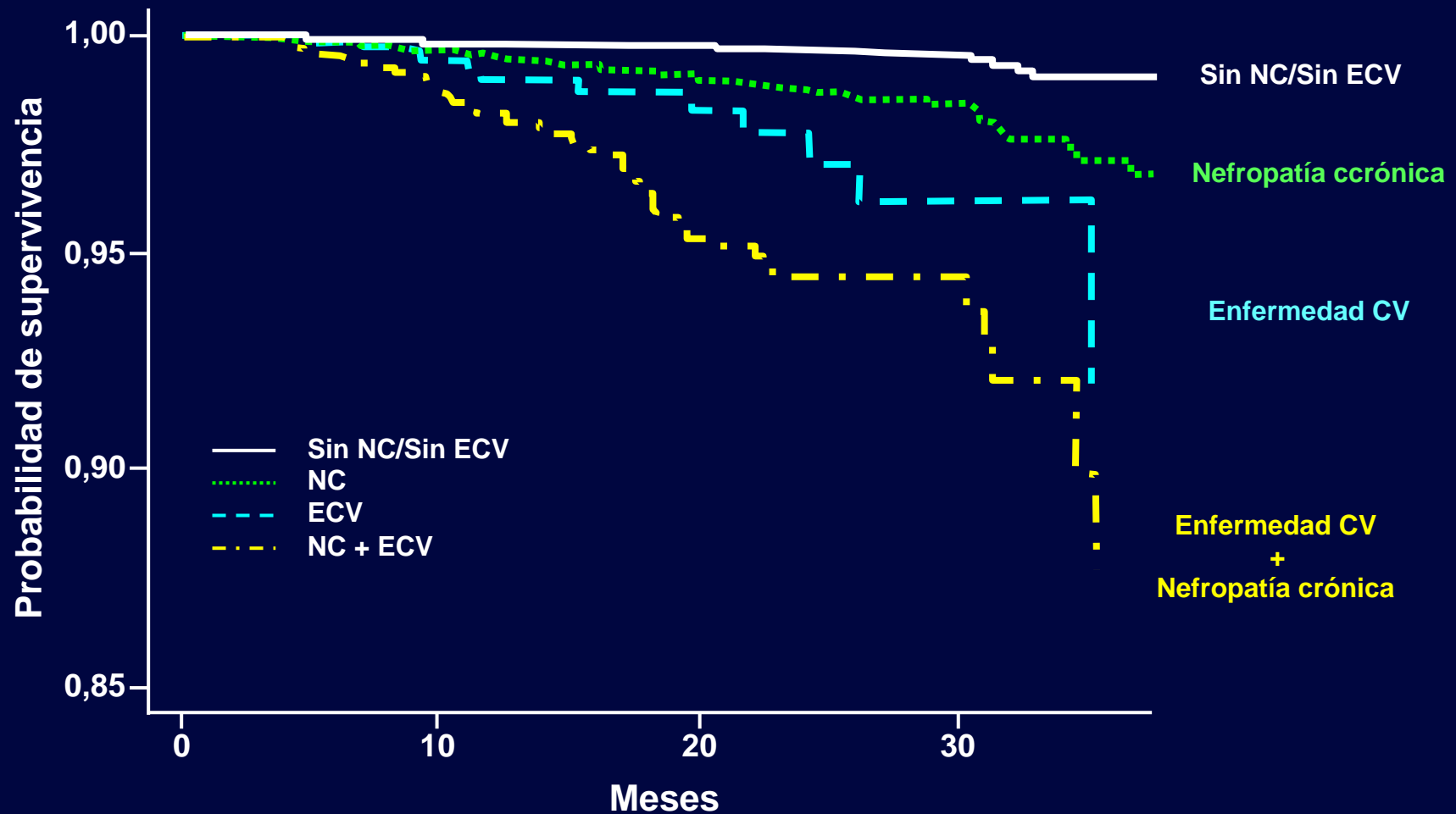
1.- Ruggenenti P et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(11):1928.

2,3.- Pendiente de publicación.

Reducción LDL-c en la ERC

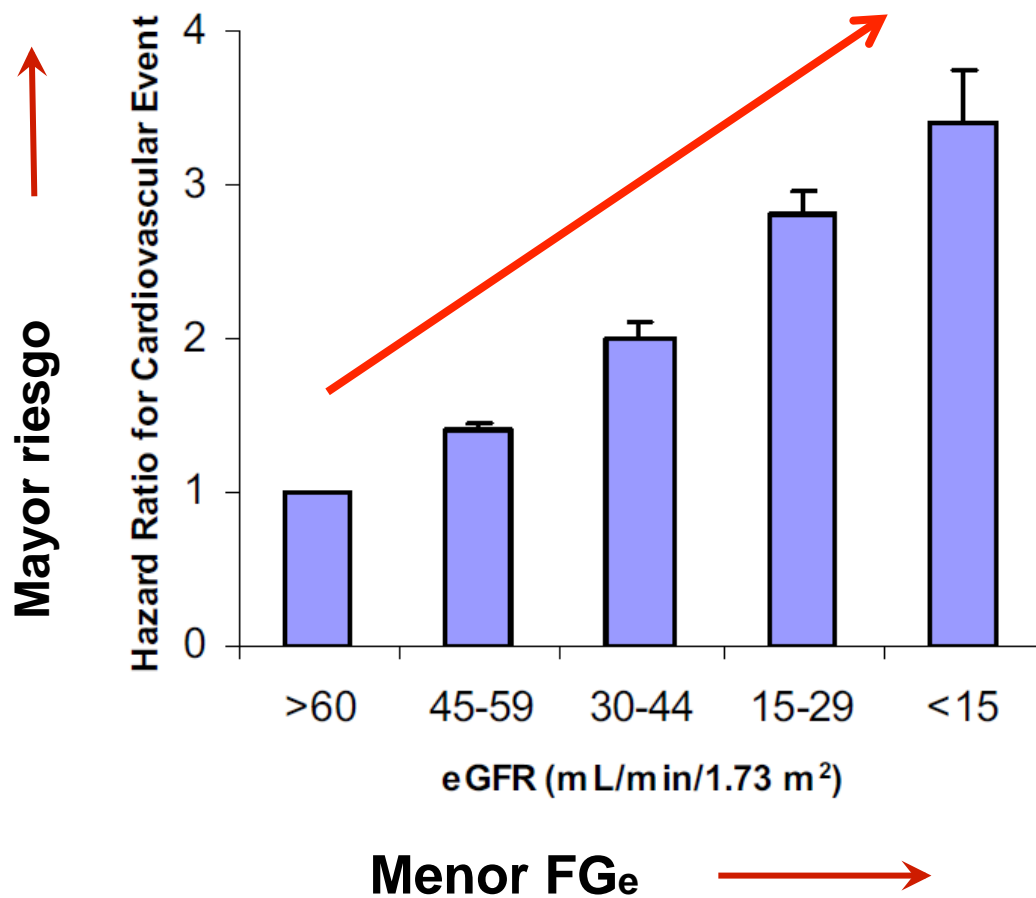
- La reducción del LDL-c reduce el riesgo de eventos CV isquémicos en la población general. Reducciones intensivas se asocian a mayor reducción en el riesgo de eventos CV isquémicos (CTT, Lancet 2010; 376: 1670-1681).
- La reducción de LDL-c ¿es protector en la ERC?

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



N= 11.097 pacientes

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



N: 1.120.295 hab.

Prevalencia ERC . Poblacion gral estudio
Prevalencia de ERC

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

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

Estudios con hipolipemiantes en pacientes renales crónicos

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

1. Estudios de morbimortalidad realizados específicamente en población renal crónica

Estudio	Población	Diseño	Criterio de valoración principal	Duración (Meses)	Tratamiento	RRR IC del 95%	RRA
4D¹	n= 1255, Diabéticos en hemodiálisis	EAC	Muerte de origen cardíaco, ictus mortal, IMNM o ictus	48	Atorvastatina 20 mg/día	8% 0,77-1,10 (P=0,37)	NP
AURORA²	n= 2776, nefropatía terminal en hemodiálisis de mantenimiento	EAC	Tiempo transcurrido hasta un episodio cardiovascular importante	45,6	Rosuvastatina 10 mg/día	4% 0,84-1,11 (P=0,59)	NP

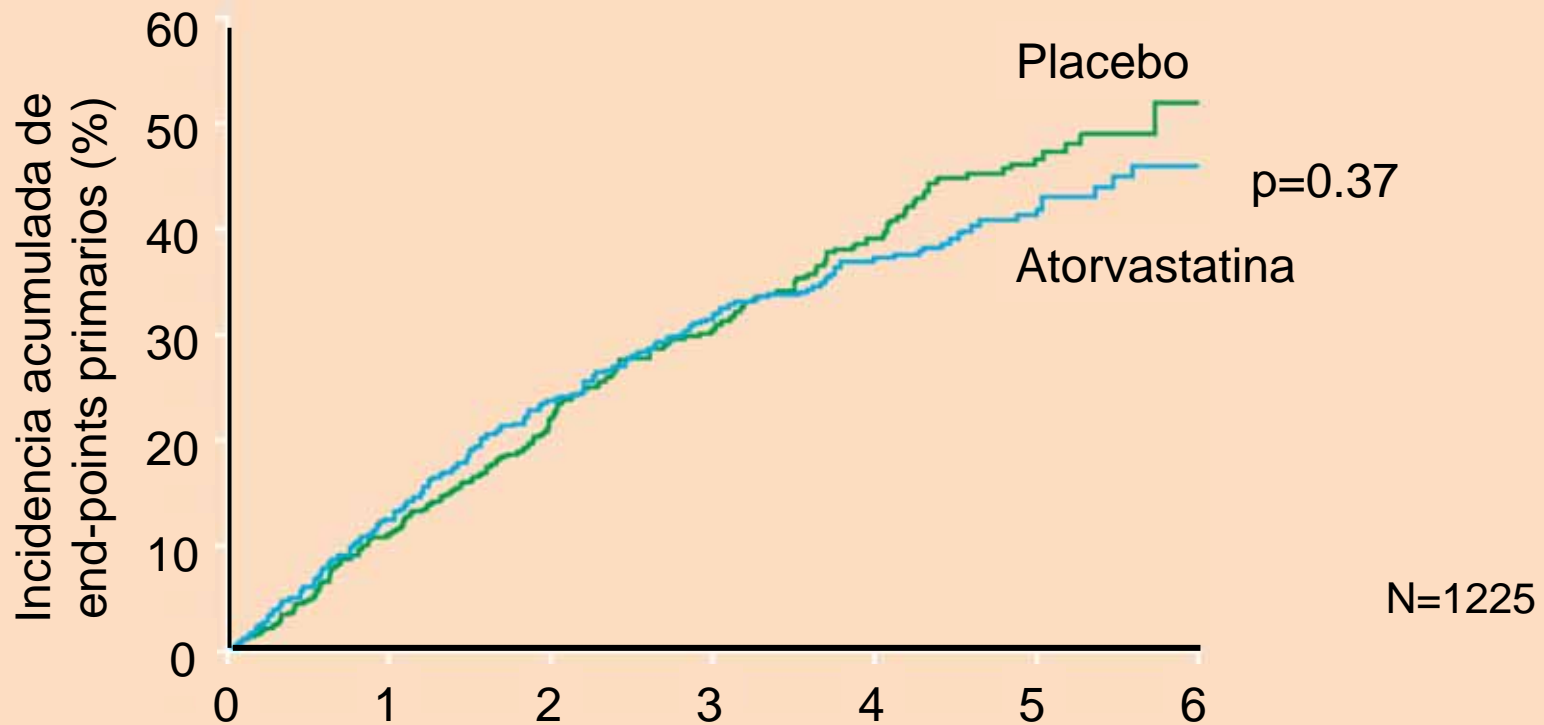
No diferencias significativas en resultados

Estudios con estatinas

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

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

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



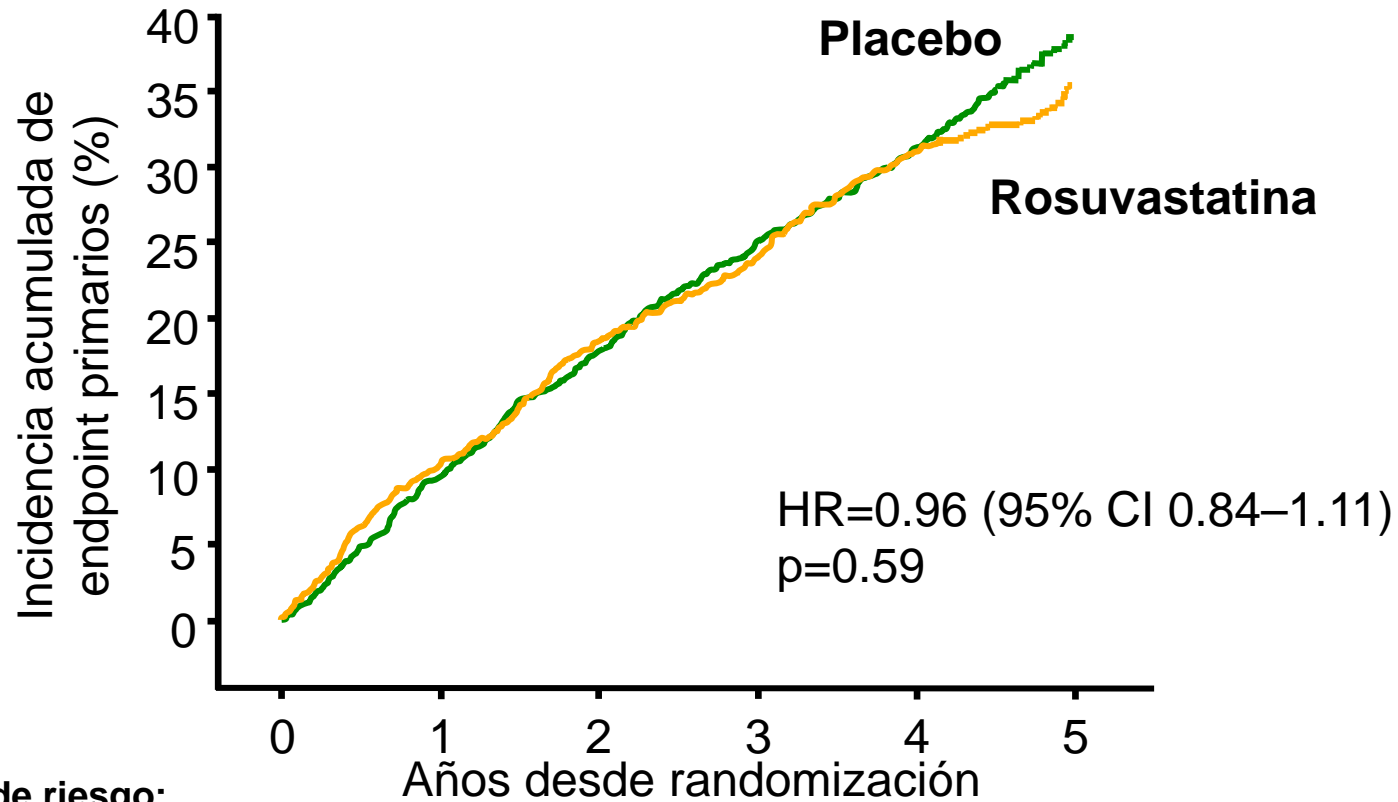
No. de riesgo:	Tiempo (años)						
	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	636	532	383	252	136	51	19
Atorvastatina	619	515	378	252	136	58	29

4D=Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie



Estudio AURORA (Rosuvastatina) - Endpoint primario

Kaplan-Meier: tiempo estimado hasta evento CV mayor



No. de riesgo:

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

N=2774

Dm & no DM

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

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

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

Estudio	Población	Diseño	Criterio de valoración principal	Duración (Meses)	Tratamiento	RRR IC del 95%	RRA
HPS¹	n= 1329, Cr 1,3-2,3, EC, diabetes u otra arteriopatía oclusiva	Subgrupo EAC, Diseño factorial 2 x 2	Mortalidad global, episodio vascular grave	60	Simvastatina 40 mg/día	28% (P<0,05)	11%
CARE¹	n= 1711, EC, FG ≤75 ml/min	Subgrupo EAC	Muerte por EC o IMNM sintomático	58,9	Pravastatina 40 mg/día	28% 0,55-0,95 (P=0,02)	4%
VA-HIT¹	n= 1046, varones con EC, CrCl <75 ml/mm	Subgrupo EAC	Muerte de causa coronaria, IMNM	60	Gemfibrozilo 1.200 mg/día	27% 0,56-0,96 (P=0,02)	6,3%
TNT²	n= 3107, EC clínicamente evidente con NC leve a moderada	Subgrupo EAC	Aparición de un episodio cardiovascular grave	60	Atorvastatina 80 mg/día (Control: Atorva 10 mg/día)	32% 0,55-0,84 (P=0,0003)	4,1%
JUPITER⁴	n= 3267, NC moderada, FGe < 60 ml/min/1,73 m ²	Subgrupo EAC	IM, ictus, estancia hospitalaria por angina inestable, revascularización arterial o muerte de origen cardiovascular	22,8	Rosuvastatina 20 mg/día	45% 0,38-0,82 (P=0,002)	NP

Estudios con estatinas
Estudios sin estatinas

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

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

10.003 pacientes
 1431 DM2
 Atorva 80 vs 10 mg
 Análisis de los DM2
 714 vs 717

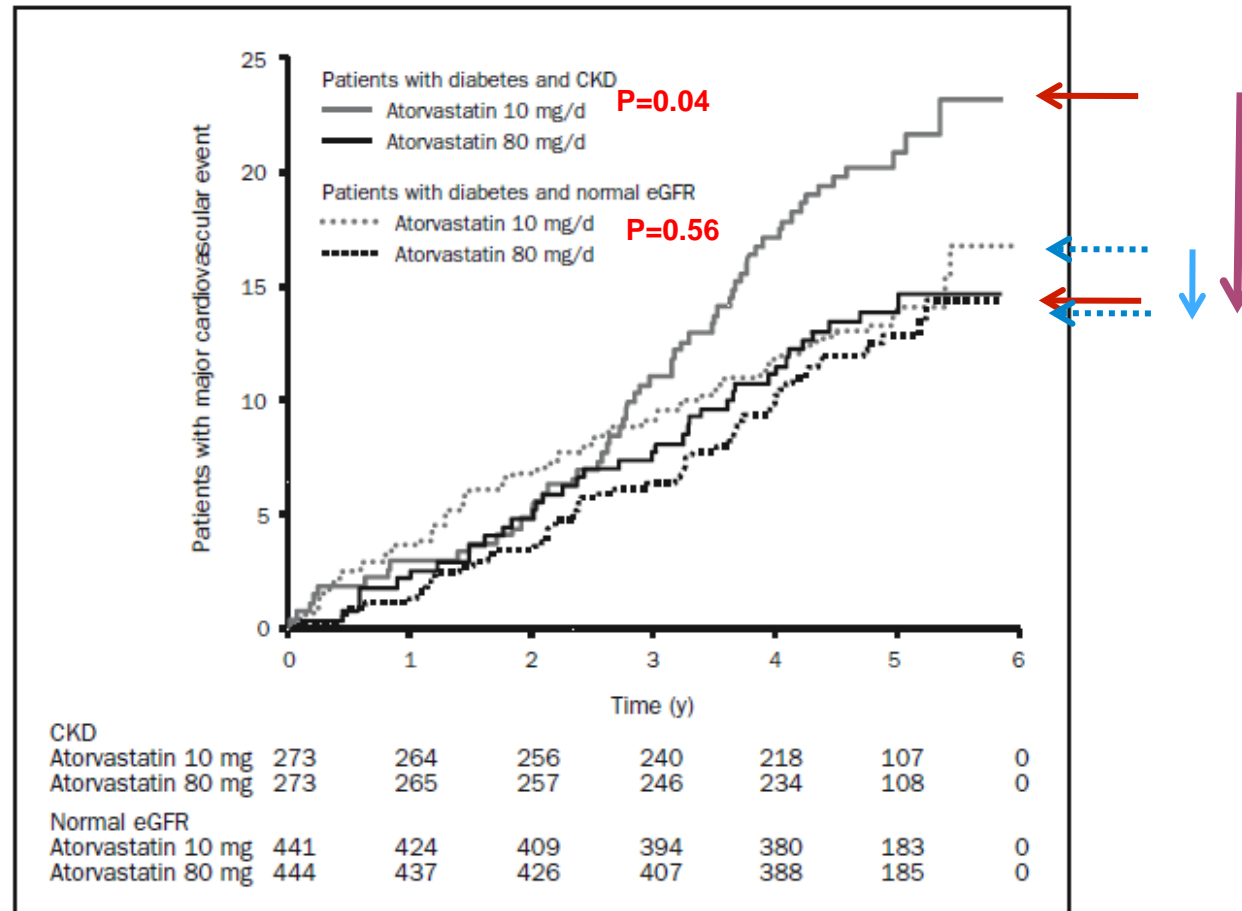
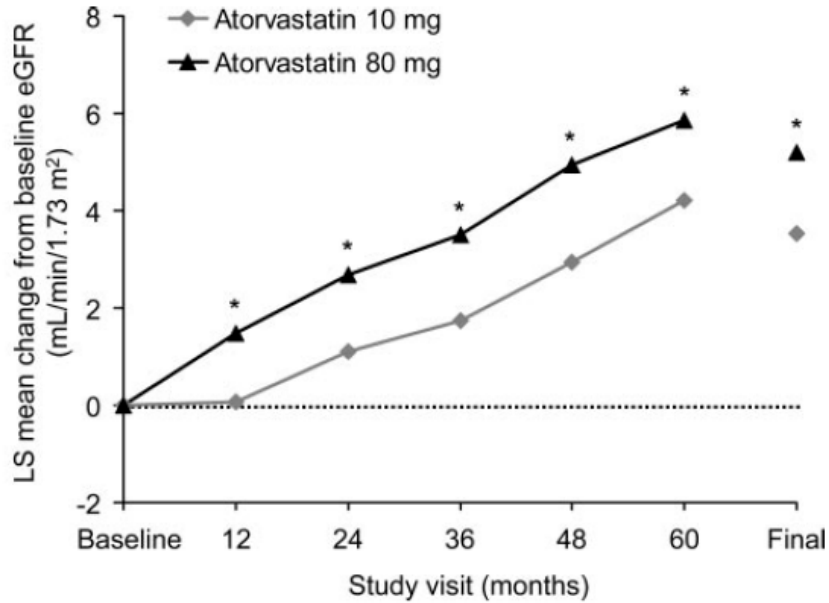
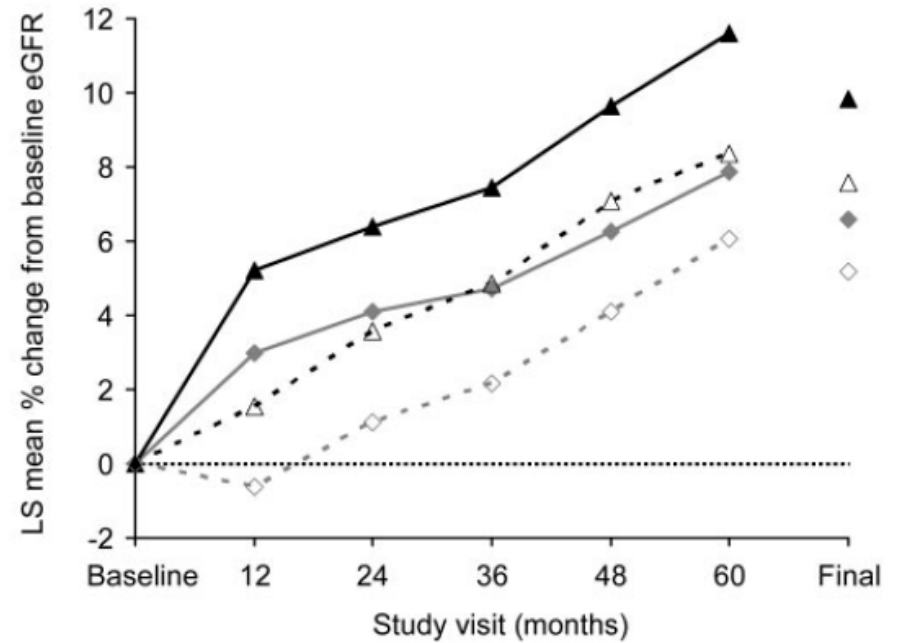


FIGURE 4. Time to first major cardiovascular event in patients with diabetes by treatment and baseline chronic kidney disease (CKD) status. Patients with diabetes and CKD: hazard ratio, 0.65; 95% confidence interval, 0.43-0.98; $P=.04$; patients with diabetes and normal estimated glomerular filtration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

Cambios en la función renal en el estudio TNT



Atorva 10	4829	4727	4582	4386	4220	3635	4829
Atorva 80	4827	4700	4580	4400	4240	3659	4827



Participants with CKD
 -◆- Atorvastatin 10 mg
 -▲- Atorvastatin 80 mg
Participants with normal eGFR
 -◇- Atorvastatin 10 mg
 -△- Atorvastatin 80 mg

10.001 ptes
Atorva 80 vs 10 mg

Shepherd et al Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 1131–1139,
Shepherd et al. TNT study. Mayo Clin Proc. 2008;83(8):870-879

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

Estudio	Población	Diseño	Criterio de valoración principal	Duración (Meses)	Tratamiento	RRR IC del 95%	RRA
PLANET I¹	n= 345, <u>pacientes diabéticos</u> con proteinuria moderada e hipercolesterolemia	EAC	Excreción urinaria de proteínas mediante la variación del cociente proteínas/creatinina en orina	12	Rosuvastatina 10 mg/día Rosuvastatina 40 mg/día Atorvastatina 80 mg/día	NP	NP
PLANET II¹	n= 345, <u>pacientes no diabéticos</u> con proteinuria moderada e hipercolesterolemia	EAC	Excreción urinaria de proteínas mediante la variación del cociente proteínas/creatinina en orina	12	Rosuvastatina 10 mg/día Rosuvastatina 40 mg/día Atorvastatina 80 mg/día	NP	NP

Estudios con estatinas

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

1. www.clinicaltrials.gov.

PLANET I y PLANET II: Resultados en función renal

Planet I (diabéticos)

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

Planet II (no diabéticos)

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

PLANET I: Summary of renal adverse events (%)

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

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

Retos de Ezetimibe/simvastatina (INEGY®)



- ✓ Morbimortalidad
- ✓ Cancer
- ✓ Falta de pruebas sobre morbimortalidad

Estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)

Drs Colin Baigent y Martin Landray
en nombre de los Investigadores del
estudio SHARP

Nota: el estudio SHARP fue esponsorizado, diseñado, dirigido y analizado por la Universidad de Oxford. Financiado por Merck, la UK MRC, la British Heart Foundation, y la Australiana NHMRC.

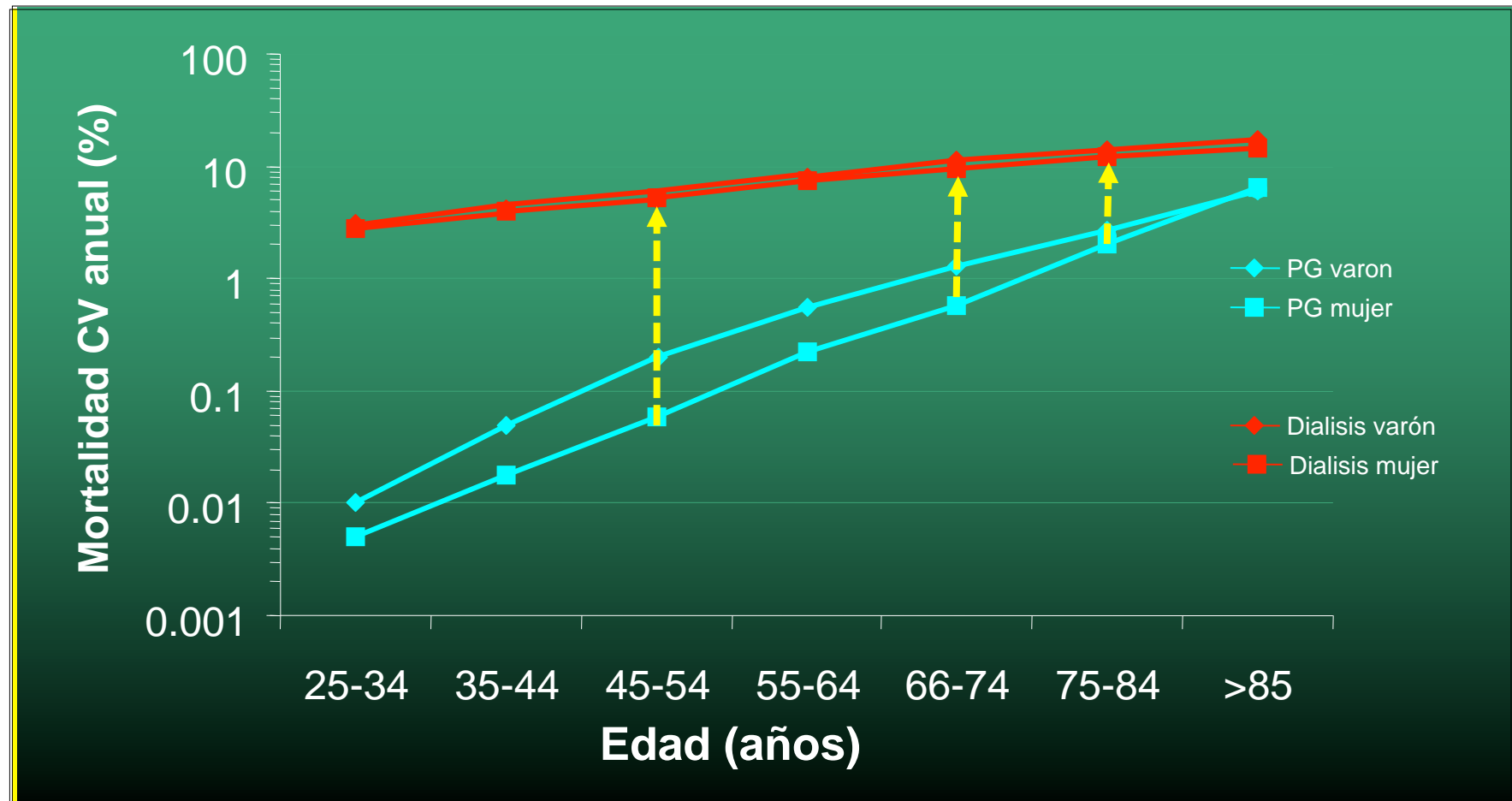
Presentado en Denver el 20 de Noviembre de 2010 en el congreso de la ASN



SHARP: ¿Por que este estudio?

- En los pacientes con enfermedad renal crónica, el riesgo de eventos vasculares es elevado.
- En esta población no existe una clara asociación entre los niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad vascular.
- El patrón de la enfermedad vascular es atípico.
- Los ensayos clínicos previos con terapia reductora del cLDL en enfermos renales crónicos, no son concluyentes.

Mortalidad CV en Diálisis vs Población General



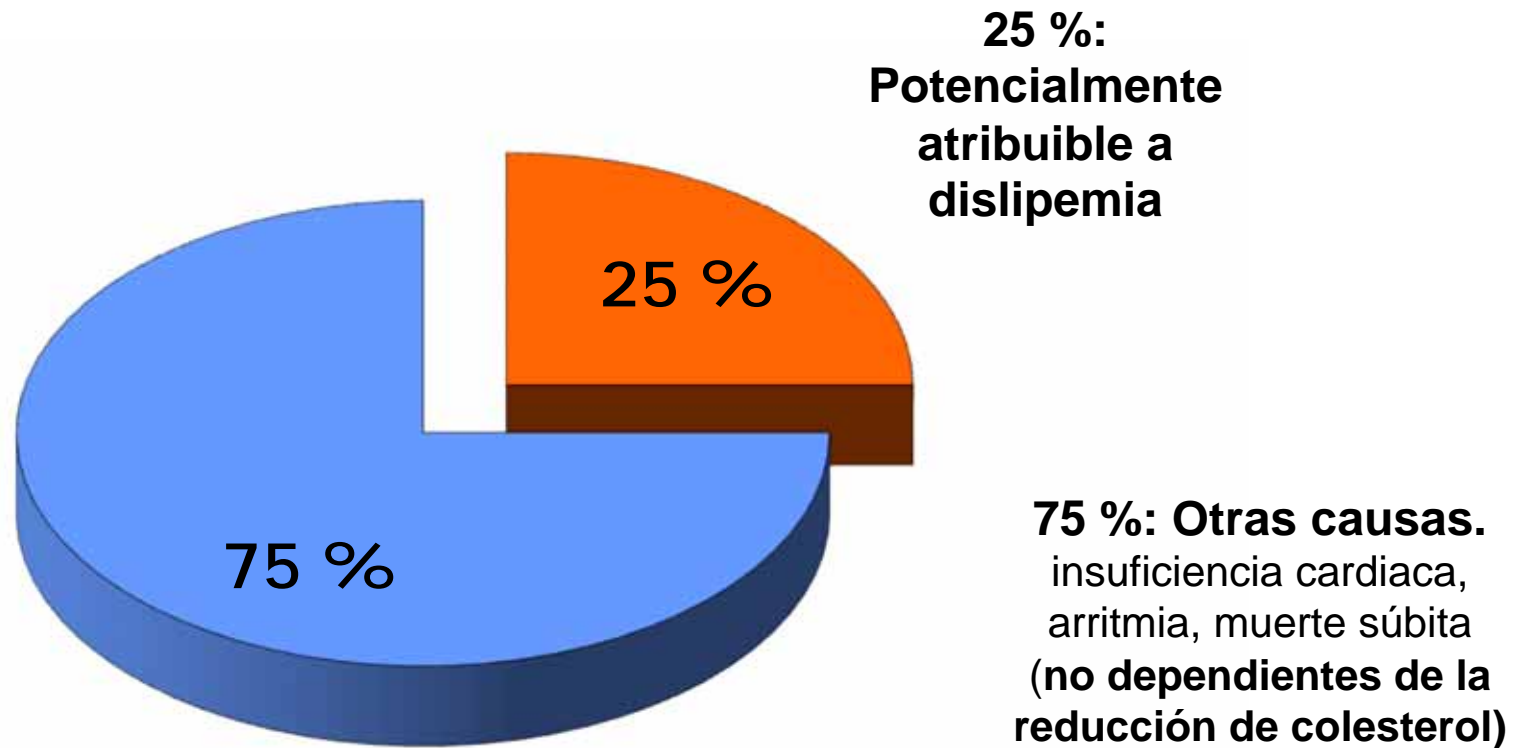
PG: Población general

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

SHARP: ¿Por que este estudio?

- En los pacientes con enfermedad renal crónica, el riesgo de eventos vasculares es elevado.
- En esta población no existe una clara asociación entre los niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad vascular.
- El patrón de la enfermedad vascular es atípico.
- Los ensayos clínicos previos con terapia reductora del cLDL en enfermos renales crónicos, no son concluyentes.

La muerte CV del paciente en diálisis presenta características diferentes de la población general



SHARP: ¿Por que este estudio?

- En los pacientes con enfermedad renal crónica, el riesgo de eventos vasculares es elevado.
- En esta población no existe una clara asociación entre los niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad vascular.
- El patrón de la enfermedad vascular es atípico.
- Los ensayos clínicos previos con terapia reductora del cLDL en enfermos renales crónicos, no son concluyentes.

Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials

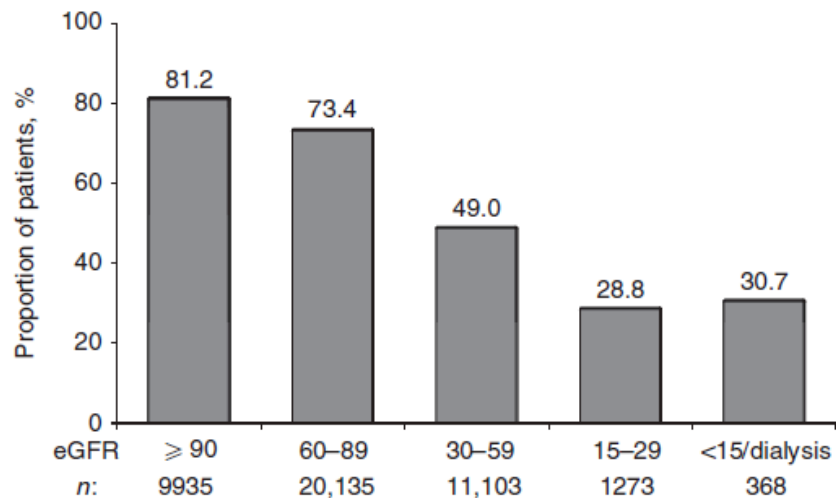
Giovanni F M Strippoli, editor of Cochrane Renal Group, nephrology,⁴ David W Johnson, professor of nephrology (clinical research),⁶ Fabio Pellegrini, biostatistician,⁷ and the Cochrane Renal Group and associates

Los ensayos clínicos previos con terapia reductora del LDL-C en enfermos renales crónicos no son concluyentes

... points in patients
... pective of stage of
... cause mortality or the role of
... on has been established. Reno-
... statins are uncertain because of
... e data and possible outcomes reporting

Association between statin treatment and outcome in relation to renal function in survivors of myocardial infarction

Karolina Szummer¹, Pia Lundman², Stefan H. Jacobson³, Staffan Schön⁴, Johan Lindbäck⁵, Ulf Stenestrand⁶, Lars Wallentin⁵ and Tomas Jernberg¹, for SWEDEHEART



Uso de estatinas al alta tras IAM

42,814 consecutive survivors of MI with available creatinine/dialysis data but without statin therapy on admission.

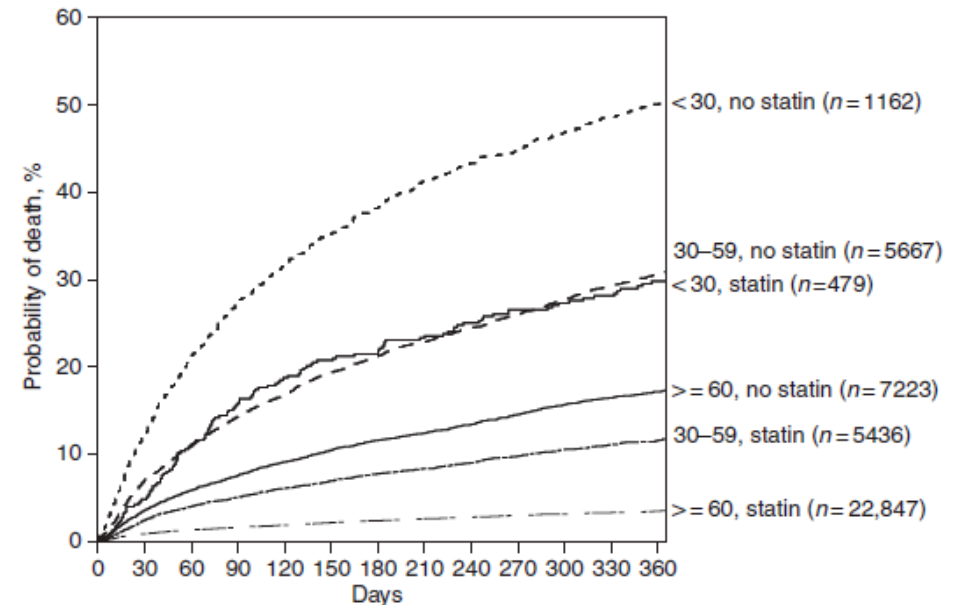
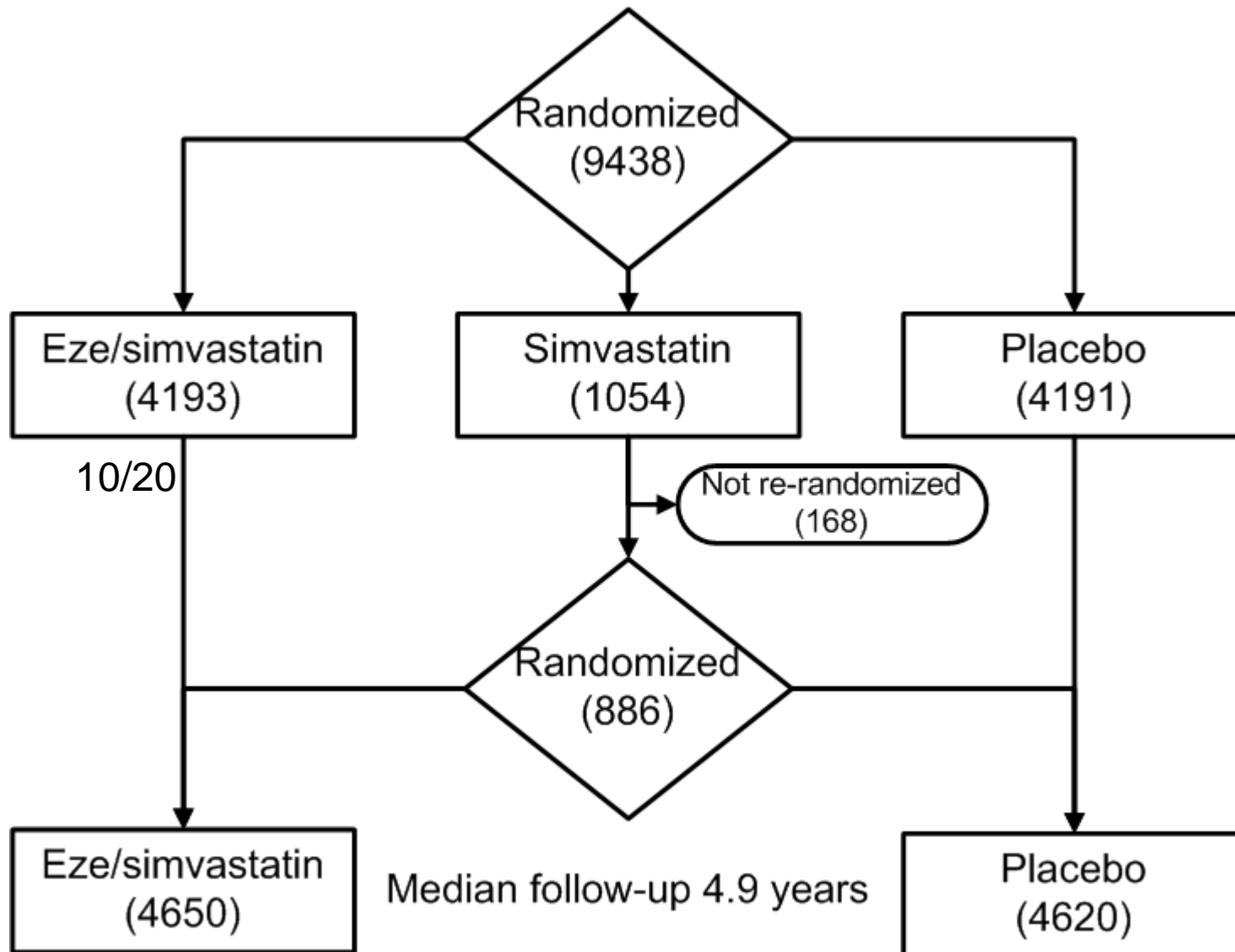


Figure 2 | Kaplan-Meier curve for 1-year mortality.

SHARP: Criterios de Inclusión

- Pacientes con historia de enfermedad renal crónica
 - No dializados: creatinina elevada en 2 ocasiones
 - Hombres: ≥ 1.7 mg/dL
 - Mujeres: ≥ 1.5 mg/dL
 - En diálisis: hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Edad ≥ 40 años
- Sin historia de infarto de miocardio o revascularización coronaria.

SHARP: Diseño



SHARP: Plan de análisis de datos y características basales.

**Study of Heart and Renal Protection (SHARP):
Randomized trial to assess the effects of lowering
low-density lipoprotein cholesterol among 9,438
patients with chronic kidney disease**

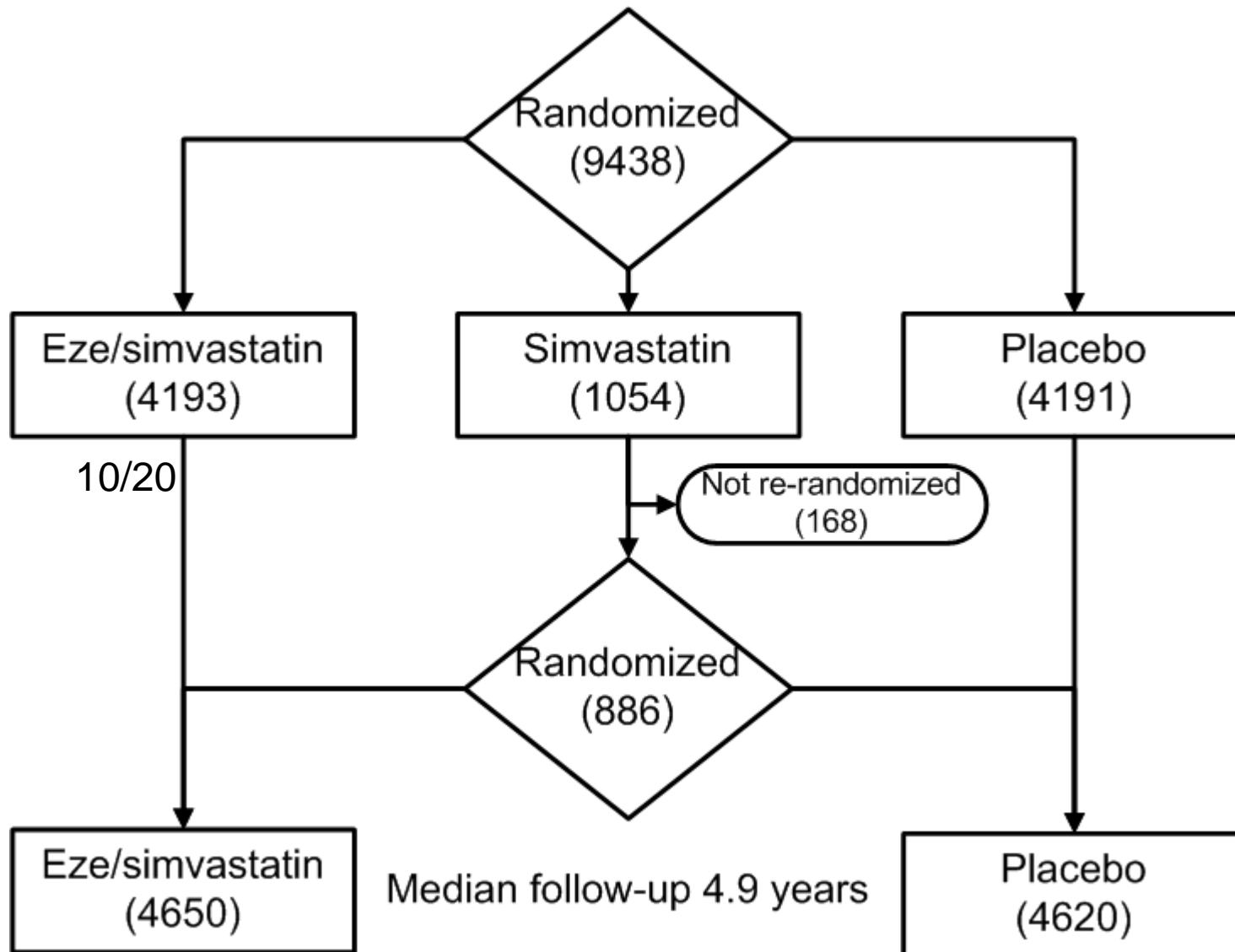
SHARP Collaborative Group

Am Heart J 2010;0:1-10.e10

- Reducción en 1 año del c-LDL de 30 mg/dL con simvastatina 20 mg en monoterapia y de 43 mg/dL con la combinación de eze/simv 10/20mg (estudios UK-HARP I y II).
- Confirmación de la seguridad de ezetimiba cuando se combina con simvastatina (resultados a un 1 año en 3^o rama)
- Revisión del plan de análisis, publicado como apéndice A, antes de romper el ciego de la base de datos



SHARP: Diseño



SHARP: Características Basales

Característica	Media (DS) o %
Edad	62 (12)
Varones	63%
PA sistólica (mm Hg)	139 (22)
PA diastólica (mm Hg)	79 (13)
Índice de masa corporal	27 (6)
Fumadores	13%
Enfermedad vascular	15%
Diabetes mellitus	23%
Pacientes no dializados (66 %)	(n=6247)
Pacientes en diálisis (33 %)	(N=3028)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	27 (13)
Albuminuria	80%

SHARP: Cumplimiento y Reducción c-LDL en el Punto Medio del Estudio

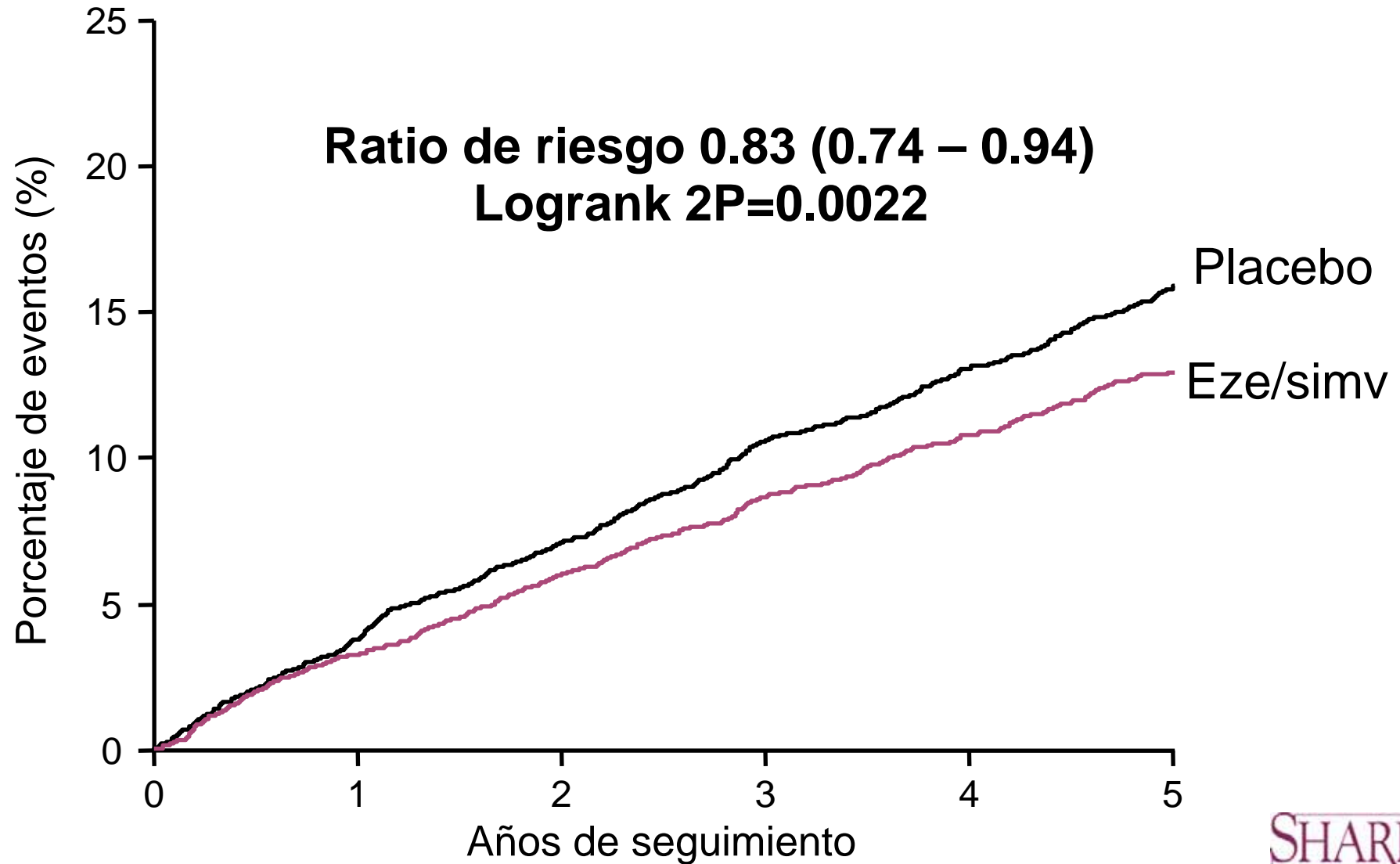
	Eze / simv	Placebo
Cumplimiento	66%	64%
Reducción de lípidos	71%	8%
	↓ ~65% cumplimiento	

Si con un 65% de cumplimiento se reducen 32 mg/dL de c-LDL, con un cumplimiento total se reducirían 50 mg/dL.

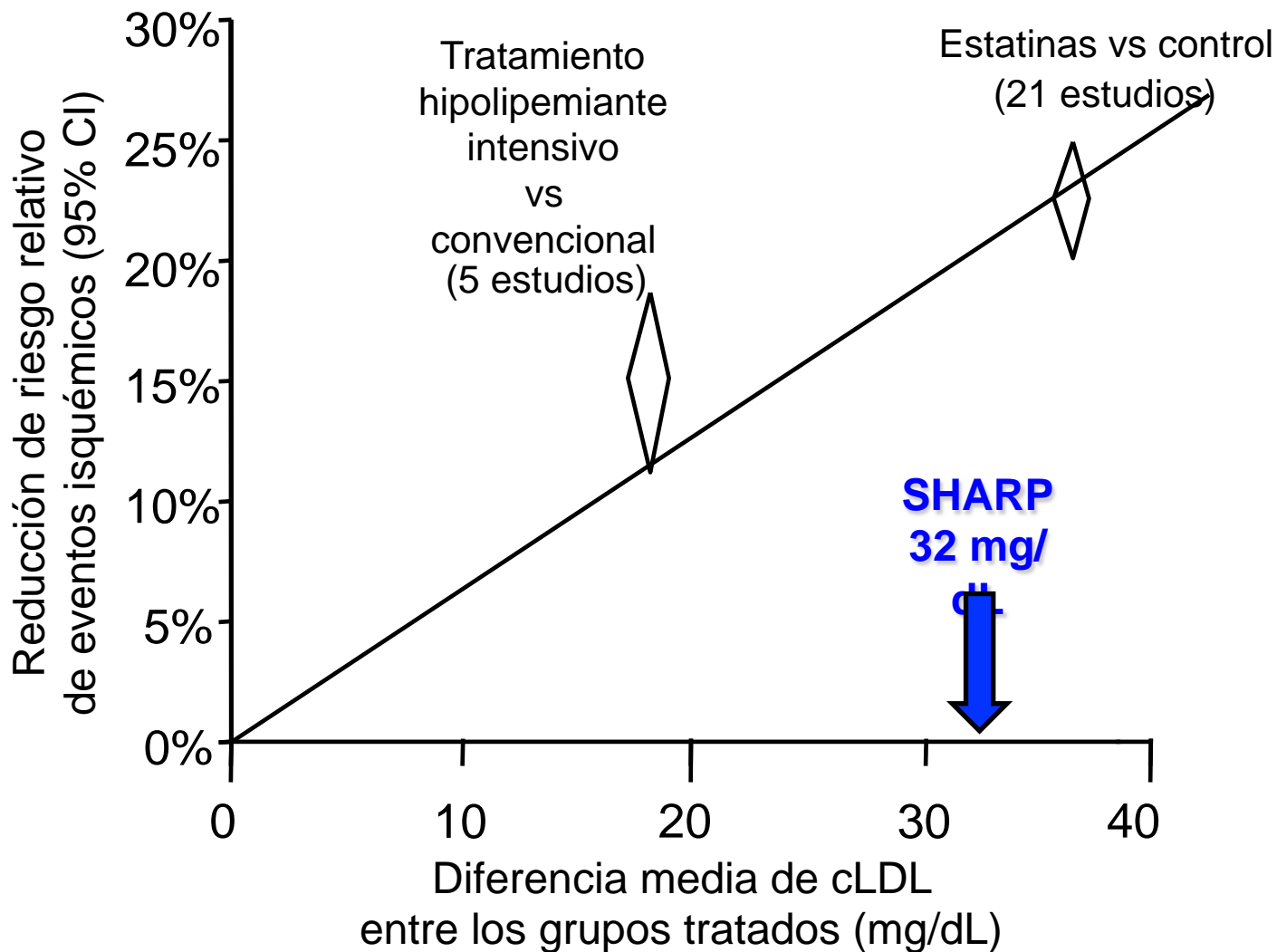
SHARP: Resultados

- **Principal**
 - Principales eventos isquémicos (muerte coronaria, Infarto de miocardio, Ictus no-hemorrágico, o revascularización)
- **Secundarios**
 - Principales eventos cardiovasculares (muerte de origen cardíaco, IM, ictus, o revascularización)
 - Causas de los principales eventos isquémicos
- **Sobre parámetros renales**
 - Necesidad de diálisis o transplante al final del estudio

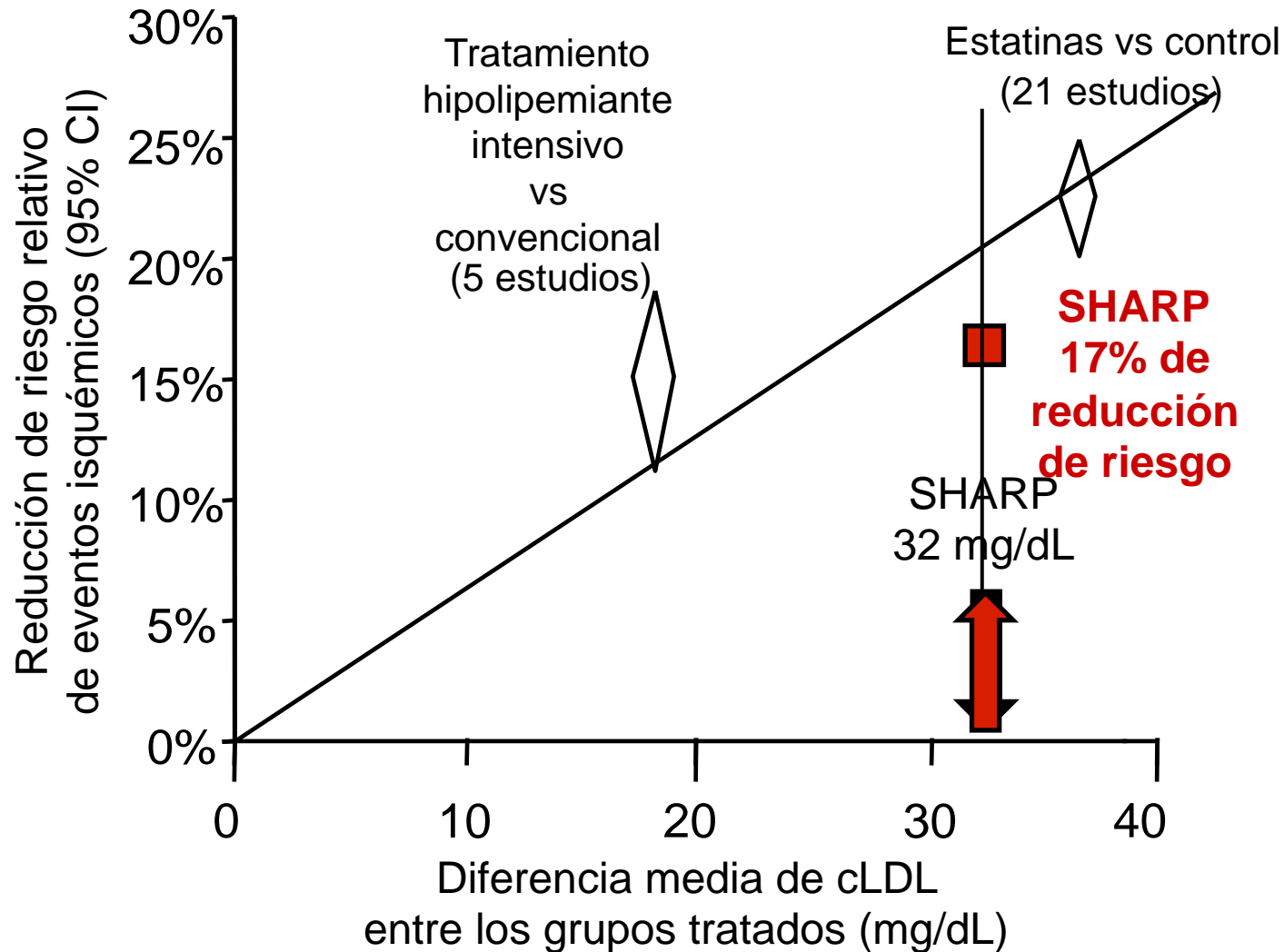
SHARP: Principales eventos isquémicos



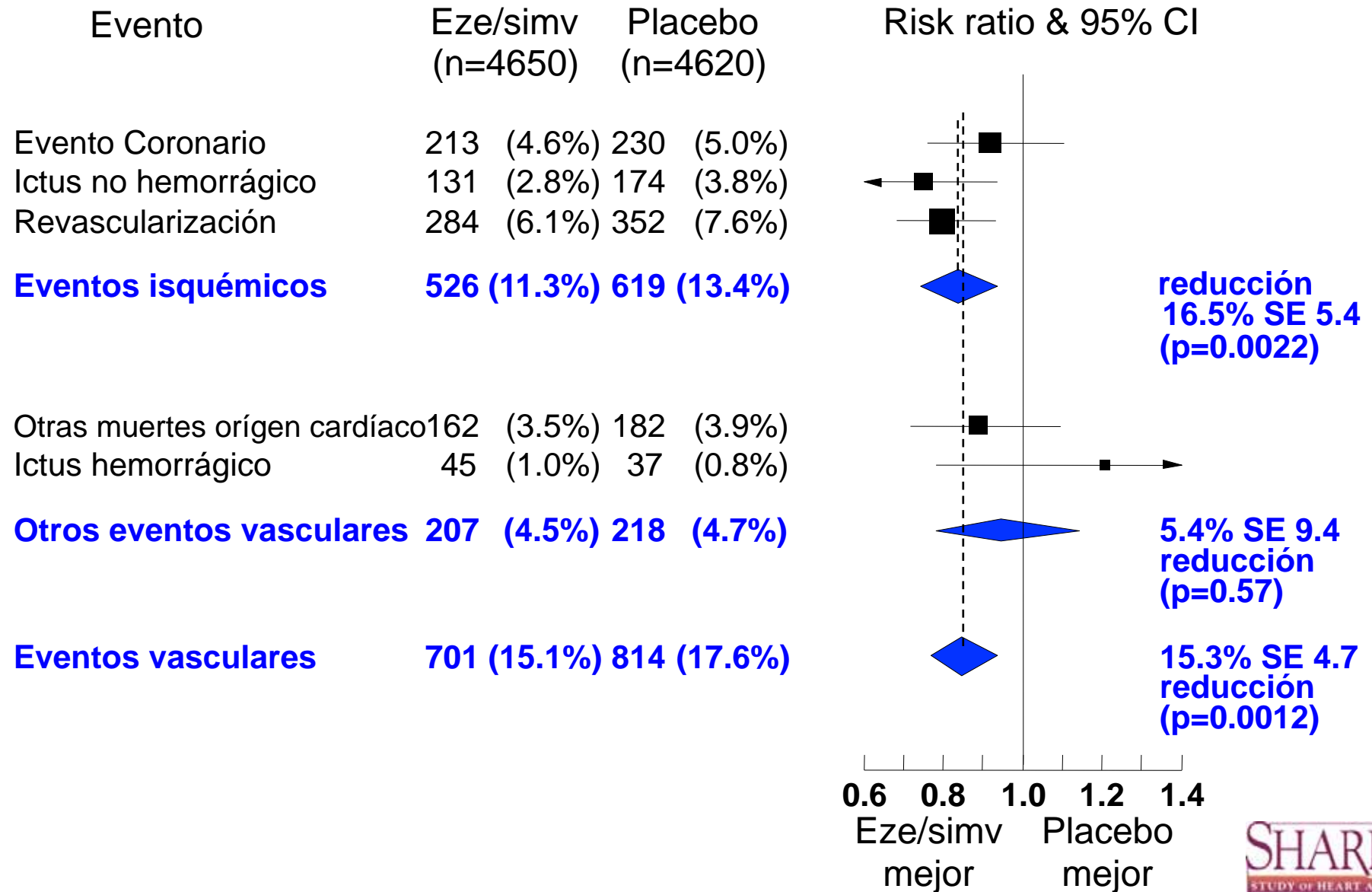
CTT: Efectos sobre los eventos isquémicos



CTT: Efectos sobre los eventos isquémicos



SHARP: Eventos isquémicos



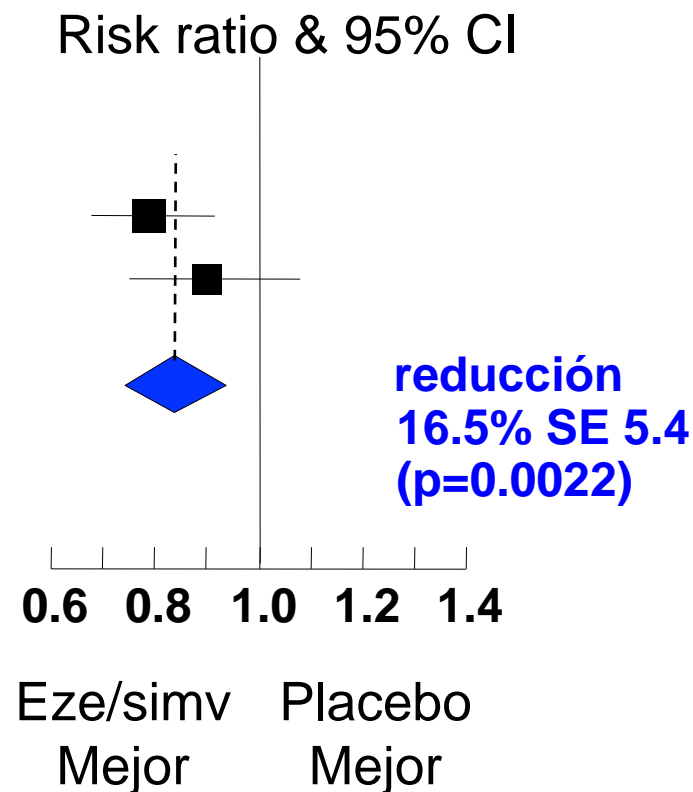
SHARP: Reducción de eventos CV en los distintos subgrupos del estudio

- De los 8384 pacientes aleatorizados inicialmente para eze/simv vs placebo, la tasa de riesgo de episodios vasculares = 0.84 (95% CI 0.75 – 0.93; p=0.0010)
- La reducción de eventos isquémicos fue similar en todos los subgrupos de estudio (incluyendo dializados y no dializados)

SHARP: Eventos isquémicos

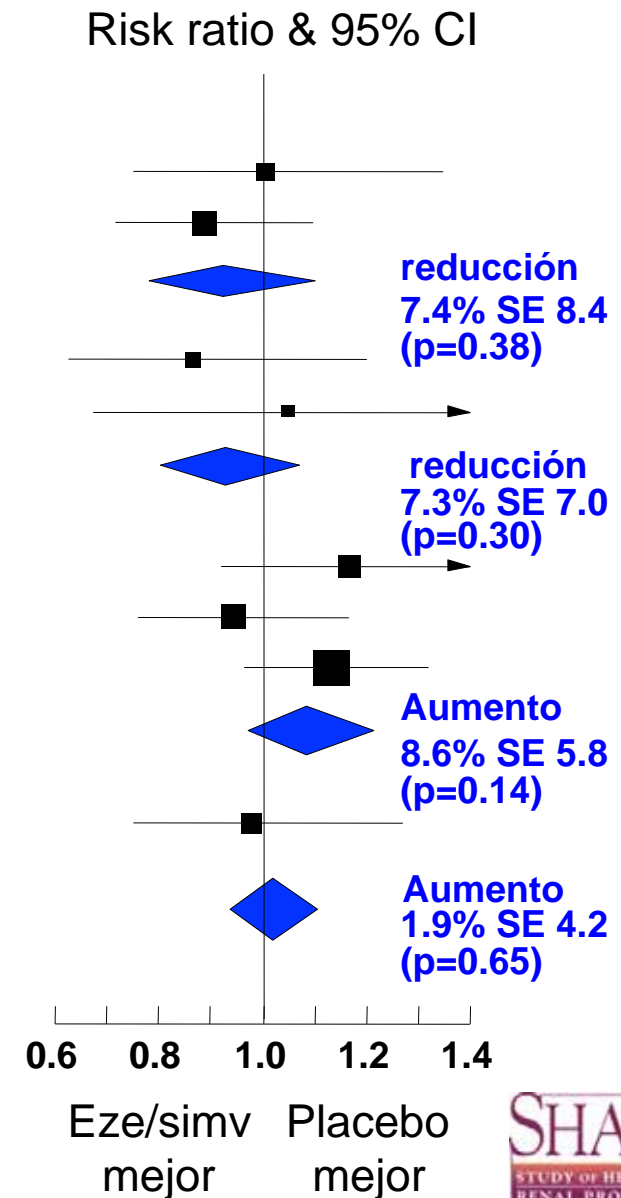
Según la función renal en la aleatorización

	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
No dializados (n=6247)	296 (9.5%)	373(11.9%)
Dializados (n=3023)	230 (15.0%)	246(16.5%)
Eventos isquémicos	526(11.3%)	619(13.4%)

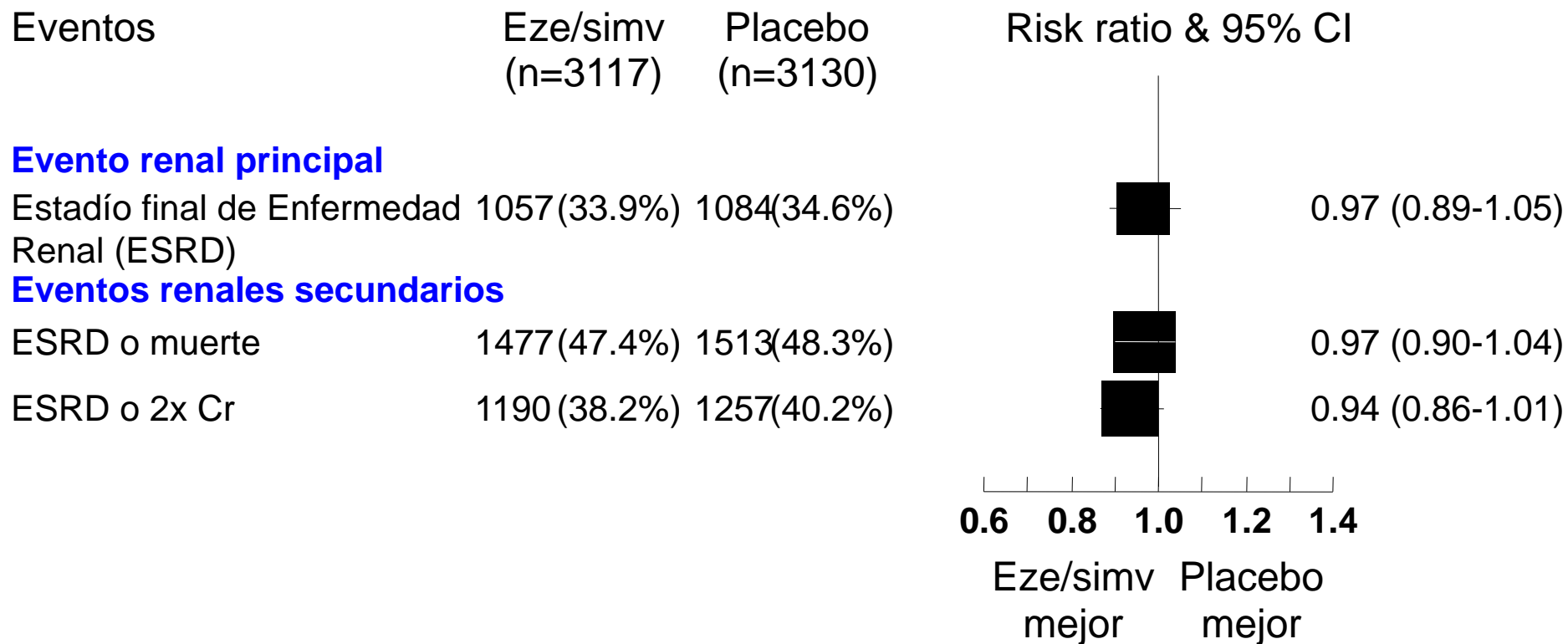


SHARP: Causas Específicas de Mortalidad

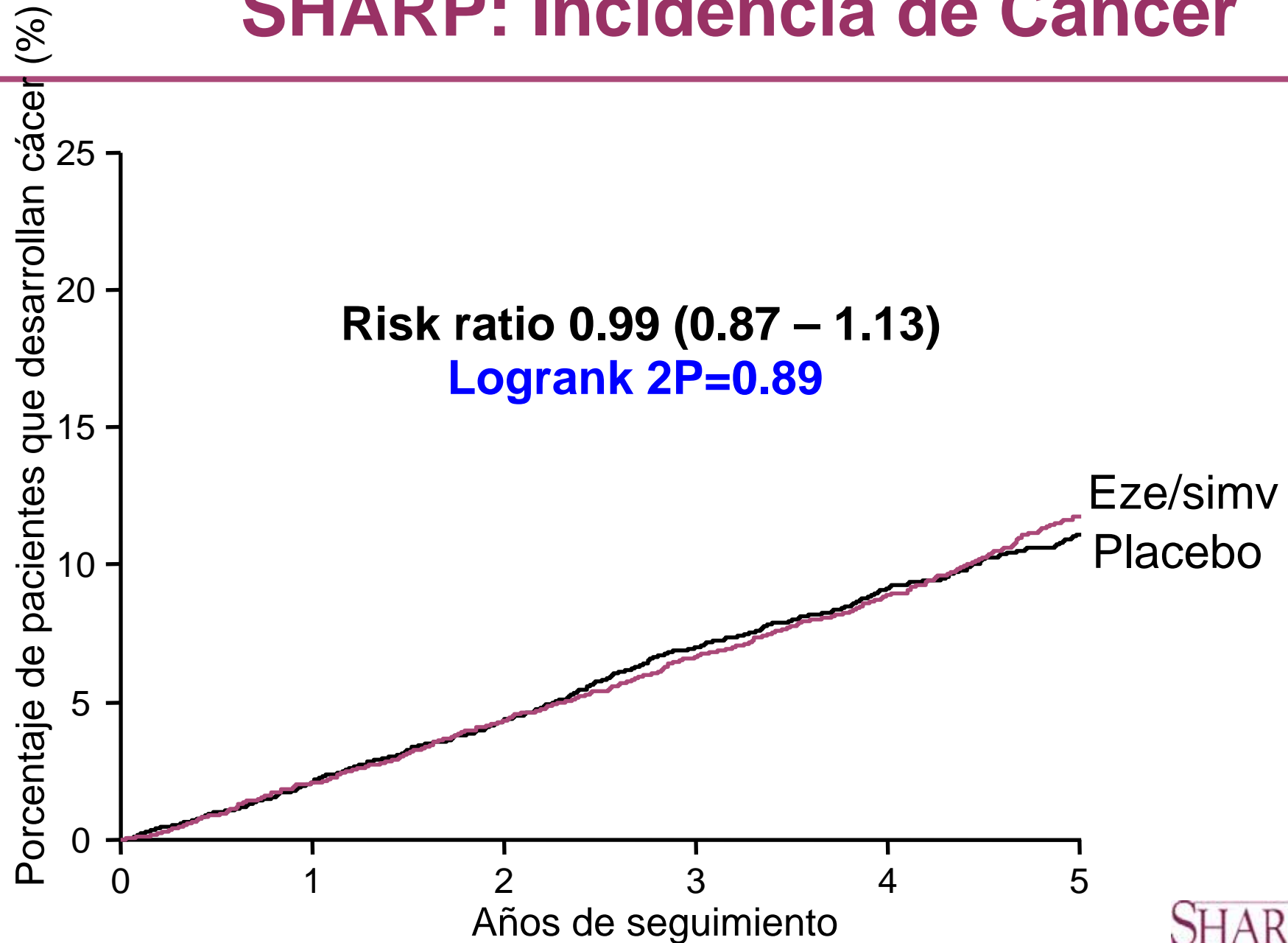
Evento	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Coronarias	91 (2.0%)	90 (1.9%)
Otras(cardíacas)	162 (3.5%)	182 (3.9%)
Subtotal (cualquier causa cardíaca)	253 (5.4%)	272 (5.9%)
Ictus	68 (1.5%)	78 (1.7%)
Otras (vasculares)	40 (0.9%)	38 (0.8%)
Subtotal (cualquier causa vascular)	108 (7.8%)	116 (8.4%)
Cáncer	150 (3.2%)	128 (2.8%)
Renales	164 (3.5%)	173 (3.7%)
Otras (no vasculares)	354 (7.6%)	311 (6.7%)
Subtotal (no vasculares)	668 (14.4%)	612 (13.2%)
Causa desconocida	113 (2.4%)	115 (2.5%)
Total (cualquier causa)	1142 (24.6%)	1115 (24.1%)



SHARP: Datos sobre parámetros Renales



SHARP: Incidencia de Cáncer



SHARP: Incidencia de Cáncer por Localización

	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Orofaringe/esófago	14	16
Estómago	11	14
Intestino	53	35
Páncreas	9	10
Hepatobiliar	8	4
Pulmón	42	35
Otros (respiratorio)	3	4
Piel	136	153
Mama	29	21
Próstata	39	52
Riñón	31	23
Vejiga y tracto urinario	26	32
Genital	12	14
Hematológico	26	27
Otros (conocidos)	9	12
Otros (sin especificar)	13	7
Cualquier caso de cáncer	438	439
	(9.4%)	(9.5%)

**No hay diferencias
significativas**



SHARP: Seguridad

	Eze/ simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Miopatía		
CK >10 x y ≤40 x ULN	17 (0.4%)	16 (0.3%)
CK >40 x ULN	4 (0.1%)	5 (0.1%)
Hepatitis	21 (0.5%)	18 (0.4%)
Aumento continuado ALT/AST >3x ULN	30 (0.6%)	26 (0.6%)
Complicaciones por cálculos biliares	85 (1.8%)	76 (1.6%)
Otras hospitalizaciones por cálculos biliares	21 (0.5%)	30 (0.6%)

SHARP: Resumen

- Reducción de eventos isquémicos: RR 17%, $p < 0.0022$ con un 66% de cumplimiento.
El cumplimiento de un 100% reduciría el riesgo de eventos isquémicos en un 25%, evitando entre 30–40 eventos por cada 1000 pacientes tratados durante 5 años.
- Reducción de eventos CV: RR 15%, $p = 0.0012$
- Progresión a IRCT RR 3%, $p = \text{ns}$, ni duplicación *creatinina sérica* y ESRD RR 6%, $p = \text{ns}$
- No hay diferencias en la mortalidad puesto que la mayoría de las muertes no son de naturaleza isquémica.
- El efecto clínico obtenido con la combinación ezetimiba/simvastatina fue consistente con la relación entre la disminución de LDL y la reducción del riesgo cardiovascular del CTT
- Perfil de seguridad semejante en ambas ramas de estudio.
- No aumento de incidencia de cáncer o de mortalidad por cáncer.

Dr. José Luis Górriz

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Dr. Peset

Valencia



Gracias.