



**Universidad de Valladolid**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**Hacia la individualización del tratamiento con estatinas en la Enfermedad Renal Crónica**

Presentada por Doña María Montserrat Chimeno Viñas.

para optar al grado de **Doctora por la Universidad de Valladolid**

Director:

Prof. Dr. Francisco M. Herrera Gómez

Co-directores:

Dr. Jesús Grande Villoria

Dra. Débora Martín García

Año 2020

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mis co-directores de tesis, Débora y Jesús, por su dedicación y su tiempo.

Mi agradecimiento infinito a mi director de Tesis, Francisco, verdadero motor de este trabajo ; sin su constancia, paciencia, generosidad y conocimientos hubiera sido imposible la realización de esta tesis.

Un agradecimiento especial a todos mis maestros y compañeros en nuestra compleja tarea diaria porque sin su sabiduría y enseñanzas no hubiera podido realizar mi carrera profesional.

Y, por supuesto, gracias a mis padres, Félix y Aurora, por haberme educado en la cultura de los valores y enseñarme que el esfuerzo siempre tiene recompensa y a los que mis múltiples ocupaciones hacen que no les dedique el tiempo que merecen.

Gracias a Félix, Susana, Alba y Aurora por ese cariño constante que aportan a mi vida y que me hace sentir siempre acompañada.

Gracias al resto de mi familia, a mis ahijados (Félix, Marta, Sergio, Pablo, Alba, Aurora, Miguel) y a mis numerosos maravillosos amigos (imposible enumerarlos sin olvidar accidentalmente algún nombre), algunos muy especiales (ellos lo saben bien) por su apoyo incondicional siempre.

## ÍNDICE

-	ÍNDICE.....	4
-	RESUMEN/ABSTRACT.....	8
-	INTRODUCCIÓN.....	11
○	Riesgo vascular : perspectiva epidemiológica.....	13
○	El riesgo cardiovascular en el enfermo renal.....	15
○	La enfermedad renal crónica como factor de riesgo cardiovascular.....	16
○	La dislipemia en el enfermo renal : necesidad de individualizar el tratamiento.....	18
○	La uremia, desnutrición e inflamación agravan el efecto de la dislipemia .....	20
○	El tratamiento de la dislipemia en la enfermedad renal crónica.....	20
○	Recomendaciones actuales : preguntas sin respuesta.....	22
○	Epidemiología traslacional : hacia un tratamiento individualizado del enfermo renal.....	23
○	Biomarcadores para el tratamiento de la dislipemia en el enfermo renal .....	25
-	HIPÓTESIS.....	28
○	Desarrollo de la hipótesis de trabajo.....	29
○	Negación de la hipótesis alternativa.....	31
-	OBJETIVOS.....	33

○	Objetivo principal.....	34
○	Objetivos secundarios.....	34
-	MATERIAL Y MÉTODOS.....	36
○	Dos revisiones sistemáticas : diseño de un resumen de pruebas multi-etapa.....	37
○	Preguntas de revisión y elegibilidad de los estudios.....	38
○	Búsquedas bibliográficas.....	42
○	Proceso de selección de los estudios.....	43
○	Estrategia para la síntesis de la información.....	43
○	Evaluación de la codependencia biomarcador-tratamiento.....	47
-	RESULTADOS.....	49
○	Selección de los estudios.....	50
○	Los estudios incluidos y su calidad.....	53
○	La población de estudio.....	54
○	Eficacia del tratamiento.....	55
○	Validación del biomarcador.....	64
-	DISCUSIÓN.....	67
○	Mensajes regulatorios.....	70
○	Puntos fuertes e idoneidad del estudio.....	71
○	El problema de la heterogeneidad.....	72
○	Sesgo de publicación y otras limitaciones del estudio.....	73
○	Preguntas pendientes de responder.....	74
○	Expectativas y perspectivas futuras.....	77
-	CONCLUSIONES.....	79

- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
- ARTÍCULO.....	98
- MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	112

**RESUMEN/ABSTRACT**

Esta tesis doctoral presenta los resultados de los meta-análisis pareado y en red de la relación entre la eficacia del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe y la reducción en los niveles de colesterol LDL y proteína C reactiva (PCR) en la población con enfermedad renal crónica (ERC). En el metanálisis pareado, las estatinas con o sin ezetimibe son eficaces para reducir la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con ERC y filtrado glomerular estimado (FGe)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en el contexto tanto de la prevención primaria [odds ratio (OR)/intervalo de confianza del 95% (IC 95%)/I<sup>2</sup>/número de estudios (n): 0,50/0,40-0,64/0%/6] como de la prevención primaria y secundaria (0.66/0.57–0.76/57%/18). Sin embargo, en el metanálisis Bayesiano en red, en comparación con placebo, solo atorvastatina 80 mg/día, atorvastatina 10 mg/día y rosuvastatina 20 mg/día demostraron reducir la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en esta población. En el metaanálisis de red para los objetivos de reducción de colesterol LDL y PCR estudiados, se observó que, independientemente de FGe y excluyendo a los pacientes de diálisis, el número de eventos cardiovasculares disminuyó en más pacientes con ERC y reducciones tanto en colesterol LDL como en PCR (superficie bajo el acumulado ranking (SUCRA)/heterogeneidad (vago)/n: 0.77/0.14/3). La evaluación del beneficio de los medicamentos puede conducir a una terapia individualizada para pacientes con ERC: sugerimos iniciar estatinas con/sin ezetimibe en pacientes con ERC y niveles elevados tanto de colesterol LDL y PCR.

This PhD thesis presents pairwise and network meta-analyses on the relationship between the efficacy of the use of statins with or without ezetimibe and reductions in low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) and C-reactive protein (CRP) levels in patients with chronic kidney disease (CKD). In the pairwise meta-analysis, statins with or without ezetimibe were shown to be efficacious in reducing major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with CKD and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, in the context of both primary prevention [odds ratio (OR)/95% confidence interval (95% CI)/I<sup>2</sup>/number of studies (n): 0.50/0.40–0.64/0%/6] and primary/secondary prevention (0.66/0.57–0.76/57%/18). However, in the Bayesian network meta-analysis, compared to the placebo, only atorvastatin 80 mg daily, atorvastatin 10 mg daily, and rosuvastatin 20 mg daily reduced the odds of MACEs in this patient population. The network meta-analysis for LDLc and CRP treatment objectives also showed that, regardless of eGFR and excluding dialysis patients, the number of MACEs decreased in patients with CKD, and with reductions in both LDLc and CRP (surface under the cumulative ranking (SUCRA)/heterogeneity (vague)/n: 0.77/0.14/3). The evaluation of the benefits of drugs may lead to individualized therapy for CKD patients: Start of cholesterol-lowering treatment in CKD patients with high levels of both LDLc and CRP is suggested.

## INTRODUCCIÓN

Con el desarrollo económico se ha diversificado el perfil de los pacientes que necesitan someterse a tratamientos farmacológicos prolongados. Los fármacos utilizados para enfermedades hoy en día comunes como la diabetes, la hipertensión, o la dislipemia, pueden no tener el mismo beneficio en todos los pacientes, y pueden asociarse a mayores tasas de efectos adversos en ciertos grupos. Existe, por tanto, una ingente y urgente necesidad para personalizar muchos tratamientos, sobre todo, aquellos que involucran a poblaciones susceptibles como el paciente con Enfermedad Renal Crónica (ERC) (Herrera-Gómez *et al.*, 2017b). En muchas áreas se ha avanzado mucho para hacer que la atención médica provea al paciente de tratamientos que sean un “traje a medida” (medicina personalizada de precisión), y, con esta finalidad, se han propuesto una serie de biomarcadores denominados “traslacionales” (Bai *et al.*, 2011). No obstante, existe un interrogante aún por solventar: en el manejo del riesgo cardiovascular existen aún discrepancias que, en muchos casos las guías de práctica clínica no han podido aclarar.

Todavía subyacen dudas entre la clase médica sobre cómo tratar el riesgo cardiovascular en el paciente con ERC. Éste es considerado, por su propia patología, como de muy alto riesgo de padecer un nuevo evento cardiovascular: la enfermedad cardiovascular aparece muy pronto, y, conforme se va perdiendo función renal, se va agravando potenciada por factores de riesgo denominados “emergentes” (estado de inflamación, anemia, hiperparatiroidismo secundario, etc.) (Zoccali, 2006). Además, muchos médicos equivocadamente llevan a sus pacientes a objetivos que sólo han demostrado beneficios en pacientes con función renal

normal, y que en el paciente con ERC podrían incluso ser perjudiciales. Por ejemplo, una proporción no menospreciable de pacientes con ERC presenta cifras de colesterol LDL (LDL, *low-density lipoprotein*) normales o bajas. ¿Deberían tratarse estos pacientes con estatinas? Ocorre como con el riesgo de hipoglucemia que aumenta conforme se va perdiendo función renal y plantea dudas de cómo debe ser el control glucémico en el paciente con ERC.

Siguiendo un enfoque traslacional, el presente trabajo ha intentado discernir entre pacientes con y sin ERC, y distinguir entre pacientes con ERC en distintos estadios referente al impacto de un tipo de fármaco ampliamente utilizado, las estatinas (código ATC C10AA; ATC, *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*). Las estatinas constituyen un pilar importante para el tratamiento del riesgo cardiovascular, y su impacto en la ERC va más allá del sólo control de los niveles de colesterol. Nuestro trabajo presenta, además, el impacto de la combinación de estatinas y ezetimibe (C10AX09), debido al creciente uso de esta combinación en la práctica clínica diaria.

### **Riesgo cardiovascular: perspectiva epidemiológica**

Dado que gran parte de los temas que se discuten en la literatura se refieren al riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, y para comprender mejor el enfoque de nuestro trabajo, es útil revisar el concepto de “factor de riesgo” tal como lo formuló Kannel hace más de 30 años (Kannel *et al.*, 1976). Un factor de riesgo es un concepto estadístico, que puede implicar, o no, una relación causal para los eventos mórbidos que relaciona. En este sentido, la identificación de factores causales (p. ej., tabaquismo) presenta un trasfondo distinto a la de los no causales (p. ej., creatinina sérica), sin que esto quiera decir que preponderen los unos sobre los otros. No obstante, la identificación de factores no causales y, en especial, de

aquellos denominados “sustitutos” puede ser de mayor interés para el clínico: en el caso de los denominados marcadores estructurales sustitutos de eventos cardiovasculares (p. ej., aterosclerosis detectada por técnica de eco-doppler o hipertrofia ventricular izquierda (HVI) detectada por electrocardiograma o ecografía cardíaca), para el clínico estos reflejan lo que está ocurriendo realmente en el enfermo, y permiten examinar al paciente con fines pronósticos. Nuevamente, este interés por identificar factores no causales no va en contra de la actitud preventiva del médico para combatir todos aquellos factores con demostrada relación causal con eventos cardiovasculares.

La dimensión temporal es, igualmente, importante porque el rendimiento de un factor de riesgo determinado puede no ser el mismo a lo largo de la historia natural de una enfermedad dada, como tampoco se espera que sea el mismo en poblaciones con enfermedades distintas (Zoccali, 2006). A esto hay que agregar el efecto paradójico de ciertos factores de riesgo en grupos de enfermos distintos a aquellos de la población general: el efecto de la obesidad, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, niveles elevados de apolipoproteína B, etc. en la población con ERC ha permitido acuñar el término de “epidemiología reversa” (Zoccali, 2006).

Además, hay que entender el impacto del riesgo cardiovascular sobre la base de la frecuencia del tipo de enfermo que se está estudiando: el paciente con enfermedad renal crónica. Según los datos proporcionados por las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos, NHANES por sus siglas en inglés (NHANES, *National Health And Nutrition Examinations Surveys*), 1988–1994 y 1999–2004, la prevalencia de ERC estadios 1 a 4 aumentó de 10,0% a 13,1 % (Coresh *et al.*, 2007). Si bien esta alta y creciente

prevalencia se debe en parte al envejecimiento de la población, también se asocia a un aumento de la hipertensión y la diabetes (Gansevoort *et al.*, 2013). No obstante, pueden observarse prevalencias mayores en Canadá, Australia y Europa, y un incremento en las mismas que se aprecia menos en los países en vías de desarrollo (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015).

### **El riesgo cardiovascular en el enfermo renal**

Los eventos cardiovasculares incidentes observados tanto en estudios llevados a cabo en poblaciones no seleccionadas y seleccionadas con enfermedad cardiovascular establecida están fuertemente relacionados con la función renal. El estudio Framingham Heart fue el primero que analizó este problema, y encontró que el género masculino se asociaba a más eventos cardiovasculares (Culleton *et al.*, 1999). Sin embargo, no parece que el sexo femenino sea un factor protector. El estudio ARIC (ARIC, *Atherosclerosis Risk in Communities*) mostró que tanto hombres como mujeres en edades medianas de la vida se exponían a un exceso de riesgo de alrededor del 38% de padecer un nuevo evento cardiovascular cuando presentaban filtrados glomerulares menores de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Manjunath *et al.*, 2003). Un análisis combinado de estos dos trabajos con el estudio CHS (CHS, *Cardiovascular Health Study*) y el estudio Framingham offspring confirmó que existe un exceso de riesgo de, aproximadamente, 19% de sufrir un nuevo evento coronario o cerebrovascular con filtrados entre 15 y 60 ml/min (Weiner *et al.*, 2004). De hecho, las tasas de infarto de miocardio son más elevadas en individuos con ERC que en individuos con diabetes y función renal normal (Tonelli *et al.*, 2012). Incluso dentro de los límites normales de cifras de creatinina, el riesgo cardiovascular se incrementa con aumentos de creatinina sérica de 0,2 mg/dl en individuos con hipertensión (Schillaci *et al.*, 2001), con la misma

intensidad como ocurre con pérdidas de 10 ml/min de filtrado en sujetos de más de 60 años (De Leeuw *et al.*, 2002). En sujetos que alcanzan la fase terminal de la ERC el incremento del riesgo cardiovascular llega a ser exagerado: hasta 500 veces mayor que lo normal en menores de 35 años con un riesgo de muerte tras un evento de hasta 20 veces más que en la población general (Cozzolino *et al.*, 2018; Foley *et al.*, 1998).

La enfermedad renal crónica podría entenderse como una situación de envejecimiento acelerado. Su presencia aumenta con la edad (Prakash & O'Hare, 2010). Además, la aterosclerosis se ve agravada por la ERC (Drüeke & Massy, 2010; Maizel *et al.*, 2009). Sobre la base de hallazgos clínicos y experimentales, probablemente las anomalías iniciales no ateroscleróticas que presentan los pacientes con ERC (rigidez arterial, HVI, disfunción diastólica ventricular), conforme avanza la edad y la enfermedad, evolucionan a la aterosclerosis.

Y lo más importante, con una mayor frecuencia los eventos cardiovasculares conducirán a la muerte en la población con ERC en comparación con los sujetos de la población general (Tonelli *et al.*, 2012).

### **La enfermedad renal crónica como factor de riesgo cardiovascular**

Desde hace algo más de 20 años venimos asistiendo a la presentación de un número cada vez mayor de nuevos factores de riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo tradicionales mantienen todavía un claro dominio sobre la enfermedad cardiovascular: el tabaquismo, la hipertensión, diabetes, relación cintura/cadera, falta de consumo de frutas y verduras, el consumo regular de alcohol, la falta de actividad física, apolipoproteínas en sangre, y

factores psicosociales; contribuyen hasta en un 90% de los casos a la aparición de nuevos eventos, tanto en hombre como en mujeres, mayores y jóvenes, y, con algunas diferencias, afectando a todas las regiones del mundo (O'Donnell *et al.*, 2016; Yusuf *et al.*, 2004). No obstante, la enfermedad renal crónica en si misma puede considerarse como un factor de riesgo cardiovascular. En este sentido, cualquiera de las medidas del deterioro de la función renal pueden considerarse como marcadores biológicos de la gravedad de la enfermedad cardiovascular no detectada y detectada, y como una estimación del efecto de la exposición prolongada a los factores de riesgo de Framingham. Es poco probable, por tanto, que el exceso de riesgo en individuos con ERC pueda explicarse sólo en función de los factores de riesgo tradicionales (Zoccali, 2006). Por ejemplo, la anemia que aparece con filtrados menores de 50 ml/min contribuye a perpetuar numerosos mecanismos para evitar la hipoxia: entre las muchas alteraciones observadas, la persistente activación del sistema renina-angiotensina explica el aumento de cifras tensionales que llevan a la HVI, por lo que el tratamiento correcto de la anemia prevendría eventos coronarios e insuficiencia cardiaca (Rao *et al.*, 2005). La hiperfosfatemia, consecuencia del hiperparatiroidismo secundario, contribuye a la progresión de las calcificaciones vasculares que se observa, sobre todo, al acercarse la necesidad de diálisis: se requiere lograr el control del fósforo sérico sin aumentar el calcio sérico (Chertow, 2003).

La relación entre la inflamación y el deterioro de la función renal es, también, bastante conocida, siendo la proteína C reactiva (PCR) el marcador más estudiado. No obstante, se ha puesto demasiado énfasis en la utilidad de la PCR en poblaciones sin ERC: realmente, es con el deterioro de la función renal cuando ésta se comporta como predictor de eventos cardiovasculares (Panichi *et al.*, 2000).

Además, la desnutrición, el estrés oxidativo, la homocisteinemia, hiperactividad simpática, entre otros, contribuyen, también, a un incremento del riesgo cardiovascular en la ERC.

### **La dislipemia en el enfermo renal: necesidad de individualizar el tratamiento**

Las anormalidades lipídicas son comunes en los pacientes con ERC, aunque el patrón de dichas anormalidades no sea uniforme a lo largo de la historia natural de esta enfermedad, ni entre los distintos tipos de enfermos renales. Por ejemplo, el colesterol LDL estará elevado en los enfermos con síndrome nefrótico y en rango normal o bajo en los enfermos en hemodiálisis en comparación al resto de enfermos renales (Tabla 1). Es característico, también, observar un aumento de triglicéridos en los enfermos dializados (sobre todo, en los pacientes en diálisis peritoneal), esto debido al acúmulo de apolipoproteína B, lo que va asociado a una disminución en el colesterol HDL (HDL, *high-density lipoprotein*). Los cambios pro-aterogénicos de la composición de las lipoproteínas, como las modificaciones inducidas por el estrés oxidativo y los productos finales de glicación avanzada, también se han documentado repetidamente en asociación con la ERC (Keane *et al.*, 2013; Massy *et al.*, 2002).

**Tabla 1**

Las anomalías lipídicas en pacientes con ERC

	<b>Colesterol total y LDL</b>	<b>Triglicéridos</b>	<b>Colesterol HDL</b>
Síndrome nefrótico	↑↑	↑	N
No síndrome nefrótico	N↓	↑	↓
Hemodiálisis	N↓	↑	↓
Diálisis peritoneal	↑	↑↑	↓

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low density lipoprotein*.

Desde un punto de vista práctico, el tratamiento de la dislipemia en el enfermo renal es una condición *sine qua non*. No obstante, es muy importante destacar el hecho de observar tantos y tan complejos patrones de anomalías lipídicas en estos enfermos, lo que sugiere una patogénesis multifactorial. Entre las causas que se pueden señalar está la resistencia a la insulina, la inflamación, la glucoxidación, el hiperparatiroidismo secundario y los factores relacionados con la diálisis (p. ej., membranas de diálisis y uso de heparina), entre otros (Kaysen, 2009). No hay que olvidar que el enfermo renal está expuesto a un elevado riesgo de eventos cardiovasculares por el sólo hecho de presentar ERC, que a su vez es el resultado de la exposición prolongada a la diabetes, hipertensión, tabaquismo, etc. Por lo tanto, no será lo mismo tratar la dislipemia del enfermo renal en sus estadios iniciales que cuando el filtrado cae por debajo de 60 ml/min, ni cuando se acerca la necesidad de diálisis, o cuando el paciente se ha trasplantado.

### **La uremia, desnutrición e inflamación agravan el efecto de la dislipemia**

La relación más o menos lineal entre los niveles de colesterol total y LDL y el riesgo de padecer nuevos eventos cardiovasculares demostrada en la población sin ERC no se observa con tanta claridad cuando se estudian sujetos con distintos grados de deterioro de la función renal (Massy & de Zeeuw, 2013). Por ejemplo, en enfermos dializados y en aquellos con ERC avanzada que aún no se dializan (filtrados de 50 ml/min o menos) se ha descrito una relación inversa entre niveles bajos y muy bajos de colesterol total y LDL y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y también se ha observado en estos pacientes una relación plana con niveles en rango normal. Probablemente, el impacto de las alteraciones asociadas a la uremia, que son responsables del estado de inflamación, y que arrastran al paciente con ERC a la desnutrición, sea mayor que el de los niveles elevados de colesterol (Massy & de Zeeuw, 2013). De hecho, niveles de colesterol LDL en rango normal podrían considerarse como protectores si uno se posiciona a favor de la teoría de la “epidemiología reversa”. Esta es la razón por la que aún no se cuenta con marcadores “sustitutos” formales del riesgo cardiovascular en el enfermo renal, y por la que aún subyacen dudas sobre el efecto de los fármacos para tratar el riesgo cardiovascular en el paciente con ERC (Formentini *et al.*, 2012). En este sentido, surge la pregunta de qué fármacos serían en realidad los más apropiados para tratar la dislipemia en el enfermo renal: el fármaco ideal probablemente no sólo debería estar dirigido a bajar los niveles de colesterol, sino a tratar, al menos, la inflamación.

### **El tratamiento de la dislipemia en la enfermedad renal crónica**

En la población general con función renal normal o ligeramente alterada existen pruebas claras del beneficio de reducir el colesterol LDL en términos de menos eventos

cardiovasculares y muerte por causas cardiovasculares (CTT Collaboration, 2010). No obstante, parece que el beneficio previsible, incluso combinando fármacos (p. ej., estatinas con ezetimibe), es menor cuando avanza el deterioro de la función renal (CTT Collaboration, 2016).

En el enfermo renal probablemente este beneficio tenga lugar en los casos de niveles elevados de colesterol (März *et al.*, 2011). Los resultados de dos meta-análisis publicados en 2012 están a favor de este hecho al mostrar que reducir el colesterol sólo redundaría en un beneficio modesto, tanto con dosis normales y elevadas de estatinas y combinando estatinas con ezetimibe, y sólo hasta antes de entrar en diálisis (Palmer *et al.*, 2012; Upadhyay *et al.*, 2012). A diferencia de lo que ocurre en sujetos sin ERC, las pruebas de una relación entre colesterol total y LDL y enfermedad cardiovascular no es directa en los pacientes con ERC (Massy & de Zeeuw, 2013).

Aunque los resultados procedentes de los múltiples ensayos clínicos publicados hasta la fecha aboguen por reducir el colesterol para aliviar el riesgo cardiovascular en los pacientes con función renal deteriorada, los resúmenes de los mismos que han ido apareciendo proveen argumentos de que factores adicionales probablemente juegan un papel en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en el enfermo renal: el tratamiento de la inflamación podría ser un aspecto importante a considerar conforme el paciente va perdiendo función renal y se va acercando la necesidad de diálisis.

### **Recomendaciones actuales: preguntas sin respuesta**

Las guías de práctica clínica actuales elaboradas por el grupo de trabajo KDIGO (KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) recomiendan el uso de estatinas con o sin ezetimibe en adultos de 50 años de edad o mayores con ERC y filtrados menores de 60 ml/min, que no se encuentren en diálisis o hayan sido trasplantados, y sin buscar alcanzar objetivos específicos de colesterol LDL (KDIGO, 2014). Pero sólo se recomienda tratar con estatinas a sujetos mayores de 50 años con filtrados mayores de 60 ml/min, y a individuos menores de 50 años con diabetes o enfermedad cardiovascular establecida siempre y cuando aún no hayan entrado en diálisis.

Las guías ya no se insisten en un control de los niveles de colesterol LDL ni de otros parámetros lipídicos (KDIGO, 2013). El control se debe reservar para los casos en que los resultados previsiblemente alterarían el manejo de los pacientes: evaluación de la adherencia al tratamiento con estatinas, cambio en la modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal, preocupación por la presencia de una nueva causa secundaria de dislipidemia, o para evaluar el riesgo cardiovascular a 10 años en pacientes menores de 50 años y que actualmente no están siendo tratados con estatinas.

No obstante, las guías insisten en realizar un perfil completo de lípidos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) antes de iniciar el tratamiento. Dicha evaluación inicial está destinada a diagnosticar hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia severa de origen secundario susceptible de ser tratada, entre las que se incluyen la dislipidemia del hipotiroidismo, la relacionada al consumo excesivo de alcohol, al síndrome nefrótico, diabetes mellitus, y enfermedad hepática (KDIGO, 2014).

Pero las recomendaciones actuales no abordan el tema de la inflamación ni la desnutrición en la ERC. ¿No debería extenderse el perfil lipídico inicial a la medición de marcadores inflamatorios o del estado de nutrición de los pacientes? Creemos que la evaluación del impacto del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe puede conducir a un tratamiento individualizado con estos fármacos en el enfermo renal: probablemente se tengan que tener en cuenta otros parámetros, además de los parámetros lipídicos convencionales.

### **Epidemiología traslacional: hacia un tratamiento individualizado del enfermo renal**

Indistintamente al problema de salud, en los últimos años las miradas de investigadores, clínicos, autoridades, pacientes y sus familias, fabricantes de fármacos, etc. se han dirigido hacia el traslado del conocimiento científico a la cabecera del enfermo. El nuevo conocimiento generado permite de esta manera dar respuestas a preguntas que se plantea el clínico en su actividad diaria, contribuyendo a una mejor atención en salud. Esta traducción del conocimiento en herramientas, pautas o recomendaciones para el clínico, ha colocado en un papel central a la epidemiología, debido a los factores determinantes multi-nivel de la enfermedad (desde factores moleculares hasta sociales o ecológicos), y la ha hecho adquirir el sobrenombre de “traslacional”. En este sentido, la recuperación de todas las pruebas a favor o en contra de determinada prueba de laboratorio o clínica, tratamiento (farmacológico o no farmacológico) o procedimiento, y del resumen de las mismas en mensajes claros para el clínico es fundamental (Trochim *et al.*, 2011). En cuanto al manejo del riesgo cardiovascular en el enfermo renal se ha avanzado mucho, pero aún queda mucho por aclarar.

Entender, por tanto, el impacto del tratamiento de la dislipemia a lo largo del amplio espectro de la ERC necesita de dar respuestas, por lo menos, a las siguientes preguntas: ¿las estatinas con o sin ezetimibe son igualmente eficaces tanto en pacientes con filtrados menores de 60 ml/min como en pacientes con filtrados de 60 ml/min o más? Si no fuera este el caso, ¿qué estrategias de tratamiento son las mejores para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con un filtrado menor de 60 ml/min? Además, ¿existe relación entre la eficacia cardiovascular de las estatinas con/sin ezetimibe y las reducciones de colesterol LDL y PCR en pacientes con ERC? (en pacientes sin ERC los cambios en el colesterol LDL nos indican que el tratamiento de la dislipemia es eficaz).

Dar respuesta a estos y otros interrogantes puede convertirse, no obstante, en una ardua y compleja labor. Se requiere de ciertas habilidades distintas a las de otros investigadores: el resumen de la totalidad de las pruebas disponibles suele terminar en análisis en contextos Bayesianos (meta-análisis en red además de meta-análisis pareado) tras búsquedas bibliográficas múltiples e interdependientes (revisiones sistemáticas de múltiples etapas). Es necesario hacer fluir la información de fuentes amplias a fuentes de enfoque y, en muchos casos, comprobar los hallazgos en las búsquedas de manera independiente (proyectos multicéntricos colaborativos), antes de poner en contexto los hallazgos en bruto de los análisis de la información obtenida (Herrera-Gómez *et al.*, 2019; Herrera-Gómez *et al.*, 2018a; Herrera-Gómez *et al.*, 2018b; Herrera-Gómez *et al.*, 2018c).

Un aspecto muy importante es, finalmente, el estudio de todas las posibles comparaciones entre las distintas estatinas en los estudios recuperados tras las búsquedas bibliográficas: el análisis de todas las comparaciones del efecto de estos fármacos con los ensayos disponibles

llevados a cabo o incluyendo pacientes con ERC permitirá dar respuestas sobre el efecto auténtico de las estatinas en el enfermo renal. A continuación, se podrán estudiar las comparaciones del impacto de determinados parámetros (p. ej., niveles de colesterol LDL y/o PCR) bajo el efecto de estos fármacos, los que podrían posteriormente proponerse como marcadores del efecto del tratamiento con estatinas en el enfermo renal.

### **Biomarcadores para el tratamiento de la dislipemia en el enfermo renal**

El traslado del conocimiento a la mesa de trabajo del clínico puede implicar procesos que, además de complejos, pueden prolongarse en el tiempo. Esto ocurre, probablemente y entre otras cosas, por el camino de doble sentido que deben recorrer los descubrimientos científicos desde la investigación básica hacia la clínica, y la exigencia fundamental que lo que se traslade contribuya realmente a mejorar la atención del paciente: mejores tratamientos, pruebas de laboratorio, etc. (Trochim *et al.*, 2011). En este sentido, los resúmenes de las pruebas (revisiones sistemáticas y meta-análisis) sobre potenciales biomarcadores del efecto de los fármacos, también conocidos como “traslacionales”, adquieren una especial relevancia (Bai *et al.*, 2011).

Según la definición del Instituto Nacional para la Salud de los Estados Unidos (NIH, *National Institutes of Health*), un biomarcador es una característica que se puede medir de forma objetiva, y evaluar como un indicador de los procesos biológicos normales, patológicos, o de la respuesta a un fármaco o intervención terapéutica (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Pueden tratarse de variaciones moleculares (p. ej., transcriptoma, proteoma), metabolitos (p. ej., azúcares, lípidos), características celulares, tisulares u orgánicas, o características físicas o mediciones fisiológicas (p. ej., presión arterial, capacidad de marcha)

(Kisser & Zechmeister-Koss, 2014). Con la llegada de los biomarcadores ha ocurrido un cambio en la concepción de la atención en salud, y hemos pasado de un sistema de “talla única” para todos, a uno en que el tratamiento, seguimiento, decisiones, etc. se basan en el paciente y sus características, es decir, son un “traje a medida” (medicina personalizada de precisión) (OECD, 2011).

Los biomarcadores se han convertido en un elemento clave en la investigación basada en pruebas que busca aportar más y mejores beneficios al paciente real que atiende el clínico en su actividad diaria. Y, específicamente, frente al vacío que dejan las guías en cuanto al tratamiento de la dislipemia en el enfermo renal, proponer marcadores del efecto del tratamiento con estatinas constituiría un gran avance. Las guías no abordan el tema de la inflamación ni la desnutrición en la ERC. ¿Y si consideráramos la PCR, además del colesterol LDL, en el enfermo renal que vamos a tratar con estatinas (en individuos sin ERC el tratamiento con estatinas se basa en los cambios en el colesterol LDL)? ¿Debería iniciarse o continuarse el tratamiento con estatinas en aquellos enfermos con LDL normal o bajo (niveles bajos de LDL en el enfermo renal pueden indicar desnutrición ?).

Será necesario demostrar que existe una relación plausible entre el biomarcador de interés y el fármaco al que queremos asociar este marcador. En otros escenarios, esta relación denominada de codependencia ha permitido proponer numerosas pruebas diagnósticas con fines terapéuticos que permiten la selección de enfermos con mayor probabilidad de responder a fármacos determinados (Merlin *et al.*, 2013). En este sentido, se entiende y espera que la combinación de biomarcador (prueba de laboratorio) y fármaco (tratamiento) daría un mejor resultado que el uso del biomarcador o el fármaco de forma aislada. Sin

embargo, para muchos marcadores no se llega a probar esta relación de codependencia (estos describen, en realidad, la evolución natural de la enfermedad en cuestión independientemente del efecto del tratamiento). Por tanto, el proceso probatorio de vincular biomarcadores con procesos biológicos y resultados clínicos bajo el efecto de fármacos, de modo que dichos marcadores puedan ser adoptados por el clínico, lo que se denomina validación del biomarcador, conlleva un trabajo intenso, y muchas veces desalentador. A pesar del panorama, creemos que, en el enfermo renal dislipémico, el colesterol LDL y la PCR podrían convertirse en marcadores del tratamiento con estatinas solas o en combinación con ezetimibe.

## **HIPÓTESIS**

La presente tesis doctoral presenta las pruebas sobre el impacto del tratamiento con estatinas solas o con ezetimibe en el riesgo cardiovascular del enfermo renal sobre la base de los cambios en los niveles de colesterol LDL y PCR que se miden rutinariamente en estos pacientes.

Tal evaluación ha sido posible, en primer lugar, analizando la eficacia de todas las estatinas con/sin ezetimibe en el enfermo renal (teniendo en consideración las diferencias entre estos pacientes en las distintas etapas de la ERC). Se entenderá como más eficaz aquel tratamiento con alguna estatina sola o en combinación con ezetimibe que demuestre ser capaz de asociarse a una menor probabilidad de sufrir un nuevo evento cardiovascular. A continuación, evaluamos en qué medida los niveles de colesterol LDL y PCR se modifican bajo el efecto de estos fármacos, y si los cambios en estos parámetros de laboratorio se relacionan con la eficacia de las estatinas con/sin ezetimibe (probabilidad de sufrir menos eventos cardiovasculares) en el enfermo renal.

### **Desarrollo de la hipótesis de trabajo**

Hemos aplicado técnicas de meta-análisis para responder a las preguntas que emanan de nuestra hipótesis que sugiere que existe una relación entre la eficacia del tratamiento con estatinas solas o en combinación con ezetimibe y los niveles de colesterol LDL y/o PCR. Pero para estudiar el efecto de múltiples fármacos (intervenciones) las técnicas de meta-análisis convencional pareado pueden llegar a ser insuficientes: en un meta-análisis pareado sólo es

posible comparar grupos de tratamiento (estatinas con ezetimibe o estatinas solas) frente a placebo o ningún tratamiento. Nos enfrentamos al mismo problema si queremos estudiar el efecto de múltiples objetivos de reducción en los niveles de colesterol LDLc y/o PCR (exposiciones) bajo el efecto del tratamiento (estatinas con/sin ezetimibe) que se están estudiando.

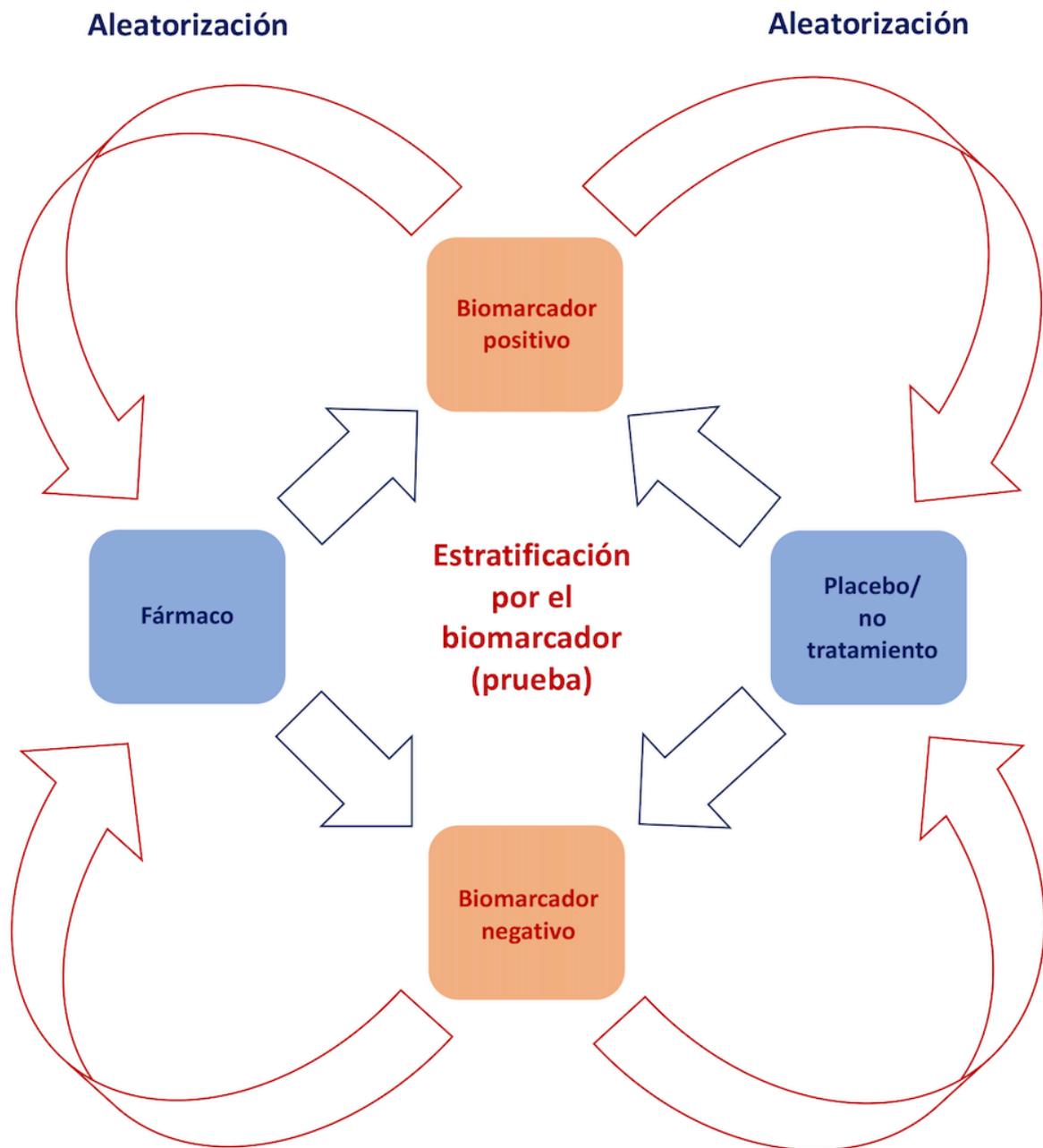
Las técnicas de meta-análisis en red sí permiten evaluar el efecto de cada fármaco u objetivo terapéutico en la población de interés (individuos con ERC): los análisis se llevan a cabo en contextos Bayesianos (es decir, se evalúa la relación de causa y efecto), incluso si alguno de los fármacos u objetivos terapéuticos de interés no se han estudiado de manera directa en los ensayos recuperados tras las búsquedas bibliográficas (Mills *et al.*, 2013).

A continuación, se tiene que evaluar que existe codependencia entre los potenciales biomarcadores (objetivos de reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR) y el tratamiento (estatinas con/sin ezetimibe) que se están estudiando. Aunque se pueden aceptar pruebas relacionables (indirectas), los ensayos elegibles deben haberse llevado a cabo utilizando el diseño que permite evaluar el efecto del tratamiento a través de potenciales biomarcadores: antes o después de la aleatorización, los ensayos incluidos deben haber conformado subgrupos en base a los marcadores de interés (Merlin *et al.*, 2013). Este tipo de diseño de ensayo denominado estratificado por el biomarcador permite considerar como pruebas directas sobre la codependencia entre biomarcador y tratamiento a los ensayos que lo han utilizado (Figura 1): el biomarcador a proponer previsiblemente se modifique siguiendo el efecto del(los) fármaco(s) en el tratamiento, con valores positivos asociados al tratamiento más eficaz y negativos al menos eficaz.

Figura 1

**Pruebas directas sobre la codependencia entre biomarcador y tratamiento**

Esquematzación del procedimiento de estratificación por el biomarcador antes (prospectiva) y después (retrospectiva) de la aleatorización en los ensayos elegibles.



### **Negación de la hipótesis alternativa**

En el enfermo renal se pueden encontrar niveles de colesterol LDL en rango normal antes de iniciar cualquier estatina sola o asociada a ezetimibe. Dicho hallazgo no puede considerarse, necesariamente, como protector, y al observarse con independencia al tratamiento, puede llevar a afirmar que éste sería en realidad un marcador del pronóstico de la enfermedad cardiovascular en el enfermo renal (Merlin *et al.*, 2013).

Por lo tanto, negar que la reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR se relacionan con la eficacia de las estatinas con/sin ezetimibe (probabilidad de sufrir menos eventos cardiovasculares) en el enfermo renal, llevaría a asumir que estos parámetros de laboratorio son en realidad marcadores pronósticos para estos enfermos: no se podrían proponer estos como nuevas pruebas diagnósticas con fines terapéuticos para el tratamiento de la dislipemia en la enfermedad renal crónica.

**OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

El objetivo primordial de esta tesis doctoral fue el análisis de todas las pruebas respecto a la eficacia del tratamiento con estatinas solas o con ezetimibe en el enfermo renal y la reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR, con el fin de proponer uno o más biomarcadores para el tratamiento con estos fármacos (y sus correspondientes pruebas diagnósticas con fines terapéuticos).

A continuación, se presentan los objetivos secundarios que han permitido acometer al objetivo primordial de este trabajo.

### **Objetivos secundarios**

Verificar si la eficacia del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe es la misma a lo largo del amplio espectro de la ERC.

Estudiar si existe relación entre los niveles de colesterol LDL y PCR y la eficacia de estatinas con/sin ezetimibe.

Evaluar si la medición de PCR con/sin colesterol LDL permite una personalización del tratamiento con estatinas solas o combinadas con ezetimibe en el enfermo renal, es decir, que permiten la selección de enfermos con mayor probabilidad de responder a estos

fármacos, y se podrían por tanto proponer como nuevas pruebas diagnósticas con fines terapéuticos.

Verificar si en enfermos renales con colesterol LDL bajo se debe iniciar y/o continuar con el tratamiento con estatinas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Inmerso en un proyecto colaborativo multicéntrico e internacional, la presente tesis doctoral presenta los hallazgos de dos revisiones sistemáticas y meta-análisis llevados a cabo entre enero-2017 y septiembre-2018 en el Laboratorio de Macrodatos (Big Data) (Prof. Dr. F. Javier Álvarez González), Departamento de Biología celular, Histología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, y el Centro de Investigación en Salud Pública (Dr. Frank Lizaraso Soto), Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú (Herrera-Gómez *et al.*, 2019).

#### **Dos revisiones sistemáticas: diseño de un resumen de pruebas multi-etapa**

Las dos revisiones sistemáticas mencionadas anteriormente presentan un resumen de pruebas científicas en múltiples etapas. Estos estudios se llevaron a cabo de manera simultánea, y utilizando criterios de elegibilidad y estrategias de búsqueda pre-establecidos y homogéneos en ambos centros participantes. En su realización y, por incluir resultados de cálculos meta-analíticos pareados y Bayesianos en red, se han seguido las recomendaciones PRISMA (PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Shamseer *et al.*, 2015) y su extensión cuando se incluyen resultados de cálculos utilizando técnicas de meta-análisis en red (Hutton *et al.*, 2015).

El carácter prospectivo para el desarrollo de ambas revisiones sistemáticas se asegura con el registro de los métodos que se han seguido (Shamseer *et al.*, 2015), los que pueden consultarse en nuestros protocolos registrados, que son públicos y de acceso libre, a través

del servidor del Registro Internacional de Revisiones Sistemáticas–PROSPERO (Universidad de York) introduciendo los siguientes números de referencia (Apéndice de Información Complementaria, Material S1): CRD42017075166 y CRD42017055787.

En el Laboratorio de Macrodatos (Big Data) (LMd), Universidad de Valladolid (UVa), se llevó a cabo una revisión sistemática de dos etapas (núcleo), y, en el Centro de Investigación en Salud Pública (CISP), Universidad de San Martín de Porres (USMP), una revisión sistemática simple de una etapa (apoyo). Por el volumen de información, los hallazgos en la revisión sistemática de apoyo fueron previstos como un complemento y para confirmar los resultados en la primera etapa (mapeo sistemático) de la revisión núcleo.

Para garantizar que los hallazgos se presentaron en el contexto adecuado, se reunió a un grupo de expertos clínicos que evaluaron independientemente los hallazgos obtenidos tras el análisis de la información proporcionada por los estudios que resultaron seleccionados (Apéndice de Información Complementaria, Material S2).

### **Preguntas de revisión y elegibilidad de los estudios**

El resumen en dos pasos que presenta esta tesis doctoral tuvo la intención de relacionar la eficacia del tratamiento con estatinas solas o con ezetimibe (probabilidad de sufrir menos eventos cardiovasculares) en el enfermo renal (paso 1) y varios objetivos de reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR (paso 2) teniendo en consideración las diferencias entre estos pacientes en las distintas etapas de la ERC. La necesidad de establecer una búsqueda en dos pasos responde a nuestra intención de dar respuesta a preguntas de revisión independientes pero complementarias (Tabla 2).

**Tabla 2**

Las preguntas de revisión formuladas

	<b>Mapeo sistemático / Revisión sistemática simple de apoyo</b>	<b>Revisión sistemática en profundidad</b>
Pregunta de revisión	¿Es eficaz el tratamiento con estatinas solas o con ezetimibe (probabilidad de sufrir menos eventos cardiovasculares) en los pacientes con ERC?	¿La reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR en el enfermo renal se relacionan con la eficacia de las estatinas con/sin ezetimibe en estos pacientes?

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; LDL, *low density lipoproteins*; PCR, proteína C reactiva.

La Figura 2 muestra la planificación para el flujo de las pruebas necesario para dar respuesta a las preguntas de revisión formuladas en ambos pasos. El paso 1 corresponde, por tanto, a la primera etapa de la revisión núcleo (mapeo sistemático) y a la revisión de apoyo (revisión sistemática simple), con las que se dieron respuestas a una pregunta sobre intervenciones (las distintas estrategias de tratamiento con estatinas solas o en combinación con ezetimibe). El paso 2 corresponde a la segunda etapa de la revisión núcleo (revisión sistemática en profundidad) con la que se dio respuesta a una pregunta sobre exposiciones (distintos objetivos de reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR). En ambos pasos el resultado o desenlace fue siempre el mismo, los eventos cardiovasculares adversos mayores

(ECVAM) que incluyeron todos los eventos coronarios fatales y no fatales, los procedimientos de revascularización de todo tipo, y todos los eventos cerebrovasculares incluidos los accidentes isquémicos transitorios.

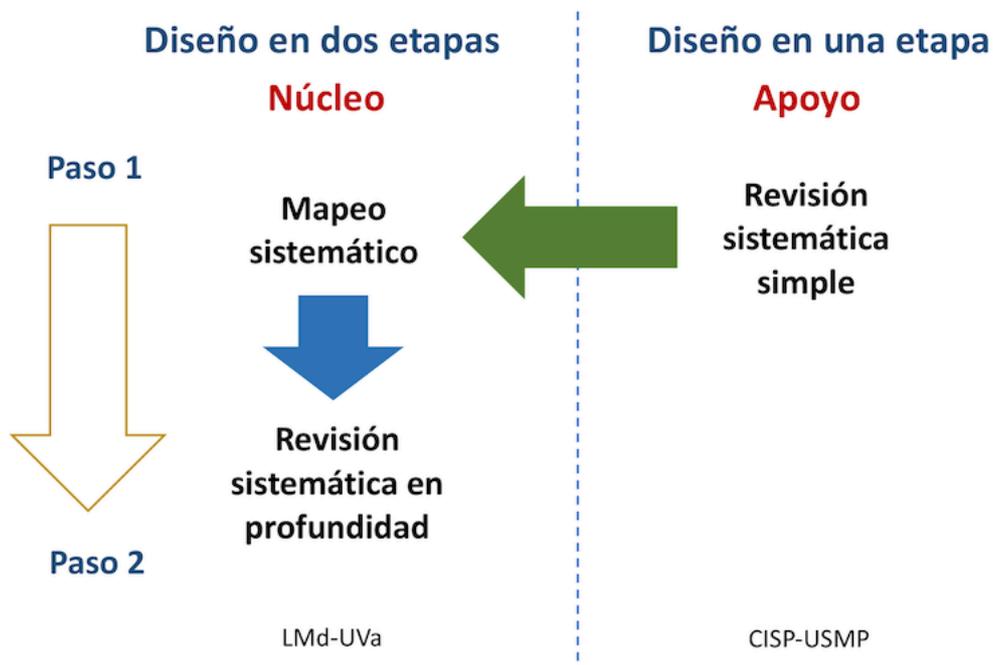
Figura 2

### Flujo de las pruebas

Esquematización de la planificación para el flujo de la información en respuesta a las preguntas de revisión formuladas.

CISP-USMP, Centro de Investigación en Salud Pública, Universidad de San Martín de Porres;

LMd-UVa, Laboratorio de Macrodatos (Big Data), Universidad de Valladolid.



A efectos de definir adecuadamente a los participantes (población de estudio), se seleccionaron todos aquellos estudios llevados a cabo en (o incluyeron entre otros

participantes) individuos con función renal normal (FRN)/ERC temprana (es decir, con filtrado glomerular estimado (FGe)  $>60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, categorías KDIGO G1–G2), ERC moderada/avanzada (es decir, con FGe  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, categorías KDIGO G3a–G5), pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS) con hemodiálisis o diálisis peritoneal, y trasplantados renales.

Se consideraron como intervenciones, además de ezetimibe, las siguientes estatinas: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina y lovastatina.

Se estudiaron los siguientes objetivos de reducción de colesterol LDL y/o PCR que se consideraron como exposiciones: reducción de colesterol LDL  $<50\%$  combinada a reducción de PCR  $<50\%$ , reducción de colesterol LDL  $<50\%$ , reducción de colesterol LDL  $\geq 50\%$ , reducción de PCR  $<50\%$ .

La comparación fue placebo/otros tratamientos (fibratos, otras resinas, etc), o las estrategias con estatinas para los casos de estudios que consideraron como intervención la combinación de estatinas y ezetimibe, o estatinas a dosis distintas a las consideradas como la comparación (p. ej., estatinas a dosis elevadas frente a estatinas a dosis equivalentes a simvastatina 20 mg/día).

Sólo se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA), sus correspondientes estudios de extensión de seguimiento, y todas las variedades de análisis post-hoc de ECA, siempre y cuando se hubieran llevado a cabo en (o hubieran incluido) pacientes con ERC.

## **Búsquedas bibliográficas**

Basada en los participantes, intervenciones, comparación, resultados o desenlaces, y diseño de estudio elegibles, se construyeron dos estrategias de búsqueda similares tanto para el mapeo sistemático (LMd-UVa) y la revisión de apoyo (CISP-USMP), y una única estrategia para la revisión sistemática en profundidad (LMd-UVa). Estas estrategias se adaptaron al lenguaje de cada una de las plataformas y motores de búsqueda a los que se tuvo acceso, y se encuentran a disposición del lector al final del presente manuscrito (Apéndice de Información Complementaria, Material S3).

Se buscaron estudios publicados (artículos en revistas revisadas por pares) en MEDLINE a través de PubMed, Ovid y Web of Science, en EMBASE a través de Elsevier's Scopus, y en CENTRAL (*Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials*) hasta septiembre-2018. Además, se buscaron en los siguientes registros internacionales de estudios: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, y United Kingdoms' ISRCTN registry.

Las búsquedas de estudios publicados se complementaron con búsquedas en fuentes de literatura gris. Se buscaron estudios entre las tesis doctorales y trabajos de fin de master recogidos en DART-Europe E-Theses portal y Open Access Theses and Dissertations (OATD).

A través de búsquedas manuales, se buscaron también estudios entre los resúmenes de congreso presentados en las siguientes reuniones científicas internacionales: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week (2003 a 2017), European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) congress (2003 a 2018), International Society of Nephrology (ISN) World Congress of Nephrology 2001, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015 y 2017.

Las búsquedas llevadas a cabo se restringieron al idioma inglés. No obstante, se pudo tener acceso a informes en otros idiomas, con excepción del chino y japonés.

Finalmente, se revisaron las referencias bibliográficas de todos los informes de estudio elegibles (p. ej., artículo, resumen de congreso, etc.) para identificar estudios elegibles que no hubieran sido identificados previamente.

### **Proceso de selección de los estudios**

Se conformaron tres equipos de revisión encargados de llevar a cabo el mapeo sistemático y la revisión en profundidad de la revisión núcleo y la revisión de apoyo. La selección de los estudios se realizó de forma independiente por cada revisor en cada equipo de revisión. En un primer momento, los revisores evaluaron los informes de estudio por títulos/resúmenes y, en un segundo tiempo, por texto completo. Los desacuerdos sobre elegir o descartar un estudio se resolvieron con la participación de un conciliador. Los autores de correspondencia de los estudios finalmente incluidos se contactaron siempre que fue posible.

### **Estrategia para la síntesis de la información**

La información de los estudios finalmente elegibles se recuperó de forma anónima y se tabuló de acuerdo a los participantes, intervenciones, comparación, resultados o desenlaces, seguimiento, y detalles del diseño de estudio en los mencionados trabajos.

Previo al análisis, el riesgo de sesgo en los estudios a incluir se evaluó utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane diseñada para este fin, que valora los siguientes dominios de sesgo (otorgando la calificación de alto, bajo o incierto riesgo de sesgo):

generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del(los) resultado(s) o desenlace(s), datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados, y otras fuentes de sesgo (Higgins *et al.*, 2011).

Siguiendo nuestro planificado resumen en dos pasos, se llevaron a cabo cálculos de meta-análisis pareado y Bayesiano en red con los datos agregados disponibles en cada uno de los dos pasos. En ningún caso se tuvo acceso y, por lo tanto, no fue posible un análisis combinando datos individuales de los participantes en los estudios incluidos. Cuando los datos no fueron comparables, y para el resto de información que no permitía análisis matemático alguno, se realizó un resumen narrativo sistemático (también en dos pasos). En este resumen narrativo se presenta la información común y las diferencias entre los estudios incluidos en forma de texto y tablas, siguiendo las recomendaciones del Centro de Revisiones y Difusión de la Universidad de York (Centre for Reviews and Dissemination, 2008).

Acompañado del número de ensayos analizados (n), se presentan el efecto combinado de las intervenciones (paso 1) y exposiciones (paso 2) sobre el resultado o desenlace estudiado en términos de sus correspondientes Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En lo que se refiere a los cálculos de meta-análisis pareado, se utilizó la prueba de Mantel-Haenszel y modelo de efectos aleatorios, obteniéndose la inconsistencia (índice  $I^2$ ) y el valor de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) como medidas de heterogeneidad (Higgins *et al.*, 2003), y estimándose el sesgo de publicación mediante el examen visual de los gráficos en embudo (Sterne *et al.*, 2011). Tanto para las intervenciones como para las exposiciones se intentó hacer meta-

regresión en efectos aleatorios siempre que fue posible (Thompson & Higgins, 2002). Para los cálculos de meta-análisis pareado y meta-regresión se utilizaron, respectivamente, el programa RevMan (Review Manager) versión 5.3 (Cochrane Collaboration), y el paquete metareg de Stata version 12.1 (StataCorp).

Para los cálculos de meta-análisis Bayesiano en red, se presentan en el paso 1 y 2, respectivamente, el efecto combinado de intervenciones y exposiciones a través de sus OR y respectivos intervalos de credibilidad al 95% (ICr 95%). En el paso 1 se consideraron independientemente cada una de las pautas (dosis) de tratamiento con estatinas solas o en combinación con ezetimibe (intervenciones) descritas en los estudios incluidos. En el paso 2 se consideraron los siguientes objetivos de reducción de colesterol LDL y/o PCR (exposiciones): reducción de colesterol LDL <50% combinada a reducción de PCR <50%, reducción de colesterol LDL <50%, reducción de colesterol LDL  $\geq$ 50%, reducción de PCR <50%. Para los cálculos de meta-análisis en red se utilizó NetMetaXL (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health & Cornerstone Research Group), una herramienta Excel que conjuntamente con un motor que trabaja con R, WinBUGS versión 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge Biomedical Research Centre), utiliza las cadenas de Markov de Monte Carlo para calcular en un contexto Bayesiano el efecto combinado de intervenciones y exposiciones (Brown *et al.*, 2014), considerando como adverso al resultado o desenlace de estudio en modelo de efectos aleatorios (probabilidades a priori vagas), y corrigiendo valores cero.

Las intervenciones y exposiciones estudiadas en meta-análisis en red se clasificaron de acuerdo al método de superficie bajo la clasificación acumulativa, SUCRA por sus siglas en

inglés (SUCRA, *surface under the cumulative ranking*), después de verificar la convergencia con el método de Brooks-Gelman-Rubin (Brooks & Gelman, 1998) y la inconsistencia entre las comparaciones generadas en los modelos (Dias *et al.*, 2013) para un error de Monte Carlo inferior al 5% de la desviación estándar de las estimaciones del efecto combinado y la varianza entre estudios (Brown *et al.*, 2014). Los fundamentos matemáticos para el cálculo de SUCRA se presentan a continuación (Tabla 3).

**Tabla 3**

Los fundamentos matemáticos para el cálculo de SUCRA

Intervenciones/exposiciones	SUCRA
$P(p = b)^\dagger$	$b = 1, \dots, a^\ddagger$

<sup>†</sup>Una intervención/exposición determinada  $p$  puede ser la mejor, segunda mejor, tercera mejor, y así sucesivamente. <sup>‡</sup>Para calcular el valor de SUCRA de una intervención/exposición determinada  $p$  se necesita conocer el valor del vector de probabilidades acumuladas  $a$  ( $cum_{o,b}$ ) para poder considerarse como la mejor  $b$  (del inglés *best*) intervención/exposición.

Abreviaturas: SUCRA, *surface under the cumulative ranking*.

De acuerdo con las recomendaciones actuales (Sun *et al.*, 2014), para evaluar el efecto de las intervenciones y exposiciones, sin la influencia de la heterogeneidad no estadística (es decir, evitando en lo posible considerar las diferencias clínicas previsible entre los participantes en los distintos estudios incluidos), se conformaron los siguientes subgrupos de pacientes por separado para los estudios en prevención primaria y secundaria, y para los estudios

únicamente en prevención primaria: FRN/ERC temprana (categorías KDIGO G1–G2), ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5), pacientes en diálisis, y receptores de un injerto renal.

### **Evaluación de codependencia biomarcador-tratamiento**

Hemos utilizado una adaptación de la herramienta de Merlin y colaboradores para evaluar la codependencia entre la reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR y el tratamiento con estatinas solas o combinadas con ezetimibe (Merlin *et al.*, 2013). Muy recientemente, se ha implementado esta herramienta en Australia con el fin de promover un tratamiento más individualizado de las enfermedades. En cuatro secciones y 62 puntos, este instrumento para la evaluación de tecnologías sanitarias recoge toda la información necesaria para garantizar que existe codependencia entre los potenciales biomarcadores y el tratamiento que se están estudiando, para luego juzgar sobre los costes de su implementación en la práctica clínica diaria (Australian Government, 2016). No obstante, a efectos de este trabajo, nos hemos centrado sólo en la parte de la herramienta orientada a la evaluación propiamente dicha de la codependencia entre biomarcador y tratamiento, en la que hay que aportar las pruebas directas (es decir, los resultados del resumen de ensayos controlados aleatorios con estratificación por el biomarcador de interés) o pruebas relacionables (es decir, los resultados del resumen de ensayos con diseños distintos a los propicios para hablar de pruebas directas) para juzgar sobre la existencia de la mencionada codependencia.

La adaptación que hemos implementado y empleado sólo ha considerado las secciones de puesta en contexto y evaluación clínica (se han descartado las secciones de evaluación económica y tratamiento en la práctica), lo que ha llevado a responder a 21 de los 62 puntos

de la herramienta original (Australian Government, 2016): nuestra adaptación de la herramienta de Merlin y colaboradores se concibió para presentar las pruebas directas (no se presentan pruebas relacionables) sobre la relación entre la eficacia cardiovascular de las estatinas con/sin ezetimibe (probabilidad de sufrir menos eventos cardiovasculares) y la reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR en pacientes con ERC, de acuerdo con la previsión del tipo de pruebas que se recuperarían.

Esta evaluación de codependencia entre biomarcador y tratamiento sigue la línea de otras herramientas que evalúan el cuerpo de pruebas analizado en una revisión sistemática/meta-análisis, pero con una orientación traslacional, como la que sigue la adaptación de la escala GRADE (GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para evaluar las pruebas sobre biomarcadores pronósticos (Huguet *et al.*, 2013), y que nuestro equipo ya ha utilizado para otros trabajos (Herrera-Gómez *et al.*, 2017a).

## **RESULTADOS**

En esta sección se presentan los resultados obtenidos en las dos revisiones sistemáticas y los meta-análisis pareado y Bayesiano en red que se llevaron a cabo para presentar el resumen en dos pasos que relacionó la eficacia del tratamiento con estatinas solas o con ezetimibe en el enfermo renal y varios objetivos de reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR.

### **Selección de los estudios**

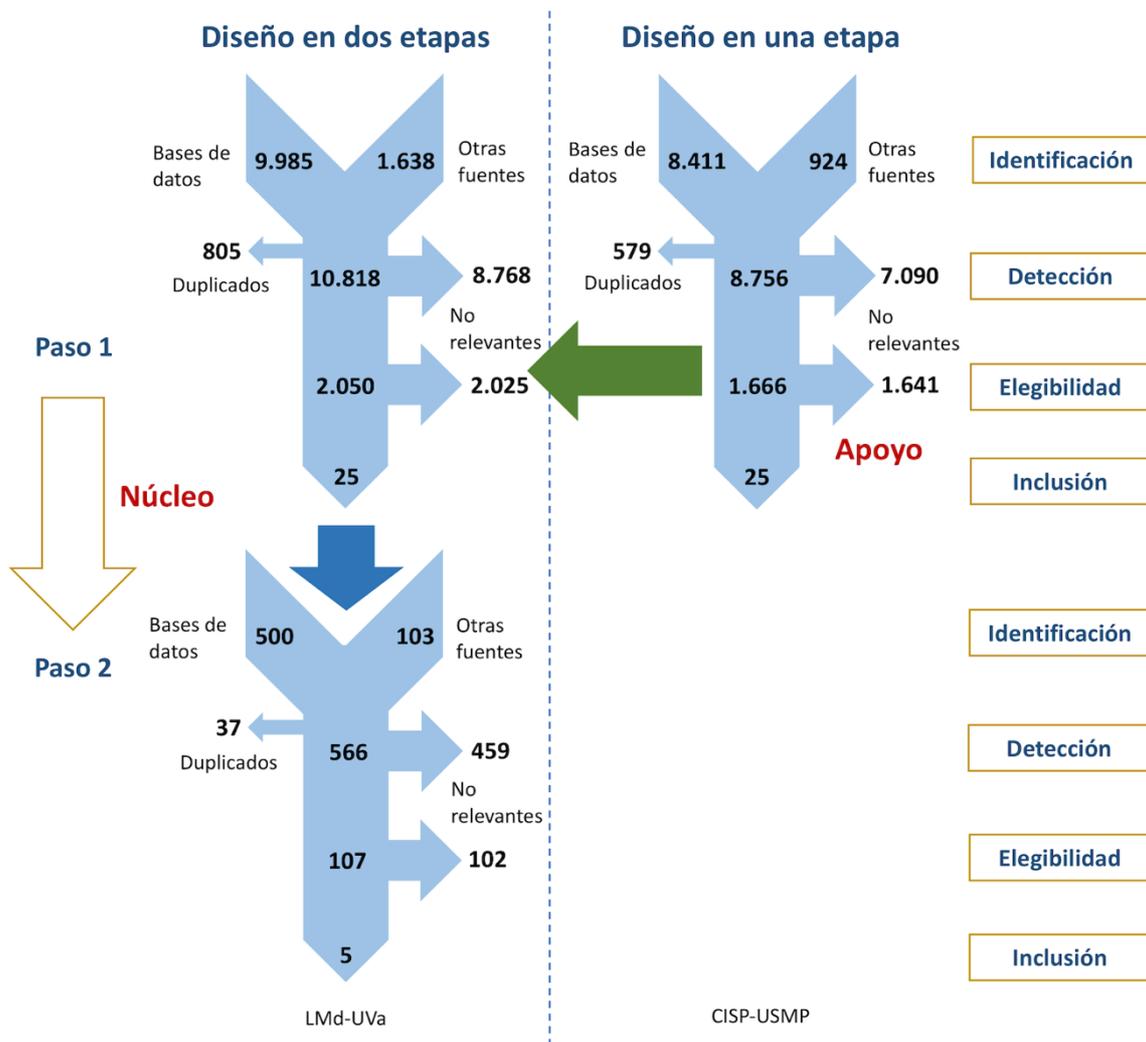
En el paso 1, las fórmulas de búsqueda bibliográfica que conformaron nuestras estrategias permitieron identificar, en el mapeo sistemático (LMd-UVa) y la revisión de apoyo (CISP-USMP), respectivamente, 11.623 y 9.335 citas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre la cantidad total de informes de estudio obtenidos en cada centro participante, incluso después de descartar aquellos informes que se consideraron como duplicados (10.818 y 8.756), cuyo número tampoco fue distinto (805 y 579). No obstante, el número de citas procedentes de fuentes de literatura gris no fue el mismo ( $p < 0,05$ ) en Valladolid y en Lima, respectivamente, 1.638 y 924. Remitimos al lector a la sección Material y Métodos, subsección Búsqueda bibliográfica, para que compruebe que en ambos centros participantes se accedieron a las mismas bases de datos de estudios publicados (artículos en revistas revisadas por pares), incluidos los registros de estudios, así como a las consideradas “otras fuentes” de información o de literatura gris (repositorios de tesis doctorales y trabajos de fin de master, archivos de resúmenes de congreso, referencias bibliográficas de informes de estudio elegibles).

Figura 3

**Proceso de selección de los estudios**

Los diagramas de flujo de PRISMA presentando el proceso de selección de los estudios en las dos revisiones sistemáticas.

PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*



La Figura 3 muestra el proceso de selección de los estudios seguido, que se presenta de acuerdo a las recomendaciones PRISMA (Moher *et al.*, 2009). Además de la cantidad de estudios potencialmente elegibles, en esta figura se presentan los resultados tras la revisión de los títulos/resúmenes y del texto completo de los informes de estudio recuperados, que terminaron con la exclusión en Valladolid y Lima, respectivamente, de 10.793 y 8.731 citas (no relevantes). Esto significó una tasa de exclusión de más del 92%. No se observaron diferencias significativas ( $p=0,10$ ) entre el número total de citas excluidas en ambos centros. En el paso 1, finalmente resultaron elegibles un total de 25 informes de estudio.

En el paso 2, la estrategia de búsqueda empleada permitió identificar un total de 603 citas. Con una tasa de exclusión del 99%, se terminaron finalmente seleccionando 5 informes de estudio.

Las exclusiones se produjeron en su mayoría al identificar estudios de intervención u observacionales que incluían individuos con ERC temprana (categorías KDIGO G1–G2) y no evaluaban resultados o desenlaces relacionados con la enfermedad cardiovascular, o estudios que incluyeron sujetos sin ERC afectados por otras patologías (Tabla 4)

**Tabla 4**

Los motivos de exclusión de los estudios

	<b>Paso 1 (%)</b>	<b>Paso 2 (%)</b>
No individuos con ERC	39	36
No enfermedad cardiovascular	30	29
Estudios observacionales y otros tipos	20	25
No ECVAM	11	10

Abreviaturas: ECVAM, evento cardiovascular adverso mayor ERC, enfermedad renal crónica.

#### **Los estudios incluidos y su calidad**

Tras las búsquedas se incluyeron un total de 22 ensayos controlados aleatorios, cuyos hallazgos se presentaban en los 30 artículos que resultaron finalmente seleccionados (no hubo estudios no publicados). De estos 22 ECA elegibles en el paso 1, 4 análisis post-hoc de estos ensayos se volvieron a incluir tras el proceso de selección de estudios del paso 2 (SHARP, (SHARP, *Study of Heart And Renal Protection*) AFCAPS/TexCAPS (AFCAPS/TexCAPS, *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention study*), CARDS (CARDS, *Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study*) y JUPITER (JUPITER, *Justification for the Use of statins in Primary prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)). La información extraída de estos 22 ensayos (estudios de fase 3 o 4 patrocinados por la industria farmacéutica) se presenta de forma tabulada (ver sección Material y Métodos, subsección Estrategia para la síntesis de la información), con sus correspondientes referencias bibliográficas, al final de este manuscrito (Apéndice de Información Complementaria, Tabla S1).

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo se encuentran, también, disponibles al final de este manuscrito (Apéndice de Información Complementaria, Tabla S2). Muy brevemente, los ensayos incluidos fueron considerados de moderada a elevada calidad, básicamente por la presencia de 12 análisis post-hoc de ensayos concebidos realmente para evaluar el tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe en individuos con y sin ERC (poblaciones no seleccionadas): se otorgó la calificación de incierta en los dominios de sesgo de datos de resultado incompletos y notificación selectiva de los resultados en la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo (Higgins *et al.*, 2011). Remitimos al lector a la sección Material y Métodos, subsección Estrategia para la síntesis de la información, donde se detalla cómo se evaluó el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

### **La población de estudio**

Los ensayos incluidos presentaban los resultados del estudio de 106.050 individuos que se sometieron al tratamiento con estatinas solas o combinadas con ezetimibe en los últimos 24 años. Esta población de estudio se distribuyó de la siguiente manera: 69.074 (65,13%), 27.659 (26,08%), 7.215 (6,80%), y 2.102 (1,98%) sujetos, respectivamente, presentaban FRN/ERC temprana (categorías KDIGO G1–G2), ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5), estaban en TRS con hemodiálisis o diálisis peritoneal, o se habían trasplantado.

94,22% del total de participantes en los estudios incluidos (96.733 sujetos con FRN/ERC temprana o ERC moderada/avanzada y 3.184 del total de 7.215 pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal) se estudiaron en 19 ensayos (Apéndice de Información Complementaria, Tabla S1). Como lo observamos, no todos los pacientes en diálisis se estudiaron de la misma

manera: 55,87% se estudiaron en dos ensayos dedicados a evaluar efecto del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe exclusivamente en pacientes en diálisis (4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse*), AURORA (AURORA, A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events)) y 44,13% en tres ensayos que estudiaron conjuntamente enfermos renales en diálisis y en estadios previos a la necesidad de TRS (estudio Nediat, SHARP, UK-HARP-II (UK-HARP-II, *the second United Kingdom Heart and Renal Protection study*)). Sin embargo, todos los trasplantados renales considerados en este análisis se estudiaron en un solo estudio destinado a evaluar únicamente trasplantados renales (ALERT, *Assessment of LEscol in Renal Transplantation*).

### **Eficacia del tratamiento**

En esta subsección se presentan los resultados de nuestros meta-análisis pareado y Bayesiano en red que resumen las pruebas sobre la eficacia del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe en el amplio espectro de la ERC. Para estos análisis dispusimos de datos numéricos del 96,98% del total de la población de estudio. Remitimos al lector a la sección Material y Métodos, subsección Estrategia para la síntesis de la información, para conocer los detalles de estos cálculos.

A continuación, la Figura 4a y 4b muestran el meta-análisis pareado y efecto combinado de todas las estatinas con/sin ezetimibe sobre la aparición de nuevos ECVAM en sujetos con ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5), respectivamente, combinando ensayos en prevención primaria/secundaria (OR/IC 95%/n, 0,66/0,57–0,76/18), y combinando sólo ensayos en prevención primaria (0,50/0,40–0,64/6).

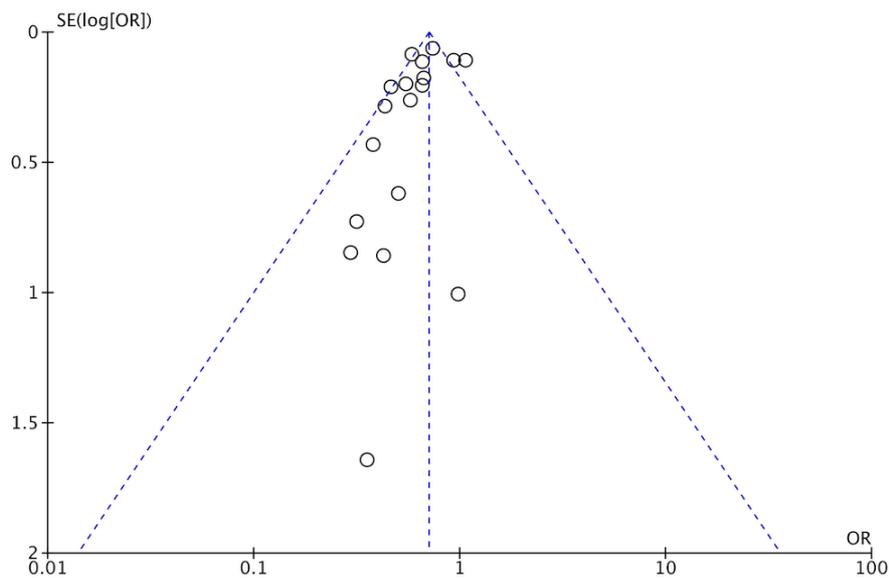
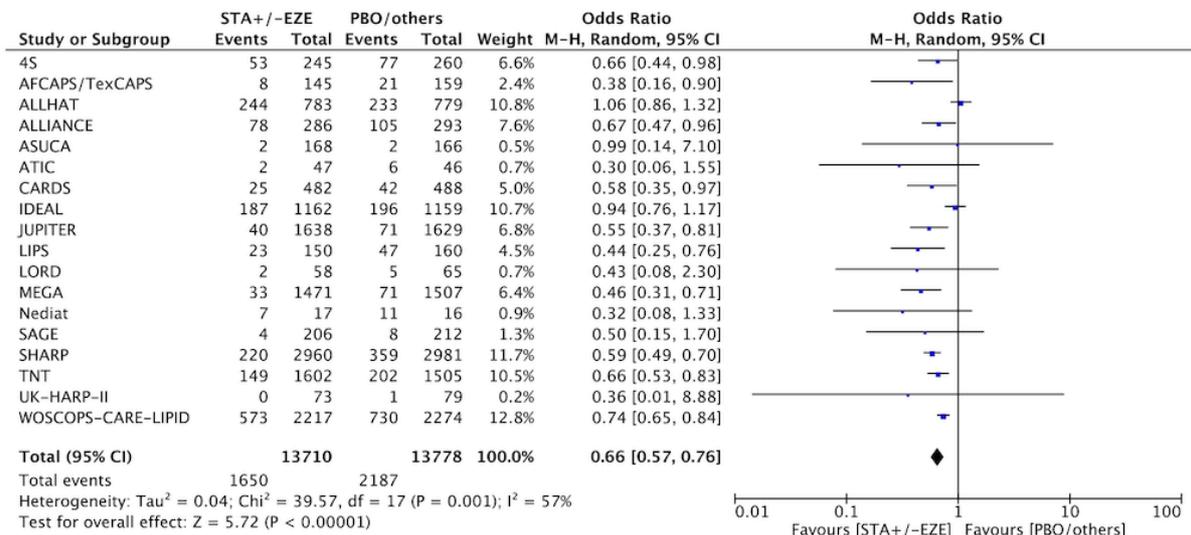
Figura 4

**Efecto del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe con FGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

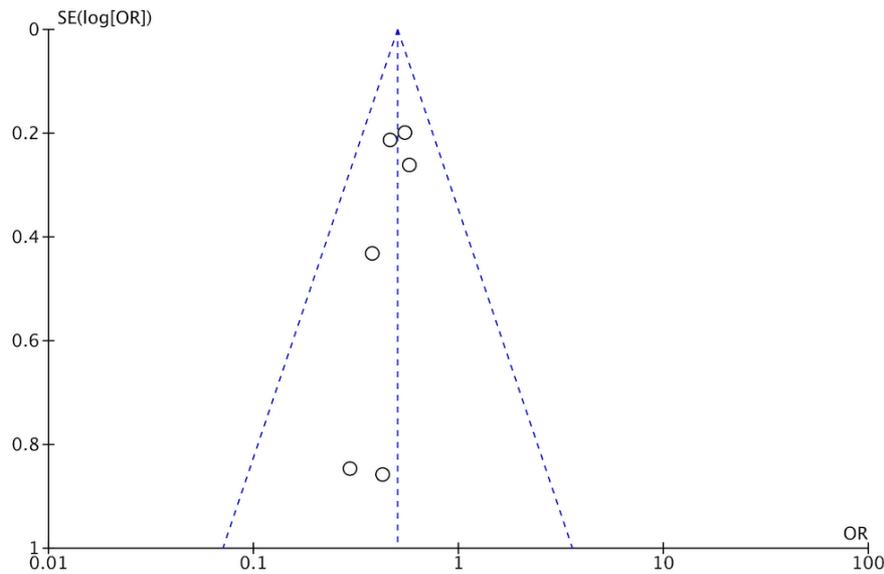
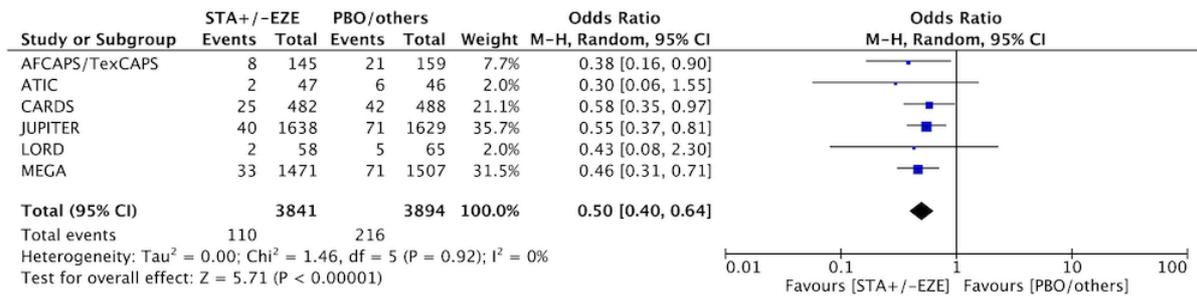
(a) todos los ensayos, (b) sólo ensayos en prevención primaria.<sup>1</sup>

EZE, ezetimibe; FGe, filtrado glomerular estimado, CI, *confidence interval* (intervalo de confianza); M-H, prueba de Mantel–Haenszel; PBO, placebo; SE, *standard error* (error estándar); STA, *statins* (estatinas)

(a)



(b)



Note el lector que en el primer y segundo cálculo existe, respectivamente, moderada y ninguna heterogeneidad de acuerdo con los valores de inconsistencia (índice I<sup>2</sup>) que se obtuvieron (Higgins *et al.*, 2003): 57% (p=0,001) y 0% (p=0,92). Observe, también, el lector que en ambos análisis, aunque se puede destacar la precisión del efecto combinado calculado (reflejo del tamaño de la población de estudio proporcionada en su mayoría por ensayos grandes), los gráficos en embudo son ligeramente asimétricos (existe un riesgo de sesgo de publicación realista, acorde con la exhaustividad de nuestra búsqueda bibliográfica y proceso de selección de estudios) (Sterne *et al.*, 2011).

<sup>1</sup>Los gráficos obtenidos con RevMan 5.3 sólo se encuentran disponibles en inglés.

En el meta-análisis Bayesiano en red, el efecto combinado obtenido en meta-análisis pareado no incluye a todas las pautas (dosis) con estatinas con/sin ezetimibe estudiadas. De acuerdo con la información presentada en la Figura 5, los valores de OR/ICr 95% para atorvastatina 80 mg/día (0,35/0,16–0,74), atorvastatina 10 mg/día (0,50/0,26–0,92) y rosuvastatina 20 mg/día (0,67/0,40–0,92) demuestran que sólo estos fármacos y a las mencionadas dosis reducen la aparición de nuevos ECVAM en la población con ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5).

Figura 5

**Tabla de ligas con el efecto combinado de cada estatina con/sin ezetimibe**

NetMetaXL<sup>2</sup> proporciona este gráfico con los valores de OR (ICr 95%) correspondiente a cada pauta de tratamiento con estos fármacos presentada en los ensayos en el análisis.

OR, odds ratio, ICr 95%, intervalo de credibilidad al 95%

<b>atorvastatina 80 mg/día</b>									
0.94 (0.26 – 3.60)	<b>lovastatina 40 mg/día</b>								
0.70 (0.42 – 1.14)	0.74 (0.21 – 2.48)	<b>atorvastatina 10 mg/día</b>							
0.67 (0.16 – 2.69)	0.71 (0.15 – 3.18)	0.95 (0.25 – 3.52)	<b>fluvastatina 40 mg/día</b>						
0.64 (0.21 – 1.81)	0.68 (0.18 – 2.43)	0.92 (0.34 – 2.34)	0.97 (0.25 – 3.73)	<b>pravastatina 40 mg/día</b>					
0.53 (0.23 – 1.32)	0.57 (0.18 – 1.76)	0.77 (0.37 – 1.66)	0.81 (0.24 – 2.83)	0.83 (0.38 – 2.06)	<b>rosuvastatina 20 mg/día</b>				
0.49 (0.05 – 4.09)	0.51 (0.05 – 4.96)	0.71 (0.08 – 5.68)	0.73 (0.07 – 7.94)	0.77 (0.09 – 6.23)	0.92 (0.11 – 6.63)	<b>simvastatina 20 mg/día</b>			
0.43 (0.15 – 1.11)	0.45 (0.12 – 1.46)	0.61 (0.24 – 1.42)	0.64 (0.17 – 2.36)	0.66 (0.24 – 1.70)	0.81 (0.33 – 1.57)	0.86 (0.13 – 5.79)	<b>simvastatina 20 mg/día + ezetimibe 10 mg/día</b>		
0.35 (0.16 – 0.74)	0.37 (0.12 – 1.02)	0.50 (0.26 – 0.92)	0.53 (0.16 – 1.69)	0.55 (0.26 – 1.14)	0.67 (0.40 – 0.92)	0.72 (0.10 – 5.56)	0.83 (0.43 – 1.64)	<b>placebo/ otros</b>	

<sup>2</sup>WinBUGS procesa los cálculos que NetMetaXL luego presenta en lenguaje Windows.

Note el lector que la tabla de ligas no representa una auténtica clasificación de las pautas con los fármacos estudiados: aunque placebo/otros tratamientos (teóricamente con el menor efecto combinado calculado) aparezca en la parte más baja del gráfico, las pautas con mayor cantidad de datos numéricos aparecerán en las partes altas del mismo.

Hemos clasificado todas las pautas con estatinas con/sin ezetimibe estudiadas (Tabla 5).

### Tabla 5

La clasificación de las pautas con estatinas con/sin ezetimibe con FGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Pautas con estatinas con/ezetimibe</b>	<b>SUCRA</b>
Atorvastatina 80 mg/día	0,8318
Atorvastatina 10 mg/día	0,8182
Rosuvastatina 20 mg/día	0,7799
Simvastatina 20 mg/día	0,6205
Simvastatina 20 mg/día con ezetimibe 10 mg/día	0,6110
Lovastatina 40 mg/día	0,4786
Fluvastatina 40 mg/día	0,3832
Pravastatina 40 mg/día	0,2597
Otros tratamientos	0,1984
Placebo	0,0187

Abreviaturas: FGe, filtrado glomerular estimado; SUCRA, *surface under the cumulative ranking*.

Es importante destacar que tras calcular el valor de SUCRA para todas las pautas con estatinas con/sin ezetimibe consideradas, aunque atorvastatina 80 mg/día (0,8318), atorvastatina 10 mg/día (0,8182) y rosuvastatina 20 mg/día (0,7799) se clasifican como las mejores respecto al resto, observamos una marcada diferencia entre tratar y no tratar, incluso considerando separadamente de placebo a los otros fármacos utilizados para tratar la dislipemia en el enfermo renal (fibratos, otras resinas, etc.) descritos en los estudios incluidos (Tabla 5). Remitimos al lector a la sección Material y Métodos, subsección Estrategia para la síntesis de la información, donde se detalla cómo se calculó el valor de SUCRA para cada pauta.

El número total de combinaciones directas (las estudiadas en los ensayos incluidos) e indirectas (las inferidas tras la combinación de todos los ensayos en el análisis) que fueron generadas, se presenta al final de este manuscrito (Apéndice de Información Complementaria, Figura S1), las cuales son convergentes según el método de Brooks-Gelman-Rubin (Brooks & Gelman, 1998) y adecuadamente consistentes (Dias *et al.*, 2013) para el error de Monte Carlo permitido por NetMetaXL (Brown *et al.*, 2014). Remitimos al lector a la sección Material y Métodos, subsección Estrategia para la síntesis de la información, donde se detallan los pormenores del cálculo de meta-análisis en red con el programa que hemos utilizado.

La Figura 6 muestra la geometría de la red Bayesiana generada para este análisis, con las combinaciones directas con los estudios que se consideraron y la densidad de pruebas por combinación: los nexos de unión son más gruesos cuando la cantidad de estudios en una

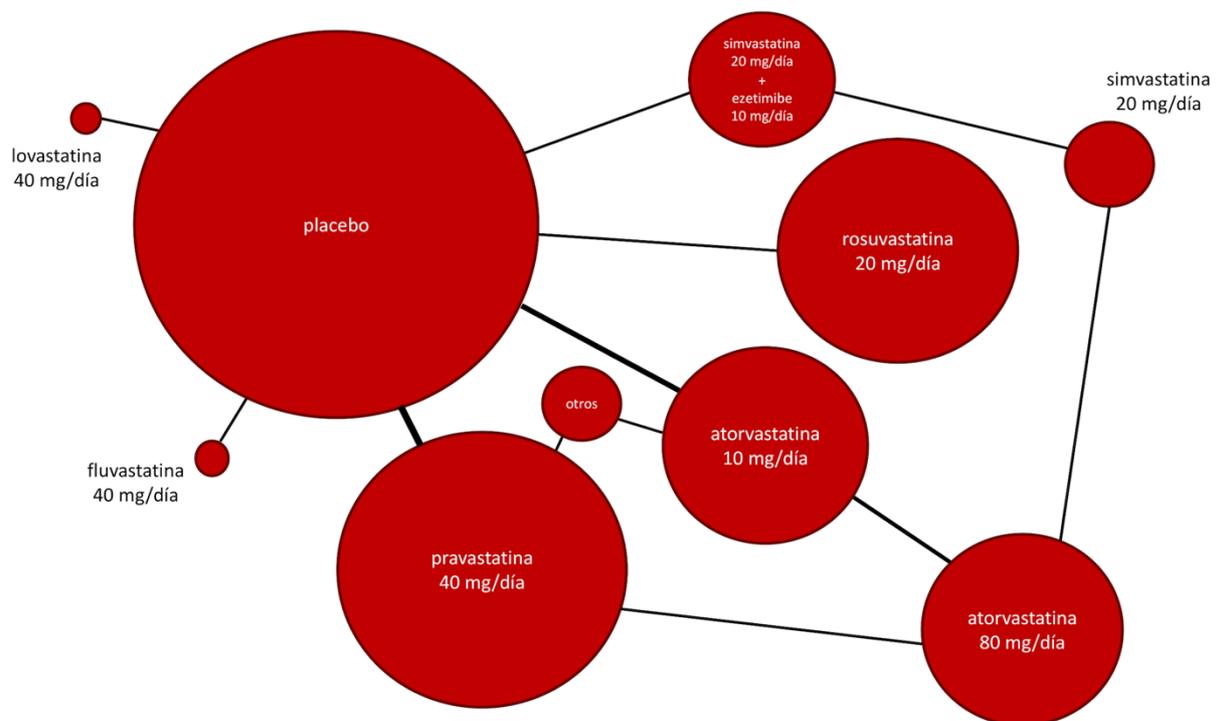
combinación dada es mayor, y los círculos de mayor tamaño cuando la cantidad de datos numéricos disponibles por pauta analizada es mayor.

Figura 6

### Red Bayesiana para el efecto del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe

El análisis involucra sólo a sujetos con FGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorías KDIGO G3a–G5).

FGe, filtrado glomerular estimado



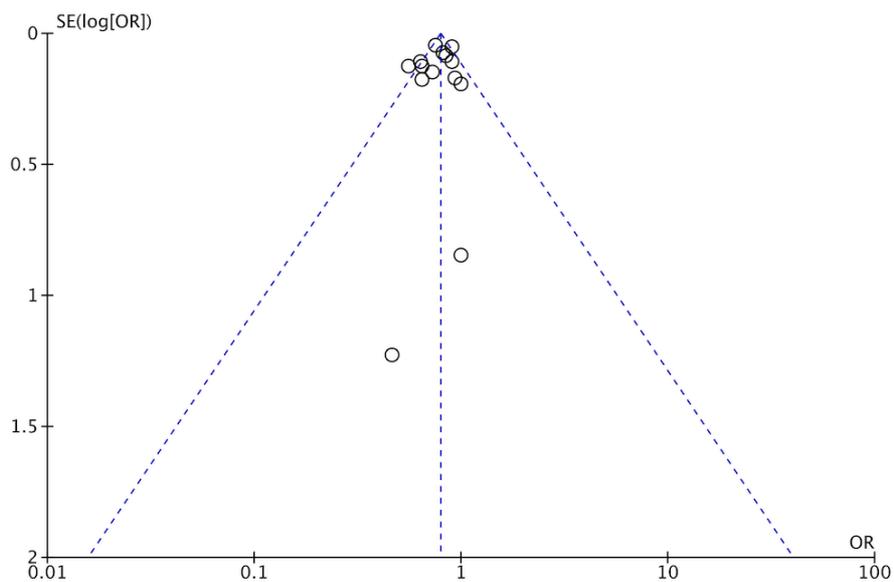
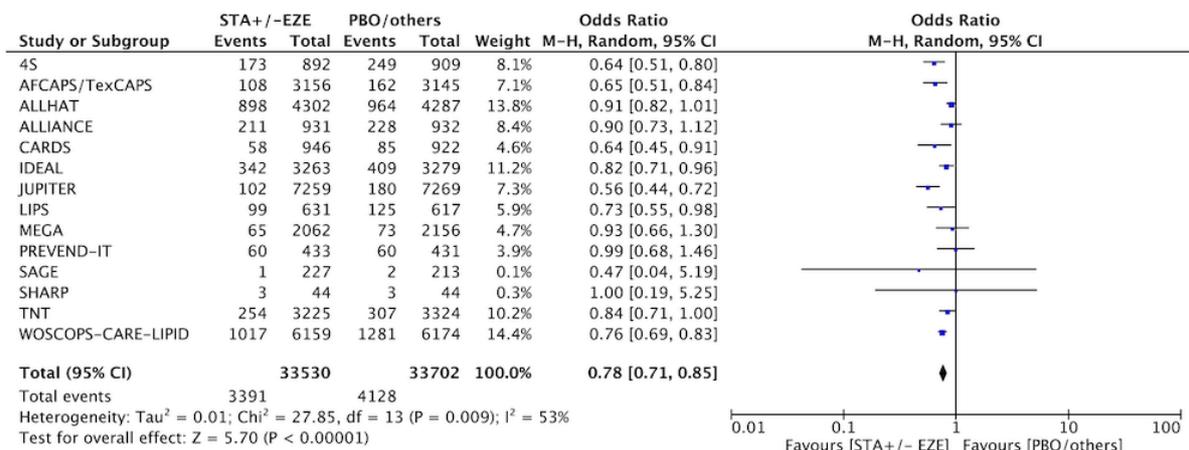
Los resultados obtenidos con poblaciones con FRN/ERC temprana (categorías KDIGO G1–G2) fueron algo distintos a los del análisis con individuos con filtrados menores de 60 ml/min presentados anteriormente: el meta-análisis en red muestra que atorvastatina 80 mg/día (0,55/0,11–0,65), atorvastatina 10 mg/día (0,59/0,33–0,72), rosuvastatina 20 mg/día (0,77/0,50–0,88), simvastatina 20 mg/día (0,53/0,16–0,69) y simvastatina 20 mg/día con

ezetimibe 10 mg/día (0,55/0,26–0,98) reducen la aparición de nuevos ECVAM con filtrados mayores de 60 ml/min.

Figura 7

**Efecto del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe con FGe >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

EZE, ezetimibe; FGe, filtrado glomerular estimado, CI, confidence interval (intervalo de confianza); M-H, prueba de Mantel–Haenszel; PBO, placebo; SE, standard error (error estándar); STA, statins (estatinas)

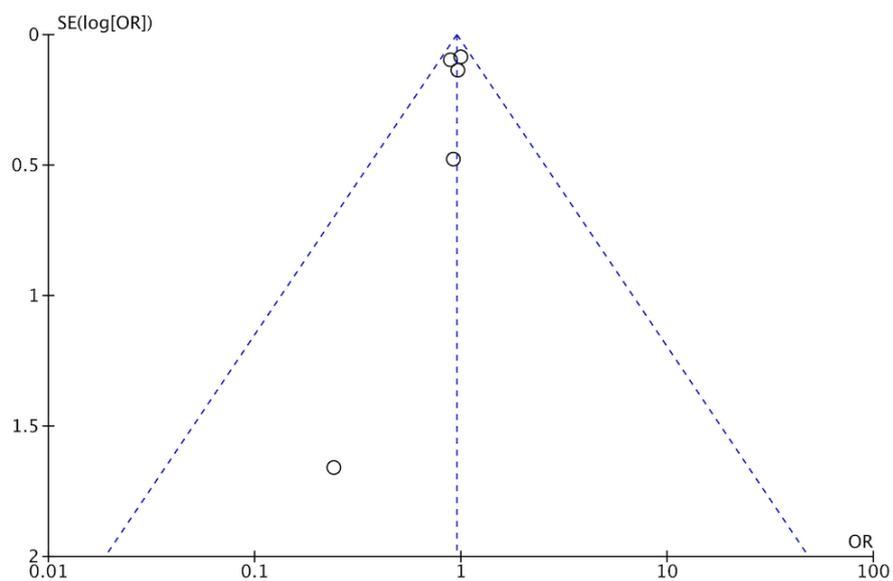
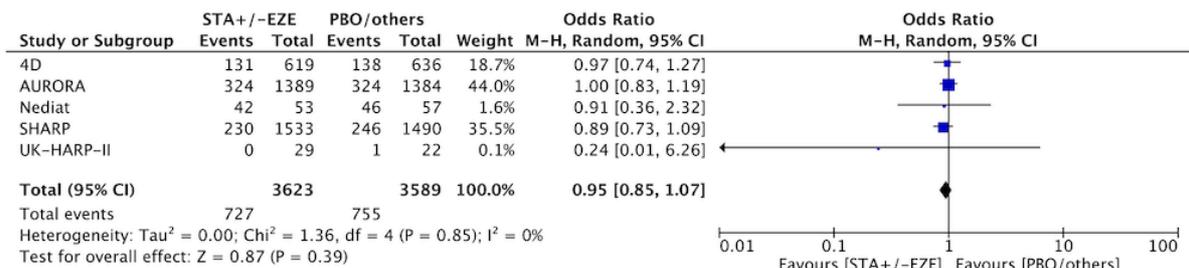


Las Figura 7 y 8 muestran el meta-análisis pareado y efecto combinado de todas las estatinas con/sin ezetimibe, respectivamente, en individuos con FRN/ERC temprana (0,78/0,71–0,85/14) y pacientes en TRS (0,95/0,85–1,07/5).

Figura 8

**Efecto del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe en pacientes en diálisis**

EZE, ezetimibe; FGe, filtrado glomerular estimado, CI, confidence interval (intervalo de confianza); M-H, prueba de Mantel–Haenszel; PBO, placebo; SE, standard error (error estándar); STA, statins (estatinas)



No se pudieron hacer cálculos con los trasplantados renales (un solo estudio disponible).

### Validación del biomarcador

Nuestros cálculos presentan al siguiente potencial biomarcador para el tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe: reducción de colesterol LDL <50% combinada a reducción de PCR <50%.

En el meta-análisis en red, de entre los cuatro objetivos de reducción de colesterol LDL y/o PCR definidos, el que se menciona en el párrafo anterior fue el más eficaz de acuerdo con su valor de SUCRA (Tabla 6). Note el lector que estos cálculos incluyen tanto individuos con FRN/ERC temprana como con ERC moderada/avanzada con colesterol LDL elevado.

**Tabla 6**

La clasificación de los objetivos de tratamiento definidos

Objetivos de tratamiento	SUCRA
Reducción colesterol LDL <50% + reducción PCR <50%	0,7719
Reducción colesterol LDL ≥50%	0,6261
Reducción colesterol LDL <50%	0,5933
Reducción PCR <50%	0,4995
Ninguno	0,0092

Abreviaturas: LDL, *low density lipoprotein*; PCR, proteína C reactiva; SUCRA, surface under the cumulative ranking.

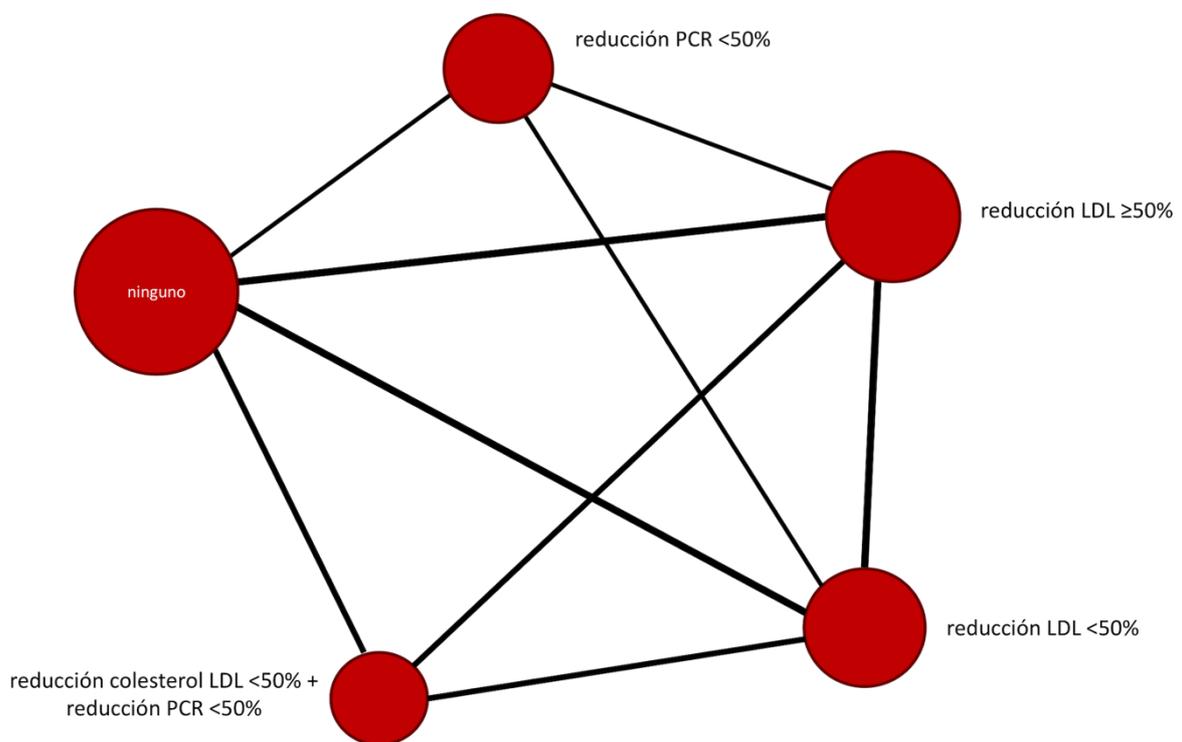
Este análisis no incluye pacientes en diálisis (datos insuficientes).

Figura 9

### Red Bayesiana para los objetivos de tratamiento estudiados

El análisis involucra a sujetos con FGe 90–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorías KDIGO G1–G5).

FGe, filtrado glomerular estimado



La Figura 9 muestra la red Bayesiana correspondiente a este análisis que, estando pensado para evaluar intervenciones, se ha utilizado para evaluar exposiciones. Remitimos al lector a la sección Material y Métodos, subsección Estrategia para la síntesis de la información, donde se detalla cómo se diseñó y llevó a cabo el análisis del paso 2.

Note el lector que los datos sobre los objetivos de tratamiento que resume el análisis del paso 2 provienen de ensayos que estratificaron a sus participantes por estos objetivos, que en todos los casos se llevó a cabo tras el proceso de aleatorización de estos estudios (Apéndice de Información Complementaria, Tabla S1), es decir, utilizaron un diseño de estratificación retrospectiva (Merlin *et al.*, 2013), por lo que constituyen pruebas directas sobre la codependencia entre el biomarcador (reducción tanto de colesterol LDL como de PCR) y el tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe. Los resultados de la evaluación de codependencia biomarcador-tratamiento se encuentran disponibles al final de este manuscrito (Apéndice de Información Complementaria, Tabla S3).

## DISCUSIÓN

Aunque aún persisten dudas sobre qué fármacos utilizar y cómo para tratar mejor el riesgo cardiovascular en el enfermo renal (Formentini *et al.*, 2012), mucho se ha avanzado en los últimos años para mejorar la atención de estos enfermos (Niizuma *et al.*, 2017). Desde que los primeros estudios mostraron que existen diferencias en el riesgo cardiovascular entre poblaciones con y sin ERC (Weiner *et al.*, 2004; Manjunath *et al.*, 2003; Culeton *et al.*, 1999), hasta el momento actual las perspectivas de un tratamiento personalizado son una realidad con la llegada de los biomarcadores (Bai *et al.*, 2011), sobre todo de aquellos que permiten evaluar el efecto de los fármacos (Merlin *et al.*, 2013). En este sentido, nuestro trabajo presenta las pruebas de mejor calidad disponibles para tratar la dislipemia en el enfermo renal (Herrera-Gómez *et al.*, 2019): basados en las recomendaciones actuales (KDIGO, 2014; KDIGO, 2013), nuestro estudio presenta información inédita sobre cómo usar estatinas solas o combinadas con ezetimibe a lo largo del amplio espectro de la ERC.

Según nuestros resultados, el tratamiento con estatinas solas o combinadas con ezetimibe, es más eficaz en los enfermos renales (sin incluir pacientes en diálisis) con niveles elevados tanto de colesterol LDL como de PCR, indistintamente de los valores de filtrado glomerular.

Por tanto, en concordancia con lo que dictan las guías de práctica clínica respecto a realizar un perfil completo de lípidos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) antes de iniciar cualquier estatina o combinación de estatina y ezetimibe (KDIGO, 2014), proponemos extender este perfil a la medición, por lo menos, de PCR. Hasta ahora, las guías no han

abordado el tema de la inflamación del enfermo renal. En este sentido, considerar niveles de colesterol LDL y PCR en el individuo con ERC podría ser el equivalente a considerar sólo colesterol LDL en el individuo sin ERC.

Las guías tampoco abordan el tema de la desnutrición. Y aunque nuestro estudio no lo haga directamente, todo apunta a que probablemente en enfermos renales con colesterol LDL bajo, en su mayoría pacientes desnutridos ya en diálisis o a punto de iniciarla, no tenga sentido iniciar estos fármacos. En todo caso, las guías no recomiendan interrumpir una estatina sólo por el hecho de entrar en diálisis (KDIGO, 2014).

A diferencia de lo que ocurre en individuos sin ERC (CTT Collaboration, 2010), en los enfermos renales la eficacia de estatinas con/sin ezetimibe es modesta y disminuye conforme se va perdiendo función renal y se acerca la necesidad de diálisis (CTT Collaboration, 2016; Palmer *et al.*, 2012; Upadhyay *et al.*, 2012). Según nuestros resultados, en sujetos con filtrados menores de 60 ml/min, es decir con ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5), tanto dosis elevadas como dosis equivalentes a simvastatina 20 mg/día reducen por igual la aparición de nuevos ECVAM: en realidad, no todas las estatinas son iguales en el enfermo renal, sólo atorvastatina 80 mg/día, atorvastatina 10 mg/día y rosuvastatina 20 mg/día demostraron ser eficaces en estos pacientes según nuestros cálculos.

El tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe tendrá una mayor eficacia similar en individuos con filtrados mayores de 60 ml/min y colesterol LDL elevado (lo que incluye a sujetos sin ERC): hemos encontrado que más tipos de estatinas y la combinación de

simvastatina 20 mg/día con ezetimibe 10 mg/día reducen la aparición de nuevos ECVAM en estos individuos respecto a aquellos con función renal deteriorada.

### **Mensajes regulatorios**

El tratamiento con estatinas solas o combinadas con ezetimibe que recomiendan las guías ha demostrado prevenir la aparición y progresión de la enfermedad cardiovascular. Nuestro estudio confirma este hecho a través del menor número de ECVAM ocurridos entre los participantes en los estudios incluidos tratados con estos fármacos respecto a los que recibieron placebo u otros tratamientos. Sin embargo, el mensaje regulatorio y, quizás el más importante de este trabajo, es en qué enfermos renales debemos los médicos insistir en recomendar el tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe en pacientes con colesterol LDL y PCR elevados.

Ningún estudio hasta donde sabemos ha analizado estos parámetros rutinarios de laboratorio con una visión traslacional, es decir, los ha propuesto como biomarcadores (en este caso para el tratamiento de la dislipemia en el paciente con ERC). Con la llegada de los biomarcadores hemos dado un paso hacia delante para adoptar un sistema de atención en salud en el que se trata, sigue, se decide, etc. sobre las características propias del enfermo, es decir, un sistema que es un “traje a medida” para el paciente (medicina personalizada de precisión) (OECD, 2011). No obstante, demostrar cual debe ser el uso del marcador que queremos proponer, de modo que pueda ser este adoptado por el clínico, conlleva una ardua y compleja labor.

Nuestro trabajo puede considerarse, por tanto, dentro de los que permiten acuñar el término de farmacología traslacional (Stewart, 2017). Los meta-análisis Bayesiano en red y pareado que presenta este estudio constituyen un resumen de la totalidad de las pruebas disponibles que relacionan la eficacia del tratamiento con estatinas solas o combinadas con ezetimibe (probabilidad de sufrir menos eventos cardiovasculares) y objetivos de reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR (Herrera-Gómez *et al.*, 2019): hemos demostrado que existe codependencia entre biomarcador y tratamiento para proponer una nueva prueba diagnóstica con fin terapéutico que permita la selección de enfermos renales con mayor probabilidad de responder al tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe.

El traslado del conocimiento a la mesa de trabajo del clínico implica procesos complejos que se prolongan en el tiempo. Existe un camino de doble sentido que recorre el conocimiento desde la investigación básica hacia la clínica, bajo la exigencia de que lo que se traslade contribuya realmente a mejorar la atención del paciente (Trochim *et al.*, 2011). En este sentido, los resúmenes de las pruebas (revisiones sistemáticas y meta-análisis) sobre potenciales biomarcadores del efecto de fármacos, también conocidos como “traslacionales”, se han vuelto cruciales (Bai *et al.*, 2011).

### **Puntos fuertes e idoneidad del estudio**

El diseño multi-etapa del resumen de pruebas que presenta esta tesis doctoral garantiza la recuperación de la totalidad de estudios que responden a las preguntas de revisión formuladas y que cumplen con los criterios de elegibilidad pre-establecidos. Tras búsquedas bibliográficas múltiples e interdependientes, hemos hecho fluir la información de fuentes amplias a fuentes de enfoque siguiendo el método de Wortman para la evaluación del riesgo

de sesgo con criterios mixtos (Wortman, 1994), en el seno de un proyecto colaborativo multicéntrico e internacional. Además, tras analizar la información obtenida, nuestros hallazgos se han puesto en contexto con la ayuda de un comité evaluador externo conformado por expertos clínicos en el tema tratado, como hemos hecho en estudios anteriores (Herrera-Gómez *et al.*, 2019; Herrera-Gómez *et al.*, 2018a; Herrera-Gómez *et al.*, 2018b; Herrera-Gómez *et al.*, 2018c).

Un detalle importante a tener en cuenta es, también, el estudio de todas las posibles comparaciones entre las distintas pautas (dosis) de tratamiento con estatinas solas o combinadas con ezetimibe, y de los objetivos de reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR que hemos llevado a cabo: hemos utilizado técnicas de meta-análisis en red, ya que son las únicas que permiten evaluar el efecto de cada fármaco u objetivo terapéutico en la población de interés, incluso si alguno de estos no se han estudiado de manera directa en los ensayos recuperados tras las búsquedas bibliográficas (Mills *et al.*, 2013).

Finalmente, demostramos que existe una relación plausible entre el biomarcador propuesto y el fármaco al que queremos asociar este, la que se denomina de codependencia entre biomarcador y tratamiento (Merlin *et al.*, 2013), que nos ha permitido proponer una nueva prueba diagnóstica con fin terapéutico: la determinación de colesterol LDL y PCR en el enfermo renal.

### **El problema de la heterogeneidad**

Es inevitable que los estudios que se agrupan en un meta-análisis difieran. Estas diferencias se pueden atribuir a la variabilidad entre los participantes, las intervenciones, el(los)

resultado(s) o desenlace(s) estudiado(s) (también conocida como heterogeneidad clínica), y la variabilidad en el diseño de estudio y riesgo de sesgo (también denominada heterogeneidad metodológica), que conducen a discrepancias en el efecto combinado de las intervenciones estudiadas (heterogeneidad estadística) de las que no es responsable el azar (Higgins *et al.*, 2003).

Pero un aspecto relevante respecto a la heterogeneidad lo constituye el tamaño de los ensayos que resume un meta-análisis. Muchos meta-análisis combinando ensayos pequeños (con muestras de menos de 1.000 participantes) difieren en sus resultados con ensayos de mayor tamaño realizados posteriormente a dichos meta-análisis (Sivakumar & Peyton, 2016; Borzak & Ridker, 1995), y esto por causa de la heterogeneidad (DerSimonian & Levine, 1999; LeLorier *et al.*, 1997; Cappelleri *et al.*, 1996). Nuestro meta-análisis combina ensayos grandes y pequeños para combatir este problema. No obstante, hemos podido observar que el efecto combinado de una pauta (dosis) de tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe determinada se refleja mejor en la clasificación por el valor de SUCRA cuanto mayor fue el número de participantes que recibieron dicha pauta. Por este motivo, persuadimos al lector de mantenerse prudente al leer e interpretar los resultados de este trabajo: en el caso de llevarse a cabo más estudios, los resultados de este meta-análisis podrían variar de forma importante (Herrera-Gómez *et al.*, 2019).

Otro aspecto crucial es la distribución de la población de estudio en los subgrupos conformados para el análisis (Sun *et al.*, 2014). Se puede observar un claro predominio de la población en las categorías KDIGO G1–G2 (individuos con filtrados mayores de 60 ml/min), respecto a aquellos en las categorías KDIGO G3a–G5, pacientes en diálisis, y trasplantados

renales. Por tanto, aunque el efecto combinado atribuible al biomarcador propuesto y al resto de exposiciones en el análisis del paso 2 corresponda a individuos en todas las categorías KDIGO (sin incluir pacientes en diálisis), estos resultados son más bien el reflejo de individuos con FRN/ERC temprana (categorías KDIGO G1–G2), que representan aproximadamente el 65% del total de la población de estudio. Pensamos que este detalle se ha tenido muy probablemente en cuenta para la elaboración de las guías de práctica clínica y quizás es el motivo por el que éstas desaconsejan iniciar estatinas en pacientes en diálisis (KDIGO, 2014; KDIGO, 2013).

Por último, combinar por separado ensayos en prevención primaria y secundaria y ensayos sólo en prevención primaria permite apreciar la influencia de la heterogeneidad en las estimaciones que aporta este estudio: el lector debe saber que mayores diferencias podrían invalidar nuestros resultados con individuos con ERC moderada/avanzada en el análisis del paso 1 (Higgins *et al.*, 2003), y que más estudios contribuirán a cálculos menos limitados por la heterogeneidad.

### **Sesgo de publicación y otras limitaciones del estudio**

Matemáticamente es posible comprobar la exhaustividad de nuestras búsquedas bibliográficas. No obstante, aunque los gráficos en embudo en nuestros análisis a nivel pareado son ligeramente asimétricos, sorprende que no se hayan encontrado estudios no publicados, lo que puede sugerir que exista sesgo de publicación (Sterne *et al.*, 2011). La inclusión únicamente de trabajos con resultados positivos puede afectar las conclusiones de todo meta-análisis (Sterne *et al.*, 2011). En todo caso, con los métodos actuales no es posible conocer el número de trabajos necesarios para sugerir que las conclusiones a las que se

llegan son falsas (Saveleva & Selinski, 2008), ni tampoco la inclusión de trabajos no publicados garantiza más adecuadas y precisas conclusiones porque éstos podrían ser inferiores metodológicamente (Kicinsky, 2014). Nuevamente, rogamos cautela al interpretar los resultados de este estudio, y sentido común si se desea trasladar nuestros resultados a la práctica clínica diaria.

Nuestros resultados se encuentran bajo la influencia de otras limitaciones. En el paso 2 se han calculado los datos provenientes de análisis post-hoc de ensayos que previamente se habían incluido en el paso 1. La crítica contra la atribución del mismo o mayor valor a los resultados de un análisis no planificado respecto a aquellos provenientes de muestras aleatorizadas es perfectamente comprensible (Schühlen, 2014). Sin embargo, como ha ocurrido en otros campos (Srinivas *et al.*, 2015), estas son las pruebas de las que disponemos de momento. La situación no es la ideal si consideramos que, también, fue imposible hacer meta-regresión en el paso 2, básicamente debido al reducido número de estudios (Baker *et al.*, 2009), lo que pone límites a un entendimiento pleno de la relación entre el biomarcador que proponemos y el tratamiento.

Sin embargo, la limitación más importante, y no sólo de este meta-análisis, radica en el todavía pobre entendimiento del efecto de los fármacos para tratar el riesgo cardiovascular en el paciente con ERC (Formentini *et al.*, 2012). Urgen, por tanto, más estudios y más resúmenes de pruebas (revisiones sistemáticas y meta-análisis) que sirvan como puestas al día sobre el avance en este campo. Se ha avanzado mucho (Niizuma *et al.*, 2017), sobre todo en lo que concierne a los biomarcadores denominados “traslacionales” (Bai *et al.*, 2011), y

bastante sobre aquellos que permiten evaluar el efecto de los fármacos (Merlin *et al.*, 2013), pero aún queda mucho por hacer.

Finalmente, quizás sea útil re-analizar las pruebas que hemos recopilado con la ayuda de otros programas de cálculo. NetMetaXL es sólo un recepcionista de la información que le proporcionamos y está concebido como una herramienta para un cálculo fácil y manejable (se trata de una hoja de cálculo Excel) para investigadores no expertos en meta-análisis.

Realmente WinBUGS, un motor de cálculo que trabaja con R, es el que realiza los cálculos, que luego transfiere a NetMetaXL (Brown *et al.*, 2014). No obstante, el método de cálculo que hemos utilizado, las cadenas de Markov de Monte Carlo, es clásico para las inferencias en contextos Bayesianos (evaluación de la relación de causa y efecto) que se llevan a cabo en meta-análisis en red.

### **Preguntas pendientes de responder**

Las pruebas presentadas por este trabajo no permiten conocer el impacto real del tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe en los enfermos renales con colesterol LDL bajo (estos pacientes son por lo general individuos desnutridos ya en diálisis o a punto de iniciarla). Tampoco las guías de práctica clínica han sabido abordar este aspecto, quizás por el volumen de pruebas existentes sobre todo en pacientes en estadios iniciales de la ERC (categorías KDIGO G1–G2) (KDIGO, 2014; KDIGO, 2013). No obstante, los médicos tenemos que entender que el efecto de las estatinas va más allá del solo control de los niveles de colesterol. Las estatinas son moléculas anti-inflamatorias, anti-oxidantes, anti-proliferativas e inmuno-moduladoras, con un claro y demostrado efecto estabilizando las placas de ateroma fisuradas, incluso jugando un papel en la modulación de la respuesta simpática,

entre otros efectos pleiotrópicos (Kavalipati *et al.*, 2015; Zhou & Liao, 2009; Liao & Laufs, 2005). Por lo tanto, aunque el tratamiento combinado con ezetimibe demuestre ser útil en estadios iniciales, estamos de acuerdo con las guías en no interrumpir el tratamiento con estatinas cuando los pacientes entran en diálisis (a la espera de los resultados de más estudios para dilucidar esta interrogante).

### **Expectativas y perspectivas futuras**

Los fármacos utilizados para enfermedades hoy en día crónicas pueden no tener el mismo impacto en todos los pacientes, básicamente porque muchos de estos llegan a alcanzar estadios finales de estas dolencias (antes mortales). Existe, por tanto, una necesidad imperiosa de personalizar los tratamientos (Herrera-Gómez *et al.*, 2017b), de manera que estos se conviertan en un “traje a medida” para estos enfermos. En este sentido, con el auge de los denominados biomarcadores “traslacionales” (Bai *et al.*, 2011) se ha avanzado mucho (Niizuma *et al.*, 2017). No obstante, queda mucho por hacer en lo referente al manejo del riesgo cardiovascular en el enfermo renal (Formentini *et al.*, 2012).

Esperamos, por tanto, que con la misma perspectiva traslacional que ha guardado este trabajo, se lleven a cabo más estudios que contribuyan a aclarar las dudas aún existentes. La ERC en sí misma empeora de manera importante el riesgo cardiovascular de estos enfermos. El exceso de riesgo en los enfermos renales no se puede explicar sólo en función de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (Zoccali, 2006): en estos pacientes, la uremia, la desnutrición y la inflamación agravan el efecto nocivo de la dislipemia (Massy & de Zeeuw, 2013).

Por último, esperamos que los resultados de este trabajo se lleguen a aplicar en la práctica clínica de los médicos que día a día hacen frente al riesgo y enfermedad cardiovascular del enfermo renal.

## **CONCLUSIONES**

### **Primera**

El tratamiento con estatinas, solas o combinadas con ezetimibe, es más eficaz en los enfermos renales (sin incluir pacientes en diálisis) con niveles elevados tanto de colesterol LDL como de PCR, indistintamente de los valores de filtrado glomerular.

### **Segunda**

En concordancia con lo que dictan las guías de práctica clínica respecto a realizar un perfil completo de lípidos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) antes de iniciar cualquier estatina o combinación de estatina y ezetimibe, proponemos extender este perfil a la medición de otros parámetros, al menos PCR.

### **Tercera**

Este estudio permite proponer una nueva prueba diagnóstica con fin terapéutico: la determinación de colesterol LDL y PCR en el enfermo renal.

### **Cuarta**

En sujetos con filtrados menores de 60 ml/min, es decir con ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5), tanto dosis elevadas como dosis equivalentes a simvastatina 20 mg/día reducen por igual la aparición de nuevos ECVAM.

### **Quinta**

El tratamiento con estatinas con/sin ezetimibe tendrá una mayor eficacia en individuos con filtrados mayores de 60 ml/min y colesterol LDL elevado (lo que incluye a sujetos sin ERC).

### **Sexta**

Probablemente en enfermos renales con colesterol LDL bajo, en su mayoría pacientes desnutridos ya en diálisis o a punto de iniciarla, no tenga sentido iniciar estatinas, pero no habría que interrumpirlas, según lo mencionan las guías.

### **Séptima**

Este estudio presenta todas las pruebas de mejor calidad disponibles para tratar la dislipemia en el enfermo renal, aportando información inédita sobre la relación entre la eficacia del tratamiento con estatinas, solas o combinadas con ezetimibe, y la reducción en los niveles de colesterol LDL y/o PCR.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Australian Government, Product type 4 – Codependent technologies, in: Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Version 5.0., Department of Health, Canberra, 2016, pp. 144–179.

<https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>

J. P. Bai, R. Bell, S. Buckman, G. J. Burckart, H. G. Eichler, K. C. Fang, F. M. Goodsaid, W. J. Jusko, L. L. Lesko, B. Meibohm, S. D. Patterson, O. Puig, J. B. Smerage, B. J. Snider BJ, J. A. Wagner, J. Wang, M. K. Walton, R. Weiner, Translational biomarkers: From preclinical to clinical a report of 2009 AAPS/ACCP Biomarker Workshop. *AAPS J.* 13 (2011) 274–283.

<https://doi.org/10.1208/s12248-011-9265-x>

W. L. Baker, C. M. White, J. C. Cappelleri, J. Kluger, C. I. Coleman, Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int. J. Clin. Pract.* 63 (2009) 1426–1434, <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x>

Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 69 (2001) 89–95.

<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

S. Borzak, P. M. Ridker, Discordance between meta-analyses and large-scale randomized, controlled trials. Examples from the management of acute myocardial infarction. *Ann.*

Intern. Med. 123 (1995) 873-877. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00010>

S. Brown, B. Hutton, T. Clifford, D. Coyle, D. Grima, G. Wells, C. Cameron. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses—an overview and application of NetMetaXL. Syst. Rev. 3 (2014) 110. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-3-110>

S. P. Brooks, A. Gelman, General methods for monitoring convergence of iterative simulations. J. Comput. Graph. Stat. 7 (1998) 434–455.  
<https://doi.org/10.1080/10618600.1998.10474787>

J. C. Cappelleri, J. P. Ioannidis, C. H. Schmid, S. D. de Ferranti, M. Aubert, T. C. Chalmers, J. Lau. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? JAMA 276 (1996) 1332–1338.

Centre for Reviews and Dissemination, Systematic reviews: Centre for Reviews and Dissemination's (CRD) guidance for undertaking reviews in health care, University of York, York, 2008. [www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf)

G. M. Chertow, Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 14 (2003) S310–S314. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000081666.10967.05>

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4 (2016) 829–839.

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376 (2010) 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)

J. Coresh, E. Selvin, L. A. Stevens, J. Manzi, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, A. S. Levey, Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298 (2007) 2038–2047.

<https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>

M. Cozzolino, M. Mangano, A. Stucchi, P. Ciceri, F. Conte, A. Galassi, Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 33 (2018) iii28–iii34.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy174>

B. F. Culleton, M. G. Larson, P. W. Wilson, J. C. Evans, P. S. Parfrey, D. Levy, Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 56 (1999) 2214–2219. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00773.x>

P. W. De Leeuw, L. Thijs, W. H. Birkenhäger, S. M. Voyaki, A. D. Efstratopoulos, R. H. Fagard, G. Leonetti, C. Nachev, J. C. Petrie, J. L. Rodicio, J. J. Rosenfeld, C. Sarti, J. A. Staessen, Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic

hypertension: Results from the Syst-Eur trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13 (2002) 2213–2222.

<https://doi.org/10.1097/01.asn.0000027871.86296.92>

R. DerSimonian, R. J. Levine, Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA* 282 (1999) 664-670.

<https://doi.org/10.1001/jama.282.7.664>

S. Dias, N. J. Welton, A. J. Sutton, D. M. Caldwell, G. Lu, A. E. Ades, Evidence synthesis for decision making 4: Inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med. Decis. Making* 33 (2013) 641–656. <https://doi.org/10.1177/0272989X12455847>

T. B. Drüeke, Z. A. Massy, Atherosclerosis in CKD: Differences from the general population. *Nat. Rev. Nephrol.* 6 (2010) 723–735. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.143>

R. N. Foley, P. S. Parfrey, M. J. Sarnak, Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 9 (1998) S16–S23.

I. Formentini, M. Bobadilla, C. Haefliger, G. Hartmann, M. Loghman-Adham, J. Mizrahi, S. Pomposiello, M. Prunotto, M. Meier, Current drug development challenges in chronic kidney disease (CKD)—identification of individualized determinants of renal progression and premature cardiovascular disease (CVD). *Nephrol. Dial. Transplant.* 27 (2012) iii81–iii8.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfs270>

R. T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B. R. Hemmelgarn, T. H. Jafar, H. J. Heerspink, J. F. Mann, K. Matsushita, C. P. Wen, Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 382 (2013) 339–352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386 (2015) 743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)

A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, C. Y. Hsu, Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>

F. Herrera-Gómez, M. M. Chimeno, D. Martín-García, F. Lizaraso-Soto, Á. Maurtua-Briseño-Meiggs, J. Grande-Villoria, J. Bustamante-Munguira, E. Alamartine, M. Vilardell, C. Ochoa-Sangrador, F. J. Álvarez, Cholesterol-lowering treatment in chronic kidney disease: Multistage pairwise and network meta-analyses, *Sci. Rep.* 9 (2019), 7453. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45431-5>

F. Herrera-Gómez, W. del Aguila, A. Tejero-Pedregosa, M. Adler, R. Padilla-Berdugo, Á. Maurtua-Briseño-Meiggs, J. Pascual, M. Pascual, D. San Segundo, S. Heidt, F. J. Álvarez, C. Ochoa-Sangrador, C. Lambert, The number of FoxP3 regulatory T cells in the circulation may

be a predictive biomarker for kidney transplant recipients: A multistage systematic review, *Int. Immunopharmacol.* 65 (2018a) 483–492. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.028>

F. Herrera-Gómez, W. del Aguila, A. Tejero-Pedregosa, M. Adler, R. Padilla-Berdugo, Á. Maurtua-Briseño-Meiggs, J. Pascual, M. Pascual, D. San Segundo, S. Heidt, F. J. Álvarez, C. Ochoa-Sangrador, C. Lambert, Data on a new biomarker for kidney transplant recipients: The number of FoxP3 regulatory T cells in the circulation, *Data Brief* 21 (2018b) 2567–2575. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.11.083>

F. Herrera-Gómez, D. Monge-Donaire, C. Ochoa-Sangrador, J. Bustamante-Munguira, E. Alamartine, F. J. Álvarez, Correction of hyponatremia may be a treatment stratification biomarker: A two-stage systematic review and meta-Analysis, *J. Clin. Med.* 7 (2018c) 262. <https://doi.org/10.3390/jcm7090262>

F. Herrera-Gómez, M. Vásquez-Seoane, W. del Aguila, D. Martín-García, A. Maurtua-Briseño-Meiggs, A. González-López, B. Andrés-Martín, A. Nava-Rebollo, F. Casquero-Fernández, P. Pascual-Núñez, J. Grande-Villoria, J. Bustamante-Bustamante, C. Ochoa-Sangrador, C. Lambert, A. Mendiluce-Herrero, Peripheral blood regulatory T cell counts as a predictive biomarker for the outcome of kidney transplant: A systematic review. *Med Clin (Barc)*. 149 (2017a) 523–535. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.05.008>

F. Herrera-Gómez, M. Asensio-González, A. González-López, F. J. Álvarez, Effects of intensive control of glycemia on clinical kidney outcomes in type 2 diabetes patients compared with

standard control: A meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 8 (2017b) 845.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00845>

J. P. T. Higgins, D. G. Altman, J. A. C. Sterne, Assessing risk of bias in included studies, in: J. P. T. Higgins, S. Green (Eds.), *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions – Version 5.1.0.*, The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>

J. P. T. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks, D. G. Altman, Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327 (2003) 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

B. Hutton, G. Salanti, D. M. Caldwell, A. Chaimani, C. H. Schmid, C. Cameron, J. P. A. Ioannidis, S. Straus, K. Thorlund, J. P. Jansen, C. Mulrow, F. Catalá-López, P. C. Gøtzsche, K. Dickersin, I. Boutron, D. G. Altman, D. Moher, The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann. Intern. Med.* 162 (2015) 777–784.

<https://doi.org/10.7326/M14-2385>

A. Huguét, J. A. Hayden, J. Stinson, P. J. McGrath, C. T. Chambers, M. E. Tougas, L. Wozney L, Judging the quality of evidence in reviews of prognostic factor research: Adapting the GRADE framework. *Syst. Rev.* 2 (2013) 71. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-71>

W. B. Kannel, D. McGee, T. A. Gordon, A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* 38 (1976) 46–51. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90061-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90061-8)

N. Kavalipati, J. Shah, A. Ramakrishan, H. Vasnawala, Pleiotropic effects of statins. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 19 (2015) 554–562. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163106>

G. A. Kaysen, Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 19 (2009) 73–77. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2008.10.011>

W. F. Keane, J. E. Tomassini, D. R. Neff. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 20 (2013) 123–133. <https://doi.org/10.5551/jat.12849>

M. Kicinsky, How does under-reporting of negative and inconclusive results affect the false-positive rate in meta-analysis? A simulation study. *BMJ Open* 4 (2014) e004831. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004831>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members, KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 85 (2014) 1303–1309. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members, KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 3 (2013) 259–305. <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.27>

A. Kisser, I. Zechmeister-Koss, Procedural guidance for the systematic evaluation of biomarker tests—Decision Support Document Nr. 77, Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, Vienna, 2014, pp. 9–10.

[http://eprints.hta.lbg.ac.at/1041/1/DSD\\_77.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1041/1/DSD_77.pdf)

J. LeLorier, G. Grégoire, A. Benhaddad, J. Lapierre, F. Derderian, Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N. Engl. J. Med.* 337 (1997) 536–542. <https://doi.org/10.1056/NEJM199708213370806>

J. K. Liao, U. Laufs, Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45 (2005) 89–118. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>

J. Maizel, I. Six, M. Slama, C. Tribouilloy, H. Sevestre, S. Poirot, P. Giummelly, J. Atkinson, G. Choukroun, M. Andrejak, S. Kamel, J. C. Mazière, Z. A. Massy, Mechanisms of aortic and cardiac dysfunction in uremic mice with aortic calcification. *Circulation* 119 (2009) 306–313. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797407>

W. März, B. Genser, C. Drechsler, V. Krane, T. B. Grammer, E. Ritz, T. Stojakovic, H. Scharnagl, K. Winkler, I. Holme, H. Holdaas, C. Wanner C, Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6 (2011) 1316–1325. <https://doi.org/10.2215/CJN.09121010>

G. Manjunath, H. Tighiouart, H. Ibrahim, B. MacLeod, D. N. Salem, J. L. Griffith, J. Coresh, A. S. Levey, M. J. Sarnak, Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic

cardiovascular outcomes in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2003) 47–55.

[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02663-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02663-3)

Z. A. Massy, D. de Zeeuw, LDL cholesterol in CKD—to treat or not to treat? *Kidney Int.* 84

(2013) 451–456. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.181>

Z. A. Massy, T. Nguyen-Khoa, Oxidative stress and chronic renal failure: Markers and management. *J. Nephrol.* 15 (2002) 336–341.

T. Merlin, C. Farah, C. Schubert, A. Mitchell, J. E. Hiller, P. Ryan. Assessing personalized medicines in Australia: A national framework for reviewing codependent technologies. *Med. Decis. Making* 33 (2013) 333–342. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X12452341>

E. J. Mills, K. Thorlund, J. P. Ioannidis, Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ* 346 (2013) f2914. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2914>

D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 6 (2009) e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

S. Niizuma, Y. Iwanaga, T. Yahata, S. Miyazaki, Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 4 (2017) 10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00010>

Organisation for Economic Co-operation and Development, Policy issues for the development and use of biomarkers in health, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, 2011, pp. 7–8. <https://oecd.org/health/biotech/49023036.pdf>

M. J. O'Donnell, S. L. Chin, S. Rangarajan, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang, P. Rao-Melacini, X. Zhang, P. Pais, S. Agapay, Lopez-Jaramillo P6, A. Damasceno, P. Langhorne, M. J. McQueen, A. Rosengren, M. Dehghan, G. J. Hankey, A. L. Dans, A. Elsayed, A. Avezum, C. Mondo, H. C. Diener, D. Ryglewicz, A. Czlonkowska, N. Pogossova, C. Weimar, R. Iqbal, R. Diaz, K. Yusoff, A. Yusufali, A. Oguz, X. Wang, E. Penaherrera, F. Lanas, O. S. Ogah, A. Oggunniyi, H. K. Iversen, G. Malaga, Z. Rumboldt, S. Oveisgharan, F. Al Hussain, D. Magazi, Y. Nilanont, J. Ferguson, G. Pare, S. Yusuf, Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet* 388 (2016) 761–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)

S. C. Palmer, J. C. Craig, S. D. Navaneethan, M. Tonelli, F. Pellegrini, G. F. Strippoli, Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 157 (2012) 263–275. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007>

V. Panichi, M. Migliori, S. De Pietro, D. Taccola, A. M. Bianchi, M. Norpoth, L. Giovannini, R. Palla, C. Tetta, C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif.* 18 (2000) 183–190. <https://doi.org/10.1159/000014417>

S. Prakash, A. M. O'Hare, Interaction of Aging and CKD. *Semin. Nephrol.* 29 (2009) 497–503.

<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.06.006>

M. Rao, B. J. Pereira, Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 68 (2005) 1432–1438.

<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00554.x>

E. Saveleva, S. Selinski, Meta-analyses with binary outcomes: how many studies need to be omitted to detect a publication bias? *J. Toxicol. Environ. Health A.* 71 (2008) 845-850.

<https://doi.org/10.1080/15287390801985844>

G. Schillaci, G. Reboldi, P. Verdecchia, High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch. Intern. Med.* 161 (2001) 886–891. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.6.886>

H. Schühlen, Pre-specified vs. post-hoc subgroup analyses: are we wiser before or after a trial has been performed? *Eur. Heart J.* 35 (2014) 2055–2057.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu202>

L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke, D. Gherzi, A. Liberati, M. Petticrew, P. Shekelle, L. A. Stewart, the PRISMA-P Group, Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation, *BMJ* 349 (2015) g7647.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7647>

H. Sivakumar, P. J. Peyton, Poor agreement in significant findings between meta-analyses and subsequent large randomized trials in perioperative medicine. *Br. J. Anaesth.* 117 (2016) 431–441. <https://doi.org/10.1093/bja/aew170>

T. R. Srinivas, B. Ho, J. Kang, B. Kaplan, Post hoc analyses: After the facts. *Transplantation.* 99 (2015) 17-20. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000581>

J. A. Sterne, A. J. Sutton, J. P. Ioannidis, N. Terrin N, D. R. Jones, J. Lau, J. Carpenter, G. Rücker, R. M. Harbord, C. H. Schmid, J. Tetzlaff, J. J. Deeks, J. Peters, P. Macaskill, G. Schwarzer, S. Duval, D. G. Altman, D. Moher, J. P. Higgins, Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 343 (2011) d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>

A. G. Stewart, Translational Pharmacology. *Front.* 8 (2017) 8. *Pharmacol.*  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00008>

X. Sun, J. P. Ioannidis, T. Agoritsas, A. C. Alba, G. Guyatt, How to use a subgroup analysis: Users' guide to the medical literature. *JAMA* 311 (2014) 405–411.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.285063>

S.G. Thompson, J.P.T. Higgins, How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat. Med.* 21 (2002) 1559–1573. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.1187>

M. Tonelli M, P. Muntner, A. Lloyd, B. J. Manns, S. Klarenbach, N. Pannu, M. T. James, B. R. Hemmelgarn, Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study. *Lancet* 380 (2012) 807–814.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)

W. Trochim, C. Kane, M. Graham, H. A. Pincus, Evaluating translational research: A process marker model. *Clin. Transl. Sci.* 4 (2011) 153–162. [https://doi.org/10.1111/j.1752-](https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00291.x)

[8062.2011.00291.x](https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00291.x)

A. Upadhyay, A. Earley, J. L. Lamont, S. Haynes, C. Wanner, E. M. Balk, Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 157 (2012) 251–262. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00005>

D. E. Weiner, H. Tighiouart, M. G. Amin, P. C. Stark, B. MacLeod, J. L. Griffith, D. N. Salem, A. S. Levey, M. J. Sarnak, Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (2004) 1307–1315. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000123691.46138.e2>

P. M. Wortman, Judging research quality, in: H. Cooper, L. V. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis*, Russell Sage Foundation, New York, 1994, pp 97–110.

S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos, L. Lisheng, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial

infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 364 (2004) 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)

Q. Zhou, J. K. Liao, Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr. Pharm. Des.* 15 (2009) 467–478.  
<https://doi.org/10.2174/138161209787315684>

C. Zoccali, Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 70 (2006) 26–33. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000417>

**ARTÍCULO**

# SCIENTIFIC REPORTS

## OPEN Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses

Received: 25 October 2018  
Accepted: 5 June 2019  
Published online: 20 June 2019

Francisco Herrera-Gómez<sup>1,2</sup>, M. Montserrat Chimeno<sup>3</sup>, Débora Martín-García<sup>4</sup>, Frank Lizaraso-Soto<sup>5</sup>, Álvaro Maurtua-Briseño-Meiggs<sup>6</sup>, Jesús Grande-Villoria<sup>2</sup>, Juan Bustamante-Munguira<sup>7</sup>, Eric Alamartine<sup>8</sup>, Miquel Vilardell<sup>9</sup>, Carlos Ochoa-Sangrador<sup>10</sup> & F. Javier Álvarez<sup>1,11</sup>

Pairwise and network meta-analyses on the relationship between the efficacy of the use of statins with or without ezetimibe and reductions in low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) and C-reactive protein (CRP) in patients with chronic kidney disease (CKD) are presented. In the pairwise meta-analysis, statins with or without ezetimibe were shown to be efficacious in reducing major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with CKD and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, in the context of both primary prevention [odds ratio (OR)/95% confidence interval (95% CI)]/number of studies (n): 0.50/0.40–0.64/0%/6] and primary/secondary prevention (0.66/0.57–0.76/57%/18). However, in the Bayesian network meta-analysis, compared to the placebo, only atorvastatin 80 mg daily and atorvastatin and rosuvastatin at doses equivalent to simvastatin 20 mg daily reduced the odds of MACEs in this patient population. The network meta-analysis for LDLc and CRP treatment objectives also showed that, regardless of eGFR and excluding dialysis patients, the number of MACEs decreased in patients with CKD, with reductions in both LDLc and CRP of less than 50% (surface under the cumulative ranking (SUCRA)/heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0.77/0.14/3). The evaluation of the benefits of drugs may lead to individualized therapy for CKD patients: Cholesterol-lowering treatment for CKD patients with high levels of both LDLc and CRP is suggested.

Cardiovascular disease (CVD) occurs early in individuals with chronic kidney disease (CKD)<sup>1</sup>: Inflammation is central to the development of the first and subsequent CVD events in CKD patients (as well as in non-CKD patients)<sup>2</sup> and plays an essential role in linking CVD and kidney function decline<sup>1</sup>. However, classic predictors of coronary and cerebrovascular events seem to perform better in the early stages of the CKD spectrum<sup>3</sup>. Importantly, in CKD patients, potential new markers of CVD events that are derived from analyses of the complex pathophysiology of CKD act as independent prognostic factors<sup>4,5</sup>. Despite advances in the qualification of biomarkers for the use of medicines<sup>6</sup>, the translation of real treatment effect modifiers for CVD in the CKD population is needed to evaluate the effects of the available therapies<sup>7</sup>.

<sup>1</sup>Pharmacological Big Data Laboratory, Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain. <sup>2</sup>Nephrology, Hospital Virgen de la Concha – Sanidad de Castilla y León, Zamora, Spain. <sup>3</sup>Internal Medicine, Hospital Virgen de la Concha – Sanidad de Castilla y León, Zamora, Spain. <sup>4</sup>Cardiovascular risk unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid – Sanidad de Castilla y León, Valladolid, Spain. <sup>5</sup>Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Peru. <sup>6</sup>Woodland Medical Practice – NHS, Lincolnshire, United Kingdom. <sup>7</sup>Cardiac Surgery, Hospital Clínico Universitario de Valladolid – Sanidad de Castilla y León, Valladolid, Spain. <sup>8</sup>Nephrology, Dialysis and Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Priest-en-Jarez, France. <sup>9</sup>Medicine, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>10</sup>Research unit, Hospital Virgen de la Concha – Sanidad de Castilla y León, Zamora, Spain. <sup>11</sup>CEIm Área de Salud Valladolid Este, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain. Correspondence and requests for materials should be addressed to F.H.-G. (email: fherrera@med.uva.es)

The risk of coronary events in patients with CKD is high<sup>8</sup>, and the related evidence is in favor of reducing CVD risk using cholesterol-lowering treatment strategies<sup>9</sup>. However, the relationship between serum levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) and CVD is more difficult to understand in the context of CKD; malnutrition and chronic inflammation are additional factors to consider as CKD progresses, and these factors increase the risk of death in CKD patients<sup>8</sup>.

**Current context and study objective.** The Kidney Disease–Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines recommend the use of statins with or without ezetimibe for adults 50 years of age or older with CKD and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (KDIGO GFR categories G3a to G5) who are not being treated with chronic dialysis or kidney transplantation and not aiming to achieve specific LDLc targets<sup>10</sup>. Statins are also recommended for individuals older than 50 years when the eGFR is 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> or higher (KDIGO GFR categories G1 to G2).

Notably, in the evaluation of the impact of cholesterol-lowering treatment along the wide spectrum of CKD, an unanswered question remains: are statins with or without ezetimibe similarly efficacious in patients with an eGFR lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and in patients with an eGFR of 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> or higher? If not, which cholesterol-lowering treatment strategies are the best for lowering CVD risk in patients with an eGFR lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>? Furthermore, is the cardiovascular efficacy of statins with or without ezetimibe related to reductions in LDLc and C-reactive protein (CRP) in CKD patients as is the case for LDLc in non-CKD patients? Conventional pairwise meta-analysis may be insufficient to answer these questions, as the efficacy between multiple interventions that compare cholesterol-lowering treatments and placebo/no treatment cannot be studied separately. Only one possibility exists based on this technique: to compare cholesterol-lowering treatments as a whole with placebo/no treatment. The same concept applies for the reduction in LDLc and CRP with respect to the sole reduction in LDLc when meta-analysis on exposures is performed. Network meta-analysis provides a viable solution even though some interventions/exposures have never been compared head-to-head in randomized controlled trials that evaluate the cardiovascular efficacy of statins with or without ezetimibe in the context of CKD.

These multistage pairwise and network meta-analyses presents (1) a summary of the efficacy of statins with or without ezetimibe along the wide spectrum of CKD and (2) the relation of this treatment to reductions in LDLc and CRP with the aim of evaluating the real impact of cholesterol lowering-treatment on CVD in CKD patients.

## Results

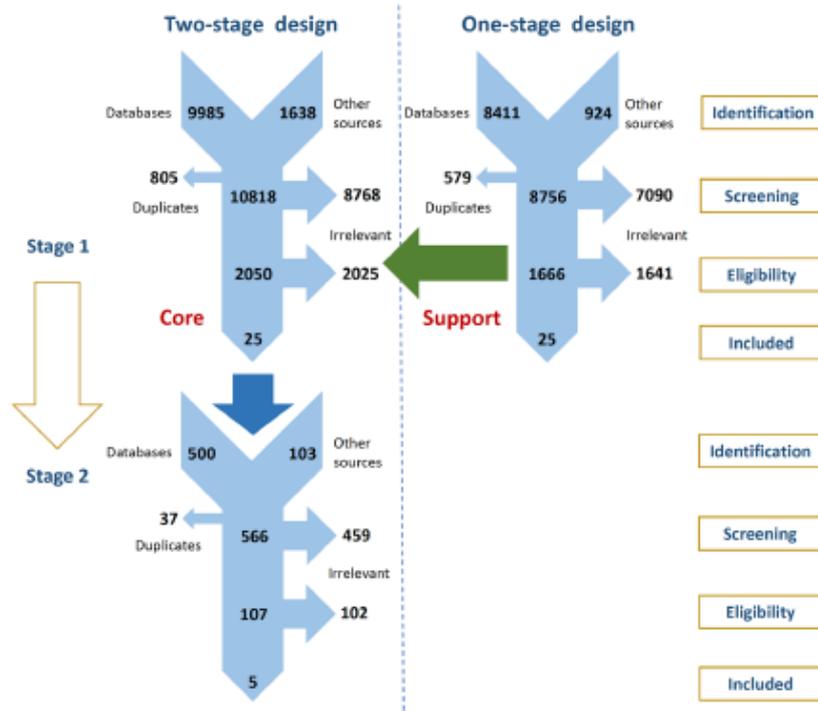
**Literature search.** Data from 106 050 participants from 22 randomized controlled trials (RCT) are presented here<sup>11–35</sup>. Figure 1 presents the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flowchart corresponding to the two systematic reviews<sup>36</sup>. Irrelevant citations were mostly interventional or observational studies of patients with early CKD (KDIGO GFR categories G1 to G2) that did not assess CVD-related outcomes or studies involving patients without CKD but affected by other pathologies. All of the following RCTs that were eligible at the treatment objectives evaluation phase had already been included at the cholesterol-lowering treatment efficacy evaluation phase: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP)<sup>17</sup>, the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention study (AFCAPS/TexCAPS)<sup>23,27</sup>, the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)<sup>26,34</sup>, and the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) study<sup>28,29</sup>.

All these pharmaceutical-industry-sponsored trials were published in peer-reviewed journals and corresponded to the phase 3 or 4 evaluation of various statins with or without ezetimibe, with both administered per os. Nineteen of these trials separately assessed persons with normal kidney function (NKF)/CKD KDIGO GFR categories G1–G2 and patients with CKD KDIGO GFR categories G3a–G5 but not patients treated with chronic dialysis<sup>16–35</sup>; 12 of the abovementioned studies were post hoc analyses of other RCTs conceived to evaluate participants from the general population or patients with other pathologies<sup>22–33</sup>. Five RCTs studied dialysis patients (hemodialysis and peritoneal dialysis modalities)<sup>15–18</sup>, and 1 RCT evaluated patients who underwent kidney transplantation<sup>11,12</sup>. The eligible RCTs are presented in Table S1.

**Cholesterol-lowering treatment efficacy evaluation.** Moderate- to high-quality trials (Table S2) indicate that atorvastatin 80 mg daily, simvastatin 20 mg daily combined with ezetimibe 10 mg daily, simvastatin 20 mg daily and milligram-equivalent doses of fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin and lovastatin all reduced the incidence of major adverse cardiovascular events (MACEs) in patients with CKD KDIGO GFR categories G3a–G5 (excluding dialysis patients)<sup>16–35</sup>. Figure 2a,b shows the pooled odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) corresponding to pairwise meta-analysis of all trials conducted in this population (primary/secondary prevention; 0.66, 0.57 to 0.76) and those that enrolled only patients without known CVD (primary prevention; 0.50, 0.40 to 0.64). The heterogeneity ( $I^2$ ) was 57% and 0%, respectively. However, Bayesian network meta-analysis confirmed that compared to placebo, only atorvastatin 80 mg daily and atorvastatin and rosuvastatin at doses equivalent to simvastatin 20 mg daily reduced the odds of incident MACEs when the eGFR was lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (excluding dialysis patients). The ORs and 95% CIs for the abovementioned treatments were 0.35, 0.16 to 0.74; 0.50, 0.26 to 0.92; and 0.67, 0.40 to 0.92, respectively. Figure 3 shows a league table ranking all statins and the simvastatin/ezetimibe combination on the basis of the surface under the cumulative ranking (SUCRA)<sup>40</sup>. In the generated network diagram (Fig. 4), the heterogeneity (vague) was 0.08 (Fig. 5), and there was no relevant inconsistency (Fig. 6).

In persons with NKF/CKD KDIGO GFR categories G1–G2<sup>17,22–35</sup> and in dialysis patients<sup>15–18</sup>, the ORs and 95% CIs for MACEs were 0.78, 0.71 to 0.85 and 0.95, 0.81 to 1.07, respectively (Figs S1 and S2).

**Treatment objectives evaluation.** Serum levels of LDLc and/or CRP decreased in response to treatment with simvastatin 20 mg daily combined with ezetimibe 10 mg daily<sup>17</sup>, lovastatin 40 mg daily<sup>17</sup>, atorvastatin 10 mg



**Figure 1.** The PRISMA flowcharts presenting the selection processes used in the two systematic reviews. PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

daily<sup>38</sup>, and rosuvastatin 20 mg daily<sup>39</sup>, regardless of eGFR and history of diabetes or CVD. Most patients with early CKD (eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) had high LDLc levels before treatment<sup>17,37–39</sup>. A reduction in CRP of more than 50% was not observed. Reductions in LDLc and/or CRP of less than 50% were noted in patients with CKD in any KDIGO GFR category<sup>37–39</sup>.

Pairwise meta-analysis showed that, regardless of eGFR and excluding dialysis patients, reductions in both LDLc and CRP of less than 50%, and reductions in LDLc ( $</\geq 50\%$ ) and CRP ( $< 50\%$ ) separately were associated with a low frequency of MACEs (Figs S3–S6)<sup>17,37–39</sup>. However, in the network meta-analysis, only the combined reduction in LDLc and CRP appeared to have the most pronounced impact on this outcome<sup>37–39</sup>. The SUCRA was 0.77 (Table 1)<sup>40</sup>. In the network diagram built by treatment objectives (Fig. S7), the heterogeneity (vague) was 0.14 (Fig. S8) and there was no inconsistency (Fig. S9). Meta-regression with the combined reduction in LDLc and CRP and cholesterol-lowering treatments was not possible given the number of studies included<sup>41</sup>.

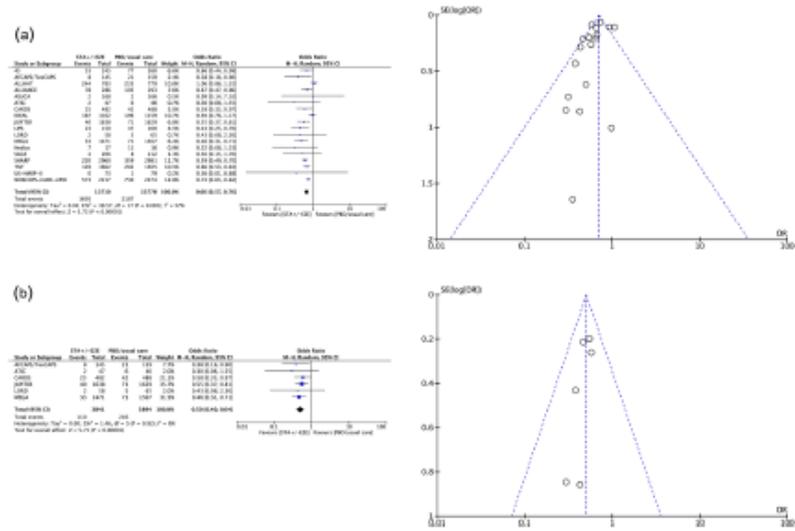
Although clear details were not obtained, post hoc analyses evaluating the combined reduction in LDLc and CRP as predictors of future MACEs in CKD patients treated with a statin or statin/ezetimibe combination were conducted following a retrospective biomarker-stratified design that allowed for the evaluation of codependent health technologies (Table S3)<sup>37–39</sup>.

## Discussion

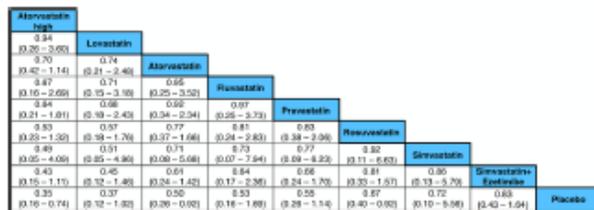
**Key messages.** Statins at doses equivalent to simvastatin 20 mg daily (even considering the addition of ezetimibe) and statins at higher doses showed similar efficacy in reducing MACEs when the eGFR was lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Only atorvastatin and rosuvastatin were associated with a clear benefit in terms of MACE reduction. Irrespective of eGFR, MACEs were less frequent in patients with a moderate reduction in LDLc and CRP than in patients with reductions in either of these two parameters separately.

LDLc and/or CRP decrease as a result of treatment with statins alone or in combination with ezetimibe in CKD patients<sup>17,37–39</sup>. However, it should not be forgotten that malnutrition and chronic inflammation appear quickly once the eGFR is lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. As a consequence, the levels of LDLc and other lipoproteins decrease, resulting in an increased risk of all-cause and CVD mortality<sup>42</sup>. The evaluation of the benefits of statins with or without ezetimibe along the wide spectrum of CKD is thus a real necessity.

This study found that most patients with early-stage CKD (eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) presented with high LDLc levels before treatment<sup>17,37–39</sup> and that the reductions in LDLc and CRP were moderate regardless of the



**Figure 2.** The effect of cholesterol-lowering treatment on MACEs when the eGFR is lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (excluding dialysis patients). (a) All trials. (b) Primary prevention trials. CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EZE, ezetimibe; M-H, Mantel-Haenszel test; PBO, placebo; SE, standard error; STA, statins.



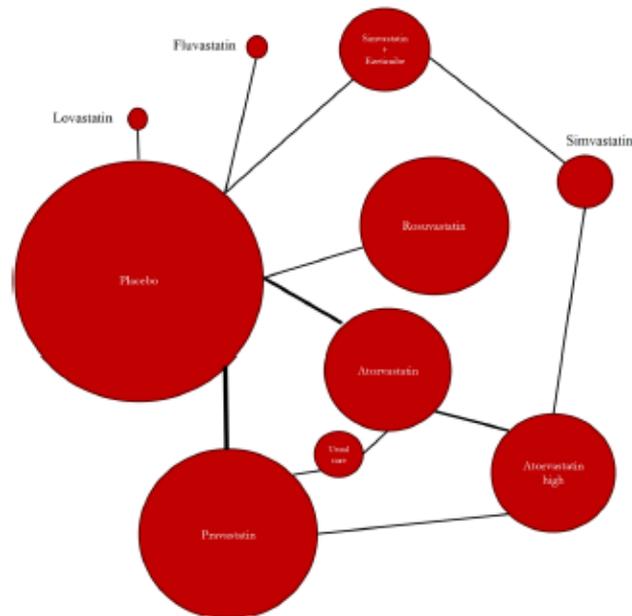
**Figure 3.** SUCRA-based ranking of all statins and the combination of simvastatin plus ezetimibe when the eGFR is lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (excluding dialysis patients). eGFR, estimated glomerular filtration rate; SUCRA, surface under the cumulative ranking.

eGFR of the patients<sup>37–39</sup>; it is likely that in the early stages of CKD, patients develop high LDLc levels, which then decrease as a result of the treatment (similar to non-CKD patients). Importantly, CRP is more difficult to decrease in CKD patients, and this becomes even more challenging as the need for dialysis approaches<sup>40</sup>. Our meta-analytic calculations revealed that reductions in LDLc and CRP, compared to the sole reduction in LDLc, were associated with a low frequency of MACEs. In our opinion, both LDLc and CRP should be considered for CKD patients initiating cholesterol-lowering treatment, as is currently the case for LDLc for non-CKD patients.

This study explored which cholesterol-lowering treatment strategies are the best for treating CVD risk in this particular population. CKD constitutes the common final manifestation of a constellation of pathologies that affect kidneys in a chronic and irreversible way, so therapies should be adapted to the complex and intricate pathophysiology resulting from the incremental disease burden; evidence-based treatment strategies should thus be conceived as a pragmatic option to improve decision-making for the daily management of patients<sup>3</sup>.

Statins, in addition to lowering LDLc levels, exert anti-inflammatory, antioxidant, anti-proliferative and immunomodulatory effects, such as influencing plaque stability, normalizing sympathetic outflow, and preventing platelet aggregation, among other pleiotropic beneficial effects<sup>44–46</sup>.

The effects of statins on CVD risk in CKD patients have been discussed in the most recent systematic reviews and meta-analyses<sup>47–50</sup> and other previous evidence summaries<sup>51–53</sup>. Our results are in line with the findings of these studies. In particular, our findings in the Bayesian network meta-analysis are consistent with those obtained in The Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration meta-analysis of individual participant



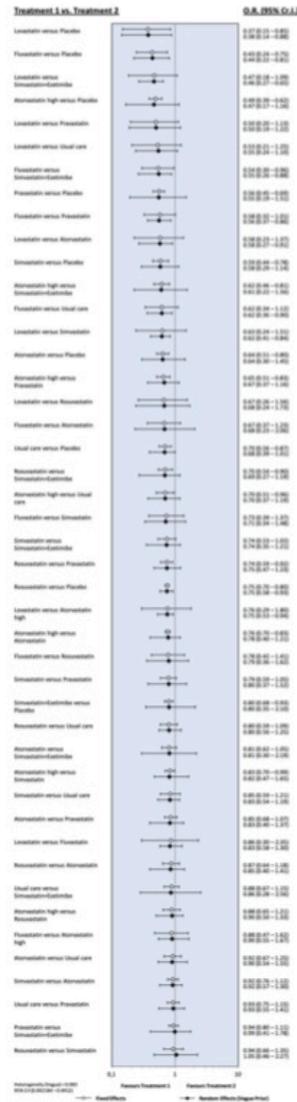
**Figure 4.** Network diagram for the competing cholesterol-lowering treatment strategies (Markov chain Monte Carlo simulation).

data published in 2016, which concluded that the efficacy of statins is modest in CKD<sup>47</sup>. However, our study cannot confirm the effect on cerebrovascular events that was presented in a pairwise meta-analysis conducted in 2015<sup>48</sup>, probably because this outcome was included as a composite of MACEs in the trials that were eligible for our meta-analysis. Our study also found that no effect of ezetimibe alone can be expected in individuals with CKD, and this finding is also consistent with the available evidence<sup>54</sup>.

**Strengths and limitations.** To our knowledge, this study is the first to present a summary of the efficacy of statins with or without ezetimibe in relation to reductions in LDLc and CRP levels along the wide spectrum of CKD. Importantly, monitoring LDLc levels is no longer recommended by the latest guidelines from the KDIGO lipid management work group, and it should be reserved for instances in which the results would alter the management of patient treatment<sup>10</sup>. However, the KDIGO lipid management work group recommends a full lipid profile upon first presentation (a statement made on the basis of low-quality evidence)<sup>10</sup>; according to the findings of this meta-analysis, CRP should be measured in addition to LDLc before initiating cholesterol-lowering treatment in CKD patients.

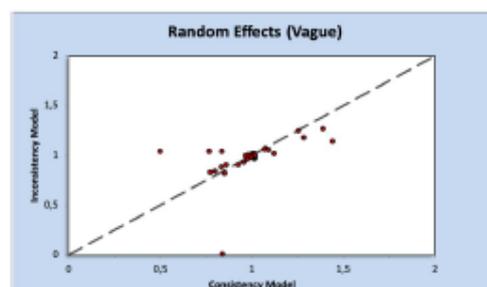
Our approach guarantees the provision of evidence that pertinently answers the formulated review questions. The evidence was obtained from general sources to focused sources according to a method that resembles the “mixed-criteria” quality appraisal method of Wortman<sup>55</sup>. In addition, a multidisciplinary supervision mechanism was planned for contextualizing the search findings<sup>56</sup>. Nevertheless, some limitations must be mentioned. First, only 3 post hoc analyses of RCTs including patients with and without CKD provided evidence for the combined reduction in LDLc and CRP in CKD patients<sup>37–39</sup>. The criticism against attributing more value to the outcome of an unplanned analysis is difficult to ignore<sup>57</sup>. In addition, considering that there was no possibility to perform meta-regression<sup>41</sup>, our results should be considered prudently, particularly considering the current paucity of clinical research on CVD in CKD<sup>5</sup>, which should highlight the need for more research<sup>58</sup>. Second, publication bias is likely to affect our results. No unpublished studies were found, but asymmetry in the funnel plots may be a discouraging finding. Reporting bias occurs because significant results suggesting a beneficial effect of interventions are more likely to be published than nonsignificant results<sup>59</sup>. Caution is thus necessary when interpreting the manuscript, and common sense is required when applying our results into everyday clinical practice. Finally, the power of the trials evaluating lovastatin and fluvastatin was probably insufficient, resulting in an inappropriate ranking of all statins in the network meta-analysis<sup>23,29</sup>. Once more, caution is needed. For inflated associations, being fair with the interpretation of the results is an important consideration<sup>60</sup>.

**Conclusion and study contribution.** In conclusion, statins with and without ezetimibe have a modest efficacy for reducing CVD risk in patients with CKD and eGFRs lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Irrespective of



**Figure 5.** Network forest plot of the fixed and random effects of the competing cholesterol-lowering treatment strategies. CrI, credible intervals; OR, odds ratio.

eGFR, if LDLc and CRP levels are high before treatment, reductions in such parameters are appropriate to obtain a benefit from cholesterol-lowering treatment. In other words, the use of statins should be initiated when levels of LDLc and CRP are high to reduce the CVD risk of patients. Importantly, patients with advanced CKD may present with low levels of LDLc. Such patients have a higher risk of CVD events, much like the risk of patients presenting with high levels of LDLc<sup>42</sup>. The benefit of cholesterol-lowering treatment in CKD patients is evident, but the impact on those with advanced CKD remains unclear. Finally, in accordance with the current guidelines, after an initial measurement, monitoring levels of LDLc is probably not required for CKD patients<sup>10</sup>. However,



**Figure 6.** Inconsistency plot of the random effects for the competing cholesterol-lowering treatment strategies.

Treatment objectives <sup>a</sup>	SUCRA <sup>b</sup>
LDLc reduction < 50% plus CRP reduction < 50%	0.7719
LDLc reduction ≥ 50%	0.6261
LDLc reduction < 50%	0.5933
CRP reduction < 50%	0.4995
None	0.0092

**Table 1.** The ranking of the LDLc and CRP treatment objectives based on SUCRA. <sup>a</sup>In a Bayesian context (Markov chain Monte Carlo simulation), the LDLc and/or CRP treatment objectives were the parameters used for ranking according to probabilities for being the best, the second best, the third best, and so on  $P(o = b)$ ,  $b = 1, \dots, a$ . <sup>b</sup>SUCRA for each treatment objective  $o$  out of the  $a$  competing treatment objectives requires calculation of the  $a$  vector of the cumulative probabilities  $cum_{o,b}$  to be among the  $b$  best treatment objectives,  $b = 1, \dots, a$ . Abbreviations: CRP, C-reactive protein; LDL-c; low-density lipoprotein cholesterol; SUCRA, surface under the cumulative ranking.

CRP should be assessed in addition to LDLc before initiating cholesterol-lowering treatment. Evidence-based treatment strategies may lead to individualized therapies for CKD patients.

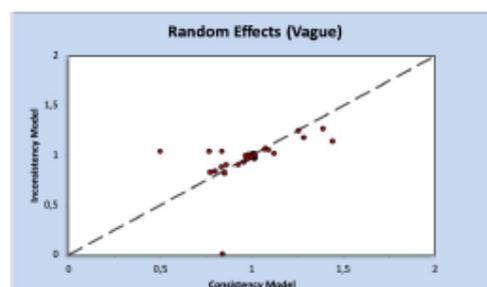
## Methods

**Study design, eligibility criteria and systematic searches.** These multistage pairwise and network meta-analyses were carried out and reported according to the PRISMA guidelines<sup>49</sup>. Two protocols were registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the following registration IDs: CRD42017075166 and CRD42017055787. A two-stage systematic review design constitutes the basis of our multistage approach<sup>50,61</sup>. A systematic mapping (cholesterol-lowering treatment efficacy evaluation phase) followed by an in-depth systematic review (treatment objectives evaluation phase) was planned, and the former was complemented by an independent parallel one-stage systematic review (Material S1). An expert advisory group was formed to contextualize the search findings (E.A., E.J.A., J.B.-M. and M.V.).

The review questions corresponding to each of the 2 systematic reviews and the participants/population, intervention(s), and comparators are presented in Table 2. The primary outcome was incident MACEs, which included all fatal and nonfatal coronary events, including revascularization procedures, and all cerebrovascular events, including transient ischemic attacks (TIAs). The secondary outcome was material codependency when combining technologies related to treatment and the potential treatment effect modifiers for a low frequency of MACEs. The eligible studies were all randomized controlled trials (RCTs) with extended follow-up periods and post hoc analyses that were carried out on or that included CKD patients.

In parallel, published and unpublished literature sources were searched at Pharmacological Big Data Laboratory, Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain and Centro de Investigación en Salud Pública, Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú through September 2018 according to the homogenous PICO element-based search strategies that are available online from the systematic review protocols registered in PROSPERO (Material S2).

**Data collection and analyses.** Anonymized datasets describing characteristics of the studies and their participants, interventions, comparators, outcomes, and follow-up periods were constructed. Before analysis, the risk of bias in the eligible studies was assessed using the standard tool produced by the Cochrane Collaboration<sup>62</sup>. A two-stage pairwise and network meta-analysis of aggregate-level data was planned (C.O.-S. and F.H.-G.). However, if there were not enough data or if there was a doubt about the comparability of the data, a two-staged systematic narrative synthesis was envisaged<sup>63</sup>.



**Figure 6.** Inconsistency plot of the random effects for the competing cholesterol-lowering treatment strategies.

Treatment objectives <sup>a</sup>	SUCRA <sup>b</sup>
LDLc reduction < 50% plus CRP reduction < 50%	0.7719
LDLc reduction ≥ 50%	0.6261
LDLc reduction < 50%	0.5933
CRP reduction < 50%	0.4995
None	0.0092

**Table 1.** The ranking of the LDLc and CRP treatment objectives based on SUCRA. <sup>a</sup>In a Bayesian context (Markov chain Monte Carlo simulation), the LDLc and/or CRP treatment objectives were the parameters used for ranking according to probabilities for being the best, the second best, the third best, and so on  $P(o = b)$ ,  $b = 1, \dots, a$ . <sup>b</sup>SUCRA for each treatment objective  $o$  out of the  $a$  competing treatment objectives requires calculation of the  $a$  vector of the cumulative probabilities  $cum_{o,b}$  to be among the  $b$  best treatment objectives,  $b = 1, \dots, a$ . Abbreviations: CRP, C-reactive protein; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; SUCRA, surface under the cumulative ranking.

CRP should be assessed in addition to LDLc before initiating cholesterol-lowering treatment. Evidence-based treatment strategies may lead to individualized therapies for CKD patients.

## Methods

**Study design, eligibility criteria and systematic searches.** These multistage pairwise and network meta-analyses were carried out and reported according to the PRISMA guidelines<sup>49</sup>. Two protocols were registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the following registration IDs: CRD42017075166 and CRD42017055787. A two-stage systematic review design constitutes the basis of our multistage approach<sup>50,61</sup>. A systematic mapping (cholesterol-lowering treatment efficacy evaluation phase) followed by an in-depth systematic review (treatment objectives evaluation phase) was planned, and the former was complemented by an independent parallel one-stage systematic review (Material S1). An expert advisory group was formed to contextualize the search findings (E.A., E.J.A., J.B.-M. and M.V.).

The review questions corresponding to each of the 2 systematic reviews and the participants/population, intervention(s), and comparators are presented in Table 2. The primary outcome was incident MACEs, which included all fatal and nonfatal coronary events, including revascularization procedures, and all cerebrovascular events, including transient ischemic attacks (TIAs). The secondary outcome was material codependency when combining technologies related to treatment and the potential treatment effect modifiers for a low frequency of MACEs. The eligible studies were all randomized controlled trials (RCTs) with extended follow-up periods and post hoc analyses that were carried out on or that included CKD patients.

In parallel, published and unpublished literature sources were searched at Pharmacological Big Data Laboratory, Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain and Centro de Investigación en Salud Pública, Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú through September 2018 according to the homogenous PICO element-based search strategies that are available online from the systematic review protocols registered in PROSPERO (Material S2).

**Data collection and analyses.** Anonymized datasets describing characteristics of the studies and their participants, interventions, comparators, outcomes, and follow-up periods were constructed. Before analysis, the risk of bias in the eligible studies was assessed using the standard tool produced by the Cochrane Collaboration<sup>62</sup>. A two-stage pairwise and network meta-analysis of aggregate-level data was planned (C.O.-S. and F.H.-G.). However, if there were not enough data or if there was a doubt about the comparability of the data, a two-staged systematic narrative synthesis was envisaged<sup>63</sup>.

	Systematic mapping (stage 1)/ systematic review support	In-depth meta-analysis (stage 2)
Review question	Are statins with or without ezetimibe efficacious in reducing CVD risk in patients with CKD? <sup>§</sup>	Are serum levels of LDLc and CRP related to CVD events in patients with CKD receiving treatment with statins alone or in combination with ezetimibe?
Participants/population	Adult individuals with NKF/CKD KDIGO GFR categories G1–G2, patients with CKD KDIGO GFR categories G3a–G5, <sup>¶</sup> and patients treated with chronic dialysis or kidney transplantation. <sup>§</sup>	Adult individuals with NKF/CKD KDIGO GFR categories G1–G2, patients with CKD KDIGO GFR categories G3a–G5, and patients treated with chronic dialysis or kidney transplantation.
Intervention(s)/exposures(s)	Statins with or without ezetimibe. <sup>§</sup>	Serum levels of LDLc and/or CRP in patients treated with statins with or without ezetimibe.
Comparators	Placebo/usual care. <sup>¶</sup>	Serum levels of LDLc and/or CRP under placebo/usual care. <sup>¶</sup>

**Table 2.** Review questions and study eligibility. <sup>§</sup>Only statins were studied, and patients treated with chronic dialysis or kidney transplantation were included in the systematic review to support systematic mapping. <sup>¶</sup>Individuals with CKD were divided according to eGFR (in ml/min/1.73 m<sup>2</sup>): ≥ 60 (KDIGO GFR categories G1–G2) or < 60 (G3a–G5). <sup>¶</sup>Usual care may include a statin if a statin at a higher dose or a statin/ezetimibe combination was already the intervention. Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CRP, C-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; KDIGO, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol; NKF, normal kidney function.

The overall odds ratios and their 95% confidence intervals for the outcome of incident MACEs corresponding to cholesterol-lowering treatment (stage 1) and the treatment objectives of LDLc and/or CRP (stage 2) were obtained (Mantel-Haenszel random-effect method) through conventional pairwise meta-analysis. Heterogeneity was examined by computing the  $I^2$  statistic (inconsistency) and the  $\chi^2$  statistic, and the presence of reporting bias was assessed by visual inspection of funnel plots of the estimates against their standard errors. A calculation of the regression coefficient corresponding to cholesterol-lowering treatment and the treatment objectives of LDLc and/or CRP (stage 2) was planned (random-effects meta-regression). Review Manager software (RevMan) version 5.3 (Cochrane Collaboration) and the 'metareg' macro from Stata version 12.1 (StataCorp) were used to conduct the pairwise meta-analytic calculations and meta-regression, respectively. Pooled ORs and the corresponding 95% credible intervals for incident MACEs (considered a 'bad' outcome) were calculated (random-effects model using vague priors with correction for zero values) via Bayesian network meta-analysis (Markov chain Monte Carlo simulation); the competing strategies (stage 1) and treatment objectives of LDLc and/or CRP (stage 2) were ranked based on SUCRA (surface under the cumulative ranking) after verifying convergence (Brooks-Gelman-Rubin method) and inconsistency. Network meta-analysis was performed using NetMetaXL software (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health and Cornerstone Research Group)<sup>64</sup>. Analysis of subgroups was planned at stage 1 (NKF/CKD KDIGO GFR categories G1–G2, CKD KDIGO GFR categories G3a–G5, chronic dialysis, transplantation) and stage 2 (LDLc reduction < 50% combined with CRP reduction < 50%, LDLc reduction < 50%, LDLc reduction ≥ 50%, CRP reduction < 50%).

Codependency when combining technologies related to the treatment and the potential treatment effect modifiers for a low frequency of MACEs (LDLc combined with CRP) was assessed using an adaptation of Merlin's tool included in the guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) from the Department of Health of Australia (F.H.-G. and A.M.-B.-M.)<sup>65</sup>. The tool sections of the economic evaluation and use of the medicine in practice were not considered.

#### Data Availability

All data generated and analyzed during this study are included in this published article and the supplementary materials.

#### References

1. Slemtnakel, P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J. Intern. Med.* **268**, 456–467, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02269.x> (2010).
2. Yousef, O. et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 397–408, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.016> (2013).
3. Formentini, I. et al. Current drug development challenges in chronic kidney disease (CKD)—Identification of individualized determinants of renal progression and premature cardiovascular disease (CVD). *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, iii81–iii88, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs270> (2012).
4. Joshi, S. & Viljoen, A. Renal biomarkers for the prediction of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.* **30**, 454–460, <https://doi.org/10.1097/HCO.0b000000000000177> (2015).
5. Zoccali, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* **70**, 26–33, <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000417> (2006).
6. Bai, J. P. et al. Translational biomarkers: from preclinical to clinical a report of 2009 AAPS/ACCP Biomarker Workshop. *AAPS J.* **13**, 274–283, <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9265-x> (2011).
7. Merlin, T. et al. Assessing personalized medicines in Australia: a national framework for reviewing codependent technologies. *Med. Decis. Making.* **33**, 333–342, <https://doi.org/10.1177/0272989X12452341> (2013).
8. Tonelli, M. et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* **380**, 807–814, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8) (2012).
9. Massy, Z. A. & de Zeeuw, D. LDL cholesterol in CKD—to treat or not to treat? *Kidney Int.* **84**, 451–456, <https://doi.org/10.1038/ki.2013.181> (2013).

10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* **85**, 1303–1309, <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31> (2014).
11. Holdaas, H. et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **361**, 2024–2031, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13638-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0) (2003).
12. Holdaas, H. et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am. J. Transplant.* **5**, 2929–2936, <https://doi.org/10.1111/1600-6143.2005.01105.x> (2005).
13. Wanner, C. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **353**, 238–248, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545> (2005).
14. Krane, V. et al. Long-term effects following 4 years of randomized treatment with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int.* **89**, 1380–1387, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.033> (2016).
15. Fellström, B. C. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1395–1407, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177> (2009).
16. Stegmayr, B. G. et al. Low-dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **39**, 489–497, <https://doi.org/10.1080/0036559050029304> (2005).
17. Baggett, C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**, 2181–2192, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3) (2011).
18. Landray, M. et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) 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.* **47**, 385–395, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.11.018> (2006).
19. Ueshima, K. et al. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: rationale and design of the Assessment of Clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin. Exp. Nephrol.* **17**, 211–217, <https://doi.org/10.1007/s10157-012-0676-5> (2013).
20. Nanayakkara, P. W. et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch. Intern. Med.* **167**, 1262–1270, <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1262> (2007).
21. Fassett, R. G., Robertson, I. K., Ball, M. J., Geraghty, D. P. & Coombes, J. S. Effect of atorvastatin on kidney function in chronic kidney disease: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* **213**, 218–224, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.053> (2010).
22. Chonchol, M., Cook, T., Kjekshus, J., Pedersen, T. R. & Lindendorf, J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* **49**, 373–382, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.11.043> (2007).
23. Kendrick, J. et al. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: a post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 42–49, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.020> (2010).
24. Rahman, M. et al. Pravastatin and cardiovascular outcomes stratified by baseline eGFR in the lipid-lowering component of ALLHAT. *Clin. Nephrol.* **80**, 235–248, <https://doi.org/10.5414/CN107922> (2013).
25. Koren, M. J. et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 741–750, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.025> (2009).
26. Colhoun, H. M. et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am. J. Kidney Dis.* **54**, 810–819, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.022> (2009).
27. Holme, I. et al. Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial. *J. Intern. Med.* **267**, 567–575, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02176.x> (2010).
28. Ridker, P. M., MacFadyen, J., Cressman, M. & Glynn, R. J. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 1266–1273, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.020> (2010).
29. Lemos, P. A. et al. Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am. J. Cardiol.* **95**, 445–451, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.008> (2005).
30. Nakamura, H. et al. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* **206**, 512–517, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.031> (2009).
31. Deedwania, P. C., Stone, P. H., Fayyad, R. S., Lasker, R. E. & Wilson, D. J. Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial. *Drugs Aging* **32**, 1055–1065, <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0328-z> (2015).
32. Shepherd, J. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 1448–1454, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.072> (2008).
33. Tonelli, M. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* **110**, 1557–1563, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143892.84582.60> (2004).
34. Asselbergs, F. W. et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* **110**, 2809–2816, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A> (2004).
35. Brouwers, F. P. et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *Am. Heart J.* **161**, 1171–1178, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.03.028> (2011).
36. Moher, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* **6**, e1000097, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097> (2009).
37. Ridker, P. M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1959–1965, <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442601> (2001).
38. Soedamah-Muthu, S. S. et al. Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial. *Diabetologia* **58**, 1494–1502, <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3586-8> (2015).
39. Ridker, P. M. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* **373**, 1175–1182, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60447-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60447-5) (2009).
40. Salanti, G., Ades, A. E. & Ioannidis, J. P. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J. Clin. Epidemiol.* **64**, 163–171, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.016> (2010).
41. Baker, W. L. et al. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int. J. Clin. Pract.* **63**, 1426–1434, <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x> (2009).

42. Kovesdy, C. P., Anderson, J. E. & Kalantar-Zadeh, K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 304–311, <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060674> (2007).
43. Abraham, G. *et al.* C-Reactive protein, a valuable predictive marker in chronic kidney disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* **20**, 811–815, <http://www.sjkdt.org/text.asp?2009/20/5/811/55367> (2009).
44. Kavalipati, N., Shah, J., Ramakrishnan, A. & Vasawala, H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **19**, 554–562, <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163106> (2015).
45. Zhou, Q. & Liao, J. K. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr. Pharm. Des.* **15**, 467–478, <https://doi.org/10.2174/138161209787315684> (2009).
46. Liao, J. K. & Laufs, U. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **45**, 89–118, <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748> (2005).
47. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **4**, 829–839, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5) (2016).
48. Yan, Y. L. *et al.* High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **5**, e006886, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006886> (2015).
49. Major, R. W., Cheung, C. K., Gray, L. J. & Brunskill, N. J. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 732–739, <https://doi.org/10.2215/CJN.07460714> (2015).
50. Zhang, X. *et al.* Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* **14**, 19, <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-19> (2014).
51. Palmer, S. C. *et al.* Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* **157**, 263–275, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007> (2012).
52. Upadhyay, A. *et al.* Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* **157**, 251–262, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00005>.
53. Strippoli, G. F. *et al.* Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* **336**, e45–e51, <https://doi.org/10.1136/bmj.39472.580984.AE> (2008).
54. Battaglia, A., Donzelli, A., Font, M., Molteni, D. & Galvano, A. Clinical efficacy and safety of Ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* **10**, e0124587, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124587> (2015).
55. Wortman, P. M. In Cooper, H. & Hedges, L. V. (eds) *The Handbook of Research Synthesis*, pp 97–110 (Russell Sage Foundation, New York, 1994).
56. Trivedi, D. *et al.* A protocol for a systematic review of research on managing behavioural and psychological symptoms in dementia for community-dwelling older people: evidence mapping and syntheses. *Syst. Rev.* **2**, 70, <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-70> (2013).
57. Schühlen, H. Pre-specified vs. post-hoc subgroup analyses: are we wiser before or after a trial has been performed? *Eur. Heart J.* **35**, 2055–2057, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu202> (2014).
58. Herrera-Gómez, F. *et al.* The number of FoxP3 regulatory T cells in the circulation may be a predictive biomarker for kidney transplant recipients: A multistage systematic review. *Int. Immunopharmacol.* **65**, 483–492, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.028> (2018).
59. Sterne, J. A. *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* **343**, d4002, <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002> (2011).
60. Ioannidis, J. P. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology* **19**, 640–648, <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818131e7> (2008).
61. Herrera-Gómez, F. *et al.* Correction of hyponatremia may be a treatment stratification biomarker: a two-stage systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* **7**, 262, <https://doi.org/10.3390/jcm7090262> (2018).
62. Higgins, J. P. T., Altman, D. G. & Sterne, J. A. C. In Higgins, J. P. T. & Green, S. (eds) *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions – Version 5.1.0.*, (The Cochrane Collaboration), <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
63. Systematic reviews: Centre for Reviews and Dissemination's (CRD) guidance for undertaking reviews in health care, [www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf) (University of York, York, 2008).
64. Brown, S. *et al.* A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses—an overview and application of NetMetaXL. *Syst. Rev.* **3**, 110, <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-110> (2014).
65. Merlin, T. *et al.* Assessing personalized medicines in Australia: a national framework for reviewing codependent technologies. *Med. Decis. Making* **33**, 333–342, <https://doi.org/10.1177/0272989X12452341> (2013).

### Acknowledgements

The authors thank B. Muñoz (Research unit, Hospital Virgen de la Concha – Sanidad de Castilla y León, Zamora, Spain) who helped coordinate the data retrieval. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors. However, the edition and publication costs were covered by Consejería de Educación, Junta de Castilla y León, Spain (reference: VA161G18).

### Author Contributions

A.M.-B.-M., C.O.-S. and F.H.-G. developed the hypothesis and study design. A.M.-B.-M., D.M.G., F.H.-G., F.J.A., E.L.-S., J.G.V. and M.M.C. performed the literature searches and/or screened papers. E.A., F.J.A., J.B.-M. and M.V. formed the expert advisory group. C.O.-S. and F.H.-G. performed the data analyses. All authors contributed to the drafting and critical revision of all manuscript versions. F.H.-G. and M.M.C. are co-first authors. C.O.-S. and F.J.A. are co-senior authors.

### Additional Information

**Supplementary information** accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45431-5>.

**Competing Interests:** The authors declare no competing interests.

**Publisher's note:** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

**MATERIAL SUPLEMENTARIO**

## Material S1

**Hipervínculos hacia los protocolos de revisión sistemática y estrategias de búsqueda bibliográfica registrados en PROSPERO**

### **Revisión sistemática de dos etapas**

Referencia PROSPERO: CRD42017075166

<b>Protocolo de estudio</b>
<a href="http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017075166">http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017075166</a>
<b>Estrategia de búsqueda bibliográfica</b>
<a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/75166_STRATEGY_20171221.pdf">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/75166_STRATEGY_20171221.pdf</a>

### **Revisión sistemática de una etapa**

Referencia PROSPERO: CRD42017055787

<b>Protocolo de estudio</b>
<a href="http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017055787">http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017055787</a>
<b>Estrategia de búsqueda bibliográfica</b>
<a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/55787_STRATEGY_20171221.pdf">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/55787_STRATEGY_20171221.pdf</a>

## **Expertos clínicos en el equipo para la puesta en contexto de los resultados**

Prof. Dr. Eric Alamartine

Nefrólogo

Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, Saint-Étienne, Francia.

Prof. Dr. F. Javier Álvarez González

Farmacólogo clínico

Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

Dr. Juan Bustamante Munguira

Cirujano Cardíaco

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

Prof. Dr. Miquel Viladell i Tarrés

Internista

Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

**Tabla S1**

Participantes, intervenciones, comparación, y resultados o desenlaces en los ensayos clínicos incluidos

<b>Ensayo</b> Detail	<b>Diseño</b>	<b>Sgmto.</b> (años)	<b>Participantes/población</b> Características	<b>Intervenciones</b> (n)	<b>Comparación</b> (n)	<b>Resultados o desenlaces</b> ECV/otros	<b>Co-intervenciones</b>
<b>ALERT</b>  Internacional  (Holdaas <i>et al.</i> , 2005; Holdaas <i>et al.</i> , 2003)	ECA+EXT	5,1+2	≥65 años/masc./DM/ECV  (%): <sup>€</sup> 0,0/66,5/17,0/5,0  KDIGO G3a–G5/LDL <100  md/dl (%): 100,0/0,0  Causas ERC (%): GN/EAI  (38,3), NTI/NHT (17,3), no filiada/otras (16,1), PQRAD  (15,3), DM (13,0).	Fluvastatina  40 mg/d  (1050)	Placebo (1052)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Ninguna

<b>4D</b>  Alemania  (Krane <i>et al.</i> ,  2016; Wanner <i>et al.</i> , 2005)	ECA+EXT	4+7,5	≥65 años/masc./DM/ECV  (%): <sup>£</sup> 68,5/54,0/100,0/47,2  KDIGO G3a–G5/LDL <100  md/dl (%): 100,0/23,7  Causas ERC (%): ND.	Atorvastatina  20 mg/d (636)	Placebo (619)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .  Mortalidad (todas las causas).	Ninguna
<b>AURORA</b>  NCT00240331  Internacional  (Fellström <i>et al.</i> , 2009)	ECA	3,2	≥65 años/masc./DM/ECV  (%): <sup>£</sup> 77,0/62,1/26,4/39,9  KDIGO G3a–G5/LDL <100  md/dl (%): 100,0/8,0  Causas ERC (%): NTI/NHT (34,4), PQRAD/otras (27,8), DM (19,3), GN/EAI (18,5).	Rosuvastatina  10 mg/d  (1391)	Placebo (1385)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .  Mortalidad (todas las causas),  trombosis FAV.	Ninguna.
<b>Nediat</b>  Suecia	ECA	3	≥65 años/masc./DM/ECV  (%): <sup>§</sup> 70,0/69,3/30,8/26,1	Atorvastatina  10 mg/d (70)	Placebo (73)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Ninguna.

(Stegmayr et al., 2005)			KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 100,0/0,0 Causas ERC (%): ND.				
<b>SHARP</b> NCT00125593 ISRCTN54137607 Reino Unido (Baigent <i>et al.</i> , 2011)	ECA	4,9	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>§</sup> 52,5/62,8/22,0/15,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 98,5/0,0 Causas ERC (%): NTI/NHT (29,0), no filiada/otras (28,0), GN (17,0), DM (15,0), PQRAD (11,0).	Simvastatina 20 mg/d con ezetimibe 10 mg/d (4650)	Placebo (4620)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Ninguna.
<b>UK-HARP-II</b> Reino Unido (Landray <i>et al.</i> , 2006)	ECA	0,5	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>§</sup> 59,5/69,5/11,0/17,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 100,0/0,0	Simvastatina 20 mg/d con ezetimibe 10 mg/d (102)	Simvastatina 20 mg/d (101)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Seguridad y tolerabilidad.	Ninguna.

			Causas ERC (%): no filiada/otras (41,0), NTI/NHT (26,0), GN/EAI (14,0), PQRAD (13,5), DM (5,5).				
<b>ASUCA</b> Japón (Ueshima <i>et al.</i> , 2013)	ECA	2	≥65 años/masc./DM/ECV (%) <sup>‡</sup> 66,0/63,8/33,8/7,8 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 100,0/0,0 Causas ERC (%): ND.	Atorvastatina 20 mg/d (176)	Placebo (173)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Empeoramiento FGe.	Consejo estilo de vida y dieta. Tratamiento con fármacos que actúan en SRAA.
<b>ATIC</b> Holanda (Nanayakkara <i>et al.</i> , 2007)	ECA	2	≥65 años/masc./DM/ECV (%) <sup>‡</sup> 44,0/57,0/0,0/0,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 100,0/0,0	Pravastatina 40 mg/d (47)	Placebo (46)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Disminución EIM, aumento DMF, empeoramiento	Tratamiento con fármacos que actúan en SRAA.

			Causas ERC (%): no filiada/otras (43,0), NHT (37,0), PQRAD (20,0).			FGe, y reducción MAL, LDL(ox) y malondialdehído sérico.	Vitamins B6, B12, y E.
<b>LORD</b> Norte Tasmania (Fassett <i>et al.</i> , 2011)	ECA	3	≥65 años/masc./DM/ECV (%) : <sup>¥</sup> 76,0/65,0/10,0/0,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 100,0/0,0 Causas ERC (%):PQRAD (44,2), GN (30,6), NTI/NHT (17,1), DM (8,1).	Atorvastatina 10 mg/d (64)	Placebo (68)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Empeoramiento FGe y reducción MAL.	Ninguna.
<b>4S</b> Península escandinava	PHA de ECA	5,5	≥65 años/masc./DM/ECV (%) : <sup>¥</sup> 43,0/81,4/4,5/15,4 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 11,4/0,0	Simvastatina 20 mg/d (1143)	Placebo (1171)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Ninguna.

(Chonchol <i>et al.</i> , 2007)			Causas ERC (%): ND.				
<b>AFCAPS/</b> <b>TexCAPS</b> Estados Unidos (Kendrick <i>et al.</i> , 2010)	PHA de ECA	5	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>‡</sup> 22,0/87,9/2,3/0,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 4,6/0,0 Causas ERC (%): ND.	Lovastatina 40 mg/d (3301)	Placebo (3304)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Ninguna.
<b>ALLHAT</b> NCT00000542 Estados Unidos (Rahman <i>et al.</i> , 2013)	PHA de ECA	4,8	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>‡</sup> 87,0/51,5/35,1/36,5 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 15,4/0,0 Causas ERC (%): ND.	Pravastatina 40 mg/d (5085)	Otros tratamientos (5066)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Otros fármacos reductores del colesterol a juicio del MT.
<b>ALLIANCE</b> Estados Unidos	PHA de ECA	6	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>‡</sup> 80,0/82,2/22,1/64,5	Atorvastatina 10 mg/d (1217)	Otros tratamientos (1225)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Mortalidad (todas las causas).	Otros fármacos reductores del

(Koren <i>et al.</i> , 2009)			KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 23,7/0,0 Causas ERC (%): ND.				colesterol a juicio del MT.
<b>CARDS</b> NCT00327418 Reino Unido (Colhoun <i>et al.</i> , 2009)	PHA de ECA	4	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>¥</sup> 50,0/68,0/100,0/0,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 34,2/6,5 Causas ERC (%): ND.	Atorvastatina 10 mg/d (1428)	Placebo (1410)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Ninguna.
<b>IDEAL</b> Noruega (Holme <i>et al.</i> , 2010)	PHA de ECA	4,8	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>¥</sup> 80,8/60,0/12,0/51,3 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 26,2/5,0 Causas ERC (%): ND.	Atorvastatina 80 mg/d (4439)	Simvastatina 20 mg/d (4449)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Empeoramiento FGe.	Ninguna.
<b>JUPITER</b> NCT00239681	PHA de ECA	5	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>¥</sup> 82,3/61,8/0,0/0,0	Rosuvastatina	Placebo (8901)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .	Ninguna.

Internacional (Ridker <i>et al.</i> , 2010)			KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 18,0/5,0 Causas ERC (%): ND.	20 mg/d (8901)			
<b>LIPS</b> Internacional (Lemos <i>et al.</i> , 2005)	PHA de ECA	3,9	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>¥</sup> 94,0/84,1/12,2/100,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 19,9/4,0 Causas ERC (%): ND.	Fluvastatina 40 mg/d (781)	Placebo (777)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Seguridad y tolerabilidad.	Consejo estilo de vida y dieta.
<b>MEGA</b> NCT00211705 Japón (Nakamura <i>et al.</i> , 2009)	PHA de ECA	5,3	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>¥</sup> 60,0/23,1/19,8/0,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 41,3/0,0 Causas ERC (%): no filiada/otras (59,0), NHT (30,0), DM (11,0).	Pravastatina 20 mg/d (3533)	Placebo (3663)	ECVAM <sup>&amp;</sup> . Empeoramiento FGe.	Consejo estilo de vida y dieta.

<b>SAGE</b>  Estados Unidos  (Deedwania <i>et al.</i> , 2015)	PHA de  ECA	1	≥65 años/masc./DM/ECV  (%): <sup>‡</sup>  100,0/69,3/23,3/100,0  KDIGO G3a–G5/LDL <100  md/dl (%): 48,7/0,0  Causas ERC (%): ND.	Atorvastatina  80 mg/d (433)	Pravastatina  40 mg/d (425)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .  Empeoramiento  FGe y seguridad y  tolerabilidad.	Ninguna.
<b>TNT</b>  NCT00327691  Estados Unidos  (Shepherd <i>et al.</i> , 2008)	PHA de  ECA	4,9	≥65 años/masc./DM/ECV  (%): <sup>‡</sup> 38,2/81,1/14,8/100,0  KDIGO G3a–G5/LDL <100  md/dl (%): 32,2/10,0  Causas ERC (%): ND.	Atorvastatina  80 mg/d  (4827)	Atorvastatina  10 mg/d  (4829)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .  Empeoramiento  FGe.	Ninguna.
<b>WOSCOPS-CARE-LIPID</b>  Internacional	PHA de  ECA	10	≥65 años/masc./DM/ECV  (%): <sup>‡</sup> 42.5/89.1/7.2/54.8  KDIGO G3a–G5/LDL <100  md/dl (%): 26,7/0,0	Pravastatina  40 mg/d  (9338)	Placebo (9217)	ECVAM <sup>&amp;</sup> .  Empeoramiento  FGe.	Ninguna.

(Tonelli <i>et al.</i> , 2004)			Causas ERC (%): ND.				
<b>PREVEND IT</b> Holanda (Brouwers <i>et al.</i> , 2011; Asselbergs <i>et al.</i> , 2004)	ECA+EXT 2x2 factorial design	4+5,5	≥65 años/masc./DM/ECV (%): <sup>‡</sup> 33,0/64,9/2,5/1,0 KDIGO G3a–G5/LDL <100 md/dl (%): 0,0/0,0 Causas ERC (%): ND.	Pravastatina 40 mg/d (433)	Placebo (431)	ECVAM <sup>§</sup> .	Fosinopril 20 mg/d

€Todos los participantes eran receptores de un injerto renal. [estudios: ALERT (*the Assessment of LEscol in Renal Transplantation*)]. †Todos los participantes eran pacientes en diálisis (HD and DP) [estudios: 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse*), AURORA (*A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events*)]. ‡Los participantes fueron individuos con FRN/ERC temprana (categorías KDIGO G1–G2), ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5), y pacientes en diálisis [estudios: Nediat, SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*), UK-HARP-II (*the second United Kingdom Heart and Renal Protection study*)]. †Los participantes fueron individuos con FRN/ERC temprana (categorías KDIGO G1–G2), ERC moderada/avanzada (categorías KDIGO G3a–G5), pero no pacientes en diálisis [estudios: ASUCA (*ASsessment of clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin*), ATIC (*the Antioxidant Therapy In*

*Chronic renal insufficiency*), LORD (*the Lipid lowering and Onset of Renal Disease*), 4S (*the Scandinavian Simvastatin Survival Study*), AFCAPS/TexCAPS (*the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), ALLHAT (*the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), ALLIANCE (*the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events*), CARDS (*the Collaborative AtoRvastatin in Diabetes Study*), IDEAL (*the Initiating Dialysis Early And Late*), JUPITER (*Justification for the Use of statins in Primary prevention— an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*), MEGA (*Management of Elevated cholesterol in the primary prevention Group of Adult Japanese*), SAGE (*the Study Assessing Goals in the Elderly*), TNT (*Treating to New Targets*), WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) - CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*) - LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), PREVENT IT (*the Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial*)]. &ECVAM correspondieron a todos los eventos coronarios fatales y no fatales, los procedimientos de revascularización de todo tipo, y todos los eventos cerebrovasculares incluidos los accidentes isquémicos transitorios.

Abreviaturas: DM, diabetes mellitus; DMF, dilatación mediada por flujo; DP, diálisis peritoneal; EAI, enfermedad autoinmune; ECA, ensayo controlado aleatorio; ECVAM, eventos cardiovasculares adversos mayores; EIM, espesor íntima media; ERC, enfermedad renal crónica; EXT, estudio de extensión de seguimiento; FAV, fistula arteriovenosa; FGe, filtrado glomerular estimado; FRN, función renal normal; GN, glomerulonefritis; HD, hemodiálisis; KDIGO; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; LDL; *low-density lipoprotein*; LDL(ox), LDL oxidadas;

MAL, microalbuminuria; MT, médico tratante; ND, no disponible; NHT, nefropatía hipertensiva; NTI, nefritis tubule-intersticial; PHA, post hoc analysis; PQRAD, poliquistosis renal autosómico dominante; SRAA, Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Tabla S2**

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

<b>Ensayo</b>	<b>Generación de secuencia aleatoria</b>	<b>Ocultamiento de la asignación</b>	<b>Cegamiento de participantes y personal</b>	<b>Cegamiento de los evaluadores</b>	<b>Datos de resultado incompletos</b>	<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	<b>Otras fuentes de sesgo</b>
<b>ALERT</b>	B	B	B	I	I	B	I
<b>4D</b>	B	B	B	B	I	B	I
<b>AURORA</b>	B	B	B	B	B	B	I
<b>Nediat</b>	B	B	I	I	I	B	I
<b>SHARP</b>	B	B	B	B	B	B	I
<b>UK-HARP-II</b>	B	B	I	I	I	B	I
<b>ASUCA</b>	B	B	I	I	I	B	I
<b>ATIC</b>	B	B	B	I	I	B	I
<b>LORD</b>	B	B	B	B	I	B	I

<b>4S</b>	B	B	I	I	I	I	I
<b>AFCAPS/TexCAPS</b>	B	B	I	I	I	I	I
<b>ALLHAT</b>	B	B	I	I	B	I	I
<b>ALLIANCE</b>	B	B	I	I	I	B	I
<b>CARDS</b>	B	B	I	I	B	I	I
<b>IDEAL</b>	B	B	I	I	I	I	I
<b>JUPITER</b>	B	B	I	I	B	I	I
<b>LIPS</b>	B	B	I	I	I	I	I
<b>MEGA</b>	B	B	I	I	B	I	I
<b>SAGE</b>	B	B	I	I	I	I	I
<b>TNT</b>	B	B	I	I	B	I	I
<b>WOSCOPS-CARE- LIPID</b>	B	B	I	I	I	I	I
<b>PREVEND IT</b>	B	B	B	I	I	B	I

El juicio para cada dominio de riesgo de sesgo se presenta como (B), (I) o (A) para indicar un riesgo de sesgo, respectivamente, bajo, incierto (poco claro) o alto.

**Tabla S3**

Evaluación de codependencia biomarcador-tratamiento

Información requerida	Comentarios
<b>Sección 1 – Contexto</b>	
<b>Detalles sobre el biomarcador, la prueba y el medicamento</b>	
1 (A) Contexto actual de los costes.	Los fármacos y las pruebas de laboratorio que miden el biomarcador se encuentran disponibles en países desarrollados, y los costes son asequibles en la mayoría de los países en vías de desarrollo.
2 (P) Patrocinador de la prueba de laboratorio.	Más de un patrocinador.
3 (F) Patrocinador del fármaco.	Más de un patrocinador.
4 (A) Biomarcador.	Reducción de colesterol LDL y PCR séricos.
5 (P) Prueba de laboratorio propuesta.	Determinación de los niveles en suero de colesterol LDL y PCR.
6 (A) Condición médica	Riesgo cardiovascular en pacientes con ERC.
7 (A) Vía de manejo clínico.	Evaluación del tratamiento.
<b>Justificación de la codependencia</b>	
8 (A) Definición del biomarcador.	Reducción de colesterol LDL y PCR séricos bajo el efecto de los fármacos estudiados.

9 (A) Justificación biológica.	El riesgo de padecer un nuevo ECVAM es menor cuando disminuyen tanto colesterol LDL como PCR con el tratamiento con los fármacos en estudio.
10 (A) Otros biomarcadores para evaluar el efecto del tratamiento	Ninguno.
11(A) Prevalencia de la afección en la población de estudio	15%
<b>Impacto en la práctica clínica</b>	
12 (P) Consistencia de los resultados de la prueba de laboratorio a lo largo del tiempo.	En los períodos de seguimiento de los estudios incluidos, se observó una baja en la frecuencia de ECVAM cuando ambos, colesterol LDL y PCR, disminuyen con el tratamiento con los fármacos en estudio.
13 (P) Uso de la prueba de laboratorio con otros tratamientos y/o para otros fines.	ND
14 (P) Finalidad de la prueba de laboratorio en la vía de manejo clínico abordada.	Es muy probable que la prueba de laboratorio sea una prueba adicional para controlar a los pacientes.
15 (P) Provisión de la prueba	La prueba se usa habitualmente en hospitales de países desarrollados.
16 (P) Muestras	Suero.

17 (P) Uso de la prueba con fines de monitoreo (si corresponde)	Evaluación del tratamiento pero sin apuntar, de momento, a la titulación de los fármacos en estudio.
18(A) Disponibilidad de otras pruebas de laboratorio para medir el biomarcador	Ninguna.
<b>Sección 2 – Evaluación clínica</b>	
<b>Enfoque de pruebas directas</b>	
<b>Section 2a Pruebas de un efecto pronóstico del biomarcador</b>	
19(A) Efecto pronóstico del biomarcador.	Puede asumirse metodológicamente.
<b>Section 2d Evaluación de codependencia</b>	
20(A) Selección de pruebas directas.	Se dispone de pruebas directas de bajo nivel (ensayos con estratificación retrospectiva).
21(A) Calidad de las pruebas.	Las pruebas son de adecuada calidad.

Cada punto en la herramienta modificada está etiquetado con (P), (F) o (A), para indicar que el punto es relevante para la prueba de laboratorio, el fármaco en estudio o para ambos.

Abreviaturas: ECVAM, eventos cardiovasculares adversos mayores; ERC, enfermedad renal crónica; LDL; *low-density lipoprotein*; PCR, proteína C reactiva.

## Referencias bibliográficas

F. W. Asselbergs, G. F. Diercks, H. L. Hillege, A. J. van Boven, W. M. Janssen, A. A. Voors, D. de Zeeuw, P. E. de Jong, D. J. van Veldhuisen, W. H. van Gilst, Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 110 (2004) 2809–2816. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A>

C. Baigent, M. J. Landray, C. Reith, J. Emberson, D. C. Wheeler, C. Tomson, C. Wanner, V. Krane, A. Cass, J. Craig, B. Neal, L. Jiang, L. S. Hooi, A. Levin, L. Agodoa, M. Gaziano, B. Kasiske, R. Walker, Z. A. Massy, B. Feldt-Rasmussen, U. Krairitichai, V. Ophascharoensuk, B. Fellström, H. Holdaas, V. Tesar, A. Wiecek, D. Grobbee, D. de Zeeuw, C. Grönhagen-Riska, T. Dasgupta, D. Lewis, W. Herrington, M. Mafham, W. Majoni, K. Wallendszus, R. Grimm, T. Pedersen, J. Tobert, J. Armitage, A. Baxter, C. Bray, Y. Chen, Z. Chen, M. Hill, C. Knott, S. Parish, D. Simpson, P. Sleight, A. Young, R. Collins, The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377 (2011) 2181–2192. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)

F. P. Brouwers, F. W. Asselbergs, H. L. Hillege, R. A. de Boer, R. T. Gansevoort, D. J. van Veldhuisen, W. H. van Gilst, Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *Am. Heart J.* 161 (2011) 1171–1178. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.03.028>

M. Chonchol, T. Cook, J. Kjekshus, T. R. Pedersen, J. Lindenfeld, Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 49 (2007) 373–382.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.11.043>

H. M. Colhoun, D. J. Betteridge, P. N. Durrington, G. A. Hitman, H. A. Neil, S. J. Livingstone, V. Charlton-Menys, D. A. DeMicco, J. H. Fuller, Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am. J. Kidney Dis.* 54 (2009) 810–819.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.022>

P. C. Deedwania, P. H. Stone, R. S. Fayyad, R. E. Laskey, D. J. Wilson, Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial. *Drugs Aging* 32 (2015) 1055–1065.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40266-015-0328-z>

R. G. Fassett, I. K. Robertson, M. J. Ball, D. P. Geraghty, J. S. Coombes, Effect of atorvastatin on kidney function in chronic kidney disease: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 213 (2010) 218–224.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.053>

B. C. Fellström, A. G. Jardine, R. E. Schmieder, H. Holdaas, K. Bannister, J. Beutler, D. W. Chae, A. Chevaile, S. M. Cobbe, C. Grönhagen-Riska, J. J. De Lima, R. Lins, G. Mayer, A. W. McMahon, H. H. Parving, G. Remuzzi, O. Samuelsson, S. Sonkodi, D. Sci, G. Süleymanlar, D.

Tsakiris, V. Tesar, V. Todorov, A. Wiecek, R. P. Wüthrich, M. Gottlow, E. Johnsson, F. Zannad, Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 360 (2009) 1395–1407. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>

H. Holdaas, B. Fellström, E. Cole, G. Nyberg, A. G. Olsson, T. R. Pedersen, S. Madsen, C. Grönhagen-Riska, H. H. Neumayer, B. Maes, P. Ambühl, A. Hartmann, B. Staffler, A. G. Jardine, Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am. J. Transplant.* 5 (2005) 2929–2936. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01105.x>

H. Holdaas, B. Fellström, A. G. Jardine, I. Holme, G. Nyberg, P. Fauchald, C. Grönhagen-Riska, S. Madsen, H. H. Neumayer, E. Cole, B. Maes, P. Ambühl, A. G. Olsson, A. Hartmann, D. O. Solbu, T. R. Pedersen, Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 2024–2031. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13638-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0)

I. Holme, R. Fayyad, O. Faergeman, J. J. Kastelein, A. G. Olsson, M. J. Tikkanen, M. L. Larsen, C. Lindahl, H. Holdaas, T. R. Pedersen, Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial. *J. Intern. Med.* 267 (2010) 567–575. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02176.x>

J. Kendrick, M. G.vShlipak, G. Targher, T. Cook, J. Lindenfeld, M. Chonchol, Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function

loss: a post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Am. J. Kidney Dis. 55 (2010) 42–49. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.020>

M. J. Koren, M. H. Davidson, D. J. Wilson, R. S. Fayyad, A. Zuckerman, D. P. Reed, Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. Am. J. Kidney Dis. 53 (2009) 741–750. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.025>

V. Krane, K. R. Schmidt, L. J. Gutjahr-Lengsfeld, J. F. Mann, W. März, F. Swoboda, C. Wanner, Long-term effects following 4 years of randomized treatment with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. Kidney Int. 89 (2016) 1380–1387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.033>

M. Landray, C. Baigent, C. Leaper, D. Adu, P. Altmann, J. Armitage, S. Ball, A. Baxter, L. Blackwell, H. S. Cairns, S. Carr, R. Collins, K. Kourellias, M. Rogerson, J. E. Scoble, C. R. Tomson, G. Warwick, D. C. Wheeler, The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) 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. 47 (2006) 385–395. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.11.018>

P. A. Lemos, P. W. Serruys, P. de Feyter, N. F. Mercado, D. Goedhart, F. Saia, C. A. Arampatzis, P. R. Soares, M. Ciccone, M. Arquati, M. Cortellaro, W. Rutsch, V. Legrand, Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). Am. J. Cardiol. 95 (2005) 445–451. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.008>

P. W. Nanayakkara, C. van Guldener, P. M. ter Wee, P. G. Scheffer, F. J. van Ittersum, J. W. Twisk, T. Teerlink, W. van Dorp, C. D. Stehouwer, Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. Arch. Intern. Med. 167 (2007) 1262–1270. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.12.1262>

H. Nakamura, K. Mizuno, Y. Ohashi, T. Yoshida, K. Hirao, Y. Uchida, Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. Atherosclerosis 206 (2009) 512–517. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.031>

M. Rahman, C. Baimbridge, B. R. Davis, J. I. Barzilay, J. N. Basile, M. A. Henriquez, A. Huml, N. Kopyt, G. T. Louis, S. L. Pressel, C. Rosendorff, S. Sastrasinh, C. Stanford, Pravastatin and cardiovascular outcomes stratified by baseline eGFR in the lipid- lowering component of ALLHAT. Clin. Nephrol. 80 (2013) 235–248. <http://dx.doi.org/10.5414/CN107922>

P. M. Ridker, J. MacFadyen, M. Cressman, R. J. Glynn, Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. J. Am. Coll. Cardiol. 55 (2010) 1266–1273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.020>

J. Shepherd, J. J. Kastelein, V. Bittner, P. Deedwania, A. Breazna, S. Dobson, D. J. Wilson, A. Zuckerman, N. K. Wenger, Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with

coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51 (2008) 1448–1454. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.072>

B. G. Stegmayr, M. Brännström, S. Bucht, V. Crougneau, E. Dimeny, A. Ekspong, M. Eriksson, B. Granroth, K. C. Gröntoft, H. Hadimeri, B. Holmberg, B. Ingman, B. Isaksson, G. Johansson, K. Lindberger, L. Lundberg, L. Mikaelsson, E. Olausson, B. Persson, H. Stenlund, A. M. Wikdahl, Low-dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 39 (2005) 489–497.

<http://dx.doi.org/10.1080/00365590500329304>

M. Tonelli, C. Isles, G. C. Curhan, A. Tonkin, M. A. Pfeffer, J. Shepherd, F. M. Sacks, C. Furberg, S. M. Cobbe, J. Simes, T. Craven, M. West, Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 110 (2004) 1557–1563.

<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000143892.84582.60>

K. Ueshima, M. Kasahara, D. Koya, T. Babazono, T. Sato, M. Imamoto, S. Yasuno, A. Fujimoto, S. Tanaka, G. Kimura, K. Nakao, Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: rationale and design of the ASsessment of clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin. Exp. Nephrol.* 17 (2013) 211–217. <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-012-0676-5>

C. Wanner, V. Krane, W. März, M. Olschewski, J. F. Mann, G. Ruf, E. Ritz, Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 353 (2005) 238–248. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043545>