

Efecto de la lovastatina en pacientes con hiperlipemia y proteinuria nefrótica

R. Poveda, F. Moreso, R. García-Osuna, L. Carreras, M. J. Castiñeiras*, C. Fiol** y J. Alsina

Servicios de Nefrología, * Bioquímica y ** Unitat de Recerca Experimental. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

Introducción

La asociación de hiperlipemia, depósito renal de lipido y nefropatía es un hecho conocido, cuyas primeras descripciones, ya clásicas (Virchow, 1860; Munk, 1916), se dieron en pacientes con síndrome nefrótico, pero que se ha observado también en otras nefropatías crónicas, en la diabetes, en pacientes en diálisis y también después del trasplante renal^{1,2}.

Aunque la relación entre hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, demostrada en la población general^{3,4}, ha sido controvertida en pacientes nefróticos^{5,6}, el interés por el tratamiento de la hiperlipemia de los pacientes renales ha crecido en los últimos años al considerarla no solamente un fenómeno secundario o acompañante a la nefropatía, sino un factor capaz de acelerar la propia evolución de la enfermedad renal hacia la glomerulosclerosis y el deterioro funcional^{2,7,8}.

La supuesta relación patogénica entre hiperlipemia y enfermedad renal se ha suscitado a partir de datos clínicos y experimentales. En la clínica se han descrito casos de glomerulopatía con depósito de lipoproteínas en el contexto de enfermedades del metabolismo lipídico⁹⁻¹¹. En el terreno experimental, tanto la hipercolesterolemia inducida mediante una dieta¹² como la que presentan espontáneamente algunas cepas de ratas^{13,14} se ha relacionado con la aparición de glomerulosclerosis y su tratamiento con una disminución de las lesiones¹³. *In vitro*, diferentes concentraciones de LDL modifican la proliferación de las células mesangiales en cultivo de manera similar al efecto observado sobre células musculares lisas¹⁵, y en un proceso análogo a la aterogénesis se ha considerado la capacidad de las LDL de estimular los macrófagos, productores de factores de crecimiento, citocinas y otros mediadores de la secreción de matriz extracelular, como un factor condicionante del desarrollo de esclerosis glomerular^{7,16,17}.

La terapia de la hiperlipemia nefrótica se ha ensayado con diversos fármacos, entre los que destacan la colestiramina¹⁸, colestipol¹⁹, probucol²⁰ y gemfibrozilo²¹. Re-

cientemente se han utilizado los inhibidores de la enzima HMGCoA²²⁻²⁶, grupo de fármacos que ostenta una potencia hipolipemiente mayor que la mayoría de sus predecesores sobre las lipoproteínas LDL, cuya elevación constituye una de las principales alteraciones lipídicas del síndrome nefrótico²⁷.

El objetivo del presente estudio es observar el efecto del inhibidor de la HMGCoA lovastatina en pacientes afectados de hiperlipemia y proteinuria nefrótica: Su tolerancia al fármaco, los cambios operados en el perfil lipídico y si a un descenso de la colesterolemia se sigue una mejoría en la clínica de la nefropatía, de la que se valoran el filtrado glomerular y la excreción urinaria de proteínas.

Material y métodos

Se aplica el tratamiento a pacientes con hiperlipemia que, tras un mínimo de tres meses de dieta pobre en colesterol (aporte inferior a 300 mg/día), siguen presentando cifras de LDL-colesterol tributarias de tratamiento farmacológico según el National Cholesterol Education Program estadounidense (NCEP) (LDL-C > 4,13 mmol/l o 4,9 mmol/l, según se trate de pacientes con o sin otros factores de riesgo cardiovascular)²⁸.

Se incluyen pacientes con proteinuria superior a 2 g/d y con patología glomerular demostrada mediante biopsia. En el caso de pacientes hipertensos se incluyen aquellos con cifras tensionales estabilizadas y en los que no se añadieron nuevos hipotensores desde tres meses antes del inicio de la lovastatina.

Se excluyen los pacientes afectados de diabetes, lupus eritematoso o recibiendo esteroides o drogas citotóxicas.

La lovastatina se ha aplicado a dosis de 40 mg/d en dos tomas. Se ha mantenido durante su aplicación la dieta pobre en colesterol y un contenido estable de la ingesta proteica.

Previo al inicio del seguimiento y al final del mismo se han determinado los niveles séricos de colesterol total, LDL-C, VLDL-C, HDL-C, apolipoproteína A-I, apolipoproteína B y triglicéridos. La analítica general practicada cada dos meses ha incluido enzimas hepáticas, niveles séricos de creatinquinasa y proteinuria. Previo al tratamiento y al final del período de observación se ha determinado el filtrado glomerular mediante aclaramiento de Cr 51 EDTA.

Correspondencia: Dr. J. Alsina.
Hospital de Bellvitge.
Barcelona.

Se han comparado los niveles medios de cada parámetro antes y después del tratamiento y se ha calculado la significación de las diferencias observadas mediante el test de Student para muestras pareadas.

Resultados

Catorce pacientes han sido incluidos en el estudio. Doce son varones y dos hembras, con edades entre 35 y 69 años (media de 52 años). Los diagnósticos son de glomerulosclerosis segmentaria y focal en nueve casos, glomerulopatía membranosa en tres, nefropatía IgA en un caso y amiloidosis en el restante. El FGR medio es de 62 ± 44 ml/m/1,7 m² y la proteinuria media de $5,3 \pm 2,6$ g/d.

Nueve de ellos venían recibiendo tratamiento de su hipertensión arterial con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (ECA), sin haberse observado en el curso del mismo y previo al inicio del tratamiento hipolipemiantes modificaciones notables de la proteinuria.

El periodo de seguimiento ha oscilado entre cinco y 15 meses, con una media de nueve meses.

El efecto del tratamiento sobre los parámetros estudiados se muestra en la tabla I. Se observa un descenso del colesterol total desde un valor medio de 8,2 a 5,9 mmol/l (317 a 228 mg/dl), lo que supone un 27 %. El colesterol LDL desciende un 30 %, de 5,9 a 4,1 mmol/l (228 a

160 mg/dl), y la apolipoproteína B, de valores medios de 1,4 a 1 g/l, lo que supone un 26 %. En los tres casos la reducción es estadísticamente significativa. Se observa un descenso del colesterol HDL, de 1,2 a 1,1 mmol/l (46 a 43 mg/dl) ($p = 0,04$), pero proporcionalmente inferior al descenso del colesterol total (CT), dando un aumento del cociente HDL/CT del 28 %, de 0,14 a 0,18 ($p = 0,02$). El colesterol VLDL, apolipoproteína A-I y triglicéridos no muestran cambios significativos en sus niveles.

La media de los valores de filtrado glomerular, albuminemia y proteinuria no sufren cambios significativos tras el tratamiento (ver tabla I). Analizados los casos individualmente se producen descensos de proteinuria de más del 30 % en siete pacientes, portadores de nefropatía de diverso origen y con grados diferentes de función renal (ver tabla II). El descenso de proteinuria no se dio exclusivamente en pacientes a tratamiento previo con inhibidores del ECA (datos no mostrados en la tabla).

En ningún caso se ha dado intolerancia a la lovastatina, manteniéndose normales los niveles de transaminasas y creatinquinasa séricas.

Discusión

El tratamiento de los estados hiperlipémicos cobra un nuevo impulso a partir de la demostración de que cifras elevadas de colesterol son un factor productor de arte-

Tabla I. Valores medios de los parámetros analizados

	Pre-lovast.	Post-lovast.	% variac.	Valor p *
Col. total (mmol/l) (mg %)	8,21 ± 1 (317 ± 38)	5,92 ± 2,70 (228 ± 104)	-27	0,0001
Col. LDL	5,99 ± 0,84 (228 ± 32)	4,15 ± 0,80 (160 ± 30)	-30	0,0002
Col. HDL	1,20 ± 0,28 (46 ± 10)	1,12 ± 0,17 (43 ± 6)	-6	0,040
HDL/Col. tot.	0,14 ± 0,04	0,18 ± 0,03	+28	0,028
Col. VLDL	1,00 ± 1,04 (38 ± 40)	0,57 ± 0,44 (22 ± 17)		NS
Trigl.	2,13 ± 0,96 (188 ± 85)	2,05 ± 0,74 (181 ± 65)		NS
APO A-I (g/l)	1,35 ± 0,27	1,34 ± 0,30		NS
APO B (g/l)	1,44 ± 0,23	1,06 ± 0,22	-26	0,004
Proteinuria (g/d)	5,3 ± 2,6	4,9 ± 4		NS
Alb. sérica (g/l)	35,6 ± 6,8	37,2 ± 6,4		NS
FG. Cr51-EDTA (ml/m)	68 ± 42	62 ± 44		NS

* Test de Student para datos pareados.

Tabla II. Características individuales de los pacientes tratados

Pacientes que muestran descenso de la proteinuria tras el tratamiento:							
	Edad/ Sexo	Diag.	Col. total (mmol/l) Pre-Post	Col. total (mg %) Pre-Post	FG (ml/m) Pre-Post	Proteinuria (g/d) Pre-Post	Albuminemia (g/l) Pre-Post
1	52/H	GSF	9,2-5,1	357-197	68-67	3,5-1,0	37-38
2	63/V	GSF	8,1-5,3	313-204	28-22	6,7-2,5	41-42
3	45/H	GSF	7,7-5,6	297-216	25-25	4,5-2,0	38-42
4	54/V	GSF	7,2-6,0	278-232	22-18	6,6-3,5	42-45
5	69/V	GM	7,8-5,1	301-197	72-82	3,0-1,9	29-37
6	61/V	IgA	7,2-4,5	278-177	35-35	2,1-1,3	42-47
7	57/V	Amil	7,8-6,0	301-232	137-158	8,0-3,0	27-34
Pacientes que no muestran descenso de la proteinuria tras el tratamiento:							
8	42/V	GSF	8,3-5,6	320-216	160-150	3,0-3,0	45-43
9	64/V	GSF	7,9-8,6	305-332	109-66	4,5-12,0	33-26
10	47/V	GSF	8,0-6,9	309-266	80-63	6,0-7,6	40-38
11	25/V	GSF	8,3-6,6	320-255	52-48	5,8-6,0	32-27
12	62/V	GSF	7,0-5,2	270-201	35-31	2,2-1,9	42-39
13	51/V	GM	10,1-6,7	390-259	69-76	7,9-11,3	27-30
14	47/V	GM	10,3-5,6	398-216	62-30	11,2-11,7	24-34

Abreviaturas:

GSF: Glomerulosclerosis focal.
GM: Glomerulopatía membranosa.
Amil.: Amiloidosis.

riosclerosis y riesgo cardiovascular^{3,4} y de que el descenso de su concentración disminuye la incidencia de enfermedad coronaria^{29,30}.

En pacientes con síndrome nefrótico, la relación entre hiperlipemia y enfermedad cardiovascular ha sido polémica^{5,6}, básicamente por la coexistencia frecuente de otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la hipercoagulabilidad propia de la nefrosis o el tratamiento esteroideo. A pesar de ello es difícil descartar la influencia de la hiperlipemia en la ateromatosis, que en algún estudio necrópico de pacientes nefróticos se ha descrito como severa³¹. En los últimos años, el estudio de los aparentes paralelismos entre arteriosclerosis y glomerulosclerosis¹⁷ y la consideración de la hiperlipemia como un factor capaz de acelerar la progresión de las enfermedades renales^{2,7} ha derivado en un mayor interés por la terapia de los trastornos lipídicos en las nefropatías. Finalmente, en 1990, en un artículo editorial³², Keane y Kasiske recomiendan tratar a los pacientes nefróticos según los mismos criterios que se aplican a la población general en el National Cholesterol Education Program²⁸.

Se han utilizado diversos fármacos para el tratamiento de la hiperlipemia nefrótica. Las resinas fijadoras de los ácidos biliares tienen un efecto irregular sobre el colesterol total y las LDL. Así, mientras con la resinoestiramina se han reportado descensos de tan sólo un 8 y 19 %, respectivamente¹⁸, con el colestipol se han descrito reducciones del 20 y 31 %¹⁹. El probucol produce descensos del orden del 25 % en el colesterol total y LDL, pero tie-

ne el inconveniente de producir también descenso de las HDL²⁰. Por último, con el gemfibrozilo se han descrito descensos discretos del colesterol total y LDL (15 y 13 %), pero con la ventaja de descender los triglicéridos hasta en un 51 % y elevar las HDL en un 18 %²¹.

El empleo del inhibidor de la HMGCoA lovastatina ha tenido en nuestra experiencia unos resultados similares a los descritos en la literatura (ver tabla III). Con un número de pacientes similar al de otras series (entre 12 y 16) y partiendo de cifras de colesterol y triglicéridos del mismo orden, hemos apreciado un descenso significativo de las cifras de colesterol total, que se reducen en un 27 %, similar al obtenido por Kasiske y cols.²⁴, y de las LDL-C, de un 30 %, semejante al 27 % de Kasiske y 38 % de Elisaf²⁵, pero inferior al 43 % de reducción que observan Chan y cols.²⁶. La respuesta al tratamiento de la trigliceridemia es irregular. En nuestra experiencia y en la de Chan no se observa disminución significativa en sus cifras, mientras que Kasiske y Elisaf refieren descensos del 30 y 23 %. Las cifras de apolipoproteína B descienden en un porcentaje similar (26-29 %) en las series en que son investigadas. Observamos en nuestra serie un discreto descenso (6 %) de las HDL, efecto que no ha sido comunicado por otros autores y que, no obstante, no impide que el cociente HDL/col. total ascienda en un 28 %.

No se han observado en nuestra experiencia efectos secundarios. La tolerancia ha sido buena y las cifras séricas de creatinina, investigadas para detectar posibles cuadros de miopatía, que con la lovastatina se han descrito

Tabla III. Lovastatina en pacientes nefróticos

	n	Col. tot.		LDL-Col.		Trigl.		Apo B	
		Pre.	% red.	Pre.	% red.	Pre.	% red.	Pre.	% red.
Kasiske y cols. ²⁴	13	8,6	-27	5,8	-27	2,5	-30	1,5	-29
Elisaf y cols. ²⁵	16	9,2	-32	6,8	-38	2,7	-23		
Chan y cols. ²⁶	12	8,2	-31	5,7	-43	2,6	NC	1,5	-26
Presente estudio	14	8,2	-27	5,9	-30	2,1	NC	1,4	-26

Abreviaturas:

Pre: Cifras pretratamiento en mMol/l.

% red.: Porcentaje de reducción tras el tratamiento.

NC: No cambios.

en un 0,2 %³³, se han mantenido normales a lo largo del seguimiento.

La lovastatina se ha mostrado, pues, eficaz y segura en el tratamiento de la hiperlipemia nefrótica, aunque la respuesta de los triglicéridos es irregular.

Un aspecto de interés en el tratamiento de estos pacientes es observar si una reducción de las cifras de colesterol se sigue de cambios en la clínica de la nefropatía. La hipótesis se basa en experiencias animales, en que un descenso de la lipemia enlentece la aparición de esclerosis glomerular en diferentes modelos de nefropatía^{13, 34, 35}. En el humano, sin consideramos la analogía entre ateromatosis y glomerulosclerosis, las recientes experiencias de Brown y cols.³⁶, que refieren casos de estabilización e incluso regresión de la ateromatosis coronaria tras dos años y medio de tratamiento hipolipemiente, podrán tener su correlato en pacientes cuya hiperlipemia condicione lesiones esclerosas del ovillo glomerular.

Las series publicadas sobre tratamiento hipolipemiente en pacientes nefróticos son, en general, analizadas a corto plazo^{18, 21, 23-25} y, salvo excepciones, no refieren cambios significativos de la proteinuria³⁷ o del filtrado glomerular²⁶.

En nuestra experiencia no se han dado modificaciones de la función renal tras una media de seis meses de tratamiento hipolipemiente. Hemos observado un descenso de la proteinuria en la mitad de los pacientes, pero que no alcanza la significación estadística cuando se analiza el conjunto de los casos.

La lovastatina es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia de los pacientes nefróticos. El efecto que a largo plazo pueda tener la corrección de la hiperlipemia sobre la evolución de la nefropatía está por determinar.

Bibliografía

1. Appel G: Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney International*, 39:169-183, 1991.
2. Keane WF, Kasiske BL y O'Donnell MP: Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Am J Nephrol*, 8:261-271, 1988.

3. Kannel WB, Castelli WP y Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*, 90:85-91, 1979.
4. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH y Wentworth: Serum cholesterol, blood pressure and mortality: Implications from a cohort of 361-662 men. *Lancet*, II:933-936, 1986.
5. Mallick N y Short C: The Nephrotic Syndrome and ischemic heart disease. *Nephron*, 27:54-57, 1981.
6. Wass V y Cameron JS: Cardiovascular disease and the nephrotic syndrome: The other side of the coin. *Nephron*, 27:58-61, 1981.
7. Moorhead JF: Lipids and the pathogenesis of Kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 17 (suppl. 1):65-70, 1991.
8. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP y Kim Y: The role of altered lipid metabolism in the progression of renal disease: Experimental evidence. *Am J Kidney Dis*, 17 (suppl. 1):38-42, 1991.
9. Gjone E: Familial LCAT deficiency. *Acta Med Scand*, 194:353-356, 1973.
10. Saito T, Sato H, Kudo K, Oikawa S, Shibata T, Hara Y, Yoshinaga K y Sakaguchi H: Lipoprotein glomerulopathy: Glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis*, 13:148-153, 1989.
11. Watanabe Y, Ozaki I, Yoshida F, Fukatsu A, Itoh Y, Matsuo S y Sakamoto N: A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolytic. *Nephron*, 51:265-270, 1989.
12. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Kim Y y Keane WF: Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int*, 37:880-891, 1990.
13. Kasiske BL, O'Donnell MD, Cleary MP y Keane WF: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int*, 33:667-672, 1988.
14. Yoshilawa Y y Yamasaki K: Renal lesions of hyperlipidemic Imai rats: A spontaneous animal model of focal glomerulosclerosis. *Nephron*, 59:471-476, 1991.
15. Wheeler DC, Persaud D, Sweny FP, Varghese Z y Moorhead JF: Effects of low density lipoproteins on mesangial cell growth and viability in vitro. *Nephrol Dial Transplant*, 5:185-191, 1990.
16. Mitchinson MJ y Ball RY: Macrophages and atherogenesis. *Lancet*, II:146-148, 1987.
17. Diamond JR y Karnovsky MJ: Focal and segmental glomerulosclerosis: Analogies to atherosclerosis. *Kidney Int*, 33:917-924, 1988.
18. Rabelink AJ, Erkelens DW, Hene RJ, Joles JA y Koomans HA: Effects of simvastatin and cholestiramine on lipoprotein profile in hyperlipidemia of nephrotic syndrome. *Lancet*, II:1335-1338, 1988.
19. Valeri A, Gelfand J, Blum C y Appel GB: Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: a controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 8:388-396, 1986.
20. Iida H, Izumino K, Asaka M, Fujita M, Nishino A y Sasayama S: Effect of probucol on hyperlipidemia in patients with nephrotic syndrome. *Nephron*, 47:280-283, 1987.
21. Groggel GC, Cheung AK, Ellis-Benigni K y Wilson DE: Treatment of nephrotic hyperlipoproteinemia with gemfibrozil. *Kidney Int*, 36:266-271, 1989.

22. Vega GL y Grundy SM: Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: Effects on lipoprotein metabolism. *Kidney Int*, 33:1160-1168, 1988.
23. Golper TA, Illingworth DR, Morris CD y Bennett WM: Lovastatin in the treatment of multifactorial hyperlipidemia associated with proteinuria. *Am J Kidney Dis*, 13:312-320, 1989.
24. Kasiske BM, Velosa JA, Halstenson CE, La Belle P, Langerdorfer A y Keane WF: The effects of lovastatin in hyperlipidemic patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 15:8-15, 1990.
25. Elisaf M, Dardamanis M, Pappas M, Sferopoulos G y Siamopoulos KC: Treatment of Nephrotic Hyperlipidemia with lovastatin. *Clin Nephrol*, 36:50-51, 1991.
26. Chan PCK, Robinson JD, Yeung WC, Cheng IKP, Yeung HWD y Tsang MTS: Lovastatin in glomerulonephritis patients with hyperlipidaemia and heavy proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*, 7:93-99, 1992.
27. Wheeler DC, Varghese Z y Moorhead JF: Hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*, 9 (suppl. 1):78-84, 1989.
28. Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med*, 148:36-69, 1988.
29. Lipid Research Clinics Program: The lipid research clinics coronary primary prevention trial results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease, to cholesterol lowering. *JAMA*, 251:365-374, 1984.
30. Heikki Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjoblom T y Nikkila E: Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dislipemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 317:1237-1245, 1987.
31. Curry RC y Roberts WC: Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. Analysis of 20 necropsy patients aged 15 to 25 years to determine if coronary atherosclerosis is accelerated. *Am J Med*, 63:183-192, 1977.
32. Keane WF y Kasiske BL: Hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 323:603-604, 1990.
33. Bradford RH, Shear ChL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould L, Hersney M, Higgins H, Hurley DP, Langerdorfer A, Nash DT, Pool JL y Schnaper I: Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8.245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*, 151:43-49, 1991.
34. Harris KPG, Purjerson ML, Yates J y Klahr Saulo: Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 15:16-23, 1990.
35. Kasiske BL, O'Donnell MP, Garvis WJ y Keane WF: Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res*, 62:367-374, 1988.
36. Brown G, Albers JJ, Fisher LID, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan Ch, Zhao X-Q, Bisson BD, Fitzpatrick MS y Dodge HT: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*, 323:1289-1298, 1990.
37. Rabelink AJ, Hené RJ, Erkelens DW, Joles JA y Koomans HA: Partial remission of nephrotic syndrome in patients on long-term simvastatin. *Lancet*, 1:1045-1046, 1990.