

Tratamiento con pravastatina en pacientes hipercolesterolémicos con nefropatía

J. L. Motellón, J. A. Sánchez Tomero, C. Bernis, E. Gruss, E. Muñoz de Bustillo, P. Sanz, A. Fernández, B. Barril, V. Alvarez y J. A. Traver

Servicio de Nefrología. Hospital de la Princesa. Madrid.

RESUMEN

Se evaluó la eficacia, seguridad y los efectos sobre la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal de un inhibidor de la HMGCoA reductasa (pravastatina, 20 mg/día) en 55 pacientes hipercolesterolémicos con nefropatía. En el primer mes, cinco pacientes fueron excluidos del estudio tras suspensión de la pravastatina (un paciente por desarrollar rabdomiólisis, uno por intolerancia gástrica y tres por mala adherencia al tratamiento). De los 50 pacientes que continuaron en el estudio, 13 de ellos presentaban proteinuria nefrótica, 35 proteinuria no nefrótica, 42 insuficiencia renal y 29 proteinuria e insuficiencia renal. Cuarenta y cinco pacientes completaron el protocolo de un año (dos pacientes iniciaron hemodiálisis, otro suspendió el tratamiento por molestias gástricas y 2 fueron excluidos por mala adherencia). La concentración de colesterol total descendió en un 23 % y la de colesterol-LDL en un 29 %. No se observaron variaciones significativas en las HDL ni en los triglicéridos. La concentración de Apo B disminuyó en un 25 %. Las modificaciones en la proteinuria no fueron significativas. Para evaluar el efecto de la pravastatina sobre la progresión de la insuficiencia renal se midieron para cada paciente las pendientes de la inversa de la creatinina respecto al tiempo antes y durante el tratamiento. No se objetivaron diferencias significativas entre ambas pendientes. Concluimos que la pravastatina es un fármaco hipocolesterolemiante seguro y eficaz en pacientes nefrópatas. Son necesarios estudios a más largo plazo para evaluar su efecto sobre la progresión de la insuficiencia renal.

Palabras clave: **Pravastatina. Hipercolesterolemia. Progresión de la insuficiencia renal.**

PRAVASTATIN TREATMENT IN PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA AND NEPHROPATHY

The effectiveness and safety of pravastatin (20 mg at bed time), and its effects on proteinuria and progression of renal failure were evaluated in 55 patients with nephropathy. Five patients were excluded in the first month (1 due to rhabdo-

Recibido: 9-I-95.
En versión definitiva: 17-IV-95.
Aceptado: 19-IV-95.

Correspondencia: Dr. José Luis Motellón García.
Caídos de la División Azul, 1.
28016 Madrid.

miolysis, 1 due to gastrointestinal discomfort and 3 due to poor compliance with treatment). Fifty patients carried on the study: Thirteen patients showed nephrotic proteinuria, 35 significant proteinuria, 42 renal insufficiency and 29 proteinuria and renal insufficiency. Forty-five patients completed 1 year treatment (two patients started dialysis, 1 suffered from gastrointestinal discomfort and 2 were excluded because of poor compliance with treatment). Total serum cholesterol fell by 23 % and LDL-cholesterol by 29 %. There were no significant changes in triglycerides and HDL-cholesterol concentrations. A 25 % fall was observed in apolipoprotein B. There were no significant changes in proteinuria. To evaluate changes in progression of renal failure the slopes of reciprocal of serum creatinine versus time were calculated before and during 1 year treatment for each patient. Slopes were not significantly different. We conclude that pravastatin is a safe and effective cholesterol-lowering therapy in nephrologic patients. Long-term studies are necessary to evaluate its effects on progression of renal failure.

Key words: **Pravastatin. Hipercolesterolemia. Progression of renal failure.**

INTRODUCCION

La hiperlipemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con nefropatía y en especial en aquellos con síndrome nefrótico¹⁻³. Las alteraciones lipídicas clásicamente descritas en los pacientes con proteinuria nefrótica son la elevación del c-LDL, TG, apo B, y VLDL, habiendo discusión en cuanto a las alteraciones en las HDL (normales o bajas)^{4, 5}. Recientemente también se han descrito niveles elevados de Lp(a)⁶. En los pacientes afectados de IRC predomina la hipertrigliceridemia con aumento del cociente c-LDL/c-HDL. Algunos estudios apuntan a una mayor patología arteriosclerótica en los sujetos con síndrome nefrótico o nefropatía, presumiblemente en relación con la hiperlipidemia⁷⁻¹⁰. Esta relación ha sido firmemente demostrada en pacientes sin nefropatía, pero con hipercolesterolemia y aumento de las LDL^{11, 12}. Si a esto se suma la presencia habitual de otros factores de riesgo cardiovascular (HTA) en estos pacientes, parece necesario el adecuado tratamiento de las alteraciones lipídicas. Distintos fármacos han sido utilizados como hipocolesterolemiantes en los nefropatas (colestiramina, probucol, gemfibrozil)¹³⁻¹⁶, pero los frecuentes efectos adversos y la poca eficacia hipolipemiente han forzado el desarrollo de nuevos fármacos, entre ellos los inhibidores de la HMGCoA reductasa. Existen varios estudios sobre la eficacia y seguridad de la lovastatina y simvastatina en pacientes con nefropatía, pero se encuentra poca información en la literatura acerca del uso de la pravastatina en estos sujetos. Esto nos llevó a plantearnos el presente trabajo, con el objetivo de valorar la eficacia hipolipemiente y seguridad de este nuevo inhibidor de la HMGCoA reductasa (pravastatina) en pacientes nefrológicos. Junto a esto, y debido al creciente interés suscitado en los últimos años acerca del posible

papel patogénico de los lípidos en el desarrollo de la glomerulopatía, nos planteamos un segundo objetivo: estudiar las variaciones de la proteinuria y los cambios en la progresión de la insuficiencia renal con el tratamiento con pravastatina.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

El estudio se realizó con 55 pacientes ambulatorios de una consulta hospitalaria de Nefrología que cumplían los siguientes criterios: 1) Colesterol plasmático > 230 mg/dl; 2) cociente CT/C-HDL > 4,5; 3) proteinuria significativa (> 400 mg/dl) y/o insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,4 mg/dl) sin tratamiento dialítico. Todos los pacientes habían estado sometidos a una dieta pobre en colesterol (aporte inferior a 300 mg/día) durante los 3 meses previos, y permanecían hipercolesterolémicos a pesar de la dieta. Ningún paciente había estado bajo tratamiento farmacológico hipolipemiente. En el primer mes salieron del estudio cinco pacientes y sólo son considerados a efectos de seguimiento los 50 pacientes (34 varones y 16 mujeres) que continuaron dentro del protocolo. La edad media era de $58,9 \pm 14,1$ años (rango, 23-80). En cuanto a la etiología de la nefropatía, en 15 pacientes era de origen glomerular confirmado por biopsia (cuatro GN mesangial IgA, cinco GN membranosas, seis glomerulosclerosis focal y segmentaria), nueve nefropatías intersticiales (cuatro pielonefritis crónicas, uno nefropatía por plomo y cuatro nefropatías úricas), uno postobstructiva, nueve nefroangiosclerosis, uno nefropatía lúpica, tres amiloidosis, ocho nefropatías diabéticas y cuatro de etiología desconocida. Treinta y cinco pacientes presen-

Tabla I. Valores de los parámetros medidos en los pacientes del grupo general, expresados como media \pm desviación estándar

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	% variación ³
CT	302 \pm 46	248 \pm 47 ¹	254 \pm 48 ¹	232 \pm 36 ¹	-23 %
TG	187 \pm 126	158 \pm 72	161 \pm 84	163 \pm 82	NS
c-HDL	41 \pm 14	43 \pm 15	42 \pm 14	42 \pm 12	NS
c-LDL	225 \pm 35	172 \pm 31 ¹	171 \pm 31 ¹	159 \pm 25 ¹	-29 %
c-VLDL	27 \pm 7	24 \pm 6	24 \pm 6	24 \pm 8	NS
ApoA	150 \pm 27	149 \pm 38	146 \pm 28	135 \pm 26	NS
ApoB	167 \pm 33	142 \pm 28	158 \pm 28	125 \pm 29 ¹	-25 %
CT/c-HDL	8,15 \pm 3	6,28 \pm 2 ¹	6,56 \pm 2 ¹	5,95 \pm 2 ¹	-27 %
Proteinuria.....	2.499 \pm 2.858	2.160 \pm 2.985	2.063 \pm 2.235	1.752 \pm 1.944	NS
TAM	115 \pm 19	108 \pm 15	105 \pm 11	101 \pm 11	NS
Creatinina.....	2,78 \pm 1,3	2,88 \pm 1,5 ²	2,86 \pm 1,6 ²	2,93 \pm 1,7 ²	+5 %

¹ p < 0,001.

² p < 0,05; respecto al basal.

³ Variación respecto al basal del valor a los 12 meses.

NS= No significativo.

taban proteinuria significativa (> 400 mg/24 h.), 42 insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,4), 29 proteinuria e insuficiencia renal y 13 proteinuria nefrótica (> 3.500 mg/24 h.). Treinta y ocho pacientes eran hipertensos, de los que 23 recibían IECAS, 17 calcio-antagonistas, 12 diuréticos y seis betabloqueantes. El tratamiento antihipertensivo no se modificó a lo largo del estudio. Cuarenta y cinco pacientes completaron el protocolo de un año. Los valores medios analíticos y de TA de los pacientes se muestran en la [tabla I](#).

Protocolo

Se inició tratamiento con pravastatina, 20 mg diarios en dosis única a la hora de la cena. No se modificó la dosis ni el modo de administración a lo largo del estudio. El tiempo de seguimiento fue de un año, y durante este período se aconsejó un aporte de proteínas estable y dieta hipocolesterolémica. No se introdujeron nuevos fármacos durante el estudio. Se realizaron las siguientes determinaciones basalmente y a los tres, seis y doce meses: tensión arterial, peso, urea, creatinina, glucosa, ácido úrico, CPK, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), c-HDL, c-LDL, apoproteína A, apoproteína B, proteinuria cuantificada en 24 horas y enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina).

Métodos

La tensión arterial se midió con esfigmomanómetro manual de mercurio con paciente en decúbito. Las mediciones de TG y colesterol plasmáticos se realizaron utilizando técnicas enzimáticas colorimétricas (coeficiente de variación del ensayo, 0,8 y 1,1 %,

respectivamente). El c-HDL fue medido en un Cobas-Bio por precipitación con magnesio-fosfotungstato seguido de determinación de colesterol (coeficiente de variación, 2,8 %). Apo A-I y B fueron medidas por nefelometría (coeficiente de variación, 2 y 5 %, respectivamente). Las concentraciones de c-LDL fueron calculadas utilizando la fórmula de Friedewalds. Para evaluar los cambios en la progresión de la insuficiencia renal se calcularon para cada uno de los pacientes las pendientes de las curvas de la inversa de la creatinina respecto al tiempo, pretratamiento y durante el tratamiento. La curva pretratamiento se calculó utilizando las creatininas recogidas en la historia del paciente, con un mínimo de 4 puntos y un tiempo de al menos doce meses. La curva de la inversa de la creatinina respecto al tiempo durante el tratamiento se calculó con los valores basal y a los tres, seis y doce meses de iniciar la pravastatina.

Método estadístico

Tras comprobar por la prueba de Kolmogorov-Smirnov la bondad del ajuste de la distribución de las variables a una distribución normal, se realizó un análisis de la varianza en bloque y se determinó la significación de las diferencias entre las medias obtenidas por la prueba de Newman-Keuls, siendo la diferencia estadísticamente significativa cuando p < 0,05. Para obtener las pendientes de la curva de la inversa de la creatinina respecto al tiempo, se calculó la ecuación de la curva mediante regresión lineal simple. Se realizó un análisis de la varianza para la regresión con el fin de eliminar aquellas pendientes no significativamente distintas de cero. Se estudió la diferencia de las pendientes beta (pretratamiento con la pendiente durante el tratamiento) para cada pa-

ciente utilizando los intervalos de los errores estándar de las pendientes.

Resultados

Los valores del perfil lipídico, función renal y TA basalmente y a los tres, seis y doce meses se detallan en la [tabla I](#), expresados como media de desviación estándar. Se observó una disminución significativa del colesterol objetivada ya a los tres meses, persistiendo el descenso a los doce meses, siendo la diferencia significativa respecto al valor de los tres y seis meses. Asimismo se objetivó un descenso del c-LDL, apo B, cociente CT/c-HDL y c-LDL/c-HDL. Los triglicéridos y c-HDL no sufrieron modificaciones significativas. Las creatininas séricas fueron en aumento. Las pendientes para cada paciente de las curvas de la inversa de la creatinina respecto al tiempo pretratamiento y durante el tratamiento no resultaron significativamente distintas. La proteinuria, aunque muestra una tendencia descendente, no sufrió cambios significativos. El resto de parámetros medidos (glucemia, ácido úrico, CPK, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, GGT, LDH) no mostraron variaciones significativas. No se pudieron demostrar diferencias significativas en el perfil lipídico ni en su evolución ni en la pendiente de la curva según la edad, sexo, tratamiento antihipertensivo ni etiología de la nefropatía. Estos resultados fueron obtenidos tanto en el grupo general como en el subgrupo con proteinuria nefrótica ([tabla II](#)).

En cuanto a los efectos adversos detectados, durante el primer mes en un paciente el tratamiento tuvo que ser suspendido por ligera elevación de la CPK y dolores musculares, en otro por intolerancia gástrica y tres fueron excluidos por mal cumplimiento del tratamiento. Durante el segundo semestre, otros cinco pacientes

fueron excluidos del estudio (dos iniciaron tratamiento dialítico, en uno se suspendió el tratamiento por molestias gástricas inespecíficas y dos fueron excluidos por mal cumplimiento del tratamiento). No se observó toxicidad hepática ni clínica de pancreatitis.

Discusión

La pravastatina es un inhibidor de la HMGCoA reductasa con algunas características peculiares que la diferencian de las otras dos estatinas^{17, 18}: La pravastatina es un hidroxácido activo que no precisa biotransformación, a diferencia con lo que ocurre con la lovastatina o la simvastatina, que son profármacos que requieren ser transformados. La pravastatina es hidrofílica, mientras que la lovastatina y la simvastatina son lipofílicas, lo que facilita que éstas alcancen una mayor concentración en células no hepáticas por difusión pasiva. Este hecho apuntaría, al menos teóricamente, a un menor número de efectos secundarios de la pravastatina, al tener un transporte activo en el hígado (donde desarrolla su acción) y no difundir al resto de las células: sus efectos sobre el cristalino son mucho menores, ya que las concentraciones de pravastatina necesarias para inhibir la síntesis de colesterol en el cristalino son 100 veces superiores a las del resto de los inhibidores de la HMGCoA reductasa²⁰. No traspasa la barrera hematoencefálica¹⁹. En cuanto al uso de éste fármaco en Nefrología, se han publicado diversos trabajos sobre la eficacia y seguridad de la pravastatina en pacientes trasplantados renales²¹ y en nefropatía diabética²², pero sin evaluar la progresión de la insuficiencia renal y la proteinuria.

En nuestro estudio, la pravastatina se mostró como un fármaco hipocolesterolemizante eficaz, logrando

Tabla II. Valores de los parámetros medidos en los pacientes con proteinuria nefrótica, expresados como media \pm desviación estándar.

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	% variación ³
CT	314 \pm 50	265 \pm 48 ¹	266 \pm 62 ¹	240 \pm 39 ¹	-24 %
TG	248 \pm 124	197 \pm 86	207 \pm 115	231 \pm 80	NS
c-HDL	36 \pm 11	44 \pm 16	38 \pm 7	37 \pm 5	NS
c-LDL	231 \pm 39	161 \pm 12 ¹	170 \pm 41 ¹	166 \pm 13 ¹	-28 %
c-VLDL	25 \pm 5	24 \pm 7	26 \pm 6	25 \pm 10	NS
Apo A	155 \pm 14	150 \pm 32	147 \pm 26	139 \pm 27	NS
Apo B	166 \pm 33	159 \pm 18	155 \pm 18	145 \pm 36 ²	-13 %
CT/c-HDL	9,7 \pm 5,5	6,6 \pm 2,1 ¹	7,3 \pm 1,8 ¹	6,9 \pm 1,3 ¹	-29 %
Proteinuria.....	6.389 \pm 2.644	5.781 \pm 4.057	4.965 \pm 2.092	3.976 \pm 1.786	NS
TAM	105 \pm 23	106 \pm 10	107 \pm 18	106 \pm 15	NS
Creatinina.....	2,8 \pm 1,3	3,0 \pm 1,3	3,4 \pm 1,8 ¹	4,0 \pm 1,6 ¹	+45 %

¹ p < 0,001.

² p < 0,05; respecto al basal.

³ Variación respecto al basal del valor a los 12 meses.

NS= No significativo.

Tabla III. Valores de las variaciones tras el tratamiento hipocolesterolemiante en los distintos parámetros medidos

Autor	Fármaco	Dosis mg/d	Pacientes	F. renal	CT	LDL	TG	ApoB	HDL	Proteinuria
Poveda	Lovastatina	40	14	NS	-27 %	-30 %	NS	-26 %	-6 %	NS
Golper	Lovastatina	40	10	NS	-27 %	-34 %	-25 %	ND	NS	NS
Kasiske	Lovastatina	20	13	NS	-27 %	-27 %	-30 %	-29 %	NS	NS
Chan	Lovastatina	20-28	14	NS	-31 %	-43 %	NS	-26 %	NS	NS
Elisaf	Lovastatina	20	16	NS	-32 %	-38 %	-23 %	ND	NS	NS
Castelao	Lovastatina	20	12	NS	-26 %	-33 %	+23 %	-23 %	-9 %	NS
Rabelink	Simvastatina	20	10	NS	-36 %	-39 %	NS	-30 %	NS	NS
Thomas	Simvastatina	40	30	NS	-35 %	-31 %	NS	-31 %	NS	NS
Presente estudio	Pravastatina	20	55	NS	-23 %	-27 %	NS	-25 %	NS	NS

F. renal = Función renal; CT = Colesterol total; LDL = Colesterol LDL; TG = Triglicéridos; Apo B = Apolipoproteína B; HDL = Colesterol HDL NS= No significativa; ND = Sin datos disponibles.

una disminución del colesterol del 22 % y del c-LDL del 27 %. Es una cifra semejante a la obtenida con lovastatina por Golper²³, Poveda²⁴ y Kasiske²⁵ (tabla III). Esta cifra es algo menor que el descenso obtenido en otros estudios, aunque hay que destacar que en ellos se utilizaron dosis mayores. Cabe destacar que las cifras de colesterol siguieron descendiendo a los 12 meses sin incrementar la dosis, lo que sugeriría un efecto hipocolesterolemiante a largo plazo. Al igual que en el resto de los estudios, las HDL no se modificaron, aunque al descender el CT el cociente CT/c-HDL mejora ostensiblemente. Los triglicéridos no sufrieron variaciones. Kasiske²⁵ y Elisaf²⁶ han publicado un descenso del nivel de triglicéridos con lovastatina, aunque este descenso no ha sido confirmado por estudios posteriores con lovastatina²⁷ y simvastatina²⁸.

Aparte del indudable interés de un adecuado control de las alteraciones lipídicas en los nefrópatas por ser enfermos de alto riesgo cardiovascular, un nuevo factor ha tomado importancia en los últimos años: la posibilidad de que el control de la hiperlipemia pudiera tener efectos beneficiosos sobre la evolución de la insuficiencia renal y la disminución de la proteinuria²⁹⁻³¹. Animales de diferentes especies alimentados con dietas ricas en colesterol o con hiperlipidemia secundaria desarrollan glomerulosclerosis³², precedida de aumento en el tamaño glomerular, expansión mesangial, hiper celularidad y aumento en las resistencias de la arteriola aferente³³. En humanos se han descrito algunos síndromes en los que la presencia de lipoproteínas anormales³⁴ o depósitos glomerulares de apo B, apo E y apo A³⁵⁻³⁷ podría contribuir al desarrollo de glomerulopatía. Recientemente, Samuelsson y cols. han demostrado una correlación positiva entre niveles de TG, c-VLDL y apo B y mayor descenso del filtrado glomerular en los pacientes con insuficiencia renal moderada. La caída en el filtrado glomerular era aún más rápida cuando se sumaba HTA, sugiriendo quizá una acción sinérgica lí-

pidos/HTA en la progresión de la insuficiencia renal³⁸. En la nefropatía diabética también se han realizado estudios que correlacionan albuminuria y niveles elevados de CT, TG, apo B, c-LDL y Lpa, aunque queda por esclarecer si se trata tan sólo de un epifenómeno o en realidad la hiperlipemia desempeña un papel patogénico en el desarrollo de la nefropatía^{39, 40}.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que la hiperlipemia produciría el daño renal están aún por clarificar, pero estudios *in vitro* han demostrado que las LDL inducen proliferación mesangial y a altas concentraciones toxicidad de las células mesangiales⁴¹⁻⁴³. Además, las LDL estimulan la producción de diversas citoquinas que aumentan la producción de matriz mesangial⁴⁴. A esto se suma el aparente efecto hipertensor de la hiperlipemia. Se han hallado concentraciones reducidas de L-arginina⁴⁵ y aumento de endotelina⁴⁶ y tromboxano A₂⁴⁷ en pacientes hipercolesterolemicos, lo que podría causar una relajación vascular deficiente con el consiguiente aumento de presión glomerular y daño glomerular. Trabajos recientes apuntan la posibilidad de que en el caso de las estatinas la reducción del daño glomerular se produciría independientemente del descenso del colesterol, a través de su acción en la vía del mevalonato y la producción de diversas citoquinas⁴⁸.

Ante estos datos experimentales parecería lógico suponer que los tratamientos hipolipemiantes pudieran tener un efecto beneficioso sobre la evolución de las nefropatías, al reducir el daño glomerular creado por la hiperlipemia. En la rata obesa de Zucker, en la nefrosis experimental con PAN, en las ratas hipertensas sal-sensibles de Dahl y en ratas con nefrectomía 5/6 el descenso lipídico con clofibrato o lovastatina disminuyó la celularidad mesangial y la producción de matriz⁴⁹⁻⁵². En el terreno clínico con humanos, todavía no existen estudios a largo plazo que demuestren un efecto beneficioso de los hipolipemiantes sobre la evolución de la insuficiencia renal. Rabelink⁵³ publicó la remisión del síndrome nefrótico en siete

pacientes tratados con simvastatina. Recientemente, nuevos estudios en Japón describen una disminución en la albuminuria en pacientes diabéticos tras tratamiento de dos meses con pravastatina^{54, 55}. Chan²⁷ y cols. encontraron una mejoría en el filtrado glomerular en los pacientes con glomerulosclerosis, síndrome nefrótico y CCr > 70 ml/min tratados con lovastatina durante seis meses. Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de demostrar este efecto beneficioso e incluso algunos trabajos apuntan a que las estatinas podrían tener un efecto perjudicial sobre la evolución de la insuficiencia renal. Shihasaki describe una mejoría de la función renal tras suspender la pravastatina⁵⁶. Deslypere⁵⁷ ha comunicado la desaparición de la proteinuria al suspender la simvastatina, deduciendo que la proteinuria pudiera ser consecuencia de dicho tratamiento, aunque su comunicación ha sido criticada por defectos metodológicos.

Todos los trabajos comentados han sido realizados con un escaso número de pacientes y durante cortos períodos de tiempo. Además, estos estudios no han tenido en cuenta un factor fundamental para evaluar la progresión de la insuficiencia renal, que es la evolución espontánea de la nefropatía, considerando tan sólo las variaciones absolutas de la creatinina o el filtrado glomerular. Entre los métodos de análisis de la progresión de la insuficiencia renal, la medición de la curva de la inversa de la creatinina respecto al tiempo se considera como adecuado marcador de la evolución⁵⁸. Siempre que no existan factores añadidos (empeoramiento de la HTA, dieta, etc.), la pendiente permanece estable, aunque distinta para cada paciente en particular. Una variación positiva o negativa de la pendiente indicaría la aparición de un factor que mejoraría o empeoraría respectivamente la progresión de la insuficiencia renal. En nuestro trabajo dicho factor sería el inicio del tratamiento hipolipemiante. No obstante, no se observaron diferencias entre la pendiente previa y durante el año de tratamiento. Esto quizá indica que deben realizarse estudios a más largo plazo, teniendo en cuenta la evolución espontánea de la nefropatía a través del estudio de las pendientes.

En cuanto a la proteinuria, se observa en el presente estudio una tendencia descendente, aunque los cambios no llegan a ser significativos. Tampoco lo son en la mayoría de los trabajos publicados con inhibidores de la HMGCoA reductasa, excepto en algunos estudios realizados con un escaso número de pacientes seguidos durante un corto período de tiempo⁵³⁻⁵⁵.

Los efectos secundarios hallados en nuestro trabajo son escasos. Los más frecuentes fueron molestias gastrointestinales inespecíficas, que, sin ser graves, repercuten de manera considerable en la adherencia al tratamiento, motivando la suspensión del mismo por los pacientes. El efecto secundario más grave es la

rabdomiólisis, que puede tener serias consecuencias, por lo que es recomendable interrogar al paciente sobre posibles dolores musculares y monitorizar periódicamente la CPK sérica. Un caso de posible rabdomiólisis ocurrió en nuestro estudio, aunque con CPK tan sólo ligeramente elevada. No hemos encontrado alteraciones del sueño ni alteraciones hepáticas, referidas como posibles efectos secundarios en trabajos con otros inhibidores de la HMGCoA reductasa. Tampoco se objetivaron datos de pancreatitis, que han sido comunicados en trabajos preliminares en algunos pacientes en hemodiálisis tratados con pravastatina⁵⁹. El grado de abandono y mal cumplimiento es elevado (15 %), lo que podría ser explicado por el hecho de ser un tratamiento crónico y con pocos beneficios visibles por el paciente a corto plazo.

Con los resultados obtenidos podemos concluir que la pravastatina es un fármaco hipocolesterolemiante seguro y eficaz para el uso en pacientes nefrópatas hipercolesterolémicos, mejorando su perfil lipídico con escasos efectos secundarios. No se ha podido evidenciar una variación en la proteinuria ni en la evolución de la función renal, lo que indica que los estudios que han de realizarse en el futuro deben llevarse a cabo con un gran número de pacientes y con un tiempo de seguimiento de varios años.

Bibliografía

1. Warwick GL y Packard CJ: Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8:385-396, 1993.
2. Jøven J, Vilella E, Ahmad S, Cheung MC y Brunzell JD: Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. *Kidney Int* 43:410-418, 1993.
3. Attman PO y Alaupovic P: Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 39: Suppl 31:16-23, 1991.
4. Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL y Appel AS: The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 312:1544-1548, 1985.
5. Jøven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Alberti R y Vallés M: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 323:579-584, 1990.
6. Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O, Petterson E y Alvestrand A: Lipoprotein (a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 44:1116-1123, 1993.
7. Berlyne GM y Mallick NP: Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet* 2:399-400, 1969.
8. Alexander JH, Schapel GJ y Edwards KDG: Increased incidence of coronary heart associated with combined elevation of serum triglyceride and cholesterol concentrations in the nephrotic syndrome in man. *Med JAust* 2:119-122, 1974.
9. Mallick NP y Short CD: The nephrotic syndrome and ischemic heart disease. *Nephron* 27:54-57, 1981.
10. Curry RC y Roberts WC: Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 63:183-192, 1977.
11. Kannel WD, Dawber TR, Friedman GD y cols.: Risk factors in coronary heart disease: An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 61:888, 1964.

12. Keys A, Aravanis C, Blackburn H y cols.: Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation* 45:815, 1972.
13. Rabelink AJ, Erkelens DW, Hene RJ, Joles JA y Koomans HA: Effects of simvastatin and cholesterylamine on lipoprotein profile in hyperlipidemia of nephrotic syndrome. *Lancet* II:1335-1338, 1988.
14. 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.
15. 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.
16. Groggel GC, Cheung AK, Ellis-Benigni K y Wilson DE: Treatment of nephrotic hyperlipoproteinemia with gemfibrozil. *Kidney Int* 36:266-271, 1989.
17. Tsujita Y y Watanabe Y: Pravastatin sodium: a novel cholesterol-lowering agent that inhibits HMG-CoA reductase. *Cardiovasc Drug Rev* 7:110-126, 1989.
18. Oya M, Alvarez-Sala LA, Mata P y cols.: Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en el tratamiento de las hiperlipemias. Experiencias con pravastatina. *Clin Invest Arterioesclerosis* 5, Supl 1:20-29.
19. Botti RE, Triscari J, Pan HY y cols.: Concentrations of pravastatin and lovastatin in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Clin Neuropharmacol* 14:256-261, 1991.
20. Mosley ST, Kalinowski SS, Schafer BL y cols.: Tissue-selective acute effects of inhibitors of 3-HMGCoA reductase on cholesterol biosynthesis in lens. *JLipid Res* 30:1411-1420, 1989.
21. Yoshimura N, Oka T, Okamoto M y Ohmori Y: The effect of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 53 (1):94-99, 1992.
22. Umeda F, Watabane Je Inoe K: Effects of pravastatin on serum lipids, apolipoproteins and lipoprotein (a) in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Japon* 39 (1):45-50, 1992.
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. Poveda R, Moreso F, García-Osuna R y cols.: Efecto de la lovastatina en pacientes con hiperlipemia y proteinuria nefrótica. *Nefrología* 13, Supl 5:94-98, 1993.
25. Kasiske BL, Velosa JA, Halstenson CE, La Belle P, Langendorfer A y Keane WF: The effects of lovastatin in hyperlipidemic patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 15:8-15, 1990.
26. Elisaf M, Dardamanis M, Pappas M, Sferopoulos G y Stampoulos KC: Treatment of nephrotic hyperlipidemia with lovastatin. *Clin Nephrol* 36:50-51, 1991.
27. 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.
28. Thomas ME, Harris KPG, Ramaswamy C y cols.: Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int* 44:1124-1129, 1993.
29. Moorhead JF: Lipids and progressive kidney disease. *Kidney Int* 39:Supl 31:35-40, 1991.
30. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim Y y O'Donnell MP: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 39, Supl 31:41-48, 1991.
31. Guijarro C y Keane WF: Lipid-induced glomerular injury. *Nephron* 67:1-6, 1994.
32. 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* 17:38-42, 1991.
33. 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.
34. Norum KR, Gjone E y Glomset JA: Familial lecithin cholesterol acyltransferase deficiency. including fish eye disease. En Scriver CR y cols. (eds): *The metabolic bases of inherited disease*. New York, McGraw-Hill, 1181-1194, 1989.
35. Takemura T, Yoshioka K, Aya N y cols.: Apolipoproteins and lipoprotein receptors in glomeruli in human kidney diseases. *Kidney Int* 43:918-927, 1993.
36. Sato H, Suzuki S, Kobayashi H, Ogino S, Inomata A y Arakawa M: Immunohistological localization of apolipoproteins in the glomeruli in renal disease: Specifically apo B and apo E. *Clin Nephrol* 36:127-133, 1991.
37. Sato H, Suzuki S, Ueno M y cols.: Localization of apolipoprotein (a) and B-100 in various renal diseases. *Kidney Int* 43:430-435, 1993.
38. Samuelsson O, Aurell M, Knight-Gibson C, Alaupovic P y Attman PO: Apolipoprotein-B-containing lipoproteins and the progression of renal insufficiency. *Nephron* 63:279-285, 1993.
39. Mulec H, Johnson SA y Bjorck S: Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 335:1537-1538, 1990.
40. Kapelrud H, Bangstad HJ, Dahl K, Breg K y Hanssen KF: Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 303:675-678, 1991.
41. Wasserman J, Santiago A, Rifici V y cols.: Interactions of low density lipoproteins with rat mesangial cells. *Kidney Int* 35:1168-1174, 1989.
42. Coristidis G, Rifici V, Gupta S y cols.: Preferential binding of oxidized LDL to rat glomeruli in vivo and cultured mesangial cells in vitro. *Kidney Int* 39:858-866, 1991.
43. Gröne EF, Abboud HE, Hohne M, Wall AK y cols.: Actions of lipoprotein in cultured human mesangial cells-modulation by mitogenic vasoconstrictors. *Am J Physiol* 263:686-689, 1992.
44. Henry PD y Bucay M: Hyperlipidemic arterial disease. *Curr Opin Cardiol* 6:739-744, 1991.
45. Jøserich M, Munzel T, Just H y Drexler H: Reduced plasma L-arginine in hypercholesterolemia (letter). *Lancet* 339:561, 1992.
46. Bath PM y Martin JF: Serum platelet-derived growth factor and endothelin concentrations in human hypercholesterolemia. *J Intern Med* 230:313-317, 1991.
47. Davi G, Averna M, Catalano I, Barbagallo C, Ganci A y cols.: Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation* 85:1792-1798, 1992.
48. Gröne HJ, Miller B, Walli AK, Eisenhauer T, Gröne E y Seidel D: Amelioration of lipid glomerulopathy by the HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin in guinea pigs. An effect without pronounced reduction in plasma cholesterol (abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:739, 1992.
49. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP y Keane WF: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 33:667-672, 1988.
50. Diamond JR, Hanchak NA, McCarter MD y Karnvosky MJ: Cholestyramine resin ameliorates chronic aminonucleoside nephrosis. *Am J Clin Nutr* 51:606-611, 1990.
51. 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.
52. O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG, Katz SA y Keane WF: Contrasting effects of lovastatin and enalapril and glomerular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Kidney Int* 37:381, 1990.
53. Rabelink AJ, Hené RJ, Erkelens DW, Joles JA y Koomans HA: Partial remission of nephrotic syndrome in patient on long-term simvastatin (letter). *Lancet* 335:1045-1046, 1990.

54. Sasaki T, Kurata H, Nomura K, Utsunomiya K e Ikeda Y: Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. *Jpn JMed* 29:156-163, 1990.
55. Shoji T, Nishizawa Y, Toyokawa A, Kawagishi T, Okuno Y y Morii H: Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidemic diabetics. *Nephron* 59:664-665, 1991.
56. Shibasaki T, Nakano H, Matsuda H, Ohno I, Matsumoto H, Misawa T, Ishimoto F y Sakai O: Pravastatin administration to hyperlipidemia in patients with nephrotic syndrome. *Nippon Inzo Gakkai Shi* 35:1243-1248, 1993.
57. Deslypere JP, Delanghe Jy Vermeulen A: Proteinuria as a complication of simvastatin treatment. *Lancet* 336:1453, 1991.
58. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38:167-184, 1990.
59. Lozano L, Tornero F, Usón J, Rincón B, Gruss E y Roldán A: Inhibidores de la HMGCoA reductasa en pacientes en hemodiálisis. ¿Un factor de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda? Resúmenes de la XXV Reunión Nacional de la SEN. *Nefrología*, vol. XIV, Supl 3, pp. 72, 1994.