



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



11227
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

EFECTO NEFROPROTECTOR DE LAS ESTATINAS EN LAS GLOMERULONEFRITIS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
M E D I C I N A I N T E R N A

PRESENTA

Dr. Carlos Reyes Zavala

ASESORES:

Dra. Martha Isabel González Pérez

Dr. Juan Abraham Bermúdez

Dr. Rafael Campuzano Rodríguez

MORELIA, MICH., MÉXICO, SEPTIEMBRE DEL 2005

0352078



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A Silvia, Carlos Arturo y Fátima, todo mi amor y esfuerzo representado en el trabajo de todos los días y ahora parcialmente concluido en esta tesis para obtener el grado de Internista.

Gracias por todo.

Gracias a todos.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo resposional.

NOMBRE: Carlos Reyes Cavaly

FECHA: 3 octubre 2005

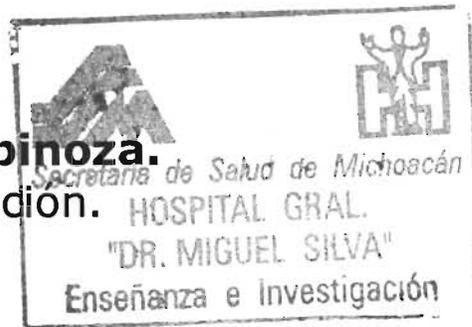
FIRMA: [Firma manuscrita]

1117
Dr. José Carlos Pineda Márquez.

Director del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Dr. Juan Manuel Vargas Espinoza.

Jefe de enseñanza e Investigación.



Dr. José Antonio Alanís Ugarte.

Jefe del servicio de Medicina Interna.

Dr. José Luis Zavala Mejía.

Profesor titular del Curso de Medicina Interna.

Dra. Marha Isabel González Pérez.

Asesor de Tesis.

Dr. Juan Abraham Bermúdez.

Asesor de tesis.

Dr. Rafael Campuzano Rodríguez.

Asesor de Tesis.

A circular stamp with a central emblem. The text around the emblem reads: "SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN", "DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO", "FACULTAD DE MEDICINA", and "U.N.A.M.". The stamp is partially obscured by a signature.

ÍNDICE.

Introducción.	5.
Justificación.	9.
Hipótesis.	10.
Objetivos.	10.
Material y Métodos.	11.
Resultados.	17.
Discusión.	22.
Conclusiones.	25.
Bibliografía.	26.

INTRODUCCION.

Las anormalidades de los lípidos son variables independientes de pérdida de la función renal. Las lipoproteínas de baja densidad estimulan la producción de citoquinas fibrogénicas e inflamatorias; aumentan la producción de sustancias vasoactivas (endotelina, tromboxano); incrementan la liberación de renina de células yuxtaglomerulares, e incrementan apolipoproteína Beta.(1)

El mecanismo fisiopatológico que explica la hipercolesterolemia en los pacientes con síndrome nefrótico en parte se explica porque la hipoalbuminemia estimula la síntesis hepática de apolipoproteínas.

Los niveles de lipoproteínas se han estudiado en pacientes en diálisis, pero pocos estudios han explorado la asociación entre función renal y niveles de lipoproteínas en pacientes con insuficiencia renal moderada. Recientemente (8) se reportó un estudio prospectivo en donde se analizó esta asociación en 7675 pacientes nefropatas sin diálisis, y se encontró que a $<$ FGR los niveles de lipoproteínas se elevaban solo ligeramente.

Muchos de los efectos benéficos de las estatinas se obtienen independientemente de disminuir los niveles séricos de colesterol, porque las estatinas pueden inhibir la proliferación de diferentes tipos celulares (mesangial, tubular renal, y células del músculo liso vascular) y también pueden modular la respuesta inflamatoria que activa los macrófagos, así como la fibrosis.

Los marcadores de inflamación como proteína C reactiva, IL-6, TNF alfa y proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1) se han propuesto como factores de riesgo cardiovascular. Algunas evidencias recientes (3,8) indican que las estatinas disminuyen los niveles de la proteína C reactiva, incluyendo los pacientes en hemodiálisis, a las 6 semanas de tratamiento, independientemente de reducir los niveles de LDL colesterol y esto sugiere que las estatinas poseen propiedades antiinflamatorias.(19,15)

También pueden mediar la supresión de citoquinas y expresión de moléculas de adhesión reduciendo la expresión de la actividad del NF-KB en las células inflamatorias y vasculares.

Además tienen varios efectos en los factores protromboticos, normalizan la generación de trombina en pacientes con hipercolesterolemia y reducen la agregación plaquetaria.

Las estatinas movilizan las células progenitoras endoteliales de la médula ósea que juega un papel para mantener la vasculogénesis. (4,9)

Otros efectos benéficos potenciales de estos agentes incluyen incremento en la producción del óxido nítrico en la vasculatura sistémica y renal. Aunque la patogénesis de la nefropatía diabética es compleja y multifactorial, las estatinas han demostrado que disminuyen la producción de TGF- β . La lovastatina tiene una acción similar en enfermedad glomerular en ratas obesas insulinoresistentes. (3) También parecen tener un papel favorable en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina.

En otro modelo de daño renal debido a sobreexpresión de angiotensina II, la cerivastatina disminuye la presión sanguínea sistólica, la albuminuria y la necrosis cortical. (5)

Los beneficios clínicos de estas drogas se relacionan con la mejoría en la disfunción endotelial, reducción en la trombogenicidad sanguínea, propiedades antiinflamatorias y recientemente acciones inmunomoduladoras. (9)

Aunque las estatinas pueden tener como efecto indeseable la producción de rabdomiolisis, solo se han reportado casos fatales en asociación con cerivastatina.

Por otro lado, se ha demostrado que las estatinas estimulan la formación ósea, in vitro las estatinas incrementan el número de osteoblastos en monos. Algunos estudios han analizado la asociación de estatinas con el riesgo de fracturas y los resultados son contradictorios.

Meier (3, 6) reportó que el riesgo de fracturas se reduce casi a la mitad (RR 0.55; 95% de IC). Sin embargo, en otro estudio de casos y controles de 218,062 pacientes con fracturas no se demostró el beneficio de dicha asociación. (3, 7).

JUSTIFICACION.

Varios estudios en centros metropolitanos han reportado un incremento en la incidencia de glomerulonefritis focal y segmentaria en adultos (10,11) de un 13 a 25% durante 1990 – 1994 y la nefropatía membranosa, que antes de 1990 era la más frecuente, parece estar en descenso, quizá en esto influyan factores genéticos o del medio ambiente.

La evolución de las glomerulonefritis primarias es generalmente hacia la cronicidad y requieren inmunosupresores potentes durante mucho tiempo, con las complicaciones infecciosas que ello ocasiona.

Algunos estudios in vitro e in vivo (2) han demostrado que las estatinas y los inhibidores de HMG-CoA reductasa, pueden proporcionar protección en las enfermedades renales que se caracterizan por inflamación y/o aumento en la proliferación de células epiteliales (12) que caracteriza a la glomerulonefritis rápidamente progresiva, o por incremento en la proliferación de células mesangiales como la que se presenta en la nefropatía por IgA.

HIPOTESIS.

Las estatinas tienen un efecto benéfico en la enfermedad renal progresiva al disminuir la excreción de proteínas.

OBJETIVO.

Valorar el efecto de las estatinas en la excreción de proteínas urinarias en pacientes con glomerulonefritis y su repercusión en la función renal.

MATERIAL Y METODOS.

Universo.

Se incluyeron todos los pacientes que acudieron al Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" con el diagnóstico de Síndrome Nefrótico que posteriormente mediante biopsia renal se estableció el diagnóstico de Glomerulonefritis primaria o secundaria a enfermedad inmunológica.

Muestra.

Participaron todos los pacientes que ingresaron al Hospital General de Morelia, "Dr. Miguel Silva" del 1º. de abril del 2003 al 1º. de abril del 2005. Ingresaron con diagnóstico de síndrome nefrótico, posteriormente se confirmó la existencia de Glomerulonefritis por biopsia renal, se realizaron estudios de coagulación y control hemodinámico, y urocultivo para descartar proceso infeccioso antes de realizar la biopsia, previa autorización del procedimiento y carta de consentimiento informado para su participación en el protocolo de estudio.

Diseño del estudio.

Clínico, comparativo, longitudinal, prospectivo, aleatorizado, abierto y experimental.

Criterios de Inclusión.

- Mayores de 15 años.
- Ambos sexos.
- Proteinuria mayor de 1gr en 24hrs.
- Depuración de Creatinina igual o mayor de 15ml/min.
- Diagnóstico histológico de glomerulonefritis.
- Consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

- Diabetes Mellitus.
- Insuficiencia Renal Crónica en DPCA.

Criterios de Eliminación.

- Si requieran de terapia sustitutiva en el lapso del estudio.
- No acudir a sus citas en consulta externa.
- Desistir de participar en el estudio.

Procedimiento.

A todos los pacientes que ingresaron al Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" del 1º. Abril del 2003 al 1º. Abril del 2005 con diagnóstico de síndrome nefrotico y donde el procedimiento de biopsia renal es parte de su estudio para justificar su tratamiento, se les invito a participar en el protocolo de estudio una vez corroborado el diagnóstico de Glomerulonefritis.

Se les realizó una evaluación clínica y mediante estudios de laboratorio que incluía citometria hemática completa, urea, creatinina, albúmina, proteína C reactiva, perfil de lípidos, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24hrs, tiempos de coagulación y urocultivo previo a realización de biopsia.

Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos, uno recibió 40mg de Simvastatina diariamente por 6 meses mas tratamiento habitual para la Glomerulonefritis que incluyo tratamiento inmunosupresor y antihipertensivo, el otro grupo no recibió la estatina y recibió tratamiento inmunosupresor que podría ser esteroides y en

algunos casos azatioprina, y antihipertensivo habitual.

El seguimiento de los pacientes una vez ingresados al protocolo de estudio fue a los 30, 90 y 180 días en consulta externa donde se evaluaba clínicamente y las variables medidas en su seguimiento eran depuración de creatinina, proteínas en orina de 24 horas y perfil de lípidos.

Los estudios de laboratorio fueron realizados y tomados por personal capacitado adscrito al departamento de Laboratorio Clínico del Hospital.

Variables.

Para este estudio se utilizaron las siguientes variables:

- Proteínas en orina de 24hrs.
- Depuración de creatinina.
- Perfil de Lípidos.

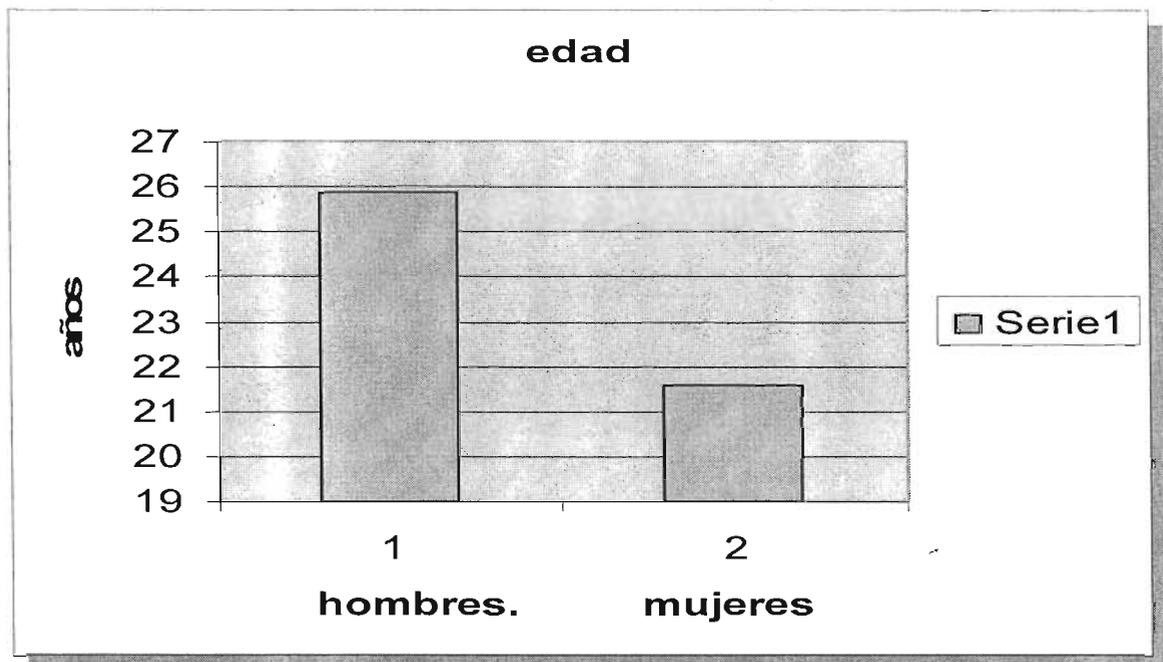
Análisis Estadístico.

Para el análisis de los resultados, se utilizó una estadística descriptiva y la prueba exacta de Fisher, se consideró una p estadísticamente significativa si era menor de 0.05

RESULTADOS.

Se incluyeron 15 pacientes de ambos sexos, 8 hombres y 7 mujeres. Su edad promedio fue de 23.8 años para todo el grupo. 25.8 en hombres y 21.5 en mujeres. (Tabla 1).

Tabla 1. distribución por sexo y promedio de edad.

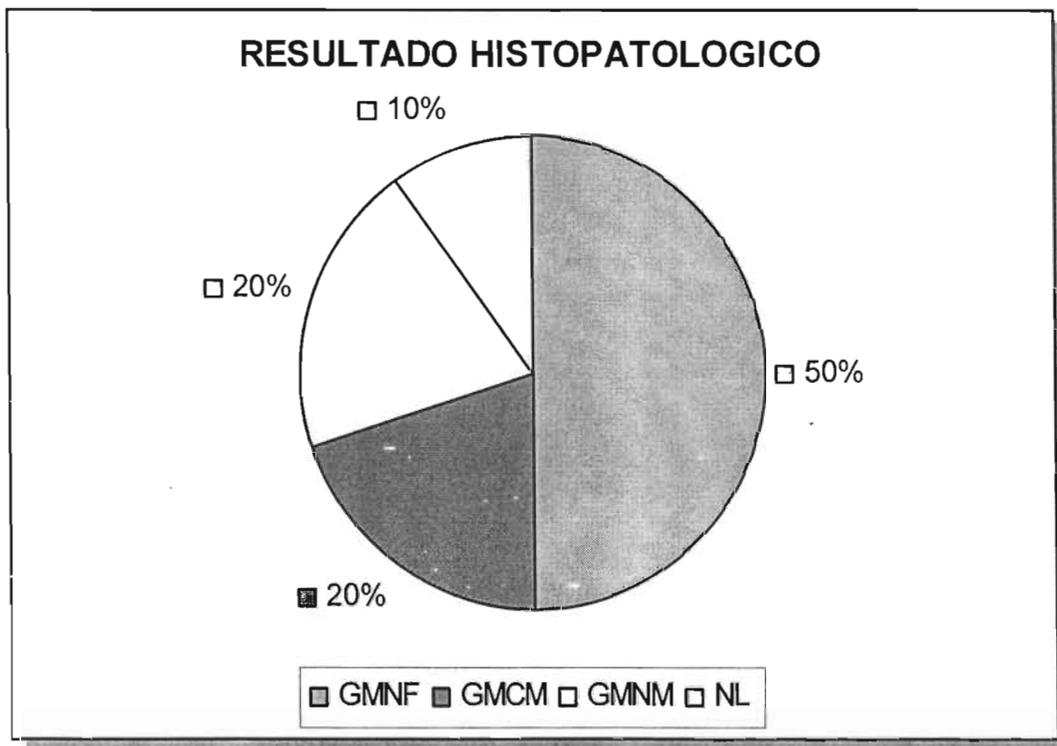


De los 15 pacientes aleatorizados, al final del protocolo solo se logro analizar 10 pacientes 6 del grupo de estatina y 4 del grupo control. Esto debido a perdida de seguimiento por no acudir a consulta externa y la salida de un paciente por rehusar participar mas en el estudio.

De los 10 pacientes que finalizaron el estudio el diagnóstico histológico fue: (Figura 1.)

- Glomerulonefritis focal y segmentaria - 5 (50%)
- Glomerulonefritis de cambios mínimos 2 (20%)
- Nefritis tubulo intersticial. 2 (20%)
- Nefropatía lupica. 1 (10%)

Figura 1. Resultado histopatológico.



La depuración basal de creatinina al inicio del estudio fue de $78.1\text{ml} \pm 53.5$ en el grupo de estatinas y de $32.5\text{ml} \pm 13.4$ en el grupo control y al final del estudio fue de $102\text{ml} \pm 72$ y $127 \pm$ en el grupo estatina y $127.5\text{ml} \pm 7.8$ en grupo control.

La determinación de colesterol total basal en el grupo de estatinas fue de $379.8 \text{ mg/dl} \pm 133.3$ y de $369.3\text{mg/dl} \pm 277.8$ en el grupo control. Al final del seguimiento fue de $177\text{mg/dl} \pm 22.4$ en el grupo de estatinas y $212\text{mg/dl} \pm 46.9$ en el grupo control. No estadísticamente significativo entre ambos grupos.

Los triglicéridos en el grupo de estatinas a nivel basal fueron de $339.8\text{mg/dl} \pm 100.9$ y $307\text{mg/dl} \pm 264$ en grupo control. A los 180 días el nivel de triglicéridos disminuyó a $127.5\text{mg/dl} \pm 22.4$ en el grupo de estatina y de $184\text{mg/dl} \pm 117.9$ en grupo control.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Las Proteinuria en orina de 24hrs al inicio del estudio fue de $4038\text{mg} \pm 2463\text{mg}$ en grupo de estatina y el grupo control fue de $6307\text{mg} \pm 3549\text{mg}$, a los 180 días (6^o.mes), el grupo estatina fue de $830\text{mg} \pm 1370\text{mg}$ con una $p:0.04$ (Figura 2) y en el grupo control $4573\text{mg} \pm 3209\text{mg}$ a los 180 días (Figura 3).

variable	Estatinas		Control		p
	Basal Media y DE	6 meses Media y DE	Basal Media y DE	6 meses Media y DE	
DCr ml/min	78.1±53.5	102±72	32.5±13.4	127±7.8	NS
Colesterol mg	379±133	177±27.4	369±277	212±469	NS
Proteinuria gr	4038±2463	830±1370	6307±3549	4573±3209	<0.04
Triglicéridos	339.8± 100	127.5± 7.8	307 ±264.4	184	NS

Figura 2. Proteinuria Grupo Estatina

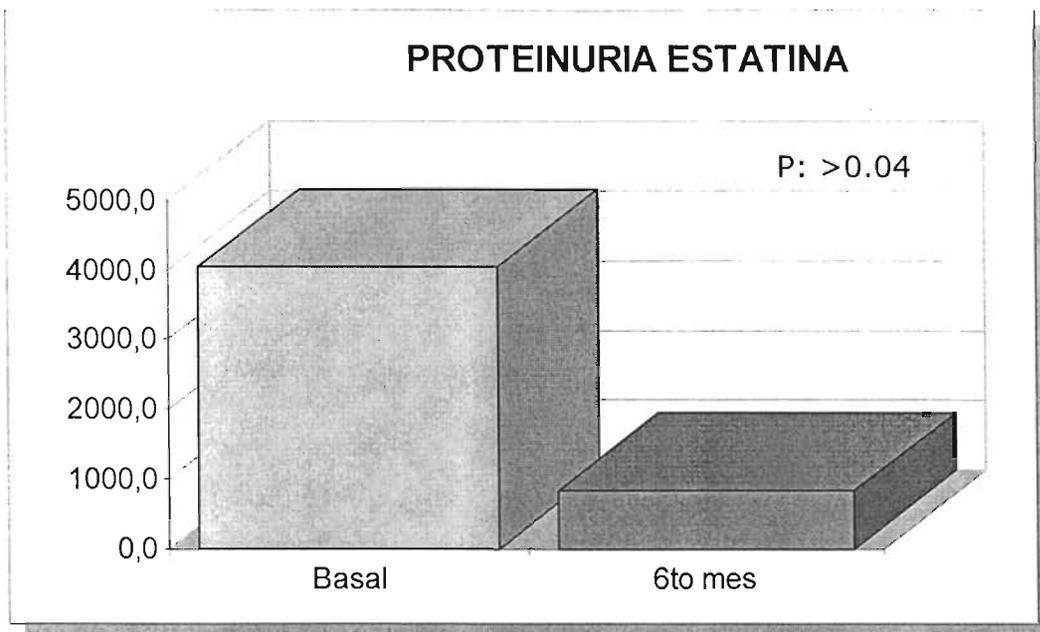
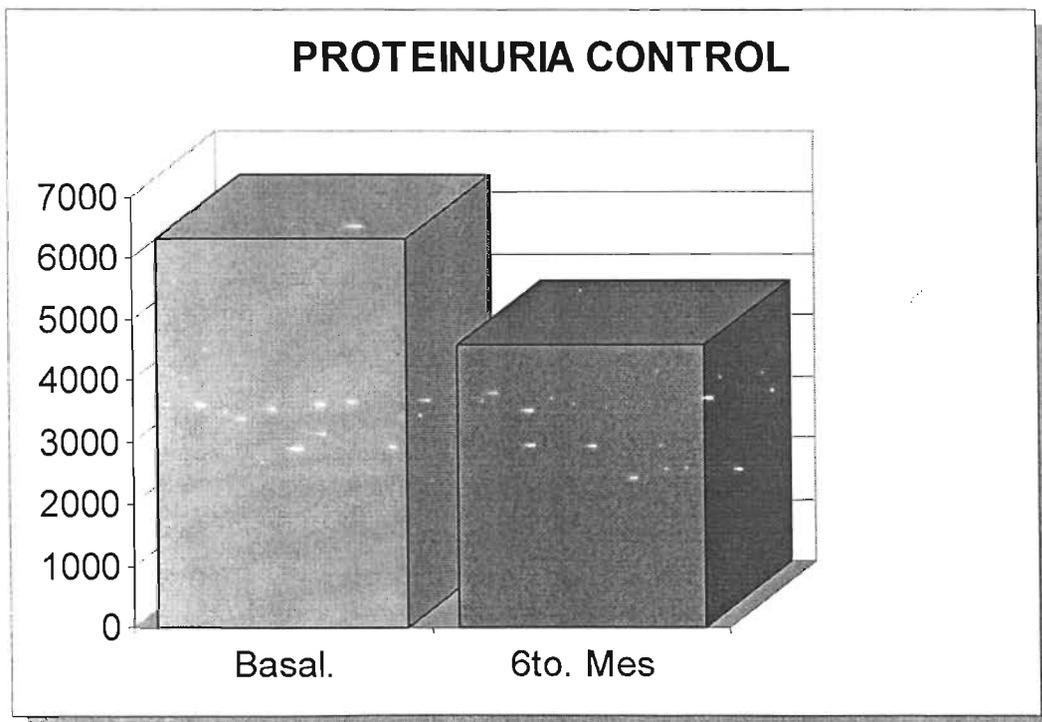


Figura 3. Proteinuria Grupo Control.



DISCUSION.

El efecto de las estatinas en la reducción del colesterol ha sido ya documentado por múltiples estudios y se ha creado guías para el manejo de las dislipidemias. Su efecto pleiotrófico (14) ha sido difícil comprobar en humanos aunque en estudios en ratas si se ha corroborado.(16)

En el presente estudio se demostró una disminución en la excreción de proteínas en el grupo de estatinas que fue estadísticamente significativo y esto podría explicar el incremento en la depuración de creatinina a pesar de que no fue estadísticamente significativa, además de observarse en ambos grupos; por otro lado como se esperaba en ambos grupos una reducción de colesterol total y triglicéridos sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

La Glomerulonefritis Focal y Segmentaria se encontró en el 50% de los casos, lo cual es más elevado que lo reportado en la literatura, seguramente en relación con el tamaño de la muestra, sin embargo se observó un incremento con las otras glomerulonefritis.

En los pacientes se determinó la presencia de Proteína C Reactiva como un marcador de inflamación, siendo negativa, al inicio y al final del estudio en ambos grupos, lo cual no coincide con lo reportado en la literatura, para lo cual no tenemos explicación satisfactoria a pesar de que el estudio se practico en las mismas condiciones y esto será motivo de un nuevo estudio.

Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor a base de prednisona y antihipertensivo, en el caso de las pacientes con nefropatia lúpica recibieron además azatriopina.

Las limitantes del estudio son varias el tamaño de la muestra es la principal, la no estandarización del tratamiento antihipertensivo ya que en la mayoría fue utilizado un ARA-II, sin embargo se utilizo IECA, Calcio antagonista y en un caso se agrego alfa-bloqueador para lograr un buen control de la presión arterial.

La perdida de seguimiento fue otra limitante del estudio ya que no fue posible contactarlos y establecer la causa precisa de su ausencia para continuar su estudio.

Este trabajo de investigación es de gran utilidad para los pacientes con glomerulonefritis ya que en

ellos se ha demostrado disminución de la proteinuria, sin embargo es necesario realizar estudios con una población mayor y así mismo considerar a las estatinas como un arma terapéutica más para el tratamiento de las Glomerulonefritis a pesar de su elevado costo.

CONCLUSIONES.

1.- Las estatinas tienen un efecto benéfico para disminuir la proteinuria en pacientes con glomerulonefritis.

2.- Se observó una disminución en los niveles de lípidos en ambos grupos.

3.- La glomerulonefritis focal y segmentaria se observó en el 50% de los casos.

4.- Fue un medicamento bien tolerado sin efectos clínicos indeseables a dosis de 40mg/diarios.

5.- Es conveniente ampliar este estudio con mayor número de casos y a mayor dosis de simvastatina.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Yang. Cl. Lab. Sci. 12. 1999.
- 2.- Michele Buemi et al. Statins and Progressive Renal Disease. Medicinal Res. 22.1. 2001.
- 3.- S.I. McFarlane. Pleiotropic Effects of Statins: Lipid Reduction and Beyond. The Journal of Clin. Endocrinol. Metab. 87. 2002.
- 4.- Kureishi Y. The HMG.CoA reductasa inhibitor simvastatina activates the protein kinasa Akt and prometes angiogenesis in normocholesterolemic animals. Nat.Med. 6. 2000.
- 5.- Park JK. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood presure- and cholesterol-lowering effects. Kidney I. 58. 2000.
- 6.- Meier CR. HMG-CoA reductasa inhibitors and the risk of fractures. JAMA. 283. 2000.
- 7.- Van Staa. Use of statins and risk of fractures. JAMA. 285. 2001.
- 8.- Csaba P. Kovesdy. Association of kidney function with serum lipoprotein level. Am. J. Kid. Dis. 40. 2002
- 9.- Luis Miguel Blanco-Colio. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. Kidney I. 63. 2003.
- 10.- Gregory L. Braden. Changing Incidence of Glomerular Diseases in Adults. Am J. Of Kidney Dis. 35. 2000.
- 11.- Donald E. Hricik,MD.Moonja Cheng-Park MD. Glomerulonephritis. N Engl J Med 1998;339:888-899.

- 12.- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-Analysis Study Group. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2000.
- 13.- Ki-Ho Song MB. Prospective study of lipoprotein as a factor risk for deteriorating renal function in type 2 Diabetes patients with over proteinuria. *Diabetes Care*. 28;1718-1725. 2005.
- 14.- Julian P.J Halcox, MB,MA. Clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 2004;109:II42-II48.
- 15.-Paul M Ridker,MD. C Reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 352;1. 2005.
- 16.- Zhuowei Wang, Tao Jiang. Regulation o renal lipid metabolism. Lipid accumulation and renal glomeruloesclerosis in FVB mice with 2 types Diabetes. 54;2328-2335, 2005.
- 17.- charles C. Hsu. PhD. Apolipoprotein E and progresion of chronic kidney disease. *JAMA* 2005;293:2892-2899. 2005.
- 18.-meta analysis: effect or lipid reductionon the progression of renal disease. *Kidney Int* 59:260-269. 2001.
- 19.-Crisby, M. Modulation of the inflammatory process by statins. *Drugs Today* 2005,39:2;137.