



Efecto beneficioso de las estatinas sobre la progresión del daño renal. Más allá de su efecto hipocolesterolemiante

C. Guijarro

Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

Las alteraciones del metabolismo lipídico son una constante en la mayoría de las formas de enfermedad renal. Asimismo, los pacientes con enfermedad renal crónica presentan de modo indudable un incremento del riesgo de enfermedad vascular. Por otro lado, se ha propuesto que las alteraciones del metabolismo lipídico pueden también ejercer un efecto nocivo en el riñón y contribuir al desarrollo de insuficiencia renal progresiva. Esta posibilidad ha sido demostrada fehacientemente en una diversidad de estudios experimentales. Algunos de estos estudios han demostrado que el tratamiento hipolipemiente, especialmente con estatinas, es capaz de disminuir la lesión renal en una variedad de modelos de nefropatía.

Las estatinas han demostrado fuera de toda duda su capacidad para disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular en un gran número de estudios aleatorizados controlados. Es interesante destacar que el efecto beneficioso de las estatinas no se restringe a los pacientes con niveles considerados «elevados» de colesterol, sino que se extiende también a pacientes con niveles considerados «normales» o «medios» de colesterol (total o LDL). Estudios experimentales han demostrado que algunos efectos beneficiosos de las estatinas sobre el árbol vascular y sobre el riñón pueden producirse de modo independiente de los niveles de colesterol circulante. Algunos estudios clínicos no han sido capaces de demostrar una correlación significativa entre los efectos hipolipemiantes de las estatinas y otros efectos beneficiosos, sugiriendo de nuevo posibles mecanismos de acción complementarios.

Las estatinas inhiben un paso limitante en la biosíntesis del colesterol: la conversión de hidroximetilglutaril conenzima A (HMG-CoA) en ácido mevalónico. El ácido mevalónico es el precursor, no sólo del colesterol y de las hormonas esteroideas, sino de una variedad de compuestos importantes en la biología celular. Entre los compuestos derivados del ácido mevalónico destacan los isoprenoides, necesarios para la modificación postraslacional (prenilación) de un gran número de proteínas celulares implica-

das en la transducción de señales (tales como ras y rho). La interferencia con la síntesis de proteínas preniladas puede tener repercusiones en un gran número de funciones celulares. Muchas de estas acciones pueden ser explicadas mediante la inhibición de la activación del factor de transcripción NF- κ B. Mediante este mecanismo las estatinas ejercen acciones múltiples de gran interés en la fisiopatología de la progresión de la insuficiencia renal (y de la aterosclerosis). Una de las acciones más estudiadas de las estatinas es su capacidad de modular la celularidad, mediante la inhibición de la proliferación celular y la inducción de muerte celular programada o apoptosis. Esta acción ha sido demostrada en células mesangiales y células epiteliales tubulares. Otro potencial mecanismo protector se deriva de una acción antitrombótica. Las estatinas previenen la inhibición de la NO sintetasa inducida por lipoproteínas oxidadas. Asimismo favorecen la fibrinólisis mediante la estimulación de la síntesis del activador tisular del plasminógeno (tPA) y el efecto contrario sobre el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI). El mencionado efecto sobre el óxido nítrico se asocia con un efecto inhibitorio de la síntesis de endotelina, favoreciendo la reversión de la disfunción endotelial, y quizá un efecto reductor de la presión arterial. Otro efecto destacado de las estatinas es su potencial acción antiinflamatoria. *In vitro*, la acción inhibitoria de la activación de NF- κ B explica una acción inhibitoria sobre una gran cantidad de genes proinflamatorios regulados por este factor nuclear. Finalmente, las estatinas han demostrado una capacidad de modulación de la respuesta inmune, especialmente cuando se usan en combinación con algunos agentes inmunosupresores.

Recientes estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas puede tener un efecto favorable en la reducción de proteinuria y protección del filtrado glomerular. Sin embargo, queda por determinar en qué medida estos posibles efectos protectores renales son debidos a la acción hipolipemiente o a otros mecanismos complementarios.