

Inmunosupresores y alteraciones de los lípidos

Frederic Cofan¹, Ángel Alonso-Melgar², Cristina Canal³, Marta Crespo⁴, Pedro Errasti⁵, Julia Fijo⁶, Álex Gutiérrez-Dalmau⁷, Luisa Jimeno⁸, María López-Oliva⁹, Eduardo Melilli¹⁰, Natalia Polanco¹¹, Elena Román¹², Rafael Romero¹³, Rosa Sánchez-Hernández¹⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

⁵ Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

¹² Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital General. Segovia

Nefrología Sup Ext 2013;4(4):35-40

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Nov.12341

INTRODUCCIÓN

La dislipemia es una alteración metabólica frecuente en el trasplante renal (TR) (40-80 %) de aparición precoz y persistente. La frecuencia, las características y la gravedad de la dislipemia en el TR son muy variables y dependen en gran medida del tipo de tratamiento inmunosupresor, del momento evolutivo del TR, la función renal, la edad, factores genéticos o la presencia de otras comorbilidades (diabetes, obesidad, etc.)^{1,2}. Históricamente la frecuencia era superior al 80 %, aunque en el momento actual, con los modernos esquemas de minimización del tratamiento inmunosupresor, es menor. La dislipemia representa un importante factor de riesgo cardiovascular y

además se ha implicado como un factor favorecedor de la progresión de la disfunción crónica del injerto renal³.

La etiología de la dislipemia pos-TR es multifactorial y diferente para cada paciente en función de factores individuales, de la situación funcional del trasplante y especialmente del tipo de tratamiento inmunosupresor utilizado. La contribución de diferentes factores incidirá en la prevalencia de la dislipemia en el TR. Los factores etiopatogénicos implicados en la dislipemia pos-TR son: 1) factores individuales: edad, sexo, factores genéticos, nutrición, ejercicio; 2) factores del TR: insuficiencia renal, inmunosupresión, síndrome nefrótico; 3) comorbilidades: diabetes, obesidad, hipotiroidismo, enfermedad hepática, alcohol, fármacos^{1,3,4}.

La expresión de la dislipemia pos-TR es variable y diferente de la observada en los pacientes con insuficiencia renal (tabla 1). El perfil lipídico de los pacientes en diálisis habitualmente consiste en una elevación de los trigli-

Correspondencia: Frederic Cofan
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínic, Barcelona
fcofan@clinic.ub.es

Revisiones cortas

Tabla 1. Perfil lipídico en el trasplante renal

Colesterol:	Aumentado
c-LDL:	Aumentado
c-HDL:	Normal, aumentado o disminuido
Triglicéridos:	Normal o aumentados
Apo A1:	Normal
Apo B:	Aumentado
Lp(a):	Normal o aumentado (si insuficiencia renal)

Apo: apolipoproteína; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína A.

céridos, descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y niveles de colesterol normal (aunque en diálisis peritoneal suele estar aumentado). La dislipemia típica en el TR estable en tratamiento con anticalcineurínicos y dosis bajas de esteroides consiste en una elevación del colesterol total y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), triglicéridos normales o algo elevados y c-HDL normal. Los triglicéridos pueden ser elevados en la fase inicial de TR con dosis altas de esteroides, en presencia de insuficiencia renal o en tratamiento con inhibidores de mTOR. El c-HDL puede ser variable en función de la dosis de esteroides y la función renal¹⁻⁴.

INMUNOSUPRESIÓN Y DISLIPEMIA

El tratamiento inmunosupresor influye de manera muy significativa en la frecuencia y severidad de la dislipemia del paciente trasplantado renal. Las diferentes combinaciones de fármacos y sus dosis condicionarán la prevalencia y las características de la dislipemia. Los esteroides, los inhibidores de mTOR y la ciclosporina (CyA) son los fármacos que inducen más dislipemia. Por el contrario, micofenolato, azatioprina, belatacept y los anticuerpos antilinfocitarios (policlonales y monoclonales) no producen dislipemia. En la tabla 2 se representa de forma comparativa el efecto dislipémico de cada inmunosupresor⁵⁻⁷.

ESTEROIDES

Dislipemia

Los esteroides son fármacos con un efecto dislipémico ampliamente conocido. Producen una elevación del colesterol total, del c-LDL, de los triglicéridos y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y un descenso de HDL. El efecto es claramente dependiente de la dosis siendo especialmente importante en las fases iniciales del TR. Los diferentes estudios de retirada de esteroides han demostrado de forma constante una reducción del colesterol total y una disminución del tratamiento hipolipemiante. CyA y esteroides ejercen un efecto aditivo en la elevación del colesterol, ya que la retirada de esteroides mejora parcialmente los niveles de colesterol. La estrategia de retirada de esteroides y el momento de realizarla viene condicionada por el riesgo inmunológico del paciente y la situación funcional del injerto renal⁷⁻¹¹.

Mecanismo patogénico

Los esteroides ejercen múltiples efectos perjudiciales en el metabolismo del colesterol. En general, incrementan la

Tabla 2. Efecto dislipémico de los diferentes fármacos inmunosupresores

Sirolimus/everolimus: ++++

Esteroides: ++++

Ciclosporina: +++

Tacrolimus: ++

Micofenolato mofetilo: -

Micofenolato de sodio: -

Basiliximab: -

ATG: -

Belatacept: -

Rituximab: -

++++: muy frecuente; +++: frecuente; ++: moderado;

+: poco efecto; -: ningún efecto.

ATG: globulina antimicocítica.

actividad dependiente de la dosis de las enzimas responsables de la síntesis del colesterol^{1,2,6}:

- Aumento de la síntesis hepática de partículas VLDL debido a una resistencia a la insulina y por el aumento de captación hepática de ácidos grasos libres.
- Incremento en la actividad acetil-coenzima A carboxilasa y de la sintetasa de ácidos grasos.
- *Down-regulation* en la actividad del receptor de LDL (R-LDL).
- Disminución en la actividad de lipoproteínlipasa (LPL), con lo que se produce un descenso en el aclaramiento de partículas ricas en colesterol.
- Interferencia de la proteína transferidora de ésteres de colesterol.
- Aumento en la actividad de la HMG-CoA reductasa.

CICLOSPORINA Y TACROLIMUS

Dislipemia

Los inhibidores de la calcineurina (ICN), CyA y tacrolimus (FK) producen una elevación del colesterol total y c-LDL, y en menor medida de los triglicéridos^{3,12}. Su capacidad dislipémica es menor en comparación con los esteroides y los inhibidores de mTOR (sirolimus o everolimus). El efecto dislipémico depende de la dosis, de modo que está demostrado que la minimización de CyA o FK induce menos dislipemia en comparación con dosis convencionales de ICN. FK induce menos dislipemia que CyA¹²⁻¹⁴. Se ha demostrado en un gran número de estudios que la conversión de CyA a FK se ha asociado a una reducción de las concentraciones de lípidos y una menor necesidad de tratamiento hipolipemiante¹²⁻¹⁵. El régimen inmunosupresor con dosis bajas de FK asociado a micofenolato es el esquema que produce una menor dislipemia en comparación con esquemas que emplean dosis estándar de ICN o esquemas con inhibidores de mTOR¹⁴.

Mecanismo patogénico

La fisiopatología de la dislipemia de los ICN no se conoce con exactitud. Se han implicado los siguientes mecanismos etiopatogénicos¹⁶⁻¹⁹:

- Disminución de la conversión metabólica de colesterol a ácidos biliares y su transporte al intestino debido a una inhibición de la enzima 26-hidroxiilasa.
- Menor expresión del R-LDL. Estos dos mecanismos se han asociado a una inhibición de CYP2A7A1 con reducción del 25-hidroxicolesterol y el aumento de la actividad de la HMG CoA reductasa.
- Interferencia directa con el R-LDL: la CyA por su lipofilia es transportada por las lipoproteínas. Al unirse al R-LDL se produce una alteración en la conformación y se modifica su actividad, con el consiguiente descenso en el aclaramiento de LDL.
- Menor actividad de LPL: el aumento de triglicéridos se debe a una disminución en la biosíntesis de LPL.
- Disminución del eflujo de colesterol dependiente del transportador de membrana ABCA1.
- Oxidación de las partículas LDL.

SIROLIMUS Y EVEROLIMUS

Dislipemia

La dislipemia es una complicación metabólica muy frecuente en los pacientes que reciben inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus). Son los fármacos inmunosupresores con un mayor potencial dislipémico. Los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) producen elevación del colesterol total, c-LDL, colesterol no-HDL y especialmente de triglicéridos y VLDL^{20,21}. Su efecto dislipémico depende de la dosis y mejora tras disminuir la dosis o reducir los niveles. Ambos inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) son fármacos dislipémicos, aunque no hay estudios que hayan comparado entre sí el efecto dislipémico de ambos. Los inhibidores de mTOR inducen dislipemia de forma diferente dependiendo de si se emplean de forma aislada o en combinación con esteroides y/o CyA.

Los ensayos clínicos de conversión de CyA/FK a un inhibidor de mTOR o la retirada de CyA/FK en protocolos que utilizan inhibidores de mTOR han demostrado de forma consistente unos mayores niveles de colesterol y triglicéridos en comparación con los protocolos clási-

Revisiones cortas

cos con CyA/FK en combinación con micofenolato incluso con esteroides^{21,22}. La utilización combinada de CyA/FK con inhibidores de mTOR a lo largo de los diferentes períodos históricos tiene una gran influencia en la frecuencia y la severidad de la dislipemia. Se pueden establecer dos consideraciones: a) los estudios iniciales con exposición estándar de CyA/FK y dosis elevadas de inhibidores de mTOR mostraron una elevada frecuencia y severidad de la dislipemia; b) los esquemas actuales de utilización combinada de inhibidores de mTOR minimizados con exposición reducida a FK reducen la frecuencia de dislipemia^{20,24}.

Mecanismo patogénico

La vía mTOR está involucrada en múltiples mecanismos celulares. El mecanismo dislipémico de los inhibidores de mTOR no se conoce con precisión. Básicamente se debe a una disminución en el catabolismo de las lipoproteínas y un aumento en la producción de VLDL y triglicéridos. Se han involucrado diferentes mecanismos²⁵⁻³⁰:

- Aumento en la síntesis hepática de colesterol asociado con la inhibición de mTORC1.
- Disminución en la captación de LDL a través de su receptor debido a una disminución en la expresión del R-LDL y una menor expresión de proteínas SREBPs (*sterol regulatory element binding proteins*) y SCAP (*SREBP-cleavage activating protein*).
- Inhibición en la síntesis de 27-hidroxicolesterol debido a la inhibición de la enzima encargada de su síntesis que da lugar a una ausencia de regulación de la HMG CoA reductasa que incrementará su expresión.
- Inhibición en la actividad de LPL debido a un aumento en la apolipoproteína (apo) CIII y un descenso de la apo CII.
- Factores genéticos: el polimorfismo de la apo E puede influir en el grado de hiperlipemia asociado a inhibidores de mTOR.

MICOFENOLATO MOFETILO Y MICOFENOLATO DE SODIO

Micofenolato mofetilo y micofenolato de sodio no inducen dislipemia.

AZATIOPRINA

No induce dislipemia.

ANTICUERPOS ANTILINFOCITARIOS

Los anticuerpos antilinfocitarios policlonales (timoglobulina) y los anticuerpos monoclonales utilizados en TR (anti-CD25, rituximab) no modifican los niveles lipídicos.

BELATACEPT

Belatacept es un fármaco de reciente introducción que bloquea la señal de coestimulación, con lo que se inhibe selectivamente la activación de la célula T. Belatacept no modifica los niveles de lípidos.

Belatacept en protocolos de inmunosupresión sin anticineurínicos tiene un perfil lipídico más favorable en comparación con el tratamiento convencional con CyA. En los estudios de registro (BENEFIT y BENEFIT-EXT) se demuestra que el grupo de pacientes con belatacept-micofenolato mofetilo-esteroides tiene menores niveles de colesterol total, de colesterol no-HDL y de triglicéridos en comparación con el grupo de CyA-MMF-esteroides^{31,32}.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1975-82.
2. Gosmanova EO, Tangpricha V, Gosmanov AR. Endocrine-metabolic pathophysiology and treatment approaches following kidney transplantation: a review. *Endocr Pract* 2012;18:579-90.
3. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011;378:1419-27.

4. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010;23:1191-204.
5. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1758-68.
6. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009;69:2227-43.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
8. Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:600-5.
9. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant* 2010;10:828-36.
10. Lau KK, Tancredi DJ, Perez RV, Butani L. Unusual pattern of dyslipidemia in children receiving steroid minimization immunosuppression after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1506-12.
11. Woodle ES, Peddi VR, Tomlanovich S, Mulgaonkar S, Kuo PC; TRIMS Study Investigators. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2010;24:73-83.
12. Bolin P Jr, Shihab FS, Mulloy L, Henning AK, Gao J, Bartucci M, et al. Optimizing tacrolimus therapy in the maintenance of renal allografts: 12-month results. *Transplantation* 2008;86:88-95.
13. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgaris A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant* 2007;7:560-70.
14. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:850-7.
15. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation* 2008;85:1261-9.
16. Shihab FS, Bennett WM, Andoh TF. Role of cellular cholesterol in pharmacologic preconditioning with cyclosporine in experimental kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2010;31:134-40.
17. Bai L, Gabriels K, Wijnands E, Rousch M, Daemen MJ, Tervaert JW, et al. Low- but not high-dose FK506 treatment confers atheroprotection due to alternative macrophage activation and unaffected cholesterol levels. *Thromb Haemost* 2010;104:143-50.
18. Karwatsky J, Ma L, Dong F, Zha X. Cholesterol efflux to apoA-I in ABCA1-expressing cells is regulated by Ca²⁺-dependent calcineurin signaling. *J Lipid Res* 2010;51:1144-56.
19. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation* 2009;88:62-8.
20. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1384-92.
21. Hymes LC, Warshaw BL. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011;15:437-41.
22. Morales JM, Hartmann A, Walker R, Arns W, Senatorski G, Grinyó JM, et al. Similar lipid profile but improved long-term outcomes with sirolimus after cyclosporine withdrawal compared to sirolimus with continuous cyclosporine. *Transplant Proc* 2009;41:2339-44.
23. Sampaio EL, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Felipe CR, Park SI, Casarini DE, et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Clin Transplant* 2008;22:141-9.
24. de Sandes Freitas TV, Harada KM, Felipe CR, Galante NZ, Sampaio EL, Ikehara E, et al. Steroid or tacrolimus withdrawal in renal transplant recipients using sirolimus. *Int Urol Nephrol* 2011;43:1221-8.
25. Baetta R, Granata A, Canavesi M, Ferri N, Arnaboldi L, Bellosta S, et al. Everolimus inhibits monocyte/macrophage

Revisiones cortas

- migration in vitro and their accumulation in carotid lesions of cholesterol-fed rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328:419-25.
26. Gueguen Y, Ferrari L, Souidi M, Batt AM, Lutton C, Siest G, et al. Compared effect of immunosuppressive drugs cyclosporine A and rapamycin on cholesterol homeostasis key enzymes CYP27A1 and HMG-CoA reductase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:392-7.
 27. Houde VP, Brûlé S, Festuccia WT, Blanchard PG, Bellmann K, Deshaies Y, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes* 2010;59:1338-48.
 28. Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, Chen Y, Moorhead JF, Varghese Z. Sirolimus modifies cholesterol homeostasis in hepatic cells: a potential molecular mechanism for sirolimus-associated dyslipidemia. *Transplantation* 2007;84:1029-36.
 29. Ma KL, Varghese Z, Ku Y, Powis SH, Chen Y, Moorhead JF, et al. Sirolimus inhibits endogenous cholesterol synthesis induced by inflammatory stress in human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298(6):H1646-51.
 30. Wang BT, Ducker GS, Barczak AJ, Barbeau R, Erle DJ, Shokat KM. The mammalian target of rapamycin regulates cholesterol biosynthetic gene expression and exhibits a rapamycin resistant transcriptional profile. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:15201-6.
 31. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factor compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011;91:976-83.
 32. Su VC, Harrison J, Rogers C, Ensom MH. Belatacept: a new biologic and its role in kidney transplantation. *Ann Pharmacother* 2012;46:57-67.