



Proyecto Prometeo

Alteraciones de los lípidos
en postrasplante renal



Proyecto Prometeo

Inmunosupresores y alteraciones de los lípidos

Dr. Frederic Cofan
Hospital Clínic

Introducción

- La dislipemia es una alteración metabólica frecuente en el Trasplante renal (40-80%).
- La frecuencia, características y severidad 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, edad, factores genéticos o la presencia de otras comorbilidades (diabetes, obesidad ...).
- Representa un importante factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y puede contribuir a la disfunción crónica del injerto renal.

Grado de evidencia: A

Mecanismos patogénicos de la dislipemia en el TR

- ✧ Inmunosupresión
- ✧ Predisposición genética
- ✧ Dislipemia pre-TR
- ✧ Dieta inadecuada
- ✧ Diabetes
- ✧ Insuficiencia renal
- ✧ Sd. Nefrótico (NCI)
- ✧ Obesidad
- ✧ Otros fármacos (diuréticos)

Grado de evidencia: A

Características de la dislipemia en el TR

- ✧ Colesterol: Aumentado
- ✧ LDLc: Aumentado
- ✧ HDLc: Normal o aumentado
- ✧ Triglicéridos: Normal o aumentado
- ✧ ApoA1: Normal
- ✧ ApoB: Aumentado
- ✧ Lp(a): Aumentado

Grado de evidencia: A

Inmunosupresores y alteraciones lipídicas en el TR

El tratamiento inmunosupresor influye en la frecuencia y severidad de la dislipemia del paciente trasplantado renal. Las diferentes combinaciones de fármacos y sus dosis condicionan la prevalencia de dislipemia

-  Sirolimus / everolimus: ++++
-  Esteroides: ++++
-  Ciclosporina: +++
-  Tacrolimus: ++
-  MPA (Micofenolato-mofetilo / micofenolato de sodio): -
-  Azatioprina: -
-  Timoglobulina / ATG: -
-  Anticuerpos anti-CD25: -
-  Belatacept: -

Grado de evidencia: A

Esteroides

Características:

- Produce elevación del colesterol total, LDLc, TG y VLDL.
- El efecto es dosis dependiente
- Los diferentes estudios de retirada de esteroides han demostrado una reducción del colesterol total y una disminución del tratamiento hipolipemiante.

Grado de evidencia: Alto

Esteroides

Mecanismo patogénico:

- Se han implicado los siguientes mecanismos:
 - **Aumento síntesis hepática de VLDL.** Debido a Insulin resistencia y por el aumento de captación hepática de ácidos grasos libres
 - **Disminución en la actividad de lipoproteinlipasa (LPL).** Se produce un descenso en el aclaramiento de partículas.
 - **Interferencia proteína transferidora de ésteres de colesterol**

Grado de evidencia: B

Inhibidores de la Calcineurina (ICN): CyA / FK

Características (1):

- Producen una elevación especialmente del colesterol total y LDLc y en menor medida de triglicéridos.
- Es dosis dependiente. La minimización de ciclosporina / tacrolimus induce menos dislipemia en comparación con dosis convencionales de ICN
- En la mayoría de los estudios, los pacientes tratados con Tacrolimus presentan mejor perfil lipídico que los que reciben CyA

Grado de evidencia: A

Inhibidores de la Calcineurina (ICN): CyA / FK

Características (2):

- La conversión de CyA a Tacrolimus está asociada a una reducción de las concentraciones de lípidos en una gran número de estudios.
- El régimen inmunosupresor con dosis bajas de Tacrolimus asociado a MPA es el esquema que produce una menor dislipemia en comparación con esquemas que emplean dosis estándar de ICN o esquemas con imTOR.

Grado de evidencia: A

Inhibidores de la Calcineurina (ICN): CyA / FK

Mecanismo patogénico (1):

- ✧ **Disminución de la conversión metabólica de colesterol a ácidos biliares**
- ✧ **Menor expresión del receptor-LDL**

Ambos se han asociado a una inhibición de CYP2A7A1 con reducción del 25-hidroxicolesterol y el aumento de la actividad de la HMGCoA Reductasa

Grado de evidencia: B

- ✧ **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.

Grado de evidencia: B

Inhibidores de la Calcineurina (ICN): CyA / FK

Mecanismo patogénico (2):

- ✧ **Menor actividad de lipoproteinlipasa (LPL).** El aumento de triglicéridos se debe a una disminución en la biosíntesis de lipoproteinlipasa

Grado de evidencia: B

- ✧ **Disminución del eflujo de colesterol dependiente de ABCA1**

Grado de evidencia: B

Inhibidores de mTOR: SIROLIMUS – EVEROLIMUS

Características (1):

- Produce elevación del colesterol total, LDLc, colesterol no-HDL y especialmente de TG y VLDL.
- Es una complicación muy frecuente. Son los fármacos inmunosupresores con un mayor potencial dislipémico.
- Es dosis dependiente y mejora tras disminuir la dosis o reducir los niveles.
- No hay estudios que hayan comparado el efecto dislipémico de sirolimus y everolimus.

Grado de evidencia: A

Inhibidores de mTOR: SIROLIMUS – EVEROLIMUS

Características (2):

- ✧ Los ensayos clínicos de conversión de CyA/FK a un inhibidor de mTOR o la retirada de CyA/FK en protocolos con inhibidores mTOR han demostrado de forma consistente unos mayores niveles de colesterol y triglicéridos en comparación con los protocolos con CyA/FK.
- ✧ En el uso simultáneo de CNI con inhibidores de mTORi :
 - ✧ Los estudios iniciales con exposición standard de ICN y dosis elevadas de imTOR mostraron una elevada frecuencia de dislipemia.
 - ✧ Los esquemas actuales de utilización combinada de imTOR minimizados con exposición reducida a ICN, reducen la frecuencia de dislipemia.

Grado de evidencia: A

Inhibidores de mTOR: SIROLIMUS – EVEROLIMUS

Mecanismo patogénico (1):

- **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 receptor de LDL (R-LDL) y una menor expresión de proteínas SREBPs y SCAP.

Grado de evidencia: B

Inhibidores de mTOR: SIROLIMUS – EVEROLIMUS

Mecanismo patogénico (2):

- ✧ **Inhibe la síntesis de 27-hidroxicolesterol:** Se debe a la inhibición de la enzima encargada de su síntesis. Esta disminución da lugar a una ausencia de regulación de la HMG CoA reductasa que incrementará su expresión.

Grado de evidencia: B

- ✧ **Inhibición en la actividad de Lipoproteín lipasa (LPL):** debido a un aumento en la Apo CIII y un descenso de la Apo CII

Grado de evidencia: B

- ✧ **Factores genéticos:** El polimorfismo de la Apo E pueden influir en el grado de hiperlipemia asociado a imTOR.

Grado de evidencia: C

Micofenolato-mofetil / Ácido Micofenólico / Azatioprina

- ✧ Micofenolato-mofetil, micofenolato de sodio y azatioprina no producen dislipemia

Grado de evidencia: A

Terapias de Inducción

- ✧ Los anticuerpos antilinfocitos policlonales (γ-globulina) y anticuerpos monoclonales (antiCD25, Rituximab) no modifican los niveles lipídicos.

Grado de evidencia: A

Belatacept

- ✧ Belatacept no modifica los niveles de lípidos.
- ✧ Belatacept en protocolos de inmunosupresión sin anticalcineurínicos tiene un perfil lípidico más favorable en comparación con el tratamiento convencional con ciclosporina.

Grado de evidencia: A