

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**  
**MÁSTER UNIVERSITARIO DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**

**ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENTES REGÍMENES  
INMUNOSUPRESORES Y ALTERACIONES DEL PERFIL  
LIPÍDICO TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO, EN  
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**

---

**ASSOCIATION BETWEEN DIFFERENT  
IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMENS AND LIPID PROFILE  
ALTERATIONS AFTER ONE YEAR OF TREATMENT IN  
KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS.**

NURIA GOÑI ROS  
CURSO 2021-2022

Directores del TFM:

- **Dr. Ricardo González Tarancón:** Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet.
- **Dr. Alex Gutiérrez Dalmau:** Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet. Unidad de Trasplante Renal.

## INDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>2. ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>3. INTRODUCCION</b> .....	<b>6</b>
3.1 <i>Trasplante renal</i> .....	6
3.2 <i>Tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados de órgano sólido (PTOS)</i> .....	7
3.3 <i>Dislipemias en pacientes trasplantados de riñón</i> .....	9
<b>4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	<b>12</b>
5.1 <i>Población del estudio</i> .....	12
5.2 <i>Diseño del estudio</i> .....	13
5.3 <i>Análisis estadístico de los datos</i> .....	14
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>23</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>24</b>

# ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENTES REGÍMENES INMUNOSUPRESORES Y ALTERACIONES DEL PERFIL LIPÍDICO TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO, EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE RIÑÓN.

## 1. RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar las alteraciones en el perfil lipídico durante la terapia inmunosupresora post trasplante renal, en función del tratamiento utilizado (inhibidores de mTOR vs otros).

**Material y métodos.** Estudio observacional y retrospectivo en el que se analizaron los perfiles lipídicos de 79 pacientes trasplantados de riñón entre 2016 y 2022. Los pacientes estudiados fueron divididos en dos grupos en función de su tratamiento inmunosupresor: 35 con inhibidores de mTOR y 44 con otro tipo de fármacos (inhibidores de calcineurina...). Todos los análisis de datos se realizaron con el software estadístico Jamovi versión 1.6.23.

**Resultados.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al sexo, IMC, consumo de tabaco, antecedentes de HTA, DM, ACV, cardiopatía isquémica, ni tratamiento hipolipemiante. Sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas debidas a la edad. En el análisis del perfil lipídico del grupo con inhibidores de mTOR se identifican aumentos en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol Total/colesterol HDL y triglicéridos; y un descenso de colesterol HDL. En el grupo de pacientes sin inhibidores de mTOR, se observan descensos en los niveles de: colesterol LDL, colesterol no HDL y colesterol total/colesterol HDL. Con respecto al colesterol HDL y triglicéridos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusiones.** La dislipemia es un efecto secundario pronunciado de los inhibidores de mTOR que afecta a la mayoría de los pacientes que reciben estos fármacos, y crea la necesidad de controlarla. El escaso tamaño muestral, así como las diferentes edades entre los grupos comparados, son limitaciones que deben considerarse en este trabajo.

**Palabras clave.** Trasplante renal, alteraciones metabólicas, dislipemia, inmunosupresores, inhibidores de mTOR.

# ASSOCIATION BETWEEN DIFFERENT IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMENS AND LIPID PROFILE ALTERATIONS AFTER ONE YEAR OF TREATMENT IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS.

## 1. ABSTRACT

**Objectives.** To evaluate alterations in the lipid profile during immunosuppressive therapy after renal transplantation, depending on the treatment used (mTOR inhibitors vs others).

**Material and methods.** Observational and retrospective study in which the lipid profiles of 79 kidney transplanted patients between 2016 and 2022 were analyzed. The patients studied were divided into two different groups according to their immunosuppressive treatment: 35 with mTOR inhibitors and 44 with other type of drugs (calcineurin inhibitors...). All data analysis was performed with Jamovi statistical software version 1.6.23.

**Results.** No statistically significant differences were found between the groups in terms of sex, BMI, tobacco use, history of HT, DM, stroke, ischemic heart disease, or lipid-lowering treatment. Statistically significant differences were found in terms of age. In the analysis of the lipid profile of the group with mTOR inhibitors we found increases in LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, total cholesterol/HDL cholesterol and triglycerides, and a decrease in HDL cholesterol levels. In the group of patients without mTOR inhibitors, decreases were seen in LDL cholesterol, non-HDL cholesterol and total cholesterol/HDL cholesterol. According to HDL cholesterol and triglycerides, no statistically significant differences were found.

**Conclusions.** Dyslipidemia is a pronounced side effect of rapalogues that affects the majority of patients receiving these drugs and creates the need to control it. Our work has some limitations that we should not forget, such as the limited number of patients, and the different ages between the groups compared.

**Key words.** Kidney transplantation, metabolic outcomes, dyslipidaemia, immunosuppressive drugs, mTOR inhibitors.

## **2. ABREVIATURAS**

ACV – Accidente cerebrovascular

CEICA - Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

CPisq – Cardiopatía Isquémica

DM – Diabetes mellitus

ERC - Enfermedad renal crónica

HDL – High density lipoprotein

HTA – Hipertensión arterial

HUMS – Hospital Universitario Miguel Servet

ICN – Inhibidores de la calcineurina

IL – Interleuquina

IMC – Índice de masa corporal

kDa – Kilo Daltons

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LDL – Low density lipoprotein

mTOR – Mammalian target of rapamycin

NODAT – New onset diabetes after transplantation

PIKK - Fosfatidilinositol-3-quinasa

PPAR $\gamma$  - Receptor activado por proliferación  $\gamma$

PTOS – Pacientes trasplantados de órgano sólido

TG – Triglicéridos

TNF – Factor de necrosis tumoral

### 3. INTRODUCCION

#### 3.1 *Trasplante renal*

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema creciente en todo el mundo, considerándose el trasplante renal como el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal terminal. En las últimas décadas se han producido importantes mejoras en los trasplantes de riñón, tales como unos mejores cuidados perioperatorios y el empleo de agentes inmunosupresores, que han mejorado los resultados de los pacientes. El número de personas en lista de espera para recibir un riñón de un donante ha disminuido considerablemente con el paso de los años, reflejando este descenso los efectos tanto de un cambio en las políticas de asignación de riñones para ayudar a ajustar la supervivencia del órgano a la del receptor y reducir el número de órganos descartados; como la retrotracción de la inscripción en la lista de trasplante renal a la fecha de inicio de la diálisis [1]. Aun así, sigue habiendo una escasez general de órganos. En este sentido, con el fin de aumentar el número de órganos disponibles para el trasplante, se ha sugerido el uso de riñones de donantes de edades extremas (pediátricos o de edad avanzada) [2].

Es necesaria una evaluación cuidadosa de los candidatos a trasplante renal, así como un esfuerzo para aumentar las posibilidades de supervivencia de estos en las listas de espera para recibir un riñón. Aquí juega un papel importante el concepto de fragilidad, más frecuente en pacientes con ERC avanzada (15-21%) que en la población general (3-6%) [3]. En un estudio, Fried y colaboradores [4], con datos del *Cardiovascular Health Study*, definieron la fragilidad como un síndrome clínico que cumple tres o más de las siguientes características: pérdida de peso involuntaria de 3 kilos o más en el último año, agotamiento auto-declarado, debilidad en una prueba de fuerza de agarre, velocidad de marcha lenta en una distancia determinada, y baja actividad física definida en un cuestionario estandarizado. En su estudio, la fragilidad se asoció con la edad, el sexo femenino, la raza negra, un menor nivel de ingresos, peor estado de salud y mayores tasas de enfermedades crónicas y discapacidad. A su vez, definieron la fragilidad intermedia como un estado en el que se dan una o dos de las características, indicando un mayor riesgo de fragilidad a lo largo de 3-4 años.

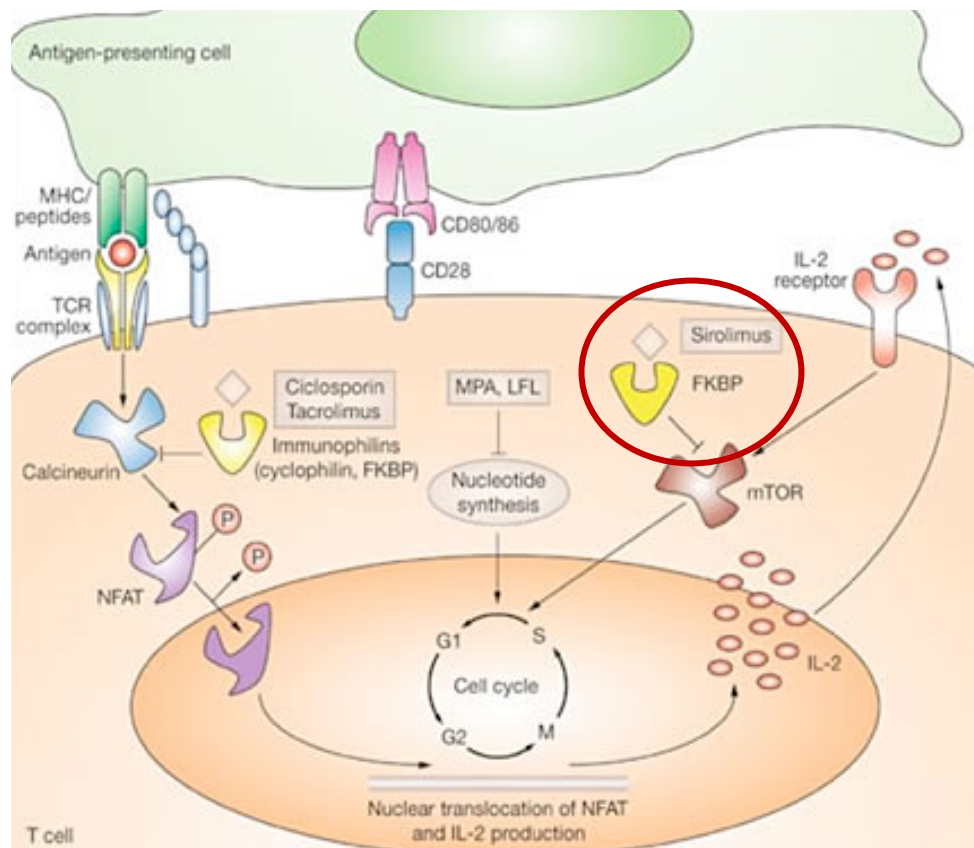
En 2020, el grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) elaboró una Guía de práctica clínica para la evaluación y manejo de los candidatos a trasplante renal [5]. Este documento aborda cuestiones generales de la candidatura de los pacientes, como el acceso al trasplante, los factores demográficos y el estado de salud del individuo, así como la evaluación inmunológica y psicosocial. Además, analiza el papel de varios factores de riesgo y comorbilidades, como el consumo de tabaco, la diabetes, la obesidad, los problemas perioperatorios, las causas de la insuficiencia renal, las infecciones pulmonares, y la presencia de otras enfermedades (cardíacas, neurológicas, gastrointestinales, hematológicas...). Su objetivo es ayudar al equipo de profesionales clínicos a asimilar todos los datos relevantes para un individuo, considerarlos dentro de su contexto sanitario local y emitir un juicio global sobre la candidatura para el trasplante.

### ***3.2 Tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados de órgano sólido (PTOS)***

La calcineurina es un complejo de fosfatasa compuesto por dos subunidades: una de 61 kDa, con función catalítica y de unión a la calmodulina (calcineurina-A); y otra de 19 kDa, con efectos reguladores y de unión al calcio (calcineurina-B). Participa en una amplia gama de procesos celulares y vías de transducción de señales dependientes del calcio, incluida la activación de las células T. En general, los inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina, Tacrólimus, Pimecrólimus) se unen con gran afinidad a receptores citoplásmicos específicos denominados inmunofilinas, entre los que se encuentran la ciclofilina y la proteína de unión a FK. Este complejo fármaco-receptor inhibe de forma específica y competitiva la actividad de la calcineurina, impidiendo la translocación de una familia de factores de transcripción (NF-AT), lo que conduce a la reducción de la activación transcripcional de los genes de citoquinas para la interleucina (IL)-2, el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, la IL-3, la IL-4, el CD40L, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y el interferón-gamma [6]. Por sus propiedades inmunosupresoras, son fármacos utilizados tanto en el manejo de enfermedades autoinmunes, como en pacientes trasplantados de órgano sólido (PTOS).

Desde el descubrimiento de la rapamicina en 1970, el interés por su valor terapéutico ha pasado de ser un macrólido con potencial antifúngico, a convertirse en una valiosa herramienta en la terapia inmunosupresora tras el trasplante de órganos. La diana, en

mamíferos, de la rapamicina (mTOR) es una serina/treonina (Ser/Thr) proteín-quinasa altamente conservada, que pertenece a la familia de proteínas relacionadas con la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Existen dos formas de presentación de mTOR: el complejo protéico mTORC1 y el mTORC2, los cuales actúan regulando los procesos de metabolismo/crecimiento/proliferación/supervivencia/autofagia celular. Los inhibidores de mTOR (Sirólimus, Everólimus) bloquean su vía de señalización (Figura 1), produciendo efectos antiinflamatorios y antiproliferativos (induciendo la autofagia y la apoptosis celular) [7–10].



**Figura 1.** Mecanismo de acción de los ICN (Ciclosporina, Tacrólimus) e inhibidores de mTOR (Sirólimus, Everólimus). Imagen tonada de: Peralta, E. Sirólimus. Instituto de Bioquímica Clínica – IBC Laboratorios. <https://www.ibcrosario.com.ar/articulos/SIROLIMUS.html>

Los inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) se utilizan en los PTOS por sus propiedades inmunosupresoras. Su introducción en el régimen inmunosupresor de los PTOS ha resultado ser más favorable que otros fármacos de este grupo, como por ejemplo los inhibidores de la calcineurina (ICN), por dos motivos principalmente: una menor inducción de nefrotoxicidad, y un menor riesgo asociado de desarrollo de carcinogénesis [11–14]. Sin embargo, los inhibidores de mTOR también se asocian a una serie de efectos



secundarios, como las complicaciones metabólicas. En un metaanálisis realizado por Murakami N. et al. se identificaron nueve ensayos relevantes (con un total de 2323 pacientes). Con ellos, se analizaron los riesgos relativos (RR) de diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) y de hipercolesterolemia, encontrándose unos RR globales de NODAT e hipercolesterolemia asociados a los inhibidores de mTOR de 1,32 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,92-1,87) y 2,15 (IC del 95%: 1,35-3,41), respectivamente, en comparación con el régimen basado en ICN [15]. Esta inducción de dislipemia por parte de los inhibidores de mTOR ha sido descrita tanto en modelos humanos como en modelos animales [16].

La incidencia, patogénesis, consecuencias y tratamiento de las dislipemias causadas por inhibidores de mTOR, no están bien descritas en la actualidad. Se condujo una revisión sistemática de ensayos controlados comparando niveles de colesterol y triglicéridos entre regímenes de tratamiento inmunosupresor con inhibidores de mTOR y no inhibidores de mTOR en pacientes trasplantados de riñón. Todos menos uno de los 17 ensayos revisados, informaron niveles más altos de colesterol y triglicéridos, o una mayor prevalencia de tratamiento con agentes hipolipemiantes (60% vs 30%) en el grupo de pacientes tratados con inhibidores de mTOR con respecto a los tratados con otro tipo de inmunosupresores [17]. En los cuatro ensayos que midieron las lipoproteínas, se vio que al menos parte del aumento del colesterol total con los inhibidores de mTOR se debió al aumento del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

### ***3.3 Dislipemias en pacientes trasplantados de riñón***

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte post-trasplante renal, y el riesgo de eventos cardiovasculares (fatales o no fatales) en pacientes trasplantados de riñón es 50 veces mayor que en la población general, ocurriendo este tipo de eventos en un 5% de pacientes del primer grupo al año [10]. La dislipemia, que muestra una alta prevalencia en todos los estadios de la enfermedad renal, se ha asociado a un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, así como a un posible fracaso tardío del trasplante. Además de todos los factores de riesgo de la población general, la presencia de un deterioro de la función del injerto, la proteinuria, un episodio de rechazo agudo y su tratamiento con corticosteroides, la diabetes mellitus de nueva aparición tras el

trasplante, y diversos tipos y dosis de agentes inmunosupresores, también contribuyen como factores de riesgo entre la población de trasplantados renales [1].

Si bien es cierto que cada vez hay más pruebas que demuestran el efecto beneficioso de la inhibición de mTOR mediada por rapálogos en la progresión de la enfermedad aterosclerótica [18], a falta de más ensayos clínicos necesarios, lo que está claro es la necesidad de controlar las alteraciones metabólicas que resultan de los efectos adversos de estos fármacos inmunosupresores. Hay evidencia suficiente que demuestra la eficacia del ejercicio físico en la mejora de la sensibilidad a la insulina, en la prevención del aumento de peso no saludable, en la disminución de la distribución de la grasa central, y en la corrección de otras características del síndrome metabólico. Además, se podría decir que, en los pacientes con ERC, el ejercicio regular ejerce un efecto beneficioso sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y algunos parámetros nutricionales. Otra opción, que va más allá de la introducción de cambios en el estilo de vida del paciente, es la administración de medicamentos que reviertan las anormalidades metabólicas (estatinas en el caso de las dislipemias, o insulina en situaciones de hiperglucemia) [19]. En este punto, se debe tener en cuenta que, aunque los pacientes trasplantados no tienen contraindicación para el uso de fármacos de excreción renal, pueden correr el riesgo de que se produzcan interacciones entre medicamentos con los tratamientos anti rechazo.

El presente estudio tiene como objetivo analizar los cambios en el metabolismo lipídico de los pacientes después del trasplante renal, en relación con el régimen inmunosupresor, con el fin de identificar posibles marcadores de riesgo aterogénico y, por tanto, seleccionar a los pacientes que podrían necesitar una vigilancia metabólica individual.

## **4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### ***4.1 Hipótesis***

La dislipemia es un hallazgo frecuente en pacientes trasplantados de órgano sólido (PTOS), afectando a más de la mitad de los pacientes trasplantados de riñón durante el primer año post-trasplante. Se trata de un importante efecto adverso de los rapálogos, fármacos inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo del injerto. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte tras trasplante renal, y el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados de riñón es 50 veces mayor que en la población general. A pesar del desconocimiento de los efectos que tienen los inhibidores de mTOR sobre la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en los pacientes con trasplante renal, la dislipemia debe controlarse, vigilando los cambios en el metabolismo lipídico que pueden aparecer en este tipo de pacientes, en relación con el régimen inmunosupresor, con el fin de ajustar la terapia lo mejor posible y poder minimizar así los efectos adversos.

### ***4.2 Objetivos***

#### Objetivo principal

Evaluar las alteraciones en el perfil lipídico durante la terapia inmunosupresora post trasplante renal, comparando la evolución de dichos perfiles en pacientes con diferentes tratamientos (inhibidores de mTOR *vs* otros).

#### Objetivos secundarios

- Analizar otros posibles factores de riesgo para el desarrollo de dislipemias post trasplante renal, diferentes al tratamiento inmunosupresor utilizado.
- Observar la prevalencia de dislipemias en dos grupos diferentes de trasplantados renales según el tratamiento inmunosupresor.

## 5. METODOLOGÍA

### *5.1 Población del estudio*

Se diseña un estudio observacional y retrospectivo, realizado en el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, con la colaboración del Servicio de Nefrología del mismo hospital.

Los participantes fueron reclutados consecutivamente entre los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los motivos que justificaban la exclusión del estudio. Una vez seleccionados, los pacientes trasplantados de riñón fueron divididos según su tratamiento inmunosupresor de base en dos grupos: con inhibidores de mTOR (everólimus/sirólimus), o sin inhibidores de mTOR (ciclosporina/tacrólimus...).

El protocolo de estudio se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Se incluyeron 79 pacientes seleccionados con trasplante renal entre enero de 2016 y enero de 2020.

#### Criterios de inclusión

Pacientes (de cualquier edad) a los que se les haya realizado un trasplante renal en el HUMS durante los últimos 5 años (enero de 2016 – enero de 2020 ambos inclusive), y lleven por lo menos un año bajo tratamiento inmunosupresor (ya sea inhibidor de mTOR u otro). Deberán tener solicitado el PES511 (perfil de pruebas de laboratorio diseñado para la evaluación anual de pacientes trasplantados de riñón), con todas las determinaciones correspondientes realizadas.

#### Criterios de exclusión

Se considera motivo de exclusión la presencia de alguna de las siguientes condiciones:

1. Trasplante de algún otro órgano además del riñón
2. Embarazo
3. Diagnóstico de algún tipo de dislipemia previo al trasplante.

## 5.2 Diseño del estudio

Estudio analítico observacional de carácter longitudinal y retrospectivo. El estudio se realizó en las condiciones de práctica clínica habituales, sin la necesidad de realizar ningún procedimiento adicional a los pacientes más allá de los que fueron necesarios para el estudio de su patología.

Se llevó a cabo una exportación de datos a través del Sistema de Información del Laboratorio (*Modulab Gold, v.3, de Werfen Group*) desde 01/2016 hasta 01/2022 del perfil de pruebas “PES511”, utilizado para la evaluación anual de los pacientes trasplantados de riñón. Adicionalmente, se obtuvo también una base de datos de la Unidad de trasplante renal del Servicio de Nefrología del HUMS, la cual recogía los pacientes trasplantados de riñón durante los últimos 5 años y el tratamiento inmunosupresor que llevaba pautado cada uno de ellos. En algunos casos se requirió la recogida de datos adicionales sobre estos pacientes a través de la Historia Clínica Electrónica unificada del Servicio Aragonés de Salud (HCE) para completar la información. Las variables analizadas fueron las siguientes:

- Edad (años)
- Sexo (hombre/mujer)
- IMC (peso [kg]/ estatura [m<sup>2</sup>])
- DM pre trasplante (Si/No)
- Tabaquismo (Mucho/Algo/Nada)
- Cardiopatía isquémica previa al trasplante (Si/No)
- HTA pre trasplante (Si/No)
- Accidente cardiovascular previo al trasplante (Si/No)
- Tratamiento con estatinas (Si/No)
- Niveles séricos de colesterol total [mg/dL]
- Niveles séricos de colesterol HDL [mg/dL]
- Niveles séricos de colesterol LDL calculado [mg/dL]
- Niveles séricos de colesterol no HDL [mg/dL]
- Niveles séricos de colesterol total/colesterol HDL [mg/dL]
- Niveles séricos de triglicéridos [mg/dL]
- Tipo de tratamiento inmunosupresor (inhibidor de mTOR/otro)

Todos los datos del estudio se trataron de forma estrictamente confidencial y sólo tuvieron acceso a ellos los investigadores y el personal autorizado para garantizar la calidad y análisis de los datos. Para cumplir con la anonimización, los datos fueron codificados de forma que no se pudiera relacionar directamente la información plasmada en la base de datos con los pacientes en estudio, y que nadie salvo el investigador principal y subinvestigadores pudiesen acceder a la identidad del participante. El protocolo fue aprobado en el Acta N° 09/2022 el día 03/05/2022 por el Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

### ***5.3 Análisis estadístico de los datos***

Las características descriptivas basales se compararon entre el grupo de pacientes con inhibidores de mTOR y el grupo de pacientes bajo tratamientos inmunosupresores diferentes (sin inhibidores de mTOR), utilizando la prueba t de Student para las variables cuantitativas (después de comprobar la normalidad de la distribución mediante el Test de Shapiro-Wilk y la homogeneidad con el Test de Levene's), y la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas.

En aquellas variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mientras que en las que no se pudo comprobar homogeneidad se utilizó el Test de Welch.

Para las variables cualitativas en las que no se cumplían las condiciones adecuadas para la aplicación de la prueba de Chi-Cuadrado se utilizó el Test exacto de Fisher.

En cuanto al análisis del cambio en el perfil lipídico, se comparó cada parámetro analítico al año y a los dos años de tratamiento. Para ello, se utilizó la prueba t de Student pareada para las variables que cumplían los criterios de normalidad y la prueba de Wilcoxon para las que no seguían una distribución normal.

Un nivel de  $p < 0,05$  fue considerado significativo para todos los análisis estadísticos.

Todas las variables mencionadas fueron registradas en una base de datos elaborada con el programa Excel. Todos los análisis de datos se realizaron con el software estadístico Jamovi versión 1.6.23.

## 6. RESULTADOS

Se incluyen un total de 79 pacientes trasplantados de riñón. De ellos, 35 llevaban pautado un tratamiento inmunosupresor con algún inhibidor de mTOR y los 44 restantes estaban tratados con inmunosupresores de mecanismo de acción diferente (inhibidores de la calcineurina).

El primero de los grupos está constituido por 23 (65,7%) varones y 12 (34,3%) mujeres, con una media de edad de 56 años. El promedio de IMC en este caso es de 25 Kg/m<sup>2</sup>. Casi la mitad del grupo (43%) eran fumadores antes de ser trasplantados, prácticamente la totalidad del conjunto (88,6%) son hipertensos y un 14,3% diabéticos. El 8,6% del total habían sufrido un accidente cerebrovascular previo al trasplante y sólo un 2,9% una cardiopatía isquémica. El 71,4% están tratados con estatinas.

El segundo de los grupos, sin embargo, lo constituyen 24 (54,5%) varones y 20 (45,5%) mujeres, donde la media de edad es de 47 años. En este caso, el IMC promedio es de 24 Kg/m<sup>2</sup>. El 34,1% son consumidores de tabaco, cerca de la totalidad del conjunto (un 90,9%) sufre hipertensión y tan sólo un 9,1% padece DM. El 2,3% habían sufrido algún tipo de accidente cerebrovascular previo al trasplante, y el mismo porcentaje una cardiopatía isquémica. El 72,3% están bajo tratamiento con estatinas.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al sexo pero sí debidas a la edad, siendo esta más elevada en el grupo de pacientes en tratamiento con inhibidores de mTOR ( $p < 0.05$ ). En cuanto al resto de variables, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos referentes al índice de masa corporal, al consumo de tabaco previo al trasplante, a los antecedentes de hipertensión, diabetes, accidente cardiovascular ni cardiopatía isquémica, ni en lo referente al tratamiento hipolipemiente en ambos grupos de pacientes.



Tabla 1. Datos descriptivos y clínicos. Comparación entre los grupos de pacientes con y sin inhibidores de mTOR en su tratamiento inmunosupresor post trasplante de riñón.

	Con Inh. mTOR	Sin Inh. mTOR	p
Edad (Años)	55.6 +/- 15.17	47 +/- 15.09	<b>0.014</b>
Sexo (Varón/Mujer)	23/12	24/20	0.315
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.8 +/- 5.07	24.1 +/- 3.82	0.756
Tabaco pre tx (Sí/No)	15/20	15/29	0.425
HTA pre tx (Sí/No)	31/4	40/4	0.732
DM pre tx (Sí/No)	5/30	4/40	0.470
ACV pre tx (Sí/No)	3/32	1/43	0.205
CPIsq pre tx (Sí/No)	1/34	1/43	0.870
Estatinas (Sí/No)	25/10	32/12	0.898

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; HTA, Hipertensión arterial; DM, Diabetes Mellitus; ACV, Accidente Cardiovascular; CPIsq; Cardiopatía Isquémica. p: nivel de significación estadística en comparación entre los dos grupos. Los datos son media +/- desviación estándar. El texto en negrita indica resultados con diferencias estadísticamente significativas (p<0.05).

En el análisis comparativo del perfil lipídico, se confrontan los niveles de los parámetros analíticos tras uno y dos años de tratamiento inmunosupresor con inhibidores de mTOR. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas (p<0.05) en todos los parámetros analizados. Los niveles de colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol Total/colesterol HDL y triglicéridos son superiores al segundo año post-trasplante, sin embargo, se evidencia un descenso en los niveles de colesterol HDL.

Tabla 2. Comparación del perfil lipídico al año y a los dos años del trasplante renal en el grupo de pacientes en tratamiento inmunosupresor con inhibidores de mTOR.

	Un año post trasplante	Dos años post trasplante	p
Colesterol HDL (mg/dL)	54.51 +/- 14.84	48.91 +/- 9.39	<b>&lt;0.001</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	109.8 +/- 38.05	117.89 +/- 30.74	<b>&lt;0.001</b>
Colesterol no HDL (mg/dL)	124.18 +/- 38.96	132.46 +/- 37.50	<b>0.022</b>
CT HDL	3.49 +/- 0.58	3.63 +/- 0.85	<b>0.003</b>
TG (mg/dL)	127.80 +/- 41.21	141.03 +/- 41.12	<b>&lt;0.001</b>

HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; CT HDL, Colesterol Total/Colesterol HDL; TG; Triglicéridos. p: nivel de significación estadística en comparación entre los dos grupos. Los datos son media +/- desviación estándar. El texto en negrita indica resultados con diferencias estadísticamente significativas (p<0.05).

En el grupo de pacientes con tratamiento inmunosupresor sin inhibidores de mTOR, el análisis comparativo del perfil lipídico al año y a los dos años del trasplante revela diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en los casos de: colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total/colesterol HDL; evidenciando un descenso en los niveles de los tres parámetros con el paso del tiempo. Con respecto al colesterol HDL y triglicéridos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3. Comparación del perfil lipídico al año y a los dos años del trasplante renal en el grupo de pacientes en tratamiento inmunosupresor sin inhibidores de mTOR.

	Un año post trasplante	Dos años post trasplante	p
Colesterol HDL (mg/dL)	54.98 +/- 13.77	55.30 +/- 14.67	0.476
Colesterol LDL (mg/dL)	106.68 +/- 33.31	89.68 +/- 26.91	<b>0.025</b>
Colesterol no HDL (mg/dL)	131.39 +/- 35.44	114.57 +/- 36.64	<b>0.019</b>
CT HDL	3.54 +/- 0.92	2.99 +/- 0.93	<b>0.019</b>
TG (mg/dL)	123.75 +/- 50.38	123.48 +/- 77.18	0.112

HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; CT HDL, Colesterol Total/Colesterol HDL; TG; Triglicéridos. p: nivel de significación estadística en comparación entre los dos grupos. Los datos son media +/- desviación estándar. El texto en negrita indica resultados con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

**Figura 2.** Evolución, según el tratamiento inmunosupresor, de cada parámetro analítico entre el primer y el segundo año post trasplante renal.



## 7. DISCUSIÓN

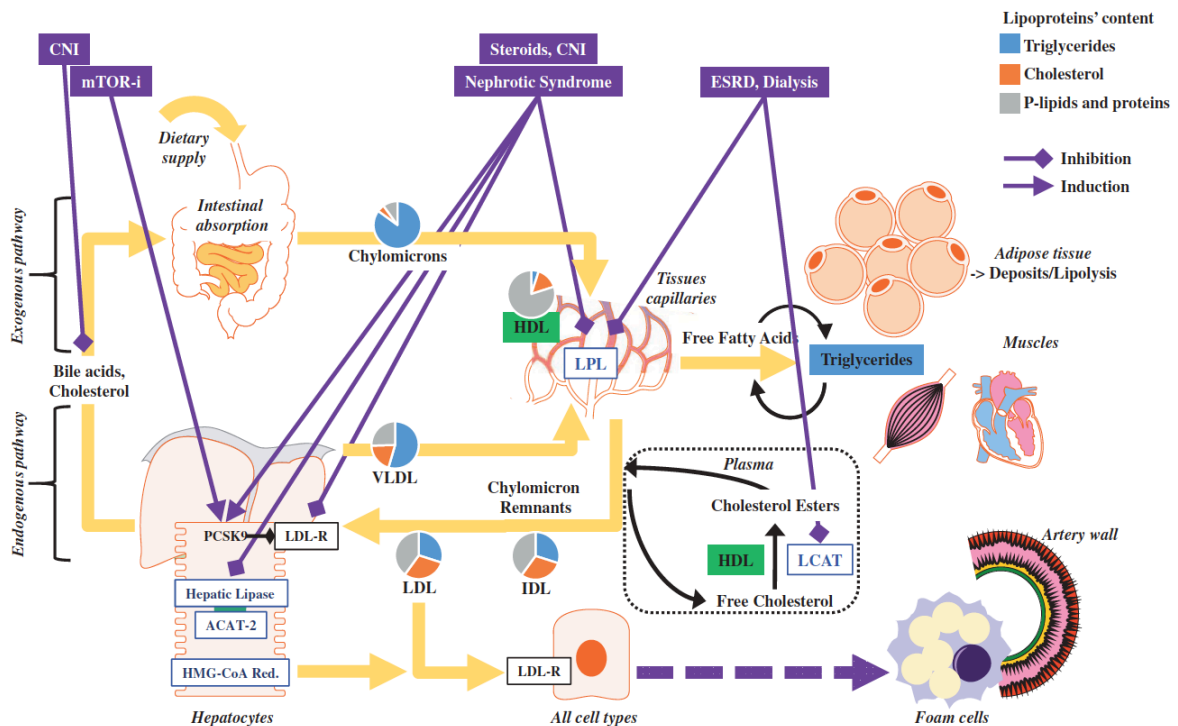
La dislipidemia es un efecto secundario pronunciado de los rapálogos que afecta a entre el 40% y el 75% de todos los pacientes que reciben estos fármacos. Por lo general, la inhibición de mTORC1 provoca una disminución del 20-30% en el almacenamiento de lípidos, al mismo tiempo que aumenta la lipólisis en un 20% [18].

En el presente estudio se observa un empeoramiento de todos los parámetros del perfil lipídico en el grupo de pacientes trasplantados en tratamiento con inhibidores de mTOR, efecto que no se aprecia en el grupo de pacientes en tratamiento con otros fármacos inmunosupresores diferentes a los inhibidores de mTOR.

La explicación de este efecto se debe a que la vía mTORC1 estimula la lipogénesis ya que controla las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides, importantes factores de transcripción para la biosíntesis de ácidos grasos y esteroides (Figura 3). Además de la lipogénesis, mTORC1 también coordina el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo blanco mediante el control de la adipogénesis, proceso por el que se crean los adipocitos (Figura 3). De hecho, el tratamiento con rapamicina o los enfoques genéticos que conducen a la inhibición de mTORC1 dan lugar a una acumulación significativamente menor de tejido adiposo a través de la inhibición del receptor activado por proliferación  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), un receptor nuclear capaz de iniciar el proceso adipogénico [18,19].

El bloqueo de la señalización de mTORC1 también aumenta activamente los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), ya que regula a la baja la expresión de los receptores LDL hepáticos, provocando una menor eliminación de colesterol de la sangre. En esta línea, la inhibición de mTORC1 provoca directamente hiperlipidemia al estimular la lipofagia, una forma especializada de autofagia destinada a romper las gotas de lípidos para liberar los lípidos almacenados. Otro efecto es la activación tanto de la lipasa sensible a las hormonas, como de la lipasa de triglicéridos adiposos; ambas implicadas en facilitar la lipólisis (Figura 3). La supresión genética de la señalización de mTORC2 también da lugar a un aumento de la lipólisis in vivo, pero el mecanismo sigue siendo incierto [18].

**Figura 3.** Imagen cogida de Piotti G, Gandolfini I, Palmisano A, Maggiore U. *Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients. Nephrol Dial Transplant.* 2019 Mar 1;34(3):388-400. doi: 10.1093/ndt/gfy151. PMID: 29800310. Los lípidos de la dieta consisten principalmente en triglicéridos y, en menor medida, en colesterol (vía exógena). Los triglicéridos y el colesterol también se sintetizan en el hígado (vía endógena). Los triglicéridos de la dieta son transportados por los quilomicrones intestinales y por las lipoproteínas hepáticas de muy baja densidad (VLDL) a los tejidos, donde son metabolizados por la enzima lipoproteína lipasa (LPL) endotelial, que con la ayuda de las HDL, acaban convirtiéndose en restos de quilomicrones y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Las IDL son parcialmente metabolizadas por la lipasa hepática a LDL. Las LDL son captadas por receptores específicos de LDL (LDL-Rs) expresados por los hepatocitos y otros tipos de células. Las HDL inducen la esterificación del colesterol plasmático liberado por las células, una reacción catalizada por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT). Como resultado de esta reacción, el exceso de colesterol es transportado de vuelta al hígado (transporte inverso de colesterol). Los pacientes con enfermedad renal avanzada desarrollan hipertrigliceridemia como consecuencia de la reducción de la actividad de la LPL, causada por la resistencia a la insulina y la acumulación de inhibidores de la LPL. Además, los bajos niveles de HDL y la disfunción de la LCAT provocan una alteración del transporte inverso del colesterol, lo que da lugar a la acumulación de LDL oxidadas. Los niveles de colesterol aumentan porque los LDL-R están regulados a la baja por la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y la actividad de la acil-coenzima A colesterol-transferasa-2 (ACAT-2) hepática está aumentada. Esto da lugar a una reducción significativa del colesterol libre intracelular, lo que, a su vez, detiene la retroalimentación negativa sobre la síntesis de colesterol, promoviendo aún más la hipercolesterolemia. Entre los fármacos anti rechazo, los inhibidores de mTOR sirólimus y everólimus se asocian a una dislipidemia importante dado que la señalización de mTOR desempeña un papel central en la homeostasis de los lípidos, sugiriéndose que la elevación de los niveles de LDL bajo la inhibición de mTOR está causada por un aumento de la PCSK9 que, a su vez, regula a la baja las LDL-R.



Si bien es cierto que, según los resultados, en el caso de los pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores diferentes a los inhibidores de mTOR parece que el perfil lipídico además de no empeorar, incluso mejora, hay que tener en cuenta la presencia de una posible variable de confusión. Prácticamente la totalidad de los pacientes estudiados llevaban prescrito algún fármaco hipolipemiante (en la mayoría de los casos estatinas). Este hecho podría estar falseando los resultados al enmascarar elevaciones en los niveles de colesterol. Por todo ello, cabría esperar que el empeoramiento del perfil lipídico en el caso de los pacientes en tratamiento con inhibidores de mTOR fuese mayor en la realidad; y que, en el caso de los pacientes con inmunosupresores no inhibidores de mTOR, o bien se mantuviese una estabilidad en los niveles de colesterol, o bien se produjesen ligeros empeoramientos del perfil lipídico (estos no achacables al tratamiento inmunosupresor sino a otros factores como por ejemplo la edad).

Desafortunadamente, los resultados de este trabajo tienen algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con un número limitado de pacientes, por lo que sería recomendable llevar a cabo un estudio longitudinal con un número mayor de pacientes para mejorar la potencia estadística y obtener resultados más fidélgicos.

Por otro lado, debido a la selección de los pacientes de carácter aleatorio, los grupos comparados no son homogéneos en cuanto a edad, lo que podría haber influido en la interpretación de los resultados ya que, en general, a edades más avanzadas se observa un empeoramiento del perfil lipídico

## 8. CONCLUSIONES

- 1- La dislipemia es un efecto secundario pronunciado de los rapálogos que afecta a la mayoría de los pacientes que reciben estos fármacos.
- 2- Todos los parámetros del perfil lipídico sufren un empeoramiento en el grupo de pacientes en tratamiento con inhibidores de mTOR, algo que no ocurre en pacientes tratados con inmunosupresores no inhibidores de mTOR.
- 3- Pese al efecto beneficioso de la inhibición de mTOR en los PTOs en comparación con otros fármacos inmunosupresores, es necesario controlar las alteraciones metabólicas que resultan de los efectos adversos de estos fármacos.
- 4- El tratamiento hipolipemiente que llevaban casi todos los pacientes estudiados puede falsear los resultados al enmascarar elevaciones en los niveles de colesterol.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bayliss G. Frailty and Kidney Transplantation. *R I Med J* (2013). 2021 Feb;104(1):15–9.
2. Hassan A, Halawa A. Dual Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2015 Dec;13(6):500–9.
3. Pérez-Sáez MJ, Gutiérrez-Dalmau Á, Moreso F, Rodríguez Mañas L, Pascual J. Frailty and kidney transplant candidates. *Nefrologia*. 2021;41(3):237–43.
4. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet (London, England)*. 2019 Oct;394(10206):1365–75.
5. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11–103.
6. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. In *Treasure Island (FL)*; 2022.
7. Kurdi A, De Meyer GRY, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Nov;82(5):1267–79.
8. Caron A, Richard D, Laplante M. The Roles of mTOR Complexes in Lipid Metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:321–48.
9. Martinet W, De Loof H, De Meyer GRY. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2014 Apr;233(2):601–7.
10. Chen Y, Zhou X. Research progress of mTOR inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2020 Dec;208:112820.
11. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012 Jul;367(4):329–39.
12. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015 Sep;4(9):1448–59.
13. Murray SL, Daly FE, O’Kelly P, O’Leary E, Deady S, O’Neill JP, et al. The impact of switching to mTOR inhibitor-based immunosuppression on long-term non-melanoma skin cancer incidence and renal function in kidney and liver transplant recipients. *Ren Fail*. 2020 Nov;42(1):607–12.
14. Chung EYM, Palmer SC, Strippoli GFM. Interventions to Prevent Nonmelanoma Skin Cancers in Recipients of a Solid Organ Transplant: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. 2019 Jun;103(6):1206–15.
15. Murakami N, Riella L V, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2014 Oct;14(10):2317–27.
16. Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: a cause for concern? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Apr;29(2):93–102.
17. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche H-U, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Jul;8(7):1384–92.



18. Kurdi A, Martinet W, de Meyer GRY. mTOR inhibition and cardiovascular diseases: Dyslipidemia and atherosclerosis. *Transplantation*. 2018;102(2S):S44–6.
19. Piotti G, Gandolfini I, Palmisano A, Maggiore U. Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2019 Mar;34(3):388–400.