

EFECTOS DE LAS ESTATINAS EN EL TRASPLANTE RENAL

HERNAN M. TRIMARCHI¹, STEPHEN BRENNAN², JUAN M. GONZALEZ², WADI N. SUKI²¹ Servicio de Nefrología y Hemodiálisis, Hospital Británico de Buenos Aires; ² Renal Section Department of Medicine, The Methodist Hospital and Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Resumen Realizamos un análisis retrospectivo en 97 pacientes trasplantados renales con seguimiento mínimo de un año para evaluar la actividad inmunosupresora de las estatinas. El Grupo A (38 pacientes) recibió estatinas y el Grupo B (59 pacientes) fue nuestro grupo control. El Grupo A fue luego subdividido en 4 subgrupos de acuerdo al tiempo en el cual se prescribieron estatinas. Los niveles de colesterol inicial y final en el Grupo A no fueron diferentes (218 ± 7.8 mg/dl vs 222 ± 7.5 mg/dl). Sin embargo, los niveles finales fueron más altos que los iniciales en el Grupo B (216 ± 6 mg/dl vs 189 ± 6.4 mg/dl; $P = 0.0021$). Los niveles de triglicéridos iniciales fueron más altos que los finales en el Grupo A (305 ± 25.5 mg/dl vs 188 ± 10.6 mg/dl; $P < 0.0001$). El Grupo A mostró una mejor supervivencia del injerto ($P = 0.0350$), una reducción en episodios de rechazo agudo (1 vs 38; $P < 0.0001$) y un nivel de creatinina más baja que en el Grupo B (1.96 ± 0.21 mg/dl vs 2.77 ± 0.27 mg/dl; $P = 0.0374$). En los subgrupos del Grupo A, la función renal fue superior en los pacientes que recibieron estatinas en forma temprana contra aquellos que las recibieron más tardíamente (1.33 ± 0.1 mg/dl vs 3.26 ± 0.7 mg/dl; $P = 0.0064$). Los resultados sugieren que en los receptores de trasplante renal las estatinas reducen en forma significativa el número de episodios de rechazo agudo, mejoran significativamente la supervivencia del injerto y la función renal. Estos efectos se correlacionan con una disminución en el nivel de triglicéridos pero son independientes de una acción hipocolesterolémica.

Abstract *Activity of statins in kidney transplantation.* A retrospective analysis was performed to assess the immunosuppressive activity of statins in kidney transplantation, determining their effects on serum cholesterol and triglyceride levels posttransplantation, on the incidence of acute rejection episodes and on renal function. A total of 97 patients who underwent a kidney transplant in a three-year period, had more than one-month graft survival, and a minimum of one year of follow-up, were included. Group A consisted of 38 patients who received statins; this group was subsequently divided into four subgroups, according to the time post-transplant when statins were prescribed. Group B consisted of 59 patients (control Group). Initial and final serum total cholesterol levels in Group A were not different (218 ± 7.8 mg/dl vs 222 ± 7.5 mg/dl); however, final levels were higher than initial values in Group B (216 ± 6.0 mg/dl vs 189 ± 6.4 mg/dl, $P = 0.0021$). Initial serum triglyceride levels were higher than final levels in Group A (305 ± 25.5 mg/dl vs 188 ± 10.6 mg/dl, $P < 0.0001$). Group A showed a better allograft survival ($P = 0.0350$), a reduction in the incidence of acute rejection episodes (1 vs 38 events, $P < 0.0001$) and a lower serum creatinine level (1.96 ± 0.21 mg/dl vs 2.77 ± 0.27 mg/dl, $P = 0.0374$). In Group A subgroups, kidney function was significantly better in patients who received statins early after transplantation. These data suggest that in kidney transplantation statins exert additional immunosuppressive effects, reduce the number of acute rejection episodes, improve allograft survival and kidney function and are effective in preventing serum cholesterol from rising; these effects correlate with a significant decrease in serum triglyceride but are independent of a hypocholesterolemic action.

Key words: statins, cholesterol, triglycerides, immunosuppression, kidney transplantation

Los inhibidores de la enzima 3 hidroxil-3 metil-glutaril-coenzima A reductasa, también llamados estatinas, poseen actividad inmunosupresora en el trasplante de riñón. La hiperlipidemia es un fenómeno común y persistente en los receptores de trasplante de riñón^{1,3}, y la enfermedad cardiovascular es la causa más importante de muerte en los pacientes trasplantados luego del pri-

mer año post-trasplante^{3,4}. Por lo tanto, es apropiado que los inhibidores de la enzima 3 hidroxil-3 metil-glutaril-coenzima A reductasa o estatinas sean prescritos para tratar la hiperlipidemia post-trasplante^{1,2}. Existe información que sugiere que, además de los efectos hipolipidémicos, las estatinas contienen propiedades inmunosupresoras⁵. Las estatinas han demostrado inhibir la síntesis de productos no esteroides de la enzima, llamados isoprenoides, los cuales regulan varias funciones celulares, tales como la migración y duplicación celular, señales de transducción y replicación de ADN, la adhesión celular y la apoptosis^{6,8}. Las estatinas actúan en puntos críticos de caminos metabólicos que regulan la

Recibido: 28-IX-1999

Aceptado: 5-IV-2000

Dirección postal: Dr. Hernán Trimarchi, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4304-3393 e-mail: htrimarchi@hotmail.com

estabilidad plaquetaria y la trombosis, y estas propiedades son independientes del descenso de colesterol. El espectro de propiedades antiaterogénicas de las estatinas incluyen el mantenimiento de la función endotelial, acciones antiinflamatorias y efectos antiproliferativos sobre las células musculares lisas⁹. Estudios *in vitro* han revelado que la pravastatina, una estatina, inhibe la citotoxicidad de las células *natural killer*, y actúa en sinergismo con la ciclosporina para inhibir la actividad de los linfocitos citotóxicos⁵. Más aún, las estatinas bloquean la expresión de ciertas citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral beta, la interleukina-1 y la interleukina-6¹⁰. Este es un efecto potencialmente importante, ya que la interleukina-6 es un factor esencial que sinergiza con la interleukina-1 para controlar los pasos iniciales en la activación y proliferación de la célula-T¹¹, crítica en el rechazo celular agudo¹². La interleukina-6 también ha demostrado estimular la secreción de triglicéridos hepáticos en ratas¹³. Es así como las estatinas poseen efectos adicionales que difieren y pueden ser independientes de su acción hipocolesterolémica^{5, 14}.

El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de las estatinas en: 1) el nivel sérico total de colesterol y triglicéridos post-trasplante, 2) la incidencia de episodios de rechazo agudo, y 3) la función renal, en pacientes trasplantados.

Material y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva todos los casos de trasplantes de riñón realizados en el Methodist Hospital de Houston, Texas USA en el período comprendido entre el 1ro. de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 1996. Los criterios de exclusión fueron: 1) un mal funcionamiento del aloinjerto dentro del primer mes post-trasplante, 2) fallecimiento en el primer mes post-trasplante, 3) pacientes que no continuaron con su seguimiento al momento de este estudio, y 4) trasplantes de riñón y páncreas.

Muestra estudiada

Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1. El total de los 97 pacientes fue dividido en dos grupos: Grupo A (n = 38) consistió en pacientes que recibieron estatinas luego de ser trasplantados, e incluyó 36 pacientes (94%) con un riñón allogénico funcionando en el momento del estudio, un paciente (3%) con trasplante no funcionando, y un paciente (3%) que había fallecido 16 meses luego de ser trasplantado con un aloinjerto funcionando. El Grupo B (n = 59) consistió de pacientes a los que nos se les administraron estatinas luego de ser trasplantados, e incluyó 45 pacientes (76.3%) con un riñón allogénico en funcionamiento en el momento del estudio, 8 pacientes (13.5%) con trasplantes no funcionando, y 6 pacientes (10.2%) que habían fallecido en un tiempo medio de 15 ± 4.9 meses post-trasplante, 5 de los cuales tenían un aloinjerto en funcionamiento en el momento del fallecimiento. El tiempo de seguimiento para los Grupos A y B fue de 33.5 ± 1.7 meses y 34.7 ± 1.8 meses, respectivamente (P = ns). No existieron diferencias entre los dos grupos excepto por el hecho de

TABLA 1.— Efectos de las estatinas en el trasplante renal. Resumen de las características de los pacientes en los Grupos A y B

	Grupo A (n = 38)	Grupo B (n = 59)
Edad promedio (años)	46.7 ± 1.6	44.4 ± 1.8
Femenino (%)	34	37
Raza (%)		
Caucásico	47	53
Negro	24	36
Otros	29	11
Tipo de trasplante (%)		
Cadavérico	76	68
Donante vivo-relacionado	24	29
Donante vivo-no-relacionado	0	3
Número de trasplantes (%)		
Uno	87	86
Dos	13	14
Historia previa de (%)		
Hipertensión	68	59
Hipertensión y diabetes	24	24
Diabetes*	3	17
Sin hipertensión o diabetes	5	0
Seguimiento medio (meses)	33.5 ± 1.7	34.7 ± 1.8

* P = 0.0192

que más pacientes en el grupo B eran diabéticos (sin hipertensión arterial).

Diseño del estudio

Las estatinas fueron administradas a los pacientes al día 30 o más adelante luego del trasplante basados en el perfil lipídico del momento. No se les administró estatinas a los pacientes cuyo nivel total de colesterol sérico fuera menor a 220 mg/dl o cuyo nivel de triglicéridos séricos fuera menor a 250 mg/dl. Se les aconsejó a todos los pacientes que siguieran una dieta baja en grasas y colesterol. Al Grupo A se lo subdividió en cuatro subgrupos de acuerdo al tiempo post trasplante en que las estatinas fueron prescritas. El subgrupo A1 incluyó 16 pacientes (42%) que recibieron estos agentes dentro de los primeros tres meses post-trasplante; el subgrupo A2 incluyó 11 pacientes (29%) que recibieron estatinas entre los tres y seis meses post-trasplante; el subgrupo A3 incluyó 4 pacientes (11%) que recibieron estatinas entre los seis y nueve meses post-trasplante; y el subgrupo A4 incluyó 7 pacientes (18%) que recibieron estatinas luego de nueve meses de ser trasplantados. Estos subgrupos fueron comparados de acuerdo a las características del paciente, niveles de lípidos, función renal, la relación proteína/creatinina en orina (normal 0-0.20), y duración del seguimiento posterior.

Inmunosupresión

La medicación inmunosupresora se encuentra resumida en la Tabla 2. En ambos grupos se utilizaron protocolos similares de inmunosupresión. A pesar de la inclusión de más diabéticos en el Grupo B, se utilizaron dosis similares de esteroides en am-

TABLA 2.— Diferentes drogas inmunosupresoras de mantenimiento utilizadas en los Grupos A y B

	Grupo A (n = 38)	Grupo B (n = 59)
P (%)	0	2
P + Az (%)	3	2
P + CsA (%)	8	15
P + Az + CsA (%)	26	30
P + FK (%)	0	2
P + Az + FK(%)	16	12
P + MMF + CsA (%)	18	17
P + MMF + FK (%)	29	20
Niveles basales en sangre de CsA		
(ng/ml) To	273.9 ± 10.9	265.5 ± 8.4
Niveles basales en sangre de FK		
(ng/ml) To	10.2 ± 0.3	9.9 ± 0.3

Abreviaciones: P: prednisona 10 mg/día; Az: azatioprina 1.5 mg/kg/día; CsA: ciclosporina A 4-10 mg/kg/día; FK: FK-506 0.1 mg/kg/día; MMF: micofenolato mofetil 2 g/día. To: tiempo cero

bos grupos. De la misma manera, aunque se incluyeron más hipertensos en el Grupo A, las dosis de ciclosporina A fueron en promedio las mismas en todos los pacientes.

Datos de laboratorio

Los resultados de exámenes de sangre considerados iniciales resultaron del promedio de las medidas obtenidas un mes luego del trasplante; los resultados considerados como finales fueron el promedio de las medidas disponibles al momento de este análisis; los niveles basales de ciclosporina A y FK-506 (tacrolimus) en sangre se obtuvieron del promedio de medidas obtenidas durante un año entre el mes 12 y el 24 luego del trasplante.

Análisis estadístico

Los resultados están expresados como la media ± el error estándar de la media (SEM). Las comparaciones por pares fueron hechas utilizando el test t-student para las variables continuas, y el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Para las comparaciones dentro de los subgrupos A1 al A4, se utilizó el análisis unidireccional de variables y el test de Kruskal-Wallis. El tiempo de muerte y de fracaso del trasplante, y el análisis de sobrevida del paciente y del injerto se realizaron utilizando el test de *log-rank*. En este estudio, cualquier valor P menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Utilizamos el programa de estadística Stata Press, de Station College, Texas, 1997.

Resultados

Grupos A y B

Características de los pacientes

Las características de los pacientes de los Grupos A y B se encuentran resumidas en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto

a las distintas características de los pacientes, excepto que había más pacientes diabéticos no hipertensos en el Grupo B comparado con el Grupo A, y esta diferencia fue significativa (17 contra 3, P = 0.0192). Durante el período de estudio, no existieron diferencias entre los dos grupos con respecto a complicaciones por infecciones que requirieron hospitalización.

Inmunosupresión

La terapia inmunosupresora se detalla en la Tabla 2. Las drogas inmunosupresoras incluyeron: prednisona, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclosporina A, y FK-506. En el Grupo A, el 89% de los pacientes estaba recibiendo terapia con triple droga, contra el 79% en el Grupo B. Los niveles basales de ciclosporina A (T_0) eran similares en los Grupos A y B (273.9 ± 10.85 ng/ml contra 265 ± 8.37 ng/ml, P = ns), así como los niveles en sangre de FK-506 (10.2 ± 0.32 ng/ml contra 9.9 ± 0.30 ng/ml, P = ns), respectivamente.

Otros medicamentos

Todos los pacientes recibieron nizatidina 150-300 mg/día o famotidina 20 mg/día, y diltiazem 180-360 mg/día. Se distribuyeron iguales cantidades de otros medicamentos entre ambos grupos, y consistieron en amlodipina 5-10 mg/día, furosemida 20-40 mg/día, clonidina TTS 0.3 mg, 1 parche/semana, doxazosina 1-4 mg/día, enalapril 10-20 mg/día, y/o felodipina 5-10 mg/día. Los pacientes diabéticos recibieron gliburida 5-20 mg/día, glipizida 5-20 mg/día, o insulina NPH humana 10-70 U/día.

Niveles de lípidos

Los niveles iniciales de colesterol total sérico fueron significativamente más elevados en el Grupo A comparado con el Grupo B (218 ± 7.8 mg/dl contra 189 ± 6.4 mg/dl, P = 0.0041). Los niveles finales de colesterol total sérico fueron similares en los dos grupos (222 ± 7.5 mg/dl contra 216 ± 6.0 mg/dl, P = ns). Es importante destacar que, en el Grupo A los niveles de colesterol sérico total finales no difirieron significativamente con los valores iniciales, pero en el grupo B los niveles finales se incrementaron significativamente (189 ± 6.4 contra 216 ± 6.0, P = 0.0021). Del mismo modo los niveles iniciales de triglicéridos séricos fueron significativamente más elevados en el Grupo A comparados con el Grupo B (305 ± 25.5 mg/dl contra 194 ± 12.3 mg/dl, P < 0.0001), pero los niveles finales no fueron significativamente diferentes (188 ± 10.6 mg/dl contra 178 ± 11.2 mg/dl, P = ns). Sin embargo, hubo un descenso significativo del nivel inicial con respecto al nivel final de los triglicéridos séricos en el Grupo A (305 ± 25.5 mg/dl contra 188 ± 13.3 mg/dl, P < 0.0001).

Rechazos agudos

Se observó un episodio de rechazo celular agudo diagnosticado por biopsia en el grupo A contra 38 en el Grupo B, $P < 0.0001$. Como se ve en la Tabla 3, veinte pacientes del Grupo B tuvieron un episodio de rechazo, 12 de los cuales tuvieron más de un episodio. Ocho pacientes del Grupo B tuvieron un rechazo agudo, nueve pacientes tuvieron dos episodios, y luego un paciente tuvo tres episodios, otro tuvo cuatro y el restante tuvo cinco eventos de rechazo agudo. El paciente del Grupo A que tuvo el rechazo había recibido un injerto cadavérico, mientras que de los 20 pacientes con rechazo del Grupo B, 15 tuvieron un aoinjerto cadavérico, $P = 0.0038$. Los 21 pacientes que sufrieron rechazo agudo eran hipertensos, y nueve tenían hipertensión arterial y diabetes mellitus (64% de los pacientes del grupo B con esta condición). El paciente del Grupo A tuvo su rechazo celular a los seis meses post-trasplante, mientras que los pacientes del Grupo B rechazaron en promedio a los 8.2 ± 1.6 meses (Tabla 3).

Resultados de las biopsias

Un total de 39 biopsias de riñón fueron realizadas y medidas utilizando la clasificación Banff. Todos los pacientes con sospecha clínica de rechazo agudo eran some-

tidos a una biopsia renal. La biopsia realizada en el Grupo A y 31 biopsias realizadas en el Grupo B fueron clasificadas con el grado II de Banff (rechazo agudo moderado); 2 biopsias fueron clasificadas con el grado III (rechazo agudo severo), y el resto con el grado I (rechazo agudo leve).

Función renal

Los niveles finales de creatinina sérica fueron más bajos y significativamente diferentes en el Grupo A comparados con los del Grupo B (1.96 ± 0.211 mg/dl contra 2.77 ± 0.276 mg/dl, $P = 0.0374$). Asimismo, si se excluyeran del estudio a los pacientes diabéticos de ambos grupos, la función renal en el grupo tratado con estatinas permanece significativamente mejor que el grupo control (1.31 ± 0.22 mg/dl vs 2.01 ± 0.34 mg/dl). La relación proteína/creatinina en orina en el Grupo A (1.0 ± 0.21) no fue diferente a la del Grupo B (0.88 ± 0.20) ($P = ns$).

Sobrevida de los pacientes y del injerto

En el Grupo A, 37 pacientes (97%) tenían un riñón en funcionamiento, comparado con los 50 pacientes (85%) del Grupo B; por análisis de tabla de vida, la diferencia entre los dos grupos con respecto a la supervivencia al injerto fue estadísticamente significativa, $P = 0.0350$ (Fig. 1). Los Grupos A y B no se diferenciaron con respecto a la supervivencia o no del paciente (37 contra 53 pacientes vivos, $P = ns$), ni con el tiempo de supervivencia (16

TABLA 3.— Características clínicas resumidas de los pacientes que rechazaron el injerto

	Grupo A	Grupo B
Edad promedio (años)	50	42.1 ± 2.99
Mujeres	1	6
Hombres	0	14
Raza		
Caucásicos	1	10
Negros	0	9
Tipo de trasplante		
Cadavérico	1	15
Vivo-relacionado	0	5
Episodios de rechazo agudo (%)	1	38
Episodios de rechazo por paciente		
Uno	1	8
Dos	0	9
Tres	0	1
Cuatro	0	1
Cinco	0	1
Tiempo a la insuficiencia del riñón (meses)*	31.6 ± 1.7	26.4 ± 1.8
Tiempo al rechazo agudo (meses)**	6	8.2 ± 1.6

* $P = 0.035$; ** $P = ns$

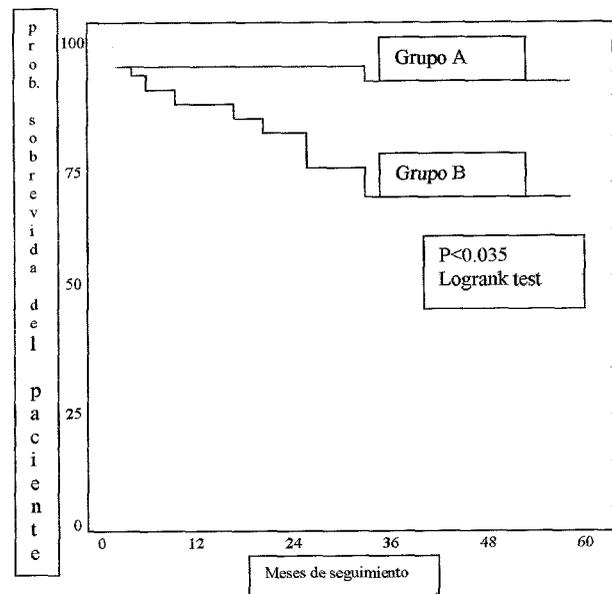


Fig. 1.— Curva de Kaplan-Meier para sobrevida del injerto en Grupos A y B

TABLA 4.– Resumen de datos de los pacientes de los subgrupos del Grupo A

	A1	A2	A3	A4
Número de pacientes	16	11	4	7
Edad promedio (años)	48.9 ± 2.6	40.9 ± 3.5	48.5 ± 1.0	50 ± 2.1
Masculino (%)**	75	64	75	57
Raza del paciente (%)				
Caucásico**	56	27	50	57
Tipo de trasplante (%)				
Cadavérico**	75	73	75	86
Pacientes que rechazaron	0	0	1	0
Pacientes que fallecieron	0	0	0	1
Creatinina sérica (mg/dl/0) P = 0.004	1.33 ± 0.1	1.67 ± 0.2	2.95 ± 1.1	3.26 ± 0.7
Relación proteína/creatinina P = 0.042	0.62 ± 0.2	0.82 ± 0.3	1.27 ± 0.4	2.22 ± 0.9
Colesterol total inicial (mg/dl)**	223 ± 8.2	203 ± 13.3	248 ± 29.4	193 ± 24.3
Colesterol total final (mg/dl)**	227 ± 10.6	224 ± 16.3	243 ± 7.7	198 ± 19.8
Triglicéridos iniciales (mg/dl)**	325 ± 36.7	322 ± 68.4	311 ± 32.2	227 ± 13.8
Triglicéridos finales (mg/dl) P = 0.046	171 ± 16.5	198 ± 26.9	285 ± 56.7	154 ± 17.5
Período de seguimiento (meses)**	32.7 ± 1.9	32.5 ± 3.6	34.8 ± 5.8	33.9 ± 4.9

** P = ns

contra 15 ± 2.1 meses, P = ns). El paciente del Grupo A que falleció tenía 41 años de edad y fue por insuficiencia hepática con un riñón funcionando. Cinco de los seis pacientes del Grupo B (83%) que fallecieron tenían un riñón funcionando al momento del óbito, de los cuales todos con excepción de un trasplante fueron cadavéricos, y sus edades medias eran de 53.8 ± 4.4 años. Los dos grupos no se diferenciaron con respecto a los pacientes con injertos funcionantes al momento del fallecimiento, o con respecto al tiempo medio de rechazo agudo (6 contra 8.2 ± 1.6 meses, P = ns). Las causas de muerte incluyeron infarto agudo de miocardio (en 3 pacientes), sepsis (en 2 pacientes), y desconocida (en 1 paciente).

Subgrupos del Grupo A

Características de los pacientes

Las características generales de estos subgrupos se resumen en la Tabla 4. Un paciente falleció con un riñón funcionando (subgrupo A4).

Inmunosupresión

La mayoría de los pacientes de los 4 subgrupos recibieron tres drogas (Tabla 5): A1, 100%; A2, 82%; A3, 75%; A4, 86%. Los niveles basales de ciclosporina y FK506

TABLA 5.– Diferentes protocolos de inmunosupresores utilizados en los pacientes de los subgrupos del Grupo A

	A1 (n = 16)	A2 (n = 11)	A3 (n = 4)	A4 (n = 7)
P+Az (%)	0	0	25	0
P+CsA (%)	0	18	0	14
P+Az+CsA (%)	25	18	25	43
P+Az+FK (%)	25	18	0	0
P+MMF+CsA (%)	12.5	28	25	14
P+MMF+FK (%)	37.5	18	25	29
CsA niveles basales T ₀ (ng/ml)	267.3 ± 23.1	282.4 ± 24.7	307.5 ± 27.6	259 ± 38.3
FK 506 niveles basales T ₀ (ng/ml)	9.73 ± 3.2	11.23 ± 0.6	9.6	12.4 ± 2.3

Abreviaciones: P: prednisona 10 mg/día; Az: azatioprina 1.5 mg/kg/día; CsA ciclosporina A 4-10 mg/kg/día; FK: FK-506 0.1 mg/kg/día; MMF: miocofenolato mofetil 2 g/día. T₀: Tiempo cero.

en sangre no fueron significativamente diferentes dentro de los subgrupos. Los tiempos de duración del tratamiento, el cual fue ininterrumpido en todos los casos, fue: A1, 32.7 ± 1.2 meses; A2, 32.5 ± 0.9 meses; A3, 34.8 ± 0.5 meses, y A4, 33.9 ± 0.8 meses.

Estatinas prescriptas

Se utilizaron cuatro tipos diferentes de estatinas: fluvastatina 40 mg/día en 27 pacientes (71%), lovastatina 20 mg/día en 8 pacientes (21%), simvastatina 20 mg/día en 2 pacientes (5%), y pravastatina 20 mg/día en un paciente (3%). En el subgrupo A1, 12 pacientes recibieron fluvastatina, y 4 pacientes lovastatina; en el subgrupo A2, 7 pacientes recibieron fluvastatina, 2 recibieron lovastatina, y un paciente simvastatina y el restante pravastatina; en el subgrupo A3, 3 pacientes recibieron fluvastatina y uno simvastatina; finalmente, en el subgrupo A4, cinco pacientes recibieron fluvastatina, y dos lovastatina. El tiempo total de tratamiento con estatinas fue continuo y se detalla en consiguiente: En A1, 30.2 ± 1.7 meses; en A2, 28.9 ± 2.2 meses; en A3, 27.6 ± 1.9 meses; en A4, 23.1 ± 2.5 meses. No hubo episodios de miositis, o aumento de creatina fosfoquinasa o transaminasas atribuidas a los efectos colaterales de las estatinas.

Efectos de los lípidos

Los niveles de colesterol sérico total iniciales y finales fueron similares en todos los subgrupos ($P = ns$) como se ve en la Tabla 4. Los niveles iniciales de triglicéridos séricos no fueron significativamente diferente en los subgrupos, pero los triglicéridos finales fueron significativamente más altos en el subgrupo A3 comparado con el resto de los subgrupos ($P = 0.046$). Además, los niveles finales de triglicéridos mostraron un descenso significativo con respecto a los valores iniciales en dos subgrupos: En el subgrupo A1, $P < 0.0013$, y en el A4, $P = 0.0262$.

Rechazo agudo

El paciente del Grupo A que tuvo el único episodio de rechazo agudo perteneció al subgrupo A3, ocurrió 6 meses después del trasplante y constituyó el único paciente del Grupo A que perdió al aloinjerto.

Función renal

Los niveles finales de creatinina sérica fueron significativamente dentro de los cuatro subgrupos, ($A1 < A4$), $P = 0.004$ (Tabla 4). También, los subgrupos fueron diferentes con respecto a la relación proteína/creatinina en orina, ($A1 < A4$), $P = 0.042$ (Tabla 4).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran que las estatinas no modificaron los niveles totales de colesterol sérico en los receptores de trasplante de riñón, aunque evitaron el aumento del colesterol sérico, como ocurrió en el grupo control. Sin embargo, se redujeron significativamente los niveles de triglicéridos séricos. La reducción en los triglicéridos no fue espontánea¹, ya que no se observó en el Grupo B. Asociado con estos cambios en los lípidos se observó una incidencia significativamente menor de episodios de rechazo agudo en el Grupo A. La temprana administración de estatinas determinó un mejor funcionamiento del trasplante, como se establece por los niveles más bajos de creatinina sérica y la relación proteínas/creatinina en orina, comparados con aquellos pacientes que recibieron estatinas más tardíamente o no las recibieron después del trasplante. La supervivencia del aloinjerto fue también significativamente mejor en los pacientes que recibieron estatinas post-trasplante.

No pudimos atribuir las diferencias en resultados favorables entre los pacientes que recibieron estatinas y los que no, a diferencias en los esquemas de inmunosupresión (Tabla 2) ni tampoco pudimos atribuirlos a las características de los pacientes (Tabla 1). Si bien el porcentaje total de diabéticos fue significativamente diferente entre ambos grupos, había más pacientes que sufrían de hipertensión arterial en el Grupo A comparado con el Grupo B (95% contra 83%, $P = ns$) (Tabla 1).

Mas aún, aunque el 45% de los pacientes del Grupo B que rechazaron eran diabéticos, ninguno de los diabéticos del Grupo A rechazaron. Un mayor porcentaje de afro-americanos en el Grupo B pudieron haber influenciado adversamente el resultado; sin embargo, de los 20 pacientes en el Grupo B que rechazaron 10 eran caucásicos. Finalmente, aunque 15 de los 20 pacientes del Grupo B que rechazaron tenían un aloinjerto cadavérico, y aunque se sabe que los trasplantes cadavéricos tienen una sobrevida menor comparada con aloinjertos vivos-relacionados¹⁵, la distribución de trasplantes cadavéricos fue mayor en el Grupo A (76%) que en el Grupo B (68%). Finalmente, también es llamativo el hecho de que si bien el mayor número de eventos de rechazo agudo es de frecuente observación en los primeros tres meses post-trasplante, en ambos grupos la media de los mismos fue más tardía (6 meses en el Grupo A vs 8.2 ± 1.6 meses en el grupo B).

No es posible determinar hasta qué punto los cambios en los lípidos plasmáticos pudieron haber contribuido a los diferentes resultados. Como argumento contrario a un rol para los lípidos está la observación de que los triglicéridos séricos iniciales fueron más elevados en el Grupo A, aquel con mejor resultado y la mejor función renal (Tabla 3). Este Grupo sí exhibió una respuesta muy significativa a las estatinas (Tabla 3); sin embargo, los

triglicéridos cayeron solamente a niveles comparables a aquellos del Grupo B.

Sin poder atribuir la mejoría del resultado a los efectos hipolipidémicos de las estatinas, se deben considerar otros efectos importantes que ejercen estas drogas^{5,7}. El colesterol es un componente crítico de las células¹⁶. La biosíntesis y concentración del colesterol en las células son reguladas principalmente al nivel de la enzima paso-limitante 3-hidroxi-3 metil-glutaril-coenzima A reductasa⁶ que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3 metil- glutaril- coenzima A a mevalonato, uno de los precursores en la síntesis del colesterol; este paso es inhibido por las estatinas⁶. Mientras que ésta es una enzima ubicua, la acción principal de las estatinas está en el hígado, donde la producción decreciente de lipoproteínas, sumada a la expresión facilitada de receptores de lipoproteínas de baja densidad, resulta en el descenso de los niveles séricos de colesterol¹⁶. Estas drogas también bloquean el ciclo de las células en la fase G1, al disminuir el colesterol disponible, desequilibrando la síntesis del ADN y produciendo un detenimiento del crecimiento en la fase S¹⁷. Esto implica que las estatinas bloquean la síntesis no sólo de colesterol, sino también de metabolitos no esteroides que derivan del mevalonato, precursor temprano del colesterol. A este respecto, las estatinas inhiben la síntesis de isoprenoides, compuestos no-esteroides que derivan del mevalonato y que modifican a las proteínas en un proceso llamado isoprenilación⁶. Los isoprenoides mejor caracterizados son farnesil pirofosfato y geranyl-geranyl pirofosfato, los cuales prenilan varias proteínas heterotriméricas G, y el factor nuclear-1^{6,18, 19}. Estas proteínas juegan un papel importante en la secreción vesicular, la transducción de señales celulares, la migración, el anclaje y el crecimiento de células^{6, 18}; todos estos eventos moleculares también están presentes en casos de rechazo agudo^{12, 20}. Se ha notado que la inhibición total de la biosíntesis de los isoprenoides por las estatinas resultan en una interrupción del ciclo celular, inhibiendo de esa manera células que tienen un papel importante en el rechazo agudo, tales como las células *natural killer*, los linfocitos T, y los monocitos^{5, 22}. Otro grupo de proteínas preniladas con implicancias en el control del crecimiento celular se da en la familia de las laminas, que surgen durante la división celular para permitir la condensación de la cromatina y la segregación de cromosomas⁶. Sin embargo, para suprimir el fenómeno de isoprenilación de proteínas, es necesaria una mayor inhibición de la actividad de la 3-hidroxi 3-metil glutaril coenzima A reductasa. De hecho, se necesita una concentración 500 veces superior de lovastatina para bloquear farnesilación de la proteína p21 comparada con la necesaria para inhibir la síntesis de colesterol¹⁹. Nuestro estudio demuestra que los niveles totales de colesterol sérico no se modificaron durante el tratamiento con estatinas, sugiriendo que el colesterol

no es un mediador importante en el efecto inmunosupresor de estas drogas.

Por otro lado, el mejor grado de inmunosupresión que exhibieron los pacientes del Grupo A podría ser secundaria a una interacción entre la ciclosporina o el FK-506 y las estatinas. Ya que la ciclosporina A y el FK-506 están altamente ligados a los lípidos²², las estatinas podrían ejercer su aparente inmunosupresión haciendo descender los niveles de los lípidos, y aumentando la biodisponibilidad de la ciclosporina A y del FK-506⁵. Además, la ciclosporina ha demostrado que puede elevar significativamente los niveles de pravastatina en sangre²³. Puede ser entonces que, debido a los altos niveles de pravastatina (y presumiblemente de las otras estatinas) que se ve en los pacientes trasplantados concurrentemente tratados con ciclosporina A y quizás también con FK-506 (debido a similitudes farmacodinámicas) el efecto inmunosupresor sea aditivo. Es interesante señalar que la 3-hidroxi 3-metil glutaril coenzima A reductasa cataliza la transcripción y media la isoprenilación de factores nucleares, tales como el factor nuclear 1 (NF-1), el factor nuclear activador de linfocitos T (NF-AT) y el factor nuclear kappa B (NF-kappaB)^{18, 24}, que son proteínas unidas al ADN requeridas para la activación de genes de citoquinas de las células T, como la interleukina-2 y/o la interleukina-6^{12, 18, 20, 24-27}. Curiosamente, la síntesis de estos factores es bloqueada por las estatinas²⁴, por la ciclosporina A, y el FK-506^{12, 18, 26, 28}, señalando otro paso celular de sinergismo potencial. Finalmente, otra interacción droga-droga que debe considerarse es entre las estatinas y los antagonistas H2. Aunque no descripta con famotidina ni con nizatidina, tanto la cimetidina como la ranitidina incrementan la biodisponibilidad de la fluvastatina²⁹, como resultado de la inhibición del citocromo P-450, el citocromo que también metaboliza a la ciclosporina A y al FK-506²⁰. Sin embargo, este efecto farmacológico parece no tener importancia clínica²⁹.

Una asociación interesante que emana de este estudio es la significativa reducción en los niveles de triglicéridos séricos, mejor funcionamiento renal y menor número de episodios de rechazo agudo en el Grupo A en comparación con el Grupo B. En trasplante de riñón, el metabolismo alterado de los triglicéridos es probablemente debido al resultado de un aumento en la secreción hepática, a una disminución en la remoción periférica de triglicéridos, o a ambas^{1,30}. La resistencia a la insulina, debida a la terapia con esteroides, diuréticos, y/o diabetes mellitus, también tiene importancia³¹. Las lipoproteínas de alta densidad y los niveles de triglicéridos parecen ser mejores predictores de enfermedad cardiovascular post-trasplante que el colesterol sérico total y que las lipoproteínas de baja densidad^{1,32}. Numerosos estudios clínicos han registrado una asociación entre hiperlipidemia y rechazo renal crónico^{33, 34}. El

aumento de triglicéridos séricos parece ser el predictor más consistente de rechazo renal crónico^{33, 34}. Alguna evidencia está surgiendo relacionada con ciertas citoquinas, entre ellas la interleukina-6, y los triglicéridos séricos. La interleukina-6 regula la respuesta de fase aguda y la activación de la célula T¹¹. Todos estos eventos son de importancia crítica en rechazo agudo^{12, 20}. Además, la ciclosporina A inhibe la producción *in vivo* de interleukina-6³⁵, mientras que ésta tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema P-450³⁶, elevando así las concentraciones de ciclosporina A o de FK-506; de esta forma, se gustaría un mecanismo hipotético de retroalimentación positiva al disminuirse la producción de interleukina-6. Otros estudios han demostrado que la expresión renal y la concentración urinaria de interleukina-6, están elevados durante los episodios de rechazo agudo³⁷. Finalmente, la interleukina-6 estimula la secreción de triglicéridos séricos en ratas¹³, mientras que la lovastatina inhibe la expresión de la interleukina-6 en macrófagos murinos¹⁰ y NF kappaB²⁴, uno de los factores reguladores transcripcionales de la interleukina-6²⁷. Todo esto sugiere que las estatinas pueden ejercer efectos inmunosupresores adicionales a través de la inhibición de la síntesis de la interleukina-6, alterando de tal modo los pasos iniciales de la activación de la célula T y causando la interrupción del rechazo celular. Este efecto se correlaciona con una baja en los niveles de triglicéridos séricos, un efecto mediado por la interleukina-6, y puede también explicar nuestros resultados que muestran que las estatinas ejercen inmunosupresión por mecanismos independientes de su efecto hipercolesterolémico.

Otros estudios han demostrado que las diferentes estatinas tienen efectos similares y son efectivas como drogas hipercolesterolémicas en el trasplante renal^{1, 38}. Un estudio prospectivo reciente³⁹ confirmó en parte estos descubrimientos, demostrando menos episodios de rechazo agudo, menores tasas de enfermedad vascular en el injerto y una mejor sobrevida en receptores de trasplante cardíaco que recibieron simvastatin a diferencia del grupo control.

Las acciones duales de las estatinas como drogas hipolipidémicas y como inmunosupresores las convierten en drogas co-adyuvantes o auxiliares útiles en el trasplante de riñón. No se ha podido aclarar si los triglicéridos tienen un papel causal directo en el rechazo, o si son hechos casuales o marcadores paralelos de otras anomalías metabólicas⁴⁰, y se necesita una investigación adicional para determinar si las estatinas afectan el resultado del injerto a través del control de lípidos o por un mecanismo independiente⁴¹. Todavía no se ha determinado si los pacientes normolipidémicos deberían recibir estatinas inmediatamente luego de ser trasplantados; sin embargo, nuestro estudio piloto muestra que

aun los pacientes inicialmente normocolesterolémicos, si no se los trata, serán eventualmente hipercolesterolémicos, con la morbilidad que esto conlleva. Nuestros resultados deben ser interpretados con precaución. Es un estudio retrospectivo no randomizado que evalúa un número desigual y pequeño de pacientes. Más aún, la heterogeneidad de los pacientes y de las características de incluir tanto trasplantes cadavéricos como vivos relacionados y no-relacionados y las variantes inmunosupresoras deben tenerse en cuenta también. Al igual que Katznelson et al.¹⁴ nosotros creemos que un estudio prospectivo a gran escala doble ciego y controlado por placebo, debe ser realizado para examinar más cuidadosamente estos resultados.

Bibliografía

1. Massy Z, Kasiske B. Post-transplant hyperlipidemia: Mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 971-7.
2. Ong CS, Pollock C, Caterson R, et al. Hyperlipidemia in renal transplant recipients: natural history and response to treatment. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 215.
3. Meyer M, Norman D, Danovitch G. Long-term post-transplant management and complications. In: Danovitch G, ed *Handbook of Kidney Transplantation*, 2d ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996: 165-6.
4. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988; 84: 985-2.
5. Katznelson S, Kobashigawa J. Dual roles of HMGCoA reductase inhibitors in solid organ transplantation: Lipid lowering and immunosuppression. *Kidney Int* 1995; 48 (Suppl 52): 112-5.
6. Larsson O. HMGCoA reductase inhibitors: role in normal and malignant cells. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1996; 22: 197-212.
7. Kasiske B, O'Donnell M, Kim Y, Atluru D, Keane W. Cholesterol synthesis inhibitors inhibit more than cholesterol synthesis. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl 45): 51-3.
8. Tan A, Levrey H, Dahm C, Polunovsky V, Rubins J, Bitterman P. Lovastatin induces fibroblast apoptosis in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 220-7.
9. Rosenson R, Tangney C. Antithrombotic properties of statins. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
10. Pahan K, Sheikh F, Namboodiri A, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia and macrophages. *J Clin Invest* 1997; 100: 2671-9.
11. Van Snick J. Interleukin-6: An overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 253-78.
12. Heldermerman JH, Goral S. Transplantation immunobiology. In: Danovitch G (ed). *Handbook of Kidney Transplantation*, 2d. ed. Boston: Little, Brown, and Company; 1996; 14-31.
13. Nonogaki K, Fuller G, Fuentes N, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995; 136: 2143-9.
14. Katznelson S, Wilkinson A, Kobashigawa J, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation-a pilot study. *Transplantation* 1996; 61: 1469-74.
15. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al. A ten-year prediction for kidney transplant survival. In: Terasaki PI,

- Cecka JM (eds). Clinical transplant 1992. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1993; 501.
16. Wheeler D. Are there potential non-lipid lowering uses of statins? *Drugs* 1998; 56: 517-22.
 17. Quesney-Huneus V, Wiley MH, Siperstein MD. Essential role for mevalonate synthesis in DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5056-60.
 18. Rao K. The significance of the cholesterol biosynthetic pathway in cell growth and carcinogenesis (Review). *Anticancer Research* 1995; 15: 309-14.
 19. Sinensky M, Beck L, Leonard S, Evans R. Differential inhibitory effects of lovastatin on protein isoprenylation and sterol synthesis. *J Biol Chem* 1990; 265: 19937-41.
 20. Perkins D, Carpenter C. Immunobiology of transplantation. In: Brenner BM (ed). The Kidney, 5th ed, Philadelphia: Saunders, 1996; 2590-5.
 21. Kreuzer J, Bader J, Jahn L, Hautman M, Kubler W, Von Hodenberg E. Chemotaxis of the monocyte cell line U937: dependence on cholesterol and early mevalonate pathway products. *Atherosclerosis* 1991; 90: 203-9.
 22. Ballantyne CM: Lipids and cyclosporin A. *Transplant Immunol Lett* 1992; 8: 4-19.
 23. Regazzi M, Iacona I, Campana C, Gavazzi A, Viganò M, Perani G. Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy with cyclosporin A in transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25: 2732-4.
 24. Guijarro C, Kim Y, Schoonover C, et al. Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF-kappaB activation in human mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 990-6.
 25. Dokter W, Koopmans S, Vellenga E. Effects of IL-10 and IL-4 on LPS-induced transcription factors (AP-1, NF-IL6 and NF-kappaB) which are involved in IL-6 regulation. *Leukemia* 1996; 10: 1308-16.
 26. Rao A. NF-ATp: a transcription factor required for the coordinate induction of several cytokine genes. *Immunology Today* 1994; 15: 274-81.
 27. Bauerle P, Henkel T. Function and activation of NF-kB in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-79.
 28. Meyer S, Kohler G, Joly A. Cyclosporine A is an uncompetitive inhibitor of proteasome activity and prevents NF-kB activation. *FEBS Letters* 1997; 413: 354-8.
 29. Garnett W. The pharmacology of fluvastatin, a new HMGCoA reductase inhibitor. *Clin Cardiol* 1994; 17 (Suppl IV): 4-10.
 30. Savdie E, Gibson J, Crawford G, Simons L, Mahony J. Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia. *Kidney Int* 1980; 18: 774-82.
 31. Jindal R. Posttransplant diabetes mellitus-a review. *Transplantation* 1994; 58: 1289-98.
 32. Kasiske B, Guijarro C, Massy Z, Weiderkehr M, Ma J. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158-65.
 33. Massy Z, Guijarro C, Weiderkehr M, Ma J, Kasiske B. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
 34. Dimeny E, Fellstrom B, Larsson E, Tufveson G, Lithell H. Chronic vascular rejection and hyperlipoproteinemia in renal transplant patients. *Clin Transpl* 1993; 7: 482-90.
 35. Dawson J, Hurtenbach U, Mackenzie A. Cyclosporin A inhibits the in vivo production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, by a T-cell-independent mechanism. *Cytokine* 1996; 8: 882-8.
 36. Liao J, Reiss W. Drug-cytokine interactions: focus on cyclosporine. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 401-8.
 37. Di Paolo S, Gesualdo L, Stallone G, Ranieri E, Schena FP. Renal expression and urinary concentration of EGF and IL-6 in acutely dysfunctioning kidney transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2687-93.
 38. Massy Z, Ma J, Louis T, Kasiske B. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 188-98.
 39. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96: 1398-402.
 40. Swan S. Role of lipids in chronic renal allograft rejection. In: Keane W, Horl W, Kasiske B (eds): Lipids and the Kidney. Contrib Nephrol Basel: Krager; 1997; 120: 62-7.
 41. Katznelson S. The effects of HMG-CoA reductase inhibitors on chronic allograft rejection. In: Keane W, Horl W, Kasiske B (eds): Lipids and the Kidney. Contrib Nephrol Basel: Krager 1997; 120: 97-104.

19. We think of truth as something that is invariable, but add a new circumstance and we have a new truth.

19. Pensamos de la verdad como algo que es invariable, pero agregue una nueva circunstancia y tenemos una nueva verdad.

William James Mayo (1861-1939)

Aphorisms of Charles Horace Mayo (1865-1939) and William James Mayo (1861-1939)

Collected by F.A. Willius, Rochester: Mayo Foundation, 1990, p 51