

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

COMPLICACIONES METABÓLICAS TRAS EL TRASPLANTE RENAL

Gerardo Borroto Díaz^{1¶}, Malicela Barceló Acosta^{2§}.

RESUMEN

El paciente trasplantado renal se encuentra en riesgo incrementado de numerosas complicaciones metabólicas que pueden afectar el funcionamiento del injerto y causar disfunción temprana del mismo, y, de no intervenir oportunamente, la pérdida del riñón trasplantado, y la propia vida del paciente. Las causas de tales complicaciones metabólicas se organizan alrededor de la resistencia a la acción de la insulina y los estados alterados de utilización periférica de la glucosa. A la insulinoresistencia contribuye desde el fondo genético del enfermo y la causa primaria de deterioro de la función renal, hasta el tratamiento inmunosupresor, la ganancia excesiva de peso, la distribución visceral de la grasa corporal, y el funcionalismo del riñón injertado. No deben pasarse por alto los estilos de vida y alimentarios del enfermo, entre ellos, el sedentarismo y la participación desproporcionada de las grasas alimentarias dentro de la dieta regular. La identificación, corrección y eventual prevención de las complicaciones secundarias al trasplante renal obliga a la actuación multi- e inter-disciplinaria en todos los dominios del estado de salud del paciente trasplantado tales como las características del régimen inmunosupresor, la actividad física, y la alimentación. La promoción de una dieta equilibrada y variada, la práctica sistemática de ejercicio físico, la reorientación de los estilos de vida del paciente, y la adecuación del tratamiento inmunosupresor a cada etapa en la evolución del trasplante renal debe resultar en una supervivencia prolongada del injerto, y una mejor calidad de vida tanto del sujeto como de los familiares. **Borroto Díaz G, Barceló Acosta M. Complicaciones metabólicas tras el trasplante renal. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(2):280-303. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Trasplante renal / Insulinoresistencia / Obesidad.*

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Doctor en Ciencias.

² Médico, Especialista de Segundo grado en Endocrinología. Máster en Nutrición en Salud Pública.

¶ Servicio de Nefrología. § Grupo de Apoyo Nutricional.

Recibido: 6 de Agosto del 2014. Aceptado: 24 de Noviembre del 2014.

Gerardo Borroto Díaz. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro 701 esquina a Marqués González. Centro Habana. La Habana 10300. Cuba.

Correo electrónico: borroto@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El éxito del trasplante renal (TR) se sustenta en el adecuado balance de la inmunosupresión, sin que sea insuficiente para no propiciar la aparición de la reacción inmunológica de rechazo que acarrea nefastas consecuencias para la supervivencia del injerto; pero tampoco que sea excesiva puesto que desencadenaría toda una gama de complicaciones infecciosas, neoplásicas y metabólicas que no solo quebrantarían la función del injerto, sino que además pondrían en riesgo la vida del enfermo.¹

Los trastornos metabólicos que aparecen después del TR, y que se reseñan en la Tabla 1, constituyen eventos frecuentes en la evolución post-injerto del paciente, y comportan singular importancia, pues a través de la disfunción endotelial, la inflamación, la insulinoresistencia y los estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos que traen aparejados; se vinculan a la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las afecciones cardio- y cerebrovasculares, y las infecciones, principales causas de muerte en estos enfermos. Los trastornos metabólicos post-trasplante son, además, mecanismos no inmunológicos de progresión hacia la disfunción crónica del aloinjerto. Ambas condicionales -la muerte del paciente con un riñón funcionante y la nefropatía crónica- constituyen en los enfermos trasplantados las causas principales de pérdida del injerto.²

La hiperglicemia post-trasplante renal

La hiperglicemia post-trasplante renal (HGPTR) define los trastornos del control de la glucemia que aparecen después del TR en un individuo que era normoglucémico antes del implante del injerto renal.³

La tolerancia a la glucosa resulta del balance entre la capacidad secretora de insulina por parte de las células β del páncreas y la respuesta de los tejidos

insulino-sensibles. Entonces, para que existan trastornos de la utilización periférica de la glucosa deben concurrir dos defectos:³ resistencia insulínica (RI) por parte de los tejidos que normalmente responden a esta hormona; y deficiencia relativa de insulina (DI).

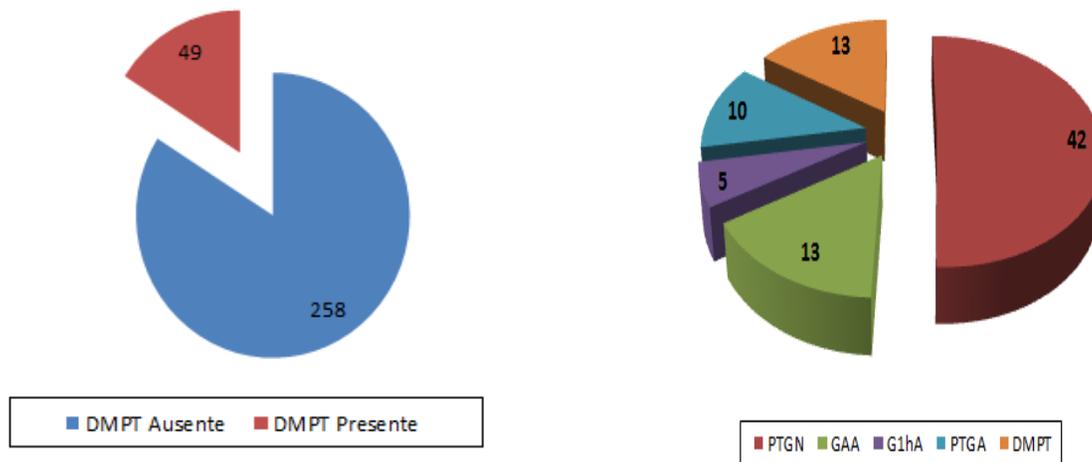
Tabla 1. Principales complicaciones metabólicas asociadas al trasplante renal.

- Hiperglucemia.
- Dislipidemias.
- Exceso de peso: Sobrepeso y obesidad.
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de resistencia a la insulina.
- Hiperuricemia.

La RI es la alteración etiopatogénica más precoz de la HGPTR⁴ En su gran mayoría, los pacientes portadores de un injerto renal con dificultades para el control de la glucemia tienen, en mayor o menor grado, RI.⁵ Se conoce que en los estadios iniciales de la RI, ésta se compensa con la hipersecreción de insulina por las células β . Se desconoce aún cómo la RI se relaciona con la falla compensadora de las células β , aunque sí se sabe que la hiperglucemia por sí aumenta la RI y la fatiga de la célula β .⁶ Luego, la aparición de hiperglucemia y diabetes post-trasplante (DMPT) requiere que exista una disminución de la secreción aumentada (léase compensatoria) de las células β . La fatiga de estas últimas comienza poco antes de que la DMPT se desarrolle clínicamente.⁶

Cuando se revela la DMPT en el paciente, la función de las células β está comprometida (como promedio) en un 50%.

Figura 1. La hiperglicemia post-trasplante renal en nefrópatas cubanos. *Izquierda*: Frecuencia de ocurrencia de la Diabetes mellitus post-trasplante renal en una serie de 307 pacientes nefrópatas injertados. *Derecha*: Formas de la hiperglicemia post-trasplante renal en una serie de 83 trasplantados.



Leyenda: PTGN: Prueba de tolerancia a la glucosa normal. GAA: Glucemia en ayunas alterada. G1hA: Glucemia alterada a la hora de una sobrecarga de glucosa. PTGA: Prueba de tolerancia a la glucosa alterada. DMPT: Diabetes mellitus post-trasplante.

Referencias: [17], [18].

El deterioro progresivo de estas subpoblaciones celulares ha comenzado mucho antes, lo que quiere decir que ha transcurrido un tiempo importante sin intervención sólo porque el organismo ha sido capaz de mantener las cifras séricas de glucemia dentro de la normalidad mediante el hiperinsulinismo compensador, lo que es, a su vez, un factor de daño tisular.

Agotada la célula β , y manifestada la DMPT, se presenta la hiperglucemia con sus graves consecuencias, que se expresan en la glucosilación no enzimática de proteínas, el estrés oxidativo, y la activación de la vía de los polioles, junto con otros mecanismos lesivos que deberán ser controlados para lograr la evolución adecuada del trasplante.⁷ Por lo tanto, en la patogenia de la HGPTR deben reconocerse varias etapas, a saber: *Primera*: RI inicial con hiperinsulinemia compensadora y

euglucemia; *Segunda*: Fatiga de las células β con aumento de la glucemia pospandrial; *Tercera*: Hiperglucemia de ayuno; *Cuarta*: Tolerancia alterada a la glucosa ingerida; y *Quinta* (y última): Diagnóstico clínico de la DMPT.

Por lo expresado anteriormente, es más adecuado utilizar los términos "hiperglucemia" o "trastornos hidr carbonados asociados al trasplante" para describir la situación resultante de la mala utilización periférica de la glucosa. Estos dos términos incluyen las definiciones siguientes: Diabetes mellitus de nuevo inicio o post-trasplante renal, Glucemia alterada en ayunas; Glucemia alterada una hora después de una sobrecarga de glucosa;⁸ y Tolerancia alterada a la glucosa.

Adicionalmente, estos términos agrupan de forma más completa a la población que muestra un mayor número de complicaciones cardiovasculares, pues se ha demostrado que, al igual que la DMPT, las tres últimas denominaciones se asocian a un mayor riesgo de ocurrencia de eventos ateroscleróticos.

La frecuencia de la HGPTTR puede variar entre el 2 y el 53% de las poblaciones encuestadas de nefrópatas injertados, según la mayoría de los informes actuales.⁹⁻¹¹ La variabilidad de los estimados de frecuencia de la HGPTTR depende de aspectos como siguientes:¹²⁻¹⁵ la definición empleada en la construcción del caso, la duración del seguimiento de los pacientes, el tratamiento inmunosupresor utilizado, y la presencia de factores patogénicos de riesgo. Un primer estudio completado por los autores, utilizando los criterios de la ADA (del inglés *American Diabetes Association*, Asociación Americana de Diabetes) para la construcción de los casos,¹⁶ se encontró una frecuencia de DMPT del 15.9% en una serie de 307 pacientes trasplantados,¹⁷ como se muestra en la Figura 1. Un segundo estudio empleando la misma metodología encontró que la HGPTTR estaba presente en el 49.4% de 83 pacientes con un injerto renal (Figura 1, panel de la derecha).¹⁸ El 15.7% de los pacientes estudiados estaba aquejado de DMPT.¹⁸ Estos hallazgos son concordantes con los propios de la literatura revisada.

La HGPTTR constituye una complicación generalmente temprana del TR. Entre el 50 y el 60% de los enfermos que se presentan incapaces para mantener la glucemia dentro de los intervalos propios de la normalidad biológica después de haber recibido un injerto renal, debutan con esta condición durante el primer año de vida post-trasplante, como se muestra en la Tabla 2.¹⁹⁻²⁰ Un número importante de ellos lo hace en los primeros seis meses de vida del injerto.¹⁹⁻²⁰

El riesgo de ocurrencia de la HGPTTR puede aparecer en cualquiera de dos momentos. Existe un momento inicial, durante los primeros meses del trasplante, bajo el influjo de las dosis elevadas de la inmunosupresión de inducción y los factores de riesgo pre-trasplante. También existe una segunda etapa más adelante en la evolución del paciente trasplantado, cuando se observa el agotamiento de la secreción pancreática motivada por la hipersecreción mantenida de insulina y los estímulos tóxicos.²¹⁻²²

Tabla 2. Tiempo entre el momento del trasplante y el diagnóstico de DMPT en 49 pacientes cubanos. El tiempo promedio de aparición de la DMPT fue de 5.836 meses.

Meses del trasplante	Presencia de DMPT
	Número [%]
1 – 3	25 [51.3]
4 – 6	9 [18.2]
7 – 12	7 [14.3]
> 12	8 [16.2]

Referencia: [18].

La HGPTTR es una complicación del TR en la que pueden intervenir factores tan diversos como el propio estrés quirúrgico, la influencia genética, la historia familiar de diabetes, la edad avanzada, el sexo masculino, resultados anómalos de los tests pretrasplante para la tolerancia a la glucosa, el tipo de donante (vivo o cadáver), ciertos genotipos de los antígenos principales de histocompatibilidad (HLA), así como la entidad causante de la muerte nefronal, y por consiguiente, de la enfermedad renal crónica terminal. A estos factores se le suman las infecciones por virus C (causante de hepatitis) y citomegalovirus (CMV), la frecuencia y el número de rechazos, los valores bajos de adiponectina, los trastornos nutricionales (sean éstos tanto por exceso como por defecto), la ganancia excesiva de peso seco al inicio de la diálisis o después

del trasplante, la distribución visceral de la grasa, los niveles circulantes de las citoquinas proinflamatorias, la disfunción del injerto, y el uso de medicamentos hipotensores como los β -bloqueadores o diuréticos; entre otras muchas. La Tabla 3 resume algunos de los más comunes factores de riesgo de la HGPTR

cardinal en la aparición y desarrollo de la HGPTR.

Los esteroides, y los inmunosupresores como el *Tacrolimus* (también conocido como FK506) y la *Ciclosporina A* (CsA), son medicamentos que se utilizan tanto en los protocolos de inducción y mantenimiento de la inmunosupresión como en los

Tabla 3. Factores de riesgo vinculados a la aparición de la hiperglucemia post-trasplante renal.

I. Presentes en el tiempo:

- Enfermedad de base del receptor.
- Edad avanzada del receptor.
- Sexo masculino.
- Historia familiar de diabetes.
- Ciertos genotipos HLA: A8, B8, B27, B18, A28, DRw 16, DRw4, Drw3.
- Adipocitoquinas: Valores bajos de adiponectina. Valores elevados de resistina y TNF- α . Resistencia a la leptina.

II. Pretrasplante:

- Tiempo en diálisis.
- Tipo de método dialítico.
- Uso de drogas: Esteroides, β -bloqueadores, diuréticos.
- Estado nutricional: Obesidad y distribución visceral de la grasa.
- Rápido incremento de peso seco al inicio de la diálisis.
- Hepatopatía a virus C.
- Test de tolerancia a la glucosa alterado.
- Sensibilidad elevada al tratamiento farmacológico profiláctico del rechazo.

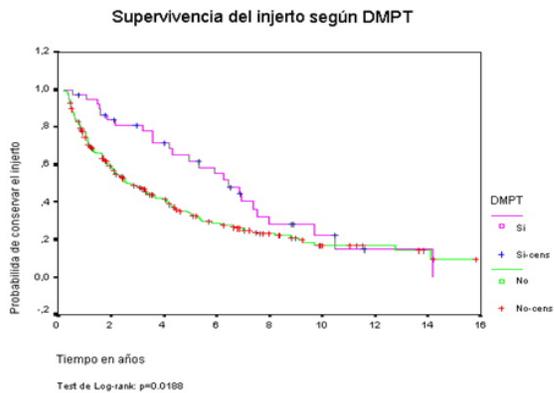
III. Postrasplante:

- Procedencia del injerto: Donante cadáver.
- Evolución nutricional: Incremento del peso corporal, Obesidad.
- Tratamiento inmunosupresor: dosis y niveles: Esteroides, Tacrolimus, Ciclosporina A.
- Presencia y número de episodios de rechazos.
- Tratamiento antirrechazo utilizado.
- Infecciones: Citomegalovirus y hepatitis C.
- Disfunción del injerto.
- Incompatibilidades HLA DR.
- Uso de drogas: β -bloqueadores y diuréticos.

Se hace notar que estas condicionantes pueden estar determinadas genéticamente, o incorporarse desde el momento en que se diagnostica la afección renal, durante la etapa de diálisis, y posteriormente, con el implante del injerto.²⁴⁻³¹ No obstante, para muchos expertos, el tratamiento inmunosupresor es el elemento de riesgo etiológico

tratamientos antirrechazo. A su vez, estas drogas se asocian con el riesgo de aparición de HGPTR.³¹⁻³⁶

Figura 2. Supervivencia del injerto según la presencia de Diabetes mellitus post-trasplante.



Referencia: [38].

La evolución clínica de la HGPTTR es muy similar a la de la Diabetes tipo 2 y está acompañada por numerosas complicaciones, entre ellas, la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperuricemia, la dislipemia, los trastornos protrombóticos, las infecciones, la retinopatía, y las neuropatías autonómicas y periféricas; así como los accidentes vasculares coronarios, encefálicos y periféricos.³⁷ La aparición de la nefropatía del injerto es una condición inevitable en la HGPTTR y, como se ha reiterado, el descontrol de las cifras de glucemia constituye un mecanismo de daño no inmunológico, lo cual repercute negativamente en la supervivencia del injerto, como muestra la Figura 2.

El tratamiento del HGPTTR se asienta sobre los pilares clásicos del control de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos, a saber: el mantenimiento de un adecuado peso corporal, un régimen dietético de acuerdo al peso deseado y la actividad física del enfermo, en el que la distribución porcentual de la energía alimentaria esté bajo la prescripción del facultativo, y que preconice el consumo de

fibra dietética, y la práctica regular del ejercicio físico.³⁹

Unido a lo anterior, la optimización del tratamiento farmacológico es indispensable para el logro del control glicémico sin exponer al paciente a nuevas (y más ominosas) complicaciones. Los hipoglucemiantes orales son de elección, y existen varias opciones disponibles ante el médico tratante según el escenario clínico-metabólico-nefrológico en que se encuentre el paciente. Se puede ensayar una terapia oral individual con un hipoglucemiante especificado, o una terapia oral combinada mediante la asociación de varios fármacos antidiabéticos con distintos mecanismos de acción si no se consiguen los objetivos terapéuticos prefijados.

La insulinoterapia es también otra opción de tratamiento hipoglucemiante en la HGPTTR, y se puede emplear a modo de monoterapia como dosis múltiples de la hormona durante el día del enfermo, o en asociación con los agentes orales expuestos en la Tabla 4. Así, se pueden utilizar insulina de acción intermedia o prolongada y de administración nocturna junto con secretagogos de insulina antes de las comidas; o insulinas intermedias (o mezclas de insulina) asociadas con una biguanida (como la metformina). La combinación de un hipoglucemiante oral en las horas de la mañana y una dosis única de insulina en la noche se ha revelado como una opción muy útil en el tratamiento farmacológico de la HGPTTR. Con relativa frecuencia, la concurrencia de la ingestión de esteroides, inhibidores de la calcineurina, inmunosupresores con alto poder hiperglucemiante, la presencia de obesidad (y otros factores indicativos del Síndrome metabólico), y un grado variable de disfunción renal determinan que el tratamiento del paciente con HGPTTR obligue al uso de multidosis de insulina.

Tabla 4. Papel de los hipoglicemiantes orales en el tratamiento farmacológico de la hiperglicemia post-trasplante renal.³⁹⁻⁴⁶

Inhibidores de la absorción intestinal de glucosa	<i>Acarbosa</i> : Produce su efecto mediante la inhibición de la actividad de la enzima α -glucosidasa. La acarbosa se puede asociar con la dieta u otros hipoglucemiantes orales, pero las manifestaciones gastrointestinales consecutivas a su uso pueden limitar la efectividad de la misma.
Insulino-sensibilizadores	<i>Biguanidas</i> : La metformina es el ejemplo más destacado de este grupo. No produce hipoglucemia, sobre todo si existe obesidad previa. El uso de la metformina en el trasplante renal puede estar limitado por la disminución de la función renal, hepática o cardíaca. Debe tenerse cuidado también con el uso de la metformina en las edades avanzadas. <i>Thiazolidinedionas</i> : Pueden usarse solas o en combinación con otros agentes orales. Están contraindicadas en caso de hepatopatía crónica. Se aconseja seguimiento estrecho de la función hepática durante el tratamiento. El uso de las thiazolidinedionas en la HGPTTR pudiera estar limitado debido al metabolismo y degradación del fármaco a nivel del sistema del citocromo P450 hepático, lo cual pudiera incrementar los niveles en sangre de los anticalcineurínicos.
Secretagogos de insulina	<i>Sulfonilureas</i> : Otro de los hipoglicemiantes orales de posible uso en el tratamiento de la HGPTTR. El uso de las sulfonilureas depende del conocimiento del estado de la función renal del paciente trasplantado. Aquellos sujetos con disfunción del injerto pueden estar en riesgo de desarrollo de hipoglucemias y/o acidosis láctica de consecuencias fatales, sobre todo en el curso de sepsis e insuficiencia cardíaca congestiva.

Referencias: [39]-[46].

La hiperglucemia aguda, sobre todo cuando las cifras séricas de glucosa sobrepasan los 20 mmol.L⁻¹, es una indicación de ingreso hospitalario inmediato y tratamiento insulínico intensivo, máxime si el paciente aguarda por la realización de un proceder quirúrgico, ya que puede progresar hacia la cetoacidosis, el coma hiperosmolar, y el fallo multiorgánico, entre otras complicaciones serias. Es por ello por lo que, llegada la hora de la decisión terapéutica, siempre se deben tener en cuenta condicionantes como las siguientes: la situación clínico-metabólica del paciente, la necesidad de uso de fármacos inmunosupresores de elevado poder

hiperglucemiante; el estado de la función renal, hepática y/o cardíaca del paciente, la presencia de obesidad (asociada o no al Síndrome metabólico); y la presencia de otras complicaciones.

Debido al alto poder hiperglicemiante que le es intrínseco, el tratamiento inmunosupresor del paciente trasplantado debe adecuarse a la situación clínica y nefrológica, y el objetivo que se quiere lograr de su uso. Para ello, se debe prestar atención a los antecedentes de rechazo, el protocolo profiláctico empleado previamente, la condición de retrasplanteado, y el riesgo de desarrollo de hipersensibilización, entre otras

características inmunológicas del receptor. Puede ser recomendable la sustitución del Tacrolimus por la CsA, el reemplazo de la CsA o el Tacrolimus por el Everolimus, la disminución de la dosis diaria de esteroides a solo 7.5 mg a partir del sexto mes de trasplante, y la valoración de la retirada de los mismos transcurrido el año del injerto.

La dislipemia consecutiva al trasplante renal

Los trastornos del metabolismo de los lípidos (de aquí en el resto del texto referenciados como DLPT o *dislipidemias post-trasplante renal*) son eventos asiduos después del trasplante renal. Las anormalidades de las lipoproteínas son comunes en la uremia y frecuentemente persisten después del TR.⁴⁷ El perfil de los disturbios grasos en los pacientes que viven con un riñón trasplantado se caracteriza por la hipercolesterolemia (a expensas de un aumento de las LDL) y las cifras elevadas de los triglicéridos y las VLDL, unido a valores normales | subnormales de la HDL-Colesterol.⁴⁸ Se han descrito otras anormalidades, como el incremento de los valores séricos de apolipoproteínas A1 y B, así como cambios en las sub-fracciones de las HDL que consisten en bajos niveles de las HDL3a y HDL3b y altos de la HDL2b, sugiriendo con ello un incremento del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular.⁴⁹

Las condiciones presentes en el TR que propician la aparición de las DLPT son los factores genéticos (tales como el origen hispano), el polimorfismo TaIB | B1B1 de la enzima colesterol-éster-transferasa (que se acompaña de disminución de los valores séricos de la HDL-colesterol), los hábitos dietéticos, la presencia de obesidad y la distribución androide de la grasa, la disfunción del injerto, la enfermedad causante en primera instancia de la pérdida de la función renal (en especial la Diabetes y

la hipertensión arterial), la edad avanzada, y el uso de medicamentos como los β -bloqueadores y los inmunosupresores.⁵⁰

El tratamiento inmunosupresor constituye el factor patogénico fundamental dentro de la DLPT. Los esteroides, la CsA y la rapamicina (comercializada como Sirolimus) se vinculan con gran fuerza a la DLPT. Comentario particular merece el Sirolimus, considerado como el inmunosupresor de mayor efecto hiperlipemiente, por cuanto incrementa la actividad lipogénica del tejido adiposo, disminuye la acción de la lipoproteín-lipasa e incrementa la síntesis hepática de triglicéridos, todo lo cual resulta en hipertrigliceridemia e incremento de las VLDL.⁵¹⁻⁵²

Son conocidos los efectos deletéreos de la IR y la hiperinsulinemia en la aparición y progresión de la DLPT.⁵³ De forma individual o combinada, estos factores causan un aumento de la síntesis endógena de colesterol por estimulación de la enzima β -hidroxi-metil-CoA (HMG) reductasa inducida por la insulina (quien actúa como un modulador aloestérico positivo); disminuyen la actividad de los receptores para las HDL, deprimiendo así el transporte inverso del colesterol; e inhiben la hidrólisis de los triglicéridos presentes en las lipoproteínas al bloquear la actividad de la enzima lipoproteín-lipasa.

Los autores del presente trabajo han establecido independientemente la relación entre la aparición de DLPT y la presencia de IR en pacientes cubanos.⁵³ La Tabla 5 muestra los valores promedio de las fracciones lipídicas del plasma en sujetos trasplantados de acuerdo a la presencia de insulinoresistencia. Se comprueba que la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia se presentan con mayor frecuencia en los trasplantados que muestran resistencia periférica aumentada a la acción de la insulina.⁵³

Tabla 5. Valores de las fracciones lipídicas del plasma según la ausencia | presencia de resistencia a la insulina en trasplantados cubanos. Los resultados se muestran como la media \pm desviación estándar. Si bien las diferencias observadas en el comportamiento de la HDL y la VLDL no alcanzaron significación estadística, no obstante se hace notar que los valores observados de estas fracciones en los sujetos con insulinoresistencia apoyan lo afirmado en el texto de este trabajo.

Fracción lipídica	Insulinorresistencia	
	Presente	Ausente
Colesterol, mmol.L ⁻¹	6.45 \pm 2.30	4.80 \pm 3.40 [¶]
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	3.70 \pm 1.78	2.60 \pm 1.42 [¶]
HDL, mmol.L ⁻¹	0.85 \pm 0.41	1.18 \pm 0.65
LDL, mmol.L ⁻¹	3.80 \pm 0.62	3.10 \pm 0.36
VLDL, mmol.L ⁻¹	1.67 \pm 0.41	1.20 \pm 0.28

[¶]p < 0.05. Test “t” de Student para muestras independientes.

Fuente: Referencia [53].

Las anomalías de los lípidos séricos se vinculan a una evolución no favorable del TR, pues propician la ocurrencia de accidentes vasculares isquémicos en los territorios coronario, cerebral, mesentérico y periférico, los que se convierten así en la primera causa de mortalidad de estos enfermos. Las anomalías de los lípidos séricos consecutivos al TR son, además, y como se ha reiterado incontables veces, factores de daño no inmunológico del injerto.⁵⁴

Para el tratamiento de la DLPT deben preconizarse medidas higiénico-dietéticas generales como la correcta actuación dietética que evite el consumo excesivo de grasas alimentarias y carbohidratos refinados, y promueva el incremento de la presencia de la fibra dietética en la dieta regular del paciente mediante un mayor consumo de vegetales, frutas y leguminosas. Conocidas sus propiedades antiinflamatorias, la dieta del paciente debería incorporar una fuente óptima de ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω 3, ya sean los pescados azules o aceites derivados; u oleoginosas como la linaza y la chia.

Se debe insistir siempre en que el paciente se adhiera a un régimen de ejercicio físico, y que suprima el hábito de fumar (si éste estuviera presente).⁵⁵

La persistencia de las anomalías de los lípidos séricos en el sujeto trasplantando debe llevar a las naturales consideraciones sobre el uso de hipolipemiantes. El uso de un hipolipemiente especificado sobre otro estará condicionado por el estado de la función renal y la posible interacción con los medicamentos inmunosupresores. Por ello, la terapia hipolipemiente se debe preconizar ante el fracaso de las medidas anteriores, o si desde el inicio se observa un colesterol sérico > 7 mmol.L⁻¹ y/o triglicéridos > 3.2 mmol.L⁻¹.⁵⁶

Si el caso fuera de hipercolesterolemia, se aconseja el empleo de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa como las estatinas. El uso de las estatinas no está exento de complicaciones ulteriores, por lo que debe vigilarse estrechamente la función del injerto renal, y prestar atención a la aparición de miopatía y/o rhabdomiólisis, sobre todo en los que también usan CsA.⁵⁶ Por su parte, en el tratamiento de la hipertrigliceridemia se recomienda el empleo de los fibratos como el fenofibrato y el gemfibrozilo.⁵⁷

La modificación del protocolo de inmunosupresión podría ser otra medida en el tratamiento de la DLPT.⁵⁰ La rapamicina se puede sustituir por la CsA. También se pueden reducir las dosis de esteroides, o administrarlos en días alternos.⁵⁰

Se debe evitar el uso de colestiramina y colestipol, puesto que interfieren con la biodisponibilidad de la CsA. Sin embargo, en casos de dislipemias graves | refractarias sería necesario el empleo de tales drogas, siempre y cuando se administren 2 – 3 horas después de la toma de CsA.⁵⁷

Obesidad y ganancia excesiva, no deseada, de peso tras el trasplante renal

Es conocida la asociación entre la obesidad y numerosas (e importantes) enfermedades crónicas, dentro de éstas, la enfermedad renal.⁵⁸ La obesidad puede influir en la enfermedad renal tanto directamente, a través de factores hormonales y hemodinámicos; como indirectamente, favoreciendo el desarrollo de la DM tipo 2, la HTA y los trastornos lipídicos.⁵⁹

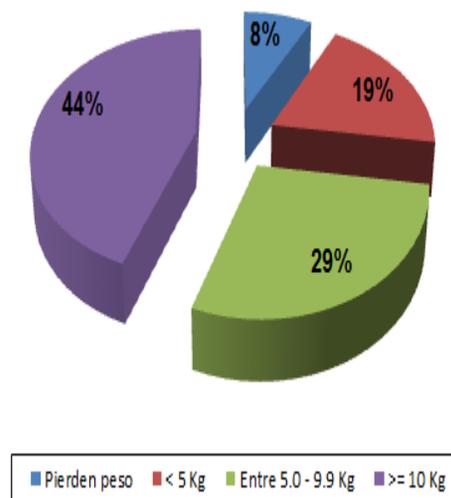
Por otro lado, se ha reportado un marcado incremento del peso corporal en el paciente trasplantado tras el TR, independientemente de la presencia previa de obesidad. Merion *et al.* encontraron una ganancia de peso de 9 Kg en sujetos no obesos al año del trasplante.⁶⁰ Por comparación, la ganancia fue de 14 Kg en aquellos previamente obesos.⁶⁰ Por el contrario, Gill ha reportado una ganancia promedio de 8.5 Kg sin importar el fenotipo nutricional del sujeto, si bien la ganancia de peso fue mayor en las mujeres y los negros.⁶¹

La ganancia excesiva de peso post-trasplante puede repercutir en la aparición, progresión y perpetuación de la obesidad. Cofan halló una prevalencia de obesidad del 19% entre los pacientes que aguardaban por la realización del trasplante.⁶² Esta

prevalencia se incrementó hasta ser del 36% ($\Delta = +17\%$) al año del injerto.⁶²

Los autores de la presente revisión han encontrado que el sobrepeso puede presentarse en el 37.5% de los trasplantados al año de haber recibido el injerto, como muestra la Figura 3.⁶³ Por su parte, la obesidad afectó al 19.3% de la misma serie de estudio.⁶³ La ganancia de peso fue mayor de 10 Kg en casi la mitad de los 88 pacientes estudiados.⁶³

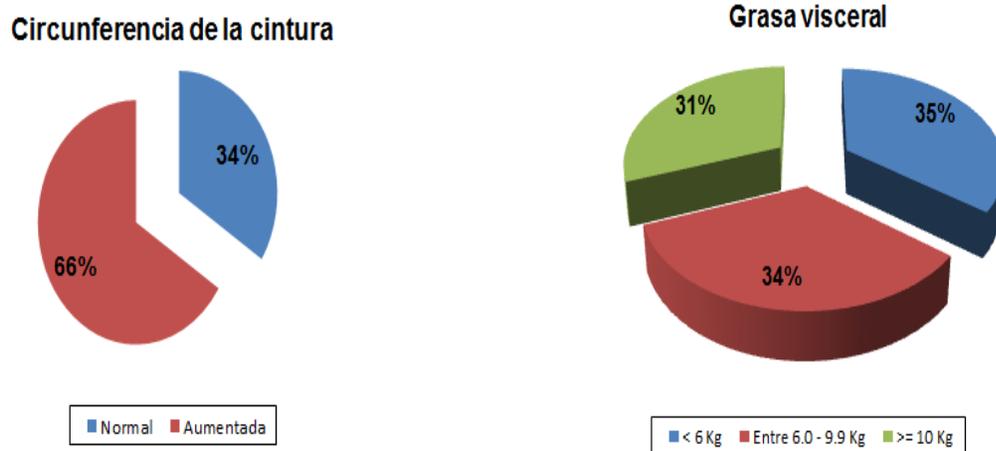
Figura 3. Comportamiento de la ganancia de peso corporal al año del trasplante renal. La serie de estudio estuvo integrada por 88 pacientes.



Fuente: Referencia [63].

Los factores pre-trasplante asociados a la ganancia excesiva, no deseada, de peso (y por extensión, el sobrepeso y la obesidad) en el TR son la ganancia excesiva de peso seco durante la diálisis, el sexo femenino, la edad del sujeto (los jóvenes son más proclives a ganar peso después del injerto), y la presencia de exceso de peso y obesidad en el momento del implante.⁶⁴⁻⁶⁵

Figura 4. Distribución visceral de la grasa corporal en pacientes al año del trasplante renal. *Izquierda*. Comportamiento de la circunferencia de la cintura. *Derecha*: Tamaño de la grasa visceral estimado mediante bioimpedancia eléctrica “pie-a-pie”.



Anotaciones: Punto de corte empleado en la calificación de la circunferencia de la cintura: Mujeres ≥ 88 cm; Hombres ≥ 102 cm.

Fuente: Referencia [71].

Una vez realizado el trasplante, parecen ser decisivos en la aparición ulterior de la obesidad la mejoría psicológica que produce el buen funcionamiento del injerto, el uso de altas dosis de esteroides (con el efecto orexígeno y la promoción de la distribución visceral de la grasa corporal), y el tiempo transcurrido después del trasplante: a mayor tiempo, mayor la ganancia de peso.⁶⁰⁻⁶⁶ Todos estos factores deben examinarse también a la luz de la influencia innegable de un fondo genético que favorezca la aparición de esta complicación metabólica.⁶⁰⁻⁶⁶

El adipocito es un órgano endocrino muy activo, y es capaz de secretar péptidos y adipocitoquinas que intervienen, entre otras cosas, modelando la hemodinámica glomerular, y la función y crecimiento de las células renales.⁶⁷ La leptina de origen adipocitaria produce proliferación de las células glomerulares, incremento de la

expresión del factor TGF- β , proteinuria, y lesiones compatibles con glomerulo-esclerosis.

Se ha de notar que los pacientes obesos exhiben niveles sanguíneos elevados de leptina, quizás por la existencia de un estado de leptinorresistencia, y este exceso de leptina pudiera liderar la fibrosis renal.⁶⁷

Otras citoquinas liberadas por el tejido adiposo son la resistina, la IL-6, el inhibidor del activador del plasminógeno, la proteína estimulante de la acilación y el angiotensinógeno, todas ellas responsables no solo del estado de inflamación crónica que suele presentarse en el obeso, sino también de otros efectos no beneficiosos para la función renal como la disminución de la sensibilidad periférica a la acción de la insulina (esto es: RI), favoreciendo así la HTA y dificultando la fibrinólisis.⁶⁸

El número y la afinidad de los receptores insulínicos están disminuidos en personas obesas, probablemente por efecto de la desregulación de la hiperinsulinemia crónica. La disminución de la actividad de la tirosín-quinasa es otro mecanismo que puede llevar el obeso a la RI.⁶⁹

No solo la obesidad y la ganancia excesiva de peso conducen al agravamiento de la RI en el trasplantado y la disfunción eventual del injerto renal. La distribución del tejido adiposo también puede desempeñar un papel importante en la aparición, desarrollo, perpetuación y agravamiento de la RI. De las topografías de la grasa corporal, la adiposidad visceral comporta mayor importancia que el tejido subcutáneo. Los adipocitos intra-abdominales son metabólicamente diferentes a los del resto del organismo, expresan menos receptores insulínicos a la vez que un mayor número de receptores β -adrenérgicos, todo lo cual facilita la RI.⁷⁰ Precisamente es ésta distribución visceral de la grasa corporal la que predomina en los pacientes que viven con un injerto renal, como muestra la Figura 4, que ha sido construida con observaciones hechas por los autores en 88 trasplantados.⁷¹

Las medidas higiénico-sanitarias expuestas en los acápite anteriores también pueden ser efectivas en la prevención de la obesidad y la excesiva ganancia de peso después del TR. La profilaxis debe iniciarse desde la propia etapa dialítica, atendiendo a las necesidades nutrimentales particulares del paciente en este tránsito.⁷²⁻⁷³ Igualmente, la actuación nutricional debe integrarse en los cuidados post-trasplante inmediatos.⁷²⁻⁷³ El estrés quirúrgico y el hipermetabolismo resultante pueden condicionar necesidades energéticas elevadas en las primeras 7 semanas de realizado el injerto.⁷²⁻⁷³ Ya después de la octava semana post-trasplante se debe reducir el aporte de energía a solo el requerido para el logro del peso deseado para la talla y la condición clínico-quirúrgica del paciente.⁷²⁻⁷³

El equipo de atención al paciente trasplantado debe prestar mayor atención a la distribución porcentual de los macronutrientes dentro de la dieta regular del mismo. Se recomienda esta distribución: *Carbohidratos*: 55-60% de la energía alimentaria total; *Grasas*: < 30%; y *Proteínas*: 15-20%; respectivamente. En el caso de las grasas, es más importante la calidad nutrimental de las mismas antes que las cantidades a ingerir. Es de desear la paridad en la representación de los ácidos grasos ω 3 y ω 6.

Las recomendaciones expuestas para el aporte de proteínas pueden ser insuficientes en vista del catabolismo proteico que por fuerza se presenta en estos pacientes. Llegado el caso, las proteínas se aportarán a razón de 1.2 gramos por cada kilogramo de peso corporal (si no el propio del paciente, entonces el deseado para la talla). La calidad nutrimental de la proteína alimentaria es igualmente trascendental, y se debe aconsejar la distribución equitativa entre las proteínas de origen vegetal y animal.

No deben ensayarse restricciones energéticas dramáticas en el paciente que atraviesa las primeras etapas del TR. Se hace notar que el aporte diario de energía por debajo de las 1,600 Kilocalorías comporta el riesgo de privación vitamino-mineral.

La ocurrencia de hipertensión arterial, la presencia de edemas, y el estado de la función renal puede desaconsejar el consumo de sodio dietético, el cual debe restringirse en ocasiones a solo 2.5 gramos diariamente, o lo que sería equivalente, la sal contenida naturalmente en los alimentos.

La promoción de una vida activa y la instauración de un régimen adecuado de ejercicio físico también pueden ser intervenciones tendientes al control de la ganancia excesiva de peso durante el post-trasplante. Y como colofón de todo lo anterior, el paciente debe ser reeducado en

los estilos de vida, incluso (y muchas veces) con asistencia psicológica.

La optimización del tratamiento inmunosupresor sigue siendo un elemento clave de la prevención de la aparición de las complicaciones metabólicas del TR. Siempre que sea posible se debe minimizar el uso de los esteroides, y cuando fuera necesario, se debe tener en cuenta el tiempo transcurrido del trasplante y la respuesta inmunitaria del enfermo, dada por los antecedentes de rechazo previo y retrasplante, y la compatibilidad entre donante y receptor.

Se han propuesto intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la ganancia excesiva de peso y la obesidad. Estos fármacos abarcan supresores del apetito a nivel central (como la Sibutramina) y bloqueadores de la absorción intestinal de las grasas como el Orlistat. Pero se debe recordar que en estos pacientes la polifarmacia es la regla antes que la excepción, y las interacciones medicamentosas de todo tipo que estos medicamentos introduzcan pueden conducir a disfunción temprana del injerto renal.

La cirugía bariátrica pudiera ser considerada en los casos de obesidad mórbida, pero los supuestos beneficios podrían ser oscurecidos por el riesgo de aparición de trastornos malabsortivos que interfieran con la capacidad del paciente de sostener un estado nutricional adecuado para el validismo en general, y la función del injerto en particular.⁷⁴⁻⁷⁹

Síndrome de resistencia a la insulina

Todas las complicaciones metabólicas del TR discutidas hasta ahora se integran, junto con la hipertensión arterial, se agrupan dentro de un racimo de factores de riesgo para el desarrollo de las complicaciones vasculares que ha sido reconocido como el Síndrome de resistencia a la insulina (SRI). Como el factor patogénico fundamental en este síndrome es la resistencia periférica

(determinada por el músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado) a la acción de la hormona, el SRI se acompaña (además del incremento compensador de la secreción de insulina por las células β del páncreas) de hiperinsulinismo y una respuesta excesiva de los tejidos que todavía se mantienen sensibles a la acción hormonal, lo que desencadena el cortejo sintomático que lo caracteriza.⁸⁰

El SRI es una entidad frecuente no solo en la población general, sino también en subgrupos específicos de pacientes entre los cuales están comprendidos los nefrópatas crónicos, independientemente del estadio de progresión del daño renal y el tratamiento instalado.⁸⁰

La frecuencia de SRI en los pacientes trasplantados renales se sitúa entre un 20 y un 65%, variaciones aparte debido al criterio diagnóstico empleado, el tiempo de seguimiento de los pacientes, y el tratamiento inmunosupresor empleado.⁸¹ En un estudio completado por los autores, y utilizando los criterios del Tercer Panel de Atención al Adulto del Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (o como también se le reconoce ATP- NCEP por las siglas en inglés) para la construcción de los casos, se encontró una frecuencia del 48.1% de SRI.⁸²

En la fisiopatología del SRI se reconoce el papel de los factores genéticos, a los que se le suman los estilos de vida del paciente dados por la inactividad física y las dietas con un alto contenido de grasas y carbohidratos, eventos éstos que propician la ganancia excesiva de peso que eventualmente llega hasta la obesidad.⁸³ Otros fenómenos vinculados a la aparición del SRI son el estrés (dado por traumas, cirugía, quemaduras, e infecciones, sin pretender agotar la lista), la edad avanzada, el sexo masculino, los embarazos, los trastornos metabólicos preexistentes (como la uremia, cirrosis la hepática, la insuficiencia cardíaca y la hemocromatosis);

la enfermedad renal poliquística, los trastornos inmunológicos, y el uso de medicamentos β -bloqueadores, diuréticos y esteroides.⁸⁴⁻⁸⁵ La Tabla 6 muestra cómo el tratamiento inmunosupresor administrado en sujetos cubanos trasplantados que han sido atendidos por los autores se asocia con la presencia del SRI.⁸⁶ Se destaca que las cifras séricas de CsA fueron significativamente mayores en los nefrópatas trasplantados que fueron diagnosticados con el SRI.⁸⁶ Como muchos de los eventos reseñados están presentes en el TR, es solo natural anticipar que el SRI sea un fenómeno frecuente en esta población de enfermos.

mayores cantidades de ácidos grasos libres circulantes en el plasma. La sobreabundancia de ácidos grasos libres, no esterificados, inhibe la utilización de la glucosa por el músculo esquelético, puesto que aquellos compiten con ésta en los pasos de internalización y oxidación metabólica; y la actividad de la lipoproteín-lipasa.⁸⁷⁻⁸⁹ Los ácidos grasos libres también aumentan la gluconeogénesis hepática (por sobreoferta de sustratos) y producen una elevada tasa de oxidación de la leucina, lo cual pudiera explicar el lavado de proteínas que se observa tanto en la RI como en el tratamiento esteroideo. Asimismo, los

Tabla 6. Asociaciones entre el Síndrome de resistencia a la insulina y el tratamiento inmunosupresor empleado en la prevención del rechazo del injerto renal. La dosis de Prednisona se refiere a la cantidad acumulada al tercer mes de tratamiento.

Drogas empleadas [§]	Síndrome de insulinorresistencia	
	Presente	Ausente
Prednisona + Antimetabolito	9 [23.1]	11 [26.2]
Prednisona + Anticalcineurínico	30 [76.9]	31 [73.8]
Dosis de Prednisona, [¶] mg.Kg ⁻¹	0.255 ± 0.123	0.215 ± 0.013
Niveles séricos de CsA, [¥] ng.mL ⁻¹	233.58 ± 42.40	196.18 ± 45.90

[§] Asociaciones no significativas ($p > 0.05$). Test de independencia basado en la distribución ji-cuadrado.

** Prueba T de Student.

[¶] La dosis de Prednisona fue independiente de la presencia del Síndrome de insulinorresistencia ($p > 0.05$). Test "t" de Student para muestras independientes.

[¥] Los niveles séricos de CsA fueron menores en los pacientes libres del síndrome ($p < 0.05$). Test "t" de Student para muestras independientes.

Leyenda: Antimetabolito empleado: Azatioprina o Micofenolato (léase también Mofetil). Anticalcineurínico: Ciclosporina A (CsA) o FK 506 (Tacrolimus).

Fuente: Referencia [86].

Los esteroides se vinculan a la RI primero, y el SRI después, al disminuir el número de receptores periféricos de la insulina, y la afinidad de los mismos por la hormona. Los esteroides también incrementan la lipólisis, lo que resulta en

esteroides producen un incremento del apetito y el anabolismo que muchas veces llega a la obesidad con distribución visceral de la grasa recién sintetizada.⁸⁷ Todo lo anteriormente dicho facilita la aparición de

los trastornos de la glucemia asociados al TR y la hipertrigliceridemia.⁸⁷⁻⁸⁹

Los fármacos anticalcineurínicos como la CsA y el FK-506 se pueden relacionar con la aparición del SRI mediante la inhibición de la actividad de la calmodulina unida al calcio (Ca-Calmodulina), lo que resulta en la disminución de la activación de la proteína-quinasa AMP-dependiente, la que a su vez inhibe la enzima malonil-CoA, que regula la síntesis de los ácidos grasos libres y los triglicéridos. En los pacientes con RI se ha visto una disminución de la AMP-quinasa y un aumento concomitante de la malonil-CoA. Estos eventos, unidos a la hipomagnesemia, el déficit secretor de insulina y la gran lipofilia (entiéndase como la afinidad de unión a moléculas transportadoras de lipoproteínas) que producen estas drogas, favorecen a la diabetes post-trasplante y la dislipemia, componentes del SRI.⁹⁰

La rapamicina: otra droga inmunosupresora, ha sido vinculada a la dislipemia en general (y la hipertrigliceridemia en particular), y el depósito ectópico de los lípidos que se citan como factores genéricos en la aparición de RI y su cortejo sintomático.⁹¹

Otros factores presentes en el TR que condicionan la aparición y progresión del SRI serían la disfunción del injerto (la uremia es un estado de RI), el mayor tiempo de evolución del TR, la edad avanzada, el sexo masculino, el estado nutricional del receptor, la enfermedad de base (como los riñones poliquísticos); y las infecciones intercurrentes, entre ellas, la hepatopatía a virus C, y el citomegalovirus.⁹²⁻⁹³

El SRI ha sido identificado como un factor de riesgo independiente para la disfunción del injerto renal, la pérdida de la función del órgano trasplantado, e incluso la muerte del paciente.⁹⁴ Para otros autores, si bien el SRI se asocia a una pérdida a largo plazo de la función del injerto, no todos los componentes del síndrome contribuyen de

igual forma a este resultado. En un estudio concluido por de Vries *et al.*, en el año 2004, solo la hipertensión arterial sistólica y la hipertrigliceridemia se comportaron como factores de riesgo independientes.⁹⁵

En lo que respecta a los enfermos nefrópatas cubanos, los autores pudieron confirmar las aseveraciones expuestas anteriormente al encontrar una función disminuida del injerto en los enfermos que presentaron SRI, como se muestra en la Tabla 7.

El abordaje terapéutico del SRI en los enfermos que viven con un riñón trasplantado debe ser multidisciplinario. Cobra singular importancia la máxima atención a cada uno de los componentes del SRI, junto con el tratamiento correcto y el seguimiento de la evolución de ellos, pues constituyen factores bien establecidos para la progresión del proceso aterogénico tanto a nivel del árbol vascular del sujeto como del propio del injerto (lo que conduciría a la nefropatía crónica del injerto). No obstante, como todos los factores incluidos dentro del SRI tienen una base fisiopatológica común, existen medidas generales que son insoslayables en estos enfermos.⁹⁶⁻⁹⁷ La prevención de la ganancia excesiva de peso, la modificación de los estilos de vida del enfermo, la promoción de la realización de ejercicios físicos de manera rutinaria, el control del peso corporal; la adopción de dietas de bajo contenido energético y grasa, incrementando el consumo de proteínas adecuadas; y el uso de medicamentos insulino-sensibilizantes como la metformina (siempre guardando las precauciones ya comentadas más arriba).

Hiperuricemia post-trasplante

La hiperuricemia post-trasplante se define como el incremento de las cifras séricas de ácido úrico por encima de 413 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ después de realizado el trasplante

renal en individuos sin antecedentes de hiperuricemia antes de recibir el injerto.⁹⁸

La hiperuricemia post-trasplante es una complicación que aparece entre el 20-50% de los trasplantados, y está vinculada sobre todo al uso de los inhibidores de la calcineurina (como la ciclosporina A y el FK506) en los protocolos de inmunosupresión.⁹⁸ Estos medicamentos producen disminución de la secreción tubular distal del ácido úrico, lo que se traduce en el incremento de los niveles séricos del mismo.⁹⁸ Otras condicionales que precipitan la aparición de la hiperuricemia post-trasplante en estos pacientes son el uso de diuréticos, inhibidores de la enzima convertasa, y ácido salicílico; la disfunción del injerto, y la resistencia insulínica, todos ellos sobre un fondo genético que favorece este disturbio metabólico.⁹⁹

Otro mecanismo por el cual los valores séricos de ácido úrico pueden dañar el riñón trasplantado es a través de la formación de cristales y cálculos en las vías de excreción de la orina, lo que desencadena un proceso obstructivo.¹⁰²

El tratamiento de esta complicación debe tener un enfoque sobre todo preventivo, a través de la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo antes comentados. También se debe restringir la presencia en la dieta regular de aquellos alimentos con un contenido elevado de purinas, a saber, las carnes rojas, las vísceras, los mariscos, los pescados, y algunos vegetales como las espinacas y las acelgas.¹⁰³

Una vez desencadenada la hiperuricemia, se deben emplear medicamentos que disminuyan la producción de ácido úrico. El alopurinol: un inhibidor de

Tabla 7. Influencia de la presencia del Síndrome de insulinoresistencia sobre la función del injerto renal. Si bien las diferencias observadas no alcanzaron fuerza estadística, se destaca que el Síndrome de insulinoresistencia concurrió con hipercreatinemia y tasa disminuida de filtración glomerular. La intensidad del filtrado glomerular se estimó de la creatinina sérica mediante la fórmula empleada en el Estudio MDRD.

Función del injerto renal	SRI	
	Presente	Ausente
Creatinemia, $\mu\text{mol.L}^{-1}$	188.80 \pm 126.35	144.91 \pm 80.73
IFG, mL.minuto^{-1}	43.92 \pm 21.01	52.13 \pm 20.60

Fuente: Referencia [82].

La hiperuricemia constituye otro de los factores de progresión no inmunológicos hacia el deterioro de la función del injerto. Los depósitos de uratos a nivel del intersticio renal facilitan una respuesta inflamatoria local con reclutamiento de células inmunes, activación del complemento, liberación de citoquinas pro-inflamatorias y daño estructural final. Se ha demostrado, además, que este trastorno metabólico produce arteriopatía aferente, glomeruloesclerosis e hipertensión pre-glomerular.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

la xantina oxidasa, debería ser el hipouricemiante de elección, siempre y cuando se observen algunas precauciones.¹⁰³⁻¹⁰⁴ Este medicamento no debería utilizarse conjuntamente con la azatioprina, pues ésta se metaboliza por acción de la xantina oxidasa. La inhibición de la enzima inducida por el alopurinol puede resultar entonces en niveles séricos elevados de la azatioprina, y esto a su vez, desencadenamiento de los efectos tóxicos del inmunosupresor (en particular la depresión medular), si ocurre la administración conjunta de estas drogas.

Se debe tener en cuenta el grado de función del injerto para adecuar la dosis del alopurinol. Así, de una dosis diaria máxima de 300 mg cuando la función renal está conservada (y la intensidad de filtración glomerular es de 80-120 mL.minuto⁻¹), se debe reducir en 100 mg la dosis del medicamento por cada 30 mL.minuto⁻¹ de caída en la tasa de filtrado.

Se cuentan con otros medicamentos más modernos para el tratamiento de la hiperuricemia. El Febuxostat: un potente inhibidor de la xantina oxidasa, y por ello, una alternativa al alopurinol; la Pegloticasa: una uricasa recombinante convierte el ácido úrico en alantoína; y los inhibidores de la interleuquina 1 (IL-1), citoquina que juega un papel muy importante en la fisiopatogenia del daño tisular desencadenado por la hiperuricemia. Estos inhibidores, reconocidos como Anakina, Riloncept y Canakinumab, aguardan aún por la aprobación para uso en enfermos trasplantados de riñón.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

También deberían considerarse las modificaciones del tratamiento inmunosupresor cuando el paciente se presenta con hiperuricemia post-trasplante. Así, los anticalcineurínicos de uso tradicional podrían sustituirse por los inhibidores de la proteína *mTOR* (del inglés *target mammalian of rapamicin*, o la diana de la rapamicina en los mamíferos) tales como el Everolimus o la Rapamicina,¹⁰⁴ de capacidad hiperuricemiante disminuida.

La hipertensión arterial como evento metabólico después del trasplante renal

La hipertensión arterial (HTA) es una complicación con una marcada presencia en los pacientes trasplantados. Los enfermos que viven con un injerto renal son mucho más propensos a la HTA que aquellos con enfermedad renal crónica en cualquier estadio de la afección, e incluso los que son tratados mediante diálisis.¹⁰⁶

Las causas de las alteraciones de la presión arterial en el TR son diversas y multifactoriales¹⁰⁷. La Tabla 8 resume algunas de ellas. Se comprueba, una vez más, que muchas de ellas están involucradas en la génesis de los trastornos metabólicos discutidos a lo largo de este texto. La identificación y correcto tratamiento de las mismas contribuirá a una supervivencia prolongada del injerto, y mejor calidad de vida del paciente.

Tabla 8. Causas de la hipertensión arterial en el paciente que evoluciona con un trasplante renal.

1. Disfunción crónica del injerto, que suele evolucionar hasta la nefropatía crónica del injerto.
2. Medicación inmunosupresora: Esteroides, inhibidores de la calcineurina.
3. Riñones propios. Situaciones de isquemia tisular local.
4. Rechazo del injerto.
5. Glomerulonefritis recidivante o *de novo*.
6. Estenosis de la arteria del riñón injertado.
7. Hipercalcemia.
8. Obstrucción de la vía urinaria.
9. Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo

Fuente: Referencia [107].

Para muchos autores, la HTA es la menos metabólica de las alteraciones presentes en el SRI. No obstante, se conoce que la hiperinsulinemia (que resulta de la dificultad de los tejidos periféricos para la utilización de la insulina) produce un aumento de la reabsorción de sodio a nivel de los túbulos renales, incrementa el tono simpático y el gasto cardíaco, y estimula la proliferación de las células vasculares parietales, lo que se traduce en un aumento del volumen sanguíneo y la resistencia

vascular periférica, que en definitiva, producen hipertensión arterial.¹⁰⁸

CONCLUSIONES

Los trastornos metabólicos que surgen después del trasplante renal son eventos modificables, susceptibles de prevención, control y tratamiento, por lo que tener en cuenta sus varios componentes y los factores que lo facilitan permitirá detectar a los pacientes en riesgo. A partir de la identificación de los mismos, se podrán desarrollar acciones encaminadas al control de ellos, y se implementarán las modificaciones del tratamiento inmunosupresor en tales enfermos, a la vez que se controlarán mejor las afecciones metabólicas integradas dentro del Síndrome de insulinoresistencia. Estas acciones sustentarán la disminución de las complicaciones cardiovasculares observadas en los sujetos que evoluciona con un TR, así como la nefropatía crónica del injerto, para de esta forma prolongar la supervivencia tanto del riñón trasplantado como del paciente, todo ello dentro de la mejor calidad de vida posible.

SUMMARY

Kidney-transplanted patient is at increased risk of several metabolic complications that can affect the function of the graft and cause its early dysfunction and, if it is not intervened timely, loss of the transplanted organ and patient's life itself. Causes for these metabolic complications organize around resistance to the action of insulin and altered states of peripheral use of glucose. Patient's genetic background and primary cause of loss of the kidney function, as well as immunosuppressive treatment, excessive gain weight, visceral distribution of body fat, and function of the grafted kidney, all contribute to resistance to insulin. Patient's life and food styles, sedentarism and disproportionate participation of food fats among them, are not to be overlooked. Identification, correction and

eventual prevention of complications associated with kidney transplant should lead to multi- and inter-disciplinary action in all the domains of the health status of the transplanted patient such as the features of the immunosuppressive regime, physical activity, and feeding. Promotion of a balanced and varied diet, systematic practice of physical exercise, reorientation of patient's life styles, and adequacy of the immunosuppressive treatment in accordance with the stage of the evolution of the kidney transplant should result in a prolonged survival of the graft, and a better quality of life of the patient as well as his/her relatives. Borroto Díaz G, Barceló Acosta M. Metabolic complications after kidney transplant. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014; 24(2):280-303. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Kidney transplant / Insulin resistance / Obesity.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández D, Torres A. Alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante renal: Análisis de la evidencia. *Nefrología Sup Ext* 2010;1:3-10.
2. Markell M. New-onset Diabetes mellitus in transplant patients: Pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004;43:953-65.
3. Díaz JM, Alonso A, Caparrós S, de la Cerda F, Erraste P, de Gracia R, Gutiérrez-Dalmau A; *et al.* Etiopatogenia y metodología diagnóstica de la diabetes posterior al trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2010;1:11-4.
4. Viganò M. Calcineurin inhibitors and mechanisms that are responsible for the appearance of post-transplant diabetes mellitus. *G Ital Nefrol* 2003;20(S 25): S11-S14.
5. Shimizu M, Lino Y, Tarashi A. Improvement of insulin sensitivity after renal transplant measured by a glyceamic clamp. *Nippon Ika* 1998;65:50-4.
6. Oterdoom LH, Aiko PJ, Ganservoort RT, Van Son JW, Homan JJ. Determinants of

- insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:29-35.
7. Sezer S, Akgul A, Altinoglu A, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Posttransplant diabetes mellitus: Impact of good blood glucose regulation on renal transplant recipient outcome. *Transplant Proc* 2006;38:533-8.
 8. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Japan Diabetic Society. Diabetic Research Clin Pract* 2002;55:65-85.
 9. Romagnoli M, Violi P, Nanni G, Castagneto M. Posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation with different immunosuppressive agents. *Transplant Proc* 2004;36:690-1.
 10. First R, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 2002;15:379-86.
 11. Ruals BM, Alves R. Diabetes mellitus after renal transplant. *Acta Med Port* 1996;9:233-5.
 12. Baltar J, Ortega T, Ortega F, Laures A, Rebollo P. Posttransplantation diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *Transplant Proc* 2005;37:3817-8.
 13. Roosbeh J, Mehdizadeh AR, Razmkon A, Malek-Hosseini SA. Incidence of posttransplantation Diabetes mellitus in kidney transplantation: A single-center experience. *Transplant Proc* 2005;37:3095-7.
 14. Foo SM, Wong HS, Morad Z. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36:2139-40.
 15. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Lefrancois N, Dantal J, Benhamou P. New onset diabetes mellitus incidence and risk factors in kidney transplantation: Results of the observational cross-sectional study diapason. *Íbidem* 2006;38:2295-7.
 16. ADA American Diabetes Association. Standard of medical care in Diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
 17. Borroto Díaz G, Batista F, Barceló M, Guerrero C. Frecuencia y factores de riesgo de la Diabetes mellitus post-trasplante renal. *Rev Cubana Medicina* 2002;41:207-11.
 18. Borroto Díaz G, Barceló Acosta M, Guerrero Díaz C, González Alvarez MV, Infante Suárez A. Frecuencia de insulinorresistencia y/o déficit secretor de insulina y su relación con factores de riesgo para la hiperglucemia en pacientes con trasplantes renales. *Íbidem* 2008;47(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000100003&lng=es/. Fecha de última visita: 3 de Julio del 2014.
 19. Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus- A review. *Transplantation* 1994;58:1289-98.
 20. Ayodele OE. Natural history and epidemiology of post transplantation diabetes mellitus. *Afr Health Sci* 2005;5:255-60.
 21. Wheeler DC, Krentz AJ. New-onset diabetes after transplantation. *Br J Hosp Med* 2007;68:190-4.
 22. Sezer S, Uyar M, Arat Z, Ozdemir FN. Risk factors for development of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:529-32.
 23. Corry DB, Tuck ML. Selective aspects of the insulin resistance syndrome. *Curr Opin Nephrol Hipertens* 2001;10:507-14.
 24. Romagnoli J, Citterio F, Violi P, Cadeddu F, Nanni G. Post-transplant diabetes mellitus: A case-control analysis

- of the risk factors. *Transpl Int* 2005; 18:309-12.
25. Bastos MA Jr, Oliveira MM, de Castro SH, Cunha EF, Moraes ER. Risk factors for developing diabetes mellitus after renal transplantation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:271-7.
 26. Andrade Sierra J, Contreras AM, Monteon FJ, Celis A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus in Mexican kidney recipients. *Transplant Proc* 2006;37:961-6.
 27. Genctoy G, Kahraman S, Arici M, Altun B, Erdem Y, Bakkaloglu M. The role of proinflammatory cytokine gene polymorphisms for development of insulin resistance after renal transplantation. *Íbidem* 2006; 38:521-8.
 28. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Najjar AA, Cassuto E. Diabetes mellitus after kidney transplantation: A French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;29: 156-60.
 29. Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 82:1673-6.
 30. Malyszco J, Malyszco J S, Pawlak K, Mysliwiec M. Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2006;38:3434-6.
 31. Joss N, Staats CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:136-43.
 32. Backman MA. Post-transplant diabetes mellitus: The last 10 years with Tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 6):S13-S16.
 33. Penforis A. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006; 32:539-46.
 34. Hoitsma AJ, Hilbrands LB. Relative risk of new-onset diabetes during the first year after renal transplantation in patients receiving tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *Clin Transplant* 2006;20:659-64.
 35. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP. New onset dyslipidemia after renal transplantation: Is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc* 2006;38:2311-3.
 36. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;42:123-7.
 37. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nature Rev Nephrol* 2012;8:34-42.
 38. Borroto G, Barceló M, Rodríguez H, Guerrero C. Aspectos clínicos en la evolución de la diabetes mellitus pos trasplante renal. *Rev Cubana Med* 2002; 41:146-51.
 39. Gómez-Alamillo C, Alonso Hernández A, Bayés Genís B, Cofán Pujol F, Crespo M, Delgado E; *et al.* Tratamiento de la Diabetes mellitus posterior al trasplante. Consenso Prometeo. *Nefrología Sup Ext* 2010;1:21-43.
 40. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-21.
 41. ADA American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1):S61-S78.

42. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008;85:353-8.
43. Robles NR, Alcázar R, González Albarrán O, Honorato J, Acha J, De Álvaro F; *et al.* Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. *Nefrología* 2006;26: 538-58.
44. Pietruck F, Kribben A, Van TN, Patschan D, Herget-Rosenthal S, Janssen O; *et al.* Rosiglitazone is a safe and effective treatment option of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transpl Int* 2005;18: 483-6.
45. Mannon RB. Therapeutic management of posttransplant Diabetes mellitus. *Transplant Rev* 2008;22:116-24.
46. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:865-79.
47. Cattran DC, Steiner G, Wilson DR. Hyperlipidemia after renal transplantation: Natural history and pathophysiology *Ann Intern Med* 1999; 91:554-59.
48. Pirsh J, D'Alessandro A, Sollinger H. Hyperlipidemia and transplantation: Etiologic factors and therapy. *J Am Nephrol* 1999;26:238-42.
49. Jung K, Newmann R, Scholz D, Nugel E. Abnormalities in the composition of serum high density lipoprotein in renal recipients. *Clin Nephrol* 1998;17:191-4.
50. Chueh SC, Kahan BD. Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with a sirolimus, steroid and cyclosporine-based immunosuppressive regimen: Incidence, risk factors, progression, and prognosis. *Transplantation* 2003;76:375-82.
51. Konrad T, Wilson MG, Curtis J. Lipids and lipoproteins after renal transplant. *Transpl Proc* 1996;28:5-9.
52. D'Alessandro H. Hyperlipidemia and transplantation: Etiologic factors and therapy. *J Am Nephrol* 1997;21:238-42.
53. Borroto DG, Barceló M, Cordero N, Soto J. Trasplante renal. Asociación entre dislipemia y insulinorresistencia. *Rev Cubana Invest Biomed* 2002;21: 155-60.
54. Faensa A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo M P, Stefoni F. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1843-46.
55. Cravedi P, Perico N, Remuzzi G. Non-immune interventions to protect kidney allografts in the long term. *Kidney Int* 2010;78(Suppl 119):S71-S75.
56. Del Castillo D, Cruzado JM, Manel Diaz J; *et al.* The effects of hyperlipidaemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):67-71.
57. Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: An approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008;28:958-73.
58. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73:19-33.
59. Navarro Díaz M, Serra A, López D, Granada M. Obesity, inflammation and kidney disease. *Kidney Int* 2008;76(S 111):S15-S18.
60. Merion RM, Twork AM, Rosenberg L. Obesity and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:367-71.
61. Gill IS, Hodge EE, Novick AC. Impact of obesity on renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1047-52.
62. Cofán F, Vela E, Clèries M; for the Catalan Renal Registry. Obesity in renal transplantation: Analysis of 2691 patients. *Transp Proc* 2005;37:3695-7.

63. Borroto G, Quintanilla M, Barceló M, Valdés L. Ganancia de peso, dismetabolía y función renal al año del trasplante renal. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012;22:186-202.
64. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:357-63.
65. Jezior D, Krajewska M, Madziarska K, Kurc-Darak B, Jańczak D, Patrzalek D, Boryslawski K, Klinger M. Post-transplant overweight and obesity: Myth or reality? *Transplant Proc* 2007;39:2772-5.
66. Díaz JM, Sainz Z, Oliver A, Guirado LI, Facundo C, García Maset R, Solà R. Post-renal transplantation weight gain: Its causes and its consequences. *Transplant Proc* 2005;37:3839-41.
67. Carrero JJ, Brodin L, Lindholm B. Adiponectin in chronic kidney disease: Dr Jekyll and Mr Hyde. *Kidney Int* 2009;75:120-1.
68. Praga M. Papel de la obesidad en la progresión del daño renal. *Nefrología* 2004;26:55-8.
69. Kent PS. Issues of obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2007;17:107-13.
70. Barceló M, Borroto G, Rodríguez H. Insulinorresistencia: Correlación con la distribución de la grasa en el obeso. *Rev Cubana Invest Biomed* 2002;21:228-34.
71. Borroto G, Quintanilla M, Barceló M, Cabrera L. Grasa visceral, ganancia de peso, injerto renal e insulinorresistencia al año del trasplante. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23:45-53.
72. Patel MG. The effect of dietary intervention on weight gains after renal transplantation. *J Ren Nutr* 1998;8:137-41.
73. Jezior D, Krajewska M, Madziarska K. Weight reduction in renal transplant recipients program: The first successes. *Transplant Proc* 2007;39:2769-71.
74. Courtney AE, O'Rourke DM, Maxwell AP. Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:621-3.
75. Colman E, Fossler M. Reduction in blood cyclosporine concentrations by Orlistat. *N Engl J Med* 2000;342:1141-2.
76. Sally E, Robson M, Hayley W; *et al.* Drug interaction in a renal transplant patient: Cyclosporin-Neoral and Orlistat. *Am J Kidney Dis* 2003;41:493-6.
77. Clerbaux G, Goffin E, Pirson Y. Interaction between sibutramine and cyclosporine. *Am J Transpl* 2003;3:906.
78. Buch KE, El-Sabrouh R, Butt KM. Complications of laparoscopic gastric banding in renal transplant recipients: A case study. *Transplant Proc* 2006;38:3109-11.
79. Alexander JW, Goodman HR, Gersin K. Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation* 2004;78:469-74.
80. Ruan X, Guan Y. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Diabetes* 2009;1:236-45.
81. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, *et al.* Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with renal transplant. *Kidney Int* 1998;53:1343-7.
82. Borroto Díaz G. Síndrome de resistencia a la insulina después del trasplante renal. *Rev Cubana Med* 2010;49:242-54.
83. Hevener AL, Febbraio MA; for the Stock Conference Working Group. The 2009 Stock Conference Report: Inflammation, obesity and metabolic disease. *Obes Rev* 2010;11:635-44.
84. Qiao Q, Gao W, Zhang L. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem* 2007;44:232-63.

85. Eschweg E, Balkao B. Metabolic syndrome o insulin resistance syndrome. Recent epidemiological data. *Ann Endocrinol* 2003;64(Suppl 3):S32-S36.
86. Ibars E, Borroto G, Guerrero C, Barceló M. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina en el trasplante renal. *Rev Cubana Med* 2012;51:3-14.
87. Pasquali R, Vicennati V. Steroids and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;45:345-9.
88. Limmerman T. Contribution of insulin resistance to catabolic effect of prednisone on leucine metabolism in humans. *Diabetes* 1998;38:1238.
89. Midtvedt K, Hjelmesaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T. Insulin resistance after renal transplantation: The effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3233-9.
90. Sato T, Inagaki A, Uchida K, Ueki T, Goto N, Matsuoka S. Diabetes mellitus after transplant: Relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy. *Transplantation* 2003;76:1320-6.
91. Romagnoli J, Cittero F, Nanni G, Favi V, Tandolo G. Incidence of posttransplant Diabetes Mellitus in kidney transplant recipients immunosuppressed with sirolimus in combination with cyclosporine. *Transplant Proc* 2006;38:1034-6.
92. Oterdoom LH, de Vries AP, Ganservoort RT, van Son WJ, van der Heide JJH, Ploeg RJ; *et al.* Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:29-35.
93. Borroto G, Barcelo M, Guerrero C, Alonso C. Insulinorresistencia en el trasplante renal. *Rev Cubana Invest Biomed* 2002;21:241-7.
94. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, Hortal L, Fernández A. Impact of metabolic síndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:134-42.
95. De Vries AP, Bakker ST, Van Son WJ, Van der Heide. Metabolic Syndrome is associated with impired long-term renal allograft function; not all criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004;4:1675-83.
96. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Circulation* 2005;4:213-26.
97. Ochoa C, Muñoz G, Orozco Preciado MA, Mendoza Ceballos ML. Tratamiento del síndrome metabólico. En: La importancia del tratamiento integral del Síndrome metabólico en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012;22(1 Supl 2):S41-S51.
98. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Arroyo D, Luño J. Hiperuricemia, gota y enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext* 2012;3:8-15.
99. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, Aiyer R, Hurley H, Cooper M; *et al.* The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:573-9.
100. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS; *et al.* Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204-11.

101. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50:239-47.
102. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW; *et al.* Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:796-803.
103. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
104. Luño J, Goicoechea M, García de Vinuesa S. Introducción: Avances en el tratamiento de la gota. *Nefrología Sup Ext* 2012;3:1-7.
105. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd L, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful long term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009;36:1273-82.
106. Hani M, Wadeia P, Stephen C. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transpl Rev* 2010;24:105-20.
107. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transplant Int* 2011;24:523-33.
108. Kabakci G, Koylan N, Kozan O. Evaluation of the metabolic syndrome in hypertensive patients. *J Cardiometab Syndrome* 2007;2:168-73.