

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

EXCESO DE PESO, RESISTENCIA A LA INSULINA, Y FUNCIÓN RENAL EN EL PACIENTE CON UN INJERTO RENAL

Gerardo Borroto Díaz¹.

INTRODUCCIÓN

El Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” de La Habana (Cuba) es una institución médica de alto nivel humano, tecnológico y científico que se ha especializado en el trasplante de órganos sólidos. El primer trasplante renal de donante cadáver se realizó en la institución en el año 1984, apenas 2 años después de su inauguración. Al año siguiente (esto es, en 1985) se completó el primer trasplante renal de donante vivo.

Hasta la fecha de hoy, en que se redacta esta comunicación, se han realizado en el centro 650 trasplantes renales. En el 80.6% de ellos, el órgano ha sido extraído de un cadáver.

La Tabla 1 resume las distintas modalidades de trasplante renal que se han realizados en la institución en los últimos 30 años. Cabe destacar que en 15 pacientes se han practicado trasplantes combinados de un riñón y otro órgano como el páncreas y el hígado.

La supervivencia del injerto renal observada al año en el hospital es mayor del 55.0%. Sin embargo, a los 5 años es poco menos del 40.0%.¹ La tasa corriente de mortalidad por-todas-las-causas en el paciente trasplantado es cercana al 25.0%.

La Figura 1 muestra las causas de la pérdida de la función del injerto renal en el paciente trasplantado en el centro. La nefropatía crónica del injerto es la primera causa de pérdida del injerto, con cerca de la mitad de las ocurrencias. Le siguen (en orden descendente) los trastornos vasculares y el rechazo del órgano en el transcurso de una reacción de “huésped vs. injerto”. Igualmente, en la Figura 1 se muestra las causas de la mortalidad de los pacientes injertados. Las infecciones² y los trastornos cardiovasculares³⁻⁴ representaron casi las tres cuartas partes de los fallecidos entre los que recibieron un injerto renal.

Resultó llamativo comprobar que los trastornos cardiovasculares representaron una parte importante tanto de la pérdida del injerto renal como de la muerte del sujeto trasplantado. Entre los trastornos cardiovasculares encontrados en el sujeto trasplantado se cuentan el infarto agudo del miocardio, la insuficiencia cardíaca, y el desarrollo de arritmias cardíacas, por solo citar algunos.²⁻³ Se ha de señalar que estos trastornos cardiovasculares pueden no estar presentes en muchos de los pacientes nefrópatas cuando se inicia una terapia sustitutiva de la función renal. Luego, es solo natural preguntarse de qué manera el trasplante renal conduce a daño cardiovascular, y éste, a su vez, afecta inexorablemente la funcionalidad del injerto, y puede constituirse en un factor de riesgo de muerte temprana del sujeto.

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Doctor en Ciencias. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. Cuba.
Correo electrónico: malicela.barcelo@infomed.sld.cu

Tabla 1. Comportamiento del trasplante de órganos en el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en los últimos 30 años.

Tipo de trasplante	Número [%]
Primer trasplante renal	596 [91.6]
Segundo trasplante renal	39 [6.0]
Páncreas + riñón	14[2.1]
Hígado + riñón	1 [0.3]
Totales	650 [100.0]

Fuente: Registros del Programa hospitalario de Trasplante renal. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana.

La Figura 2 presenta algunos mecanismos etiopatogénicos que pudieran explicar la pérdida del injerto renal, primero; y la muerte del paciente, después; debido a los trastornos cardiovasculares observados en la etapa post-trasplante. Es evidente que el sexo del sujeto, la edad, y la causa primaria de pérdida de la función renal pudieran contribuir al daño cardiovascular. Así, el daño cardiovascular sería más probable en los hombres, los sujetos con edades > 60 años, y los que llegaron a la última fase de la enfermedad renal crónica debido a la hipertensión arterial y/o la Diabetes mellitus. Indudablemente que la predisposición genética del sujeto y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aguda | crónica también pueden contribuir al riesgo de daño cardiovascular post-trasplante.

La uremia es otro de los factores involucrados en la aparición y progresión del daño cardiovascular debido a la asociación de la misma con acidosis metabólica e inflamación, eventos éstos que resultan en una importante injuria endotelial.

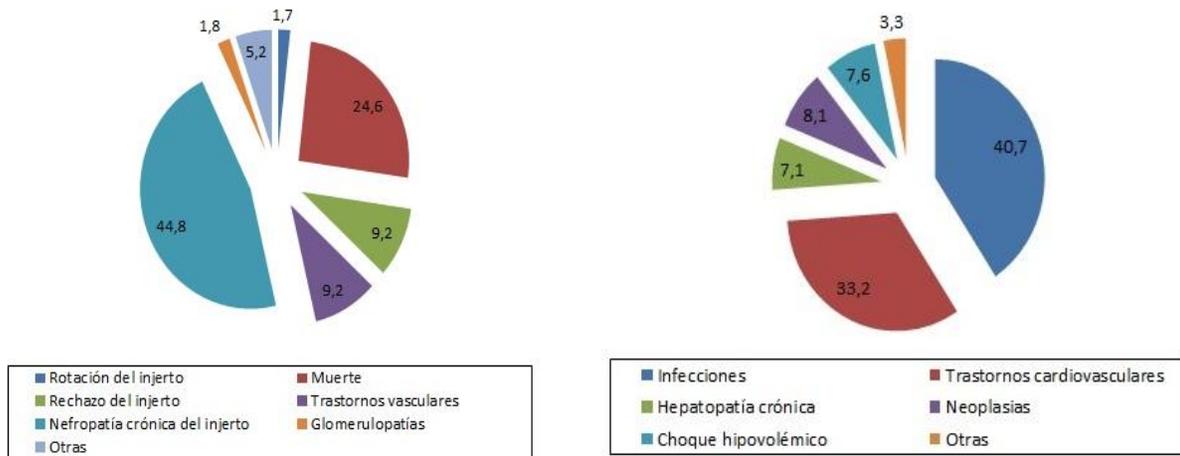
La infección por el virus de la Hepatitis C también comporta una importante respuesta inflamatoria, y ésta, a su vez, provocar daño endotelial importante al punto de afectar la integridad y el funcionamiento del árbol arterial, y con ello, el desempeño de órganos vitales como el corazón.

Las características del régimen dialítico también pueden desencadenar una respuesta inflamatoria de bajo a mediano ruido que se cronifica en el tiempo, dadas la composición química y la biocompatibilidad de las membranas dializadoras y las soluciones empleadas. Por ello, a mayor tiempo del sujeto en un régimen de depuración extracorpórea, mayor el riesgo de daño endotelial.

Es inmediato que la procedencia del injerto renal puede añadirse a la lista de agentes promotores de daño endotelial. Se ha descrito que la respuesta inflamatoria puede ser mayor en los sujetos que reciben un órgano extraído de un cadáver, si se asegura que los otros factores de riesgo permanecen constantes. Asimismo, la funcionalidad del injerto colocado también puede influir. Un injerto meoprágico, más que beneficiar al sujeto, puede resultar en un factor significativo de daño arterial.

Sobre todos los factores enunciados previamente se superponen otros que se presentan en la etapa post-trasplante como parte de la terapia inmunosupresora. Los esteroides y los inhibidores de la calcineurina, si bien son efectivos en limitar la reacción de rechazo al injerto colocado, también pueden ser nefrotóxicos, y de esta manera, perpetuar y/o agravar la respuesta inflamatoria preexistente.

Figura 1. Evolución del injerto renal en el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. *Izquierda:* Causas de la pérdida de la función del injerto renal. *Derecha:* Causas de la mortalidad de los pacientes injertados.

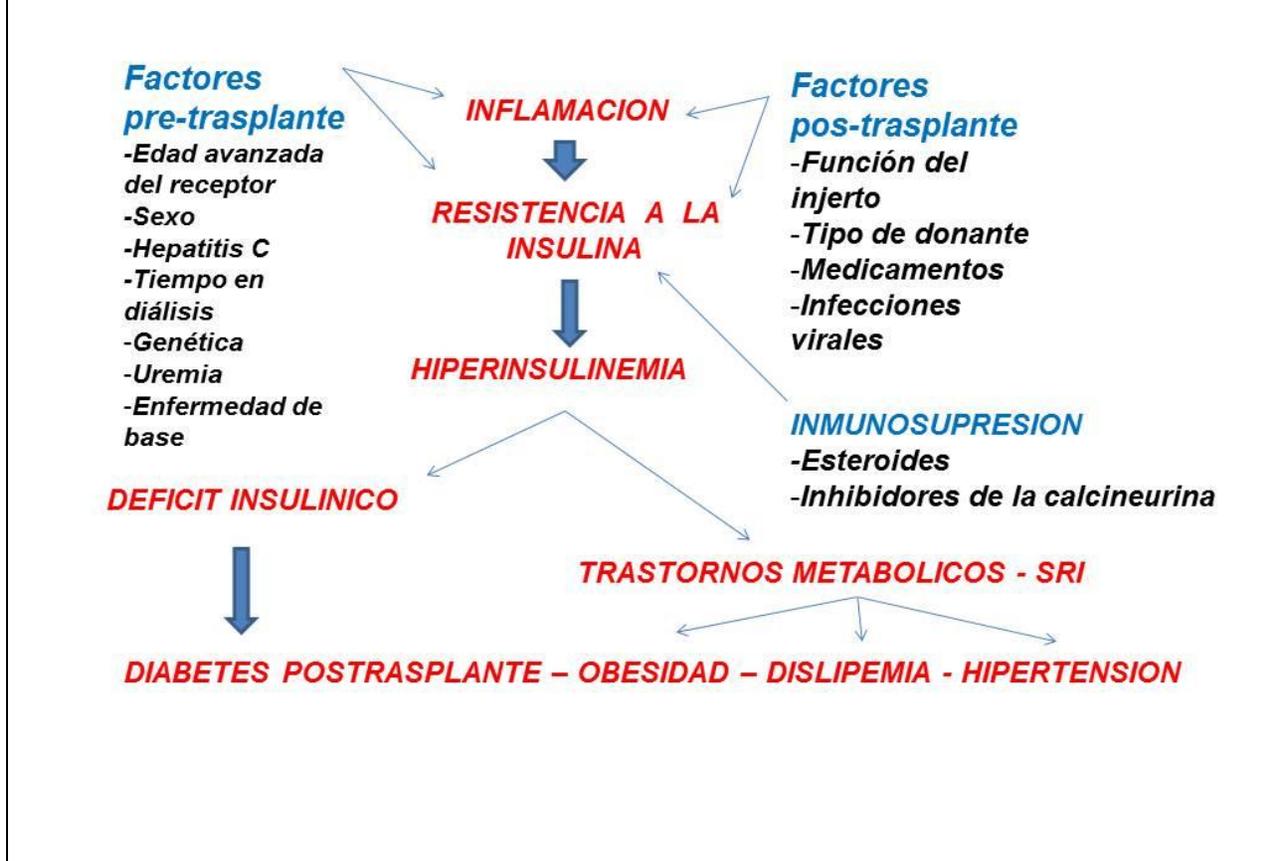


Fuentes: *Izquierda:* Registros del Programa hospitalario de Trasplante renal. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. *Derecha:* Referencias [2 – 4].

Pero todos estos factores reconocidos como pro-inflamatorios pudieran estar actuando a través de otros mecanismos moleculares, a saber, la utilización periférica de la glucosa, y la respuesta secretora del páncreas endocrino. Los estados inflamatorios crónicos se asocian con trastornos de la utilización periférica de los glúcidos, hiperglicemia e hipertrigliceridemia, disminución de la producción pancreática de insulina, y resistencia a la acción de esta hormona. Si este fuera el caso, entonces la aparición y progresión de trastornos cardiovasculares en la etapa post-trasplante pudieran ser la consecuencia de estados de insulinoresistencia que el grupo básico de atención al sujeto trasplantado no reconoce hasta que ya es demasiado tarde. Luego, podría ser razonable avanzar la siguiente hipótesis de trabajo: la disfuncionalidad del injerto renal puede estar causada por estados de insulinoresistencia. Tal hipótesis se muestra en la Figura 3.

Se ha avanzado el concepto del “Síndrome de Insulinoresistencia” para englobar en un solo cuerpo clínico manifestaciones que en otro tiempo se hubieran descrito por separado. Así las cosas, la prevalencia del SRI parece ser elevada en los pacientes trasplantados. En una investigación conducida por el autor, se observó una frecuencia del 48.1% en 81 pacientes trasplantados, tal y como la Figura 4 muestra.⁵ Lo que fue más importante: 23 pacientes trasplantados debutaron con el SRI en la fase post-trasplante (lo que sería denominado como SRI *de novo*): **Frecuencia del SRI: Etapa pre-trasplante: 19.7% vs. Etapa post-trasplante: 48.1%** ($\Delta = +28.4\%$). Llegado este punto, se reconoce que la frecuencia del SRI en el trasplantado puede depender del criterio diagnóstico que se siga: *NCP-ATP III*: 79.4%; *OMS*: 41.0%; *FID*: 79.4%; respectivamente, en 39 trasplantados renales en los que se completaron los procedimientos diagnósticos.⁵

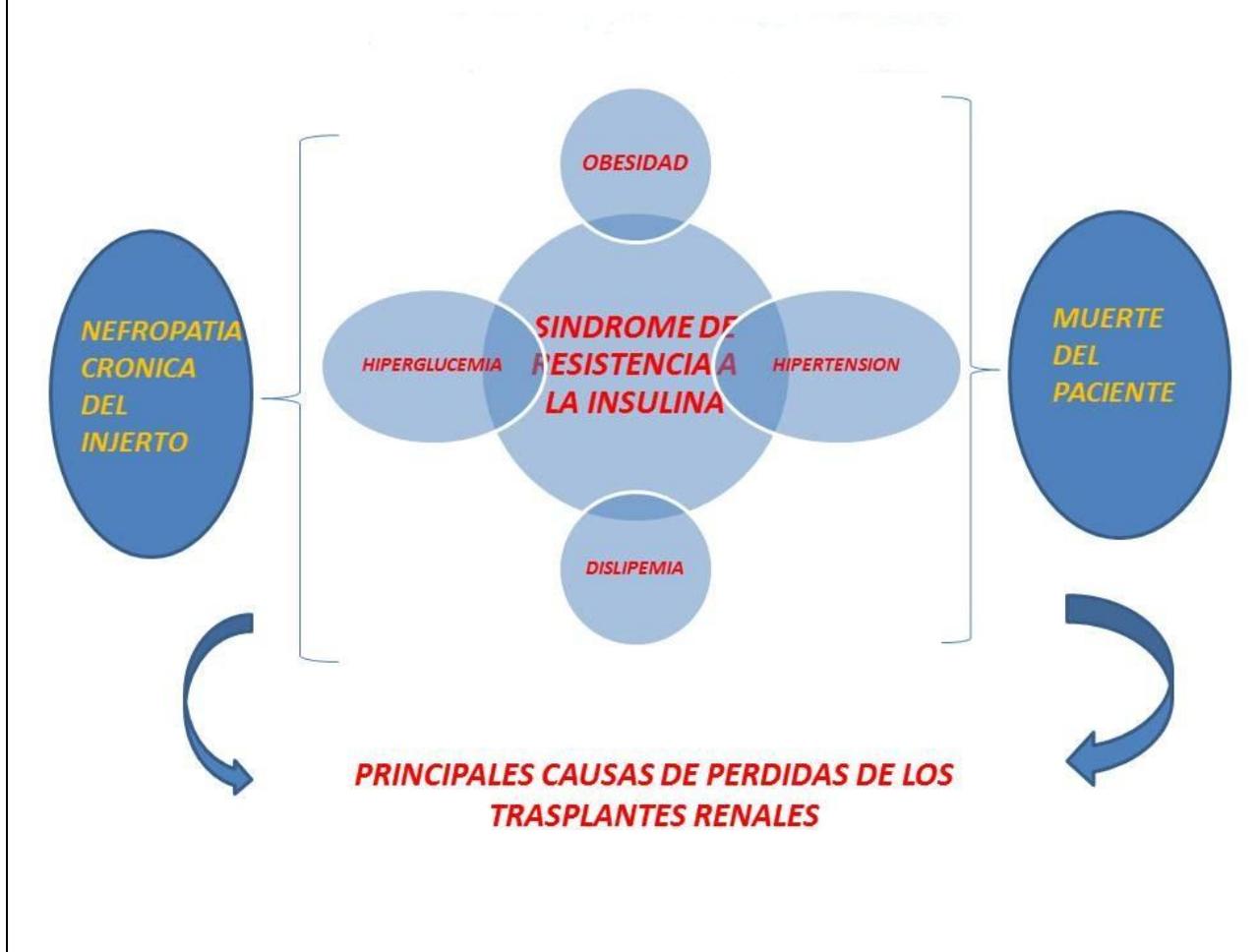
Figura 2. Mecanismos etiopatogénicos de los trastornos cardiovasculares que pueden ocurrir en la etapa post-trasplante del injerto renal.



Los elementos que componen el panel diagnóstico del SRI pueden exhibir un comportamiento diferenciado. En un estudio orientado a evaluar la frecuencia de la insulinoresistencia en el paciente trasplantado se observó que la hipertensión arterial afectaba al 88.9% de la serie de estudio, la hipertrigliceridemia estaba presente en el 55.5% de los enfermos, los valores disminuidos de la HDL-colesterol se encontraron en el 25.9% de ellos, y las cifras elevadas de glucosa sérica en ayunas en más de la décima parte de la serie (diferencias aparte de acuerdo con el punto de corte empleado: *Glucosa sérica* > 6.1 mmol.L⁻¹: 11.1% vs. *Glucosa sérica* > 5.6 mmol.L⁻¹: 16.0%; Δ = +4.9%).⁶ La tercera parte de los enfermos estudiados tenía valores elevados de la circunferencia de la cintura, mientras que el 20.9% exhibía cifras del Índice de Masa Corporal > 29.9 kg.m⁻².⁶

La Diabetes pos-trasplante (DMPT) suele afectar a una parte importante de los trasplantados renales. En una primera aproximación a las características de la presentación de este problema de salud, se comprobó la presencia de DMPT en el 15.9% de los 307 sujetos trasplantados examinados.³ En un estudio de seguimiento completado con 81 trasplantados, la DMPT afectaba al 14.8% de ellos.⁵

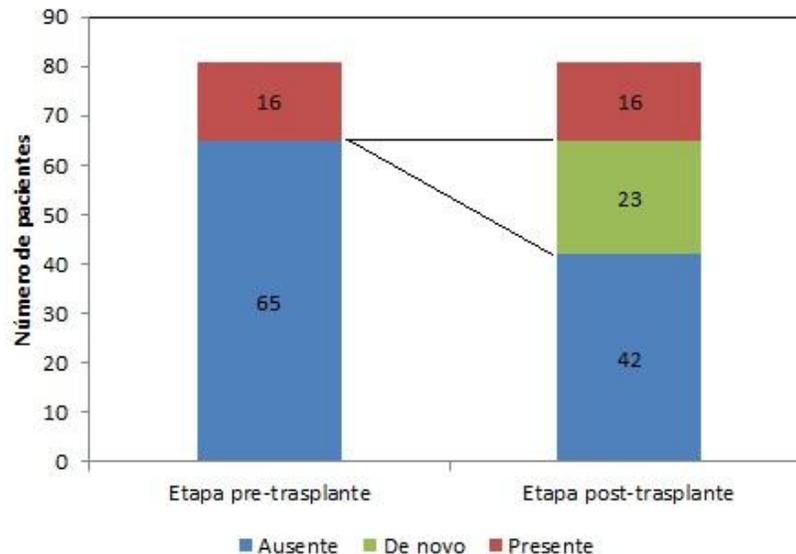
Figura 3. La resistencia periférica a la acción de la insulina como factor desencadenante de trastornos cardiovasculares en la etapa post-trasplante.



La resistencia a la insulina provoca inicialmente una hiperinsulinemia a modo de compensación, pero va seguida después de una caída en la producción pancreática de la hormona, y con ello, la instalación de la Diabetes post-trasplante. El exceso de peso, la distribución anómala de la grasa corporal a predominio de la deposición a nivel de la cintura abdominal, y la aparición de dislipidemias; contribuyen todas a agravar el estado de insulinoresistencia, y con ello, la perpetuación | agravamiento de la Diabetes post-trasplante.

Los estados alterados de la utilización periférica de la glucosa pueden variar de paciente a paciente. En un estudio conducido por el autor con 83 pacientes trasplantados renales, se observaron trastornos de la utilización de la glucosa en el 50.0% de ellos. Los trastornos encontrados fueron (en orden descendente): *DMPT*: 32.0%; *Glucosa sérica elevada en ayunas, pero sin rebasar el punto de corte*: 32.0%; *Prueba alterada de tolerancia a la glucosa*: 24.0%; *Valores elevados de la glucosa sérica una hora después del reto con Dextrosa*: 12.0%; respectivamente.⁶

Figura 4. Frecuencia de ocurrencia del Síndrome de insulinoresistencia en pacientes trasplantados. Veintitrés de ellos debutaron con el síndrome en la fase post-trasplante.



Fuente: Referencia [5].

En el paciente trasplantado también concurren trastornos de la producción y liberación de la insulina pancreática. En un estudio completado con 142 sujetos, se encontraron trastornos de la producción de insulina en casi las tres cuartas partes de ellos.⁶ Casi la mitad de ellos presentó valores plasmáticos de insulina propios de estados de insulinoresistencia.

Numerosos factores pueden influir en la aparición de la DMPT. Finalizada una encuesta con 307 sujetos trasplantados, se identificaron los siguientes mediante técnicas de regresión logística (en orden descendente): *Uso de esteroides* (OR = 1,555.0; p = 0.000); *Triglicéridos séricos pre-trasplante* (OR = 42.823; p = 0.001); *Glucemia pre-trasplante* (OR = 5.718; p = 0.000); *Ganancia de peso post-trasplante* (OR = 1.189; p = 0.018); *Antecedentes familiares de Diabetes mellitus* (OR = 1.124; p = 0.021); *Tiempo de permanencia del paciente en el programa de diálisis* (OR = 1.074; p = 0.017); *Edad del receptor* (OR = 1.040; p = 0.016); y *Niveles séricos alcanzados de Ciclosporina A* (OR = 1.012; p = 0.005); respectivamente.³ Por su parte, la infección por el virus C de la hepatitis (OR = 0.654; p = 0.024) y el valor del Índice de Masa Corporal (OR = 0.763; p = 0.001) ejercieron efectos protectores sobre la aparición de la DMPT.³

Los resultados expuestos anteriormente sirvieron para la formulación de un modelo predictivo de desarrollo de la DMPT en el trasplantado renal.^{3,7} La Tabla 2 reproduce las predicciones hechas mediante combinaciones de los distintos factores de riesgo identificados en el estudio expuesto más arriba. La revisión del modelo predictivo sirvió para demostrar el mayor riesgo de los pacientes con SRI de desarrollar DMPT, como se muestra en la Tabla 3.⁸

Tabla 2. Efectividad de un modelo predictivo de la aparición de la Diabetes mellitus post-trasplante

Edad, Años	46	48	54	21	43	48
Historia familia de Diabetes	0	1	1	0	1	1
Presencia de Hepatitis C	0	0	1	1	0	1
Tiempo en diálisis	1	1	1	0	0	0
Glucemia pre-trasplante, mmol.L ⁻¹	4.5	5.0	4.8	3.9	4.4	4.5
Colesterol pre-trasplante, mmol.L ⁻¹	4.0	5.1	4.9	3.0	4.1	4.6
Triglicéridos pre-trasplante, mmol.L ⁻¹	2.0	2.6	2.4	2.6	1.8	1.8
Prob(DMPT)	0.361	0.969	0.985	0.147	0.543	0.590

Leyenda: Historia familiar de Diabetes: Sí: 1 | No: 0; Presencia de Hepatitis C: Sí: 1 | No: 0; Tiempo en diálisis: \geq 5 años | No: < 5 años.

Fuentes: Referencias [3], [7].

La presentación del SRI puede predisponer al trasplantado renal a la enfermedad coronaria aguda.⁷⁻⁸ La Tabla 4 muestra cómo se comporta el *score* de riesgo de enfermedad coronaria (desarrollado según los resultados obtenidos en el Estudio Framingham) de acuerdo a la existencia (o no) del SRI en el sujeto trasplantado. Aun cuando las diferencias observadas después de ajustar el *score* según el sexo del sujeto no alcanzaron significación estadística, resultó llamativo que los valores del *score* y el riesgo *per se* fueran siempre mayores en los sujetos diagnosticados con el SRI.

El estado nutricional del trasplantado renal también puede influir en la aparición de la DMPT. Ambas, la acumulación excesiva de grasa corporal y la deposición de la misma a nivel de la circunferencia abdominal, se han revelado como importantes factores de riesgo de insulinoresistencia y DMPT. Por consiguiente, la corrección primero, y la prevención después, de una ganancia excesiva de peso corporal pudiera ser determinante para la suerte del injerto renal y la propia evolución del sujeto trasplantado.

Tabla 3. Posibilidad de desarrollar Diabetes mellitus post-trasplante según la presencia (o no) de Síndrome de resistencia a la insulina (SRI) de acuerdo con el modelo predictivo elaborado por el autor. Ochenta y un pacientes trasplantados se distribuyeron según la presencia del SRI: *Ausente*: 51.9% vs. *Presente*: 48.1%. Se obtuvo en cada uno de ellos el *score* según el modelo predictivo desarrollado. Los *scores* fueron mucho más altos en los trasplantados con SRI: *SRI Presente*: 56.7 ± 41.0 vs. *SRI Ausente*: 17.9 ± 23.1 ; $\Delta = +38.8$; $p < 0.05$). Una mayor proporción de trasplantados con SRI se presentaron con *scores* > 70 .

Score	Síndrome de resistencia a la insulina	
	Presente	Ausente
0 – 30	14	34
31 – 70	6	5
> 70	19	3
Totales	39	42

Fuente: Referencias [7-8].

En una investigación conducida con 88 trasplantados para evaluar las asociaciones anteriormente expuestas, se comprobó que el número de sujetos con peso excesivo para la talla se había incrementado significativamente en la etapa post-trasplante.⁹ Asimismo, se constató que casi la mitad de los trasplantados habían ganado 10 kilogramos (y más) de peso al año de realizado el injerto renal.⁹ Un estudio de seguimiento reveló que la tercera parte de los sujetos trasplantados tenía valores elevados de la circunferencia de la cintura al año de realizado el injerto.¹⁰ Este incremento de la circunferencia abdominal se asoció con valores elevados de la grasa visceral. Las dos terceras partes de los trasplantados estudiados mostraron un incremento de más de 5 kilogramos de la grasa visceral, medida ésta mediante bioimpedancia eléctrica.¹⁰

La presencia de DMPT y SRI en el trasplantado renal no pasa sin dejar huellas en la calidad de vida del sujeto y la función del injerto. Los sujetos trasplantados con SRI pueden exhibir creatinemias mayores, lo que apuntaría hacia una función depuradora disminuida del injerto colocado: *SRI Presente*: $188.8 \pm 126.3 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs. *SRI Ausente*: $144.9 \pm 80.7 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ($\Delta = +43.9$; $p = 0.048$).⁹⁻¹⁰ Igualmente, los sujetos trasplantados que desarrollaron DMPT mostraron menores tasas de filtrado glomerular, estimado éste mediante la ecuación desarrollada en el Estudio MDRD: *SRI Presente*: $43.9 \pm 21.0 \text{ mL.minuto}^{-1} * 1.73 \text{ m}^{-2}$ vs. *SRI Ausente*: $54.1 \pm 20.6 \text{ mL.minuto}^{-1} * 1.73 \text{ m}^{-2}$ ($\Delta = +10.2$; $p = 0.040$).⁹⁻¹⁰ Obtenidos estos hallazgos, se puede entonces entender cómo la DMPT y el SRI afectan la funcionalidad del injerto renal colocado, la supervivencia del mismo, y la respuesta del sujeto al trasplante.

Tabla 4. Riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular coronaria (medido según el *score* del Estudio Framingham) distribuido de acuerdo a la existencia (o no) del Síndrome de Resistencia a la Insulina. Los valores del *score* de Framingham, y el riesgo *per se*, fueron siempre mayores en los sujetos diagnosticados con el síndrome.

<i>Score</i>	SRI		Interpretación
	Presente	Ausente	
Hombres:			
• Puntuación	9.58 ± 5.48	5.75 ± 6.04	p = 0.072
• Riesgo, %	9.91 ± 9.30	4.30 ± 5.9	p = 0.078
Mujeres:			
• Puntuación	13.6 ± 4.46	8.40 ± 7.12	p = 0.068
• Riesgo, %	3.2 ± 3.30	1.72 ± 3.50	p = 0.075
Todos los sujetos:			
• Puntuación total	11.12 ± 5.42	7.14 ± 6.68	p = 0.073
• Riesgo, %	7.35 ± 8.19	2.95 ± 4.94	p = 0.062

Fuente: Referencias [7-8].

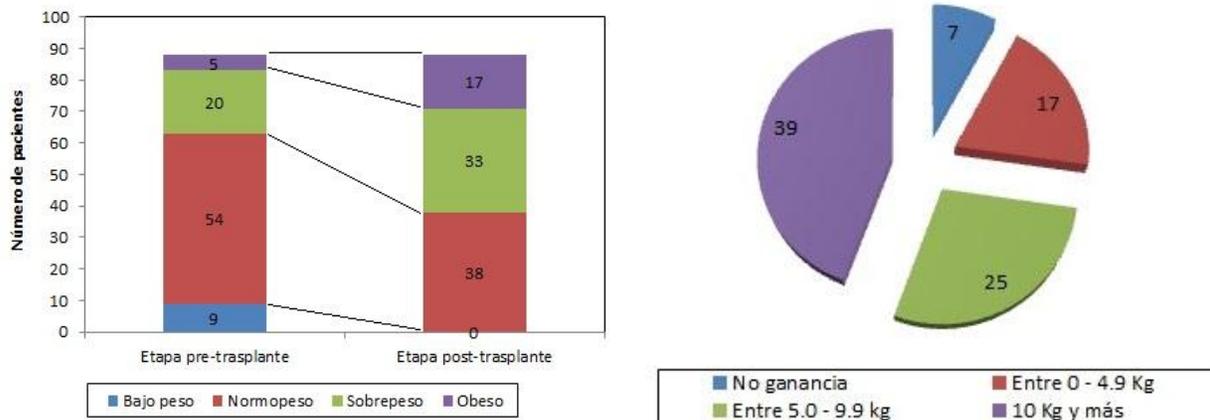
CONCLUSIONES

El 78.5% de las causas de pérdida del injerto renal pudieran asociarse al SRI post-trasplante como factor de riesgo desencadenante. Asimismo, el 89.1% de las muertes observadas en los sujetos trasplantados pudieran también relacionados con el SRI post-trasplante. Por consiguiente, la identificación temprana de tal condición en el sujeto trasplantado, la corrección de la misma mediante intervenciones farmacológicas y nutricionales adecuadas, y en última instancia la prevención a través de cambios en los estilos de vida del sujeto y el seguimiento regular y sistemático del mismo pueden reflejarse en una mejor funcionalidad del injerto, y con ello, una mayor expectativa de vida del mismo, así como una mayor calidad de vida del sujeto trasplantado.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por toda la ayuda brindada en la redacción de esta ponencia.

Figura 5. Evolución del estado nutricional según el Índice de Masa Corporal (IMC) y la ganancia de peso en dos momentos diferentes de la vida del sujeto trasplantado. *Izquierda*: Cambios observados en el IMC al año de vida del injerto. *Derecha*: Ganancia de peso observada al año de vida del injerto.



Fuente: Referencia [9].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borroto Díaz G, Guerra Bustillo G, Guerrero Díaz C, Infante Suárez A, González Álvarez MV. Trasplante renal como opción terapéutica para enfermos con insuficiencia renal crónica de 60 años o más. *Revista Cubana de Medicina* 2008;47(3):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232008000300006&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 13 de Diciembre del 2014.
2. Borroto Díaz G, Barceló Acosta M, Guerrero Díaz C, Ponce Pérez P. Infecciones en el trasplante renal. *Rev Cubana Med* 2002;41(3):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232002000300007&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 10 de Diciembre del 2014.
3. Borroto Díaz G, Batista F, Barceló M, Guerrero C. Frecuencia y factores de riesgo de la Diabetes mellitus pos-trasplante renal. *Rev Cubana Medicina* 2002;41(3):207-11.
4. Borroto Díaz G, Tsuno López H, Mérida Álvarez O, Guerrero Díaz C, Barceló Acosta M. Frecuencia y factores de riesgo de la hipertrofia del ventrículo izquierdo como marcador de daño cardiovascular en el trasplante renal. *Rev Cubana Medicina* 2012;51(2):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000200004. Fecha de última visita: 3 de Diciembre del 2014.

5. Borroto Díaz G, Ibars Bolaños E, Guerrero Díaz C, Guerra Bustillo G, Barceló Acosta M. Síndrome de resistencia a la insulina después del trasplante renal. *Rev Cubana Medicina* 2010;49(3):242-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000300003. Fecha de última visita: 28 de Noviembre del 2014.
6. Borroto Díaz G, Barceló Acosta M, Guerrero Díaz C, González Alvarez MV, Infante Suárez A. Frecuencia de insulinoresistencia y/o déficit secretor de insulina y su relación con factores de riesgo para la hiperglucemia en pacientes con trasplantes renales. *Rev Cubana Medicina* 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.
7. Borroto Díaz G, Rodríguez Pérez H. Propuesta de un modelo predictivo del posible desarrollo de la diabetes mellitus postrasplante renal. *Rev Cubana Med* 2009;48(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232009000100003&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 14 de Agosto del 2014.
8. Ibars Bolaños E, Borroto Díaz G, Guerrero Díaz C, Barceló Acosta M. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina en el trasplante renal. *Rev Cubana Medicina* 2012;51(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232012000100002&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 21 de Septiembre del 2014.
9. Borroto Díaz G, Quintanilla Andino M, Barceló Acosta M, Cabrera Valdés L. Ganancia de peso, dismetabolía y función renal al año del trasplante renal. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012;22(2):186-202.
10. Borroto Díaz G, Quintanilla Andino M, Barceló Acosta M, Cabrera Valdés L. Grasa visceral, circunferencia de la cintura e injerto renal. Asociación con trastornos metabólicos y función renal. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23(2):268-83.