

Obesidad, diabetes y trasplante

Anna Bach Pascual, Aida Martínez Sáez, Yaiza Martínez Delgado, Olga Sobrado Sobrado, M^a Dolores Redondo Pachón, Ernestina Junyent Iglesias

Servicio de Nefrología, Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona. España

Resumen

El trasplante renal es la mejor opción terapéutica en términos de supervivencia y calidad de vida para los pacientes con enfermedad renal crónica. Los pacientes trasplantados son cada vez más mayores y con más pluripatología asociada. Los avances en inmunosupresión y en el tratamiento han hecho que los pacientes trasplantados fallezcan con el injerto renal funcionante.

Existe un incremento de peso del 10% durante el primer año del trasplante, la obesidad se relaciona con la aparición de diabetes *mellitus* postrasplante.

Con el objetivo de analizar la incidencia de obesidad y los factores de riesgo relacionados, en una cohorte de pacientes trasplantados renales realizamos un estudio observacional y prospectivo de estos pacientes, desde enero del 2014 hasta marzo del 2015, con seguimiento de 1 año. Obteniendo como resultado, que los grupos son homogéneos en sexo, tiempo en terapia renal sustitutiva pero distintos en edad. A partir de los 3 meses los pacientes con índice de masa corporal mayor a 25 presentaron mayor incidencia de diabetes *mellitus* post trasplante respecto al grupo de pacientes con índice de masa corporal inferior a 25.

PALABRAS CLAVE:

- OBESIDAD
- TRASPLANTE RENAL
- DIABETES MELLITUS POST TRASPLANTE
- FACTORES DE RIESGO

Correspondencia:

Anna Bach Pascual
Servicio de Nefrología. Hospital del Mar
Parc de Salut Mar
Passeig Marítim 25-29. 08003 Barcelona. España
E-mail: Annabachpascual@gmail.com



Obesity, diabetes and transplantation

Summary

Renal transplantation is the best therapeutic option in terms of survival and quality of life for patients with chronic kidney disease. The transplanted patients are becoming older and with more pluripatologia associated. Advances in immunosuppression and in treatment have caused the transplanted patients to die with the functioning renal graft.

There is a 10% weight gain during the first year of transplantation, obesity is related to the onset of post-transplant diabetes *mellitus*.

In order to analyze the incidence of obesity and related risk factors in a cohort of renal transplant patients, we conducted an observational and prospective study of these patients, from January 2014 to March 2015, with a 1-year follow-up. As a result, the groups are homogeneous in sex, time in renal replacement therapy but different in age. After 3 months, patients with a body mass index greater than 25 had a higher incidence of post-transplant diabetes *mellitus* than the group of patients with a body mass index below 25.

KEYWORDS

- OBESITY
- RENAL TRANSPLANTATION
- POST-TRANSPLANT DIABETES *MELLITUS*
- RISK FACTORS

Introducción

La medicina es considerada una ciencia en constante evolución y es por ello que los avances son muchos. Cada vez la población es mayor y con ello aumenta la

prevalencia de enfermedades crónicas como: diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica (ERC)¹.

En el año 2015 en España había 46.524.943 personas, de las cuales 4 millones padecen ERC; 450.909 están en terapia renal sustitutiva (TRS), la mitad en diálisis y el resto con un trasplante renal (TR) funcionante^{2,3}.

Al igual que la población sana las personas trasplantadas son cada vez más mayores y con más pluripatología asociada. El cambio en el perfil del paciente trasplantado, los avances en inmunosupresión y la mejora en las herramientas diagnóstico-terapéuticas han hecho que en la actualidad la principal causa de pérdida de injerto sea la muerte del paciente con injerto funcionante debido a causas cardiovasculares³. La obesidad es uno de los factores que influyen más negativamente en la supervivencia del injerto y del paciente, sobre todo en las situaciones más extremas⁴.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud⁵; en 2014 más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales 600 millones eran obesos.

El Índice de Masa Corporal (IMC) es la herramienta utilizada para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Un IMC igual o superior a 25 supone un factor de riesgo de enfermedades como: enfermedades cardiovasculares (cardiopatía y accidente vascular cerebral, fueron la causa principal de defunción en 2012, España), diabetes, trastornos del aparato locomotor y algunos cánceres.

La literatura describe un incremento de peso del 10% durante el primer año del trasplante, esto supone en muchos casos desarrollar sobrepeso, obesidad u obesidad mórbida⁶.

Las causas del incremento de peso en la población sana son múltiples e incluyen desde factores genéticos, epidemiológicos y ambientales entre otros. En los pacientes trasplantados a estas causas se asocian otros factores como podrían ser la dieta y el tratamiento inmunosupresor. Sin el trasplante el paciente está en un estado anoréxico e hipercatabólico además cabe añadir una dieta con muchas restricciones; al trasplantarlos esta situación revierte y propicia el incremento del apetito⁷.

El TR mejora mucho los factores de riesgo cardiovasculares al restablecer la función renal, pero

a la vez introduce nuevos como la intolerancia a la glucosa o diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, etc. La diabetes de *novo* postrasplante (DMPT) se define como el diagnóstico de *novo* de diabetes *mellitus* en población no diabética antes del trasplante renal. Según la American Diabetes Association se define a partir de uno de los 3 criterios siguientes: 1) cualquier determinación de glicemia mayor o igual a 200 mg/dl; 2) dos determinaciones consecutivas de glucemia basal mayor o igual a 126 mg/dl y 3) glucemia mayor o igual a 200 mg/dl a las 2 horas de un test de sobrecarga oral de 75 gr de glucosa⁸.

La DMPT es una grave complicación ya que implica un aumento de riesgo de infecciones, disfunción y/o pérdida del injerto⁹.

La identificación de los pacientes con riesgo de desarrollar DMPT, así como la identificación, valoración y prevención de complicaciones y relacionados con el TR, es uno de los ejes de la consulta de enfermería referente en trasplante renal. Mediante una intervención multidisciplinar se pretende promover una dieta equilibrada, práctica de ejercicio físico, control de peso, reorientación de estilos de vida y correcta adaptación al tratamiento inmunosupresor (IS).

Objetivo

El objetivo de este trabajo es analizar la incidencia de obesidad y los factores de riesgo relacionados en una cohorte de pacientes trasplantados renales.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio observacional prospectivo que incluía a todos los pacientes trasplantados renales de nuestro servicio desde enero de 2014 a marzo de 2015. Se realizó un año de seguimiento.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes con injerto funcional en dicho periodo y se excluyeron aquellos con pérdida de injerto, definida como la vuelta a diálisis o muerte con injerto funcionante.

Variables a estudio

– Características basales: edad, sexo, fecha nacimiento, diabetes pre trasplante, IMC pre trasplante, peso, talla.

- Características peritrasplante: fecha del TR, fecha del alta hospitalaria, días de ingreso, inmunosupresión (IS) de inducción, IS de mantenimiento, función retrasada del injerto.
- Características del donante: edad, sexo, tipo de donante, tiempo de isquemia fría.
- Características postrasplante: creatinina sérica, filtrado glomerular estimado por MDRD-4 (FGE-MDRD), ratio proteína/creatinina (pCOR) y hemoglobina. Así como el IMC al alta, a los 3, 6 y 12 meses postrasplante.

Aspectos éticos

Durante este estudio se han respetado los principios éticos y universales utilizados cuando participan pacientes.

Para garantizar que nuestra base de datos no se podrá utilizar de forma errónea no hemos incluido ningún dato que permita la identificación de ningún paciente respetando así la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

Aspectos estadísticos

Para hacer el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS versión 2.4 expresando los datos como medias, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico, frecuencias y porcentajes. Se utilizó el test de chi-cuadrado para comparar variables cualitativas; y T de student para comparar variables cuantitativas con distribución normal (si no seguían una distribución normal, se utilizó el test U de Mann Whitney). Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0.05$.

Resultados

De la muestra inicial de 101 pacientes, acabamos con 89 debido a que 3 de ellos resultaron *éxitus*, 6 precisaron trasplantectomía, 2 volvieron a técnicas de sustitución renal (HD o DP), y 1 TR no resultó funcionante.

De los 89 pacientes incluidos en el estudio, 41 (47,7%) tenían IMC>25 en el momento del trasplante.

La media de aumento de peso en el grupo de IMC >25 es de 8,5kg al año del TR.

Los pacientes con IMC>25 son mayores que aquellos con normopeso (59.2 ± 14.1 vs 53.02 ± 13.4 ; $p=0.039$).

No se encuentran diferencias en las siguientes variables del receptor: sexo, DM pretrasplante y mediana de tiempo en terapia renal sustitutivo, ni en las características del donante: sexo, edad y tipo de donante (donante fallecido muerte encefálica, donante vivo, donante fallecido Maastricht tipo II y tipo III). No encontramos diferencias entre los dos grupos en: IS de inducción e IS de mantenimiento, la función retrasada del injerto, el tiempo de isquemia fría y los días de ingreso hospitalario de la propia cirugía. (**Tabla 1**).

Tabla 1. Comparación de las características basales del receptor, características del donante y variables postrasplante inmediato de pacientes con IMC>25 vs IMC<25.

	IMC<25	IMC>25	p
Receptor			
Edad en años (media \pm DE)	53.02 \pm 13.4)	59.24 \pm 14.1	0.039
Sexo mujer (n. %)	10 (22.2%)	15 (35.7%)	0.165
DM preTR (n. %)	9 (20%)	13 (31%)	0.240
Tiempo en TRS meses [mediana (RIQ)]	34.6 (26.5)	30.36 (23)	0.528
Donante			
Edad años (media \pm DE)	57.43 \pm 12.9	59.59 \pm 15.7	0.499
Sexo mujer (n. %)	28 (62.2%)	18 (45%)	0.112
Tipo donante			
(% fallecido muerte encefálica)	28 (22%)	27 (64.3%)	
(% vivo)	6 (13.3%)	7 (16.6%)	0.787
(% Maastricht tipo III)	8 (17.7%)	7 (16.6%)	
(%Maastricht tipo II)	3 (6.6%)	1 (2.4%)	
Tiempo de isquemia fría Horas [mediana (RIQ)]	10.73 (5.34)	12.23 (6.71)	
Peritrasplante			
IS de inducción			
(% No)	0 (0%)	1 (2.4%)	0.287
(% Basiliximab)	38 (84.4%)	38 (90.5%)	
(% Timoglobulina)	7 (15.5%)	3 (7.1%)	
IS mantenimiento inicial			
(% TAC+AMF+PD)	35 (77.7%)	32 (76.2%)	
(% TAC+EVE+PD)	10 (22.2%)	10 (23.8%)	0.860
Función retrasada del injerto (n. %)	8 (17.7%)	11 (26.2%)	0.343
Días de ingreso hospitalario [mediana (RIQ)]	9.7 (4.91)	11.2 (7.11)	0.244

DE: desviación estándar; **RIQ:** rango intercuartílico; **IS:** inmunosupresión; **TAC:** tacrolimus; **AMF:** ácido micofenólico; **PD:** prednisona; **EVE:** everolimus.

En el seguimiento postrasplante, los pacientes con IMC>25 vs IMC<25 observamos que no hay diferencias en ninguno de los puntos de seguimiento, así como en parámetros de anemia. No obstante, al analizar el desarrollo de DMPT, el primer grupo (IMC>25) presenta más DMPT tanto a los 3 (49% vs 18%, p=0,004), 6 (16,1% vs 49,1%, p=0,002) y 12 (15,5% vs 46,6%, p= 0,012) meses postrasplante. **(Tabla 2).**

Tabla 2. Seguimiento a 3, 6 y 12 meses postrasplante de ambos grupos (IMC>25 vs IMC<25).

	IMC<25	IMC>25	p
Al alta			
Creatina mg/dl (media ± DE)	4.3 ± 3.1	4 ± 2.6	0.68
FGE-MDRD ml/min (media ± DE)	26.5 ± 19.5	24 ± 16.7	0.511
pCOR mg/gr [mediana (RIQ)]	-	-	
Hb > 10 gr/dl (n, %)	10 (25%)	14 (29.1%)	0.662
3 meses			
Creatina mg/dl (media ± DE)	1.66 (0.6)	1.61 (0.6)	0.708
FGE-MDRD ml/min (media ± DE)	49.6 (17)	47.3 (16.3)	0.554
pCOR mg/gr [mediana + (RIQ)]	155.5 (100-214.7)	196.9 (143.2-318.6)	0.37
Hb > 13 gr/dl (n, %)	17 (51,51%)	17 (30,90%)	0,055
DMPT (n, %)	6 (18.2%)	27 (49.1%)	0.004
6 meses			
Creatina mg/dl (media ± DE)	1.6 (0.6)	1.6 (0.5)	0.890
FGE-MDRD mg/dl (media ± DE)	54.3 (22.5)	49.3 (15.6)	0.230
pCOR mg/gr [mediana (RIQ)]	126 (90.8-269)	205.2 (111-317.3)	0.217
Hb > 13 gr/dl (n, %)	19 (70,37%)	36 (60%)	0,353
DMPT (si%)	5 (16.1%)	28 (49.1%)	0.002
12 meses			
Creatina mg/dl (media ± DE)	1.6 (0.5)	1.5 (0.5)	0.951
FGE-MDRD mg/dl (media ± DE)	53.6 (17.9)	50.2 (17.4)	0.465
pCOR mg/gr [mediana (RIQ)]	121.6 (75.1-224.4)	155.5 (99.3-266.8)	0.075
Hb > 13 gr/dl (%)	19 (70.4%)	36 (60%)	0.353
DMPT (si%)	5 (18.5%)	28 (46.6%)	0.012

DE: desviación estándar; **RIQ:** rango intercuartílico; **pCOR:** ratio proteína/creatinina; **FGE-MDRD:** filtrado glomerular estimado por MDRD-4; **DMPT:** diabetes mellitus postrasplante; **Hb:** hemoglobina.

Discusión

La diabetes conjuntamente con otros factores como la dislipemia, la HTA y la nefrotoxicidad de los inmunosupresores es una de las principales causas del desarrollo de nefropatía crónica del injerto (principal causa de pérdida del injerto).

En la mayoría de estudios han demostrado que la obesidad se asocia a una menor supervivencia del injerto¹⁰. Se habla de una supervivencia del 93% al año del trasplante⁷; en nuestro estudio no podemos describir la supervivencia del injerto ya que no se contempló como variable.

En la población pretrasplante la prevalencia de obesidad está entre el 10% y el 19% muy similar a la población general⁷. En nuestra cohorte la incidencia de obesidad esta alrededor del 50% en el momento pre trasplante; de estos (IMC>25), un 50% de los pacientes desarrollan DMPT al año.

También se intenta relacionar la función renal y la hemoglobina con el aumento de peso y la aparición de DMPT, al igual que ha hecho Fernández-Castillo, R¹¹. En su serie pudo demostrar que el peso e IMC tienden a disminuir en aquellos pacientes que poseen mayor FG y aumentan en el resto de grupos. En nuestra cohorte no hemos podido confirmarlo seguramente por el corto tiempo de seguimiento y la falta de inclusión de algunos parámetros bioquímicos: perfil lipídico y ferropénico; así como otras variables: DLP, HTA y etc.

Los avances en la IS han aumentado la supervivencia del injerto, no obstante, existe una relación entre el uso de esteroides a altas dosis los primeros meses del TR y el desarrollo de DMPT¹⁰⁻¹³. El análisis realizado por N. Montero y J. Pascual¹⁴ asocia la aparición de DMPT al tratamiento con altas dosis de cortisona y la administración de inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus. En nuestro centro a los 49 días post trasplante

ya se está administrando la dosis mínima de prednisona (5mg) y se intenta mantener el tacrolimus a niveles mínimos, para poder así intentar controlar la aparición de DMPT y sus respectivas complicaciones asociadas. En los datos obtenidos, no apreciamos diferencias de ganancia de peso entre las distintas pautas de IS utilizadas.

Podemos concluir que, nuestros pacientes con IMC >25 aumentan de media 8,5kg al año, y el 50% desarrollan DMPT. No podemos asegurar que el desarrollo de DMPT sea únicamente consecuencia del aumento de peso, sino que se tienen presentes otros factores, como el sedentarismo, la dieta y la medicación, entre otros.

Dada la prevalencia de DMPT en nuestro centro (50%), nos planteamos ampliar el estudio para buscar otros factores influyentes para intentar disminuir el número de pacientes con IMC alto.

La finalidad es seguir estudiando nuestra población trasplantada e iniciar intervenciones dirigidas a mejorar el control de peso para prevenir la aparición de DMPT y evitar complicaciones derivadas y así lograr una mejor supervivencia del paciente y del injerto.

Teniendo en cuenta los patrones sociales, nivel de educación y estatus socio-económico ya que influyen significativamente la accesibilidad a los cuidados de salud, punto a tener muy en cuenta para nosotros debido al área de salud que abarca nuestro hospital.

Tanto el abandono como la adquisición de hábitos requieren cambios de conducta lentos, y en algunos casos resulta muy complicado, por ello una de las funciones de la enfermera referente en trasplante renal es identificar, valorar y prevenir los factores de riesgo relacionados con el trasplante renal.

Recibido: 10 noviembre 2016
 Revisado: 13 noviembre 2016
 Modificado: 25 noviembre 2016
 Aceptado: 12 diciembre 2016

Bibliografía

1. Pérez C, Riquelme G, Scharager J, Armijo. Relación entre calidad de vida y representación de enfermedad en personas con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento con hemodiálisis. *Enferm Nefrol.* 2015; 18(2):89-96.
2. Datos Macro. Desciende la población en España. Expansión/ Datosmacro.com. [5 de mayo del 2016] Disponible en: <http://www.datosmacro.com/demografia/poblacion/espana>
3. Marcos Vargas F, Castrodeza Sanz J, López Blanco J, Alfaro Latorre M, Arias Bohigas, P, "et al". Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Ministerio de Sanidad. [10 de Febrero del 2015]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad_Renal_Cronica_2015.pdf
4. Rengel M. Obesidad e hipertensión arterial en pacientes con trasplante renal Nefrología. 2002. 22 (2):30.
5. OMS. Obesidad y sobrepeso. Organización Mundial de la Salud. [Enero de 2015] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
6. Vega J, Huidobro J, Barraa S y Haroa. Influencia de la ganancia de peso durante el primer año del trasplante renal en la sobrevida de injertos y pacientes. *Rev Med Chile.* 2015; 143: 961-970
7. López Garrigós P, Rojas Guadamilla I, González Calero A, Mas Agrafojo C, Gálvez Velasco A, et al. Evolución del peso en pacientes durante el primer año del trasplante renal. *Enfermería Nefrológica.* 2014; 17 (3): 209-215.
8. Moreso F. Diabetes Mellitus postrasplante. *Butlletí Trasplantament.* 2009 (45): 1-4
9. Phuong-Mai, Son V Pham, Phuong-Anh, Phuong-Chi, Phuong-Thu. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 175-186.
10. Esforzado N, Cofan F, Schinca N, Hervas S, Pujades M. Obesidad en el trasplante renal. *Actividad Dietética.* N° 33.2007.

- 11.** Fernández-Castillo R. Evaluación del estado nutricional en pacientes trasplantados renales durante 5 años de seguimiento. *Nutr Hosp.* 2014; 30:1130-1134.
- 12.** Boroto Díaz G, Quintanilla Andino M, Barceló Acosta M, Cabrera Valdés L. Ganancia de peso, dismetabolía y función renal al año del trasplante renal. *Revisión cubana Aliment. Nutri.* 2012; 22(2):186-202.
- 13.** Boroto Díaz G, Barceló Acosta M, Guerrero Díaz C, Barreto Penie J. Estado Nutricional del paciente trasplantado renal. Asociación con la función del injerto renal, la insulinoresistencia y las complicaciones metabólicas. *Revi Nutr* 2010;20(2):213-225.
- 14.** Montero N, Pascual J. Immunosuppression and Post-transplant Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev.* 2015;11(3):144-54. Review.