



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
IMSS  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HE CMNR  
"ANTONIO FRAGA MOURET"  
MEDICINA INTERNA**

**EFECTO DEL INCREMENTO PONDERAL POSTRASPLANTE,  
ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL SOBRE LA  
FUNCIÓN DEL INJERTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS  
RENALES DE DONADOR VIVO RELACIONADO.**

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A :

**DRA. AIDA GALICIA LÓPEZ**

**ASESOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS ESTRADA AGUILAR.**

**MÉXICO, D. F. 2008**



2006-350119



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. JESUS ARENAS OSUNA.**

**Jefe de División en Educación Médica**

**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.**

---

**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**

**Jefatura de Medicina Interna**

**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.**

---

**DR. JOSÉ LUIS ESTRADA AGUILAR**

**Jefatura de División en Medicina**

**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza**

**Asesor de Tesis.**

---

**DRA. AIDA GALICIA LÓPEZ**

**Médico Residente de Cuarto año en Medicina Interna.**

**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.**

## ÍNDICE.

- I. RESUMEN.
- II. ANTECEDENTES.
- III. MATERIAL Y MÉTODOS.
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSIÓN.
- VI. CONCLUSIONES
- VII. BIBLIOGRAFÍA.
- VIII. ANEXOS.

## I. RESUMEN

**Resumen.** La obesidad condiciona estrés oxidativo y disfunción endotelial. Existe controversia sobre el papel de la obesidad postrasplante con respecto a la función del injerto.

**Objetivo.** Determinar el papel del estrés oxidativo y disfunción endotelial productos de obesidad postrasplante sobre la función del injerto en pacientes trasplantados renales.

**Tipo de estudio.** Casos y controles.

**Lugar de realización.** Unidad de Trasplante Renal del HECMNR.

**Sujetos de estudio.** 56 Pacientes postrasplantados renales.

**Material y métodos.** Se incluyeron dos grupos: casos y controles a partir de la variable desenlace proteinuria. Se busco retrospectivamente a aquellos pacientes que desarrollaron obesidad posterior al trasplante y se calculo el OR para establecer la asociación entre obesidad y proteinuria Se determinaron marcadores de estrés oxidativo y realizamos la prueba de vasodilatación mediada por flujo de arteria braquial en 43 pacientes

**Resultados.** 35.7% de los pacientes en el grupo casos desarrollaron obesidad posterior al trasplante vs 39.2% en el grupo control (IC 95% 3.5 +- 19.3%). El OR calculado para establecer la asociación entre obesidad y proteinuria fue de 0.85

60.7% de los pacientes en el grupo casos desarrollaron síndrome metabólico vs 25% de los controles (IC 95% 35.7 +- 12.2 P < 0.005). Las concentraciones de malondialdehído fueron mayores en pacientes con proteinuria y síndrome metabólico con p< 0.005, La disfunción endotelial se presento en 38% de los casos vs 40.9% de los controles. (IC 95% 2.9 +- 23% p= 0.17).

**Conclusiones:** en pacientes postrasplantados renales la obesidad postrasplante, no es un factor de riesgo para deterioro de la función del injerto. Los pacientes con proteinuria manifiestan mayor incidencia de síndrome metabólico, estrés oxidativo y disfunción endotelial,

**Palabras Claves:** obesidad, trasplante renal, proteinuria, síndrome metabólico, estrés oxidativo, disfunción endotelial.

**Abstract.** The obesity conditions oxidative stress and endothelial dysfunction. There is controversy as far as the paper of the postransplant obesity with respect to the function of the graft.

**Objectives:** To determine the paper that plays oxidative stress and endothelial dysfunction products of the postrasplant obesity on the function of the graft in renal transplant patients

**Design:** Cases and controls.

**Setting:** Service of Renal Transplant of the Hospital of Specialties of the CMNR.

**Subjects:** 56 renal postransplant patients

**Materials and Methods** Two training groups included themselves: cases and controls from the variable outcome proteinuria. We look for retrospectively in both groups those patients who developed to obesity the renal transplant subsequent to, and we calculate the OR to establish the association between postrasplant obesity and proteinuria In all the patients markers of oxidative stress were determined and we made the test vasodilatation mediated by flow of brachial artery in 43 patients

**Results:** 35.7% of the patients cases group they developed to obesity after renal transplant versus 39,2% in the control group (IC 95% 3,5 + - 19,3%). Odds ratio calculated to establish the association between obesity and proteinuria was of 0,85 and. 28.5% . 60.7% of the patients in the cases group developed metabolic syndrome versus 25% of the control group (IC 95% 35,7 + - 12,2)  $p < 0.005$ . The concentrations of malondialdehyde was greater in the cases group that in the control group with  $p < 0.005$ . The markers of oxidative stress were greater in patients with proteinuria and metabolic syndrome.

The endothelial dysfunction appear in 38% in the cases group versus 40,9% of the control group (IC 95% 2,9 + - 23%  $p = 0,17$ ).

**Conclusions.** In renal postransplant patients is discharge rate of postransplant obesity, nevertheless, its not seem to be a factor of risk for deterioration of the function of the graft. The patients with proteinuria show greater incidence of metabolic syndrome, oxidative stress and endothelial dysfunction.

**Keywords:** obesity, renal transplant, proteinuria, metabolic syndrome, oxidative stress, endothelial dysfunction.

# **EFFECTO DEL INCREMENTO PONDERAL POSTRASPLANTE, ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL SOBRE LA FUNCIÓN DEL INJERTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES DE DONADOR VIVO RELACIONADO.**

*Participantes: Aida Galicia López . Servicio de Medicina Interna. José Luis Estrada Aguilar, División de Medicina, Elba Nelly Pérez Granados, Unidad de Trasplantes, Guillermo M. Ceballos Reyes. Coordinador del Doctorado en Ciencias en Investigación en Medicina Instituto Politécnico Nacional. Erick Calderón Aranda, Servicio de Registros Gráficos. Olga Lidia Vera Lastra Jefatura de Medicina Interna del CMN La Raza*

## **I. ANTECEDENTES**

El trasplante renal, entre otras formas de trasplante de órgano sólido, es uno de los mayores logros del siglo XX. Grandes avances se han logrado desde el primer trasplante renal humano exitoso en 1954. En tanto que en aquel entonces la sobrevida del injerto en el primer año no sobrepasaba el 60%, actualmente dicho porcentaje ha superado el 90% dentro del primer año del trasplante.

Aunque en general la sobrevida del injerto renal ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, el rechazo crónico y la progresión de la disfunción del injerto son aún problemas que tienen gran impacto en la sobrevida global del mismo, de tal manera, que diversa bibliografía señala tasas de pérdida del injerto posterior al primer año que oscilan entre 3 y 5% anuales, (1) y por lo tanto, la determinación de estrategias encaminadas a disminuir tal fenómeno son de vital importancia para disminuir la probabilidad de pérdida de la función del injerto. De hecho, el retardo en la función del injerto se encuentra asociado con un significativo riesgo de pérdida del mismo a los 3 años estimándose del 84% vs 68% de los pacientes que no manifiestan tal deterioro (2).



Múltiples factores inmunológicos y no inmunológicos se han señalado como causantes del deterioro en la función del injerto; entre estos últimos, la obesidad antes y posterior al trasplante, asociada o no con el síndrome metabólico ha sido señalada por diversas revisiones como una de las principales contribuyentes al deterioro de la función del injerto en pacientes pos trasplantados renales, si bien esta afirmación ha sido refutada por otras publicaciones.

En la población general, la obesidad, definida como un Índice de Masa Corporal (IMC) de más de 30 kg/m<sup>2</sup> (3), así como el sobrepeso, (IMC mayor a 25 a 29), representan un importante problema de salud pública, y se encuentra estrechamente relacionada con factores de riesgo cardiovasculares, tales como hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina. La obesidad afecta al menos al 20% de la población adulta en países desarrollados y su incidencia continua en aumento. (4). A su vez, la prevalencia de obesidad en pacientes con enfermedad renal terminal se esta incrementando rápidamente (5)

Por otro lado, la obesidad es la mayor complicación del trasplante renal y ocurre en cerca del 50% de los receptores de trasplante renal (7), con una ganancia ponderal promedio del 10% dentro del primer año posterior al trasplante. La etiología de la obesidad postrasplante es multifactorial, pero los factores principalmente involucrados incluyen: el estado de vida sedentario asociado con la recuperación física posterior al evento quirúrgico, los efectos metabólicos de las altas dosis de esteroides en el período temprano posoperatorio, y la obesidad que precede al trasplante, ya que estos pacientes, invariablemente permanecerán obesos posterior al trasplante (4, 7)

La obesidad frecuentemente coexiste con el síndrome metabólico. El concepto de síndrome metabólico aún se encuentra en desarrollo (40) en cuanto a definición, características, causas y tratamiento. En los últimos años ha sido objeto de investigación epidemiológica, básica y clínica, y aunque no se ha esclarecido por completo, han ocurrido adelantos para comprender la fisiopatología del síndrome y su relación con la aparición de enfermedades cardiovasculares. Desde hace muchos años se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular tienden a coexistir en esta entidad, y que en lugar de observar alteraciones notables en algún factor de riesgo en particular, lo más frecuente es encontrar una combinación de factores

cardiovasculares. (dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, obesidad- sobrepeso, intolerancia a la glucosa). En México, y según datos de la Encuesta Nacional de Salud, se estimaba que en el año 2000, más de seis millones de personas cursaban con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud, aumentando la cifra a catorce millones si se empleaban los criterios del Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) (41). Se desconoce aún la incidencia del síndrome metabólico en pacientes postrasplantados renales.

El impacto de la obesidad en el receptor renal en relación a sobrevida del injerto es controversial (4). En tanto que algunos estudios indican que la obesidad pre trasplante es un factor de riesgo significativo para la pérdida del injerto, otros estudios refutan esta asociación. Aún más, no hay acuerdo al momento sobre el papel que juega la obesidad y sobrepeso que se presentan posteriores al trasplante renal. (9)

Con respecto a la obesidad que ocurre posterior al trasplante, son relativamente poco los estudios que han examinado el impacto y las consecuencias de la ganancia de peso posterior al trasplante. La mayoría de estos reflejan resultados contradictorios en términos de la función del injerto, pues mientras que es claro que la obesidad posterior al trasplante renal se asocia con altas tasas de aparición de diabetes, hipertensión y dislipidemia, así como muertes por causas cardiovasculares, (4,5, 7), no hay consenso al momento, sobre si en efecto, la obesidad que se presenta posterior al trasplante renal en verdad se asocia con resultados adversos sobre la función del injerto. De los estudios más relevantes, destaca por el número de pacientes que incluyo, así como por el largo período de seguimiento, un estudio reciente retrospectivo realizado por el-Agroudy y otros autores (9) en donde observaron a 650 receptores renales de donador vivo no diabéticos y no obesos al momento del trasplante con un seguimiento promedio de 10 años, en los cuales encontraron que la obesidad posterior al trasplante se vinculo con incidencia alta de dislipidemia ( 29.1% vs 19.1% de pacientes no obesos), desarrollo de diabetes mellitus ( 40.7% vs 20.7%), hipertensión, (83.7% vs 67.8), así como alta incidencia de muertes

por causas cardiovasculares ( 10.5% vs 4.3%), así como con una alta tasa de nefropatía crónica del injerto ( 25.6% de pacientes obesos vs 17.6% de pacientes no obesos).

En contraparte, otros estudios que han intentado evaluar la función del injerto en pacientes obesos en término de otras variables subrogadas tales como la progresión de la proteinuria, y el filtrado glomerular, no han encontrado resultados concluyentes al momento. Como ejemplo, Armstrong, y col, en una cohorte prospectiva que incluyo a 90 pacientes encuentra que la progresión de la proteinuria se encuentra hasta en 65% de los pacientes obesos de aquella cohorte, vs 35% de los pacientes no obesos, con p de 0.003. Otros investigadores no han demostrado asociación entre obesidad y resultados adversos en la función del injerto (11, 12). Como ejemplo citamos a Ducloux et. Al, quienes documentan que, en efecto la obesidad se asocia con alta tasa de pérdidas del injerto y alta incidencia de nefropatía crónica del injerto, sin embargo, no encuentran correlación entre obesidad, proteinuria y filtrado glomerular bajo, encontrando además que estos últimos son solo factores de riesgo independientes asociados sobre pérdida del injerto ( 23) . De manera aún más reciente, Sancho, et. Al, reporta incluso que la sobrevida del injerto es igual tanto en pacientes con sobrepeso, obesos y no obesos. (24). Aún más, Chang, y col afirman en una reciente publicación que la obesidad per se no se asocia con resultados desfavorables en términos de la función del injerto (25) y contradictoriamente, Torres y colaboradores han reportado que la excesiva ganancia de peso posterior al trasplante renal incluso se asocia con mejores tasas de filtración glomerular (26)

Se ha mencionado ya que la mayor parte de los estudios han buscado evaluar la función del injerto en términos de algunas variables subrogadas como la tasa de filtración glomerular y la proteinuria. En relación a esta última, la mayor parte de los estudios han buscado correlacionar la obesidad en términos de albuminuria franca. Destaca por las importantes diferencias encontradas, el estudio realizado por Praga y col, quienes en un estudio transversal comparan a pacientes con sobrepeso y obesidad vs aquellos con IMC normal en términos de proteinuria posterior a nefrectomía unilateral, encontrando que entre sujetos con IMC normal la proteinuria se desarrolla solo en 12%, vs 92% de los sujetos obesos.(29). Importante mencionar que no se especifica motivo de nefrectomía en la población de estudio, y por lo tanto no es exclusivo de

pacientes con trasplante renal. Sin embargo, no hay publicaciones al momento que reflejen que porcentaje de pacientes obesos postrasplantados que cursan con microalbuminuria, lo cual es importante, considerando que recientes publicaciones demuestran que hasta el 40% de pacientes postrasplantados cursan con microalbuminuria, y más aún considerando que la microalbuminuria es un marcador de resultados cardiovasculares y renales, (27 y 28) encontrando que la pérdida del injerto se correlaciona con OR de hasta 14.25 con presencia de microalbuminuria (27)

Sí en efecto, la obesidad esta asociada a resultados adversos sobre la sobrevida global del injerto, los mecanismos pudiesen ser multifactoriales. Por un lado, las comorbilidades asociadas a la obesidad ejercen efectos negativos sobre el injerto, la obesidad por otro lado, incrementa la reabsorción tubular debido a activación del eje renina- angiotensina- aldosterona, y esto conlleva a incremento en la reabsorción de sal así como a un incremento de la filtración glomerular, lo cual finalmente nos lleva a incrementos de la presión hidrostática glomerular, que culmina en glomeruloesclerosis. (13).

Hoy en día, el tejido adiposo es reconocido como un complejo órgano endocrino, el cual es capaz de secretar numerosos factores inmunomoduladores los cuales juegan papeles críticos en la regulación del metabolismo humano y biología vascular (32). Las células adiposas secretan una serie de moléculas biológicamente activas conocidas como adipocitocinas, las cuales incluyen leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), resistina, angiotensinógeno, interleucina 6, inhibidor del activador del plasminógeno 1 ( PAI-1). (33).

La producción no regulada de estas adipocitocinas participan en la patogénesis de condiciones asociadas a la obesidad, tales como la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia y enfermedad vascular (15).

Así por ejemplo, la producción incrementada de PAI-1 y TNF- alfa, contribuye al desarrollo de trombosis y resistencia a la insulina (15). En contraste, la adiponectina ejerce efectos sensibilizadores a la insulina y efectos antiaterogénicos, de tal manera que su decremento, se asocia a aterosclerosis. La Leptina se encuentra asociada a oxidación de ácidos grasos y estimula el apetito (33)

**El estrés oxidativo**, definido como el daño estructural que sufren proteínas, lípidos y carbohidratos por especies reactivas de oxígeno, juega un papel trascendental en la patogénesis de diversas enfermedades (35), y esta plenamente demostrada la asociación de un estado de estrés oxidativo con condiciones como la hipertensión, hipertrigliceridemia, y desde luego obesidad (34). Se considera un evento precoz en el desarrollo de disfunción endotelial y de la subsecuente enfermedad cardiovascular. En individuos diabéticos y obesos, el estrés oxidativo disminuye captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo, y disminuye la secreción de insulina de las células beta, (36). Una producción incrementada de radicales libres, conducen a disfunción endotelial, en parte por inactivación de óxido nítrico, (35) Los sistemas de NAPH oxidasa están presentes en la pared vascular, particularmente en células endoteliales, de músculo liso, fibroblastos y su sobreexpresión ha sido documentada en condiciones como la aterosclerosis (37)

Recientemente se ha encontrado en sujetos obesos no diabéticos, que la acumulación de grasa está estrechamente correlacionada con los marcadores de estrés oxidativo sistémico, y se ha demostrado, por otra parte, que los niveles plasmáticos de adiponectina correlacionan inversamente con marcadores de estrés oxidativo, sugiriendo de esta manera, que el estrés oxidativo incrementado en la grasa acumulada es, al menos en parte, la causa subyacente de la desregulación de adipocitocinas comentado párrafos arriba. (36)

Aún más, con relación a la función del injerto renal en pacientes postrasplantados, de manera reciente se ha prestado atención al estrés oxidativo como posible factor etiológico de la nefropatía crónica del injerto a través de promoción acelerada de aterosclerosis según se comento anteriormente (38) y de hecho recientes publicaciones han encontrado un incremento de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con nefropatía crónica del injerto (38). Retomando la desregulación de adipocitocinas, producto del estrés oxidativo comentada previamente, a nivel del injerto renal, y de manera experimental, se ha encontrado efectos deletéreos de la leptina sobre la función del injerto, y que básicamente incluyen la estimulación del factor transformante del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), lo cual conduce a un incremento en el depósito de colágeno y proliferación mesangial (10), un acontecimiento estrechamente

vinculado con el fenómeno de transición epitelial- mesenquimatosa, que se observa en la fibrosis tubulointersticial asociada con nefropatía crónica del injerto. (16). Por otro lado, el TGF- $\beta$  también es secretada directamente por los adipocitos.

En relación a la leptina, de manera experimental, la infusión en ratas de esta adipocitocina, provoca proteinuria y progresión a glomeruloesclerosis. (17). La leptina también parece estar implicada en la hipertensión relacionada con obesidad y el consiguiente estado de hiperfiltración glomerular. (18)

El factor de necrosis tumoral alfa, secretado por los adipocitos, también promueve inflamación a nivel renal y puede contribuir a la glomeruloesclerosis asociada con obesidad. Otros factores derivados de los adipocitos incluyen a la angiotensina II y al inhibidor del activador del plasminógeno 1, ambos inducen daño endotelial que conduce a arteriosclerosis renal y glomeruloesclerosis (10)

Así pues, la obesidad es un estado sistémico inflamatorio asociado sin lugar a dudas a estrés oxidativo. .

Los radicales libres y otras especies reactivas, evidentemente son reflejo de un estado de estrés oxidativo, y con frecuencia se realiza su determinación en la práctica clínica para evaluar el estrés oxidativo por ser determinaciones fácilmente accesibles. La peroxidación de lípidos es un proceso complejo, y una amplia gama de productos se forman como producto de la misma. Entre estos, cabe mencionar al radical malondialdehído (MDA), el cual es uno de los muchos aldehídos formados durante la peroxidación de lípidos . (19). Por otro lado, el mejor biomarcador disponible de la peroxidación de lípidos parecen ser los isoprostanos (19), los cuales son productos de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados. Los niveles incrementados de isoprostanos han sido observados en muchas condiciones patológicas, tales como enfermedades cardiovasculares.

Las proteínas también son susceptibles de sufrir daño oxidativo, y éstas pueden ser atacadas por especies reactivas de cloro y nitrógeno, dando como resultado tales como la 3-clorotirosina, o la 3-nitrotirosina respectivamente, ambas también empleadas como marcadores de estrés oxidativo (19). Sin embargo, el biomarcador más frecuentemente utilizado que refleja

el daño oxidativo a proteínas lo constituye la determinación de grupos carbonilos. (19). Los carbonilos pueden elevarse como resultado de glucosilación de proteínas por azúcares, por unión de aldehídos (incluyendo aquellos formados durante la peroxidación de lípidos) a las proteínas, o bien por oxidación directa.

El estrés oxidativo, por otro lado, es un evento precoz en el desarrollo de disfunción endotelial. El endotelio juega un papel importante en la regulación del tono vascular a través de la liberación de factores vasodilatadores como el óxido nítrico, prostaglandina I<sub>2</sub>. (PGI<sub>2</sub>) y de factores vasoconstrictores como el tromboxano, la prostaglandina H<sub>2</sub> y la endotelina (39). Asimismo, los niveles de antioxidantes intracelulares como el glutatión, superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, contribuyen al mantenimiento del equilibrio óxido-reductor, compensando de esta manera el incremento del estrés oxidativo generado por especies reactivas de oxígeno. El óxido nítrico, cumple un papel primordial en la vasodilatación mediada por endotelio. (39). En estados patológicos que coexisten con estrés oxidativo, las especies reactivas de oxígeno, particularmente el anión superóxido ( $\cdot O_2^-$ ) interactúa con el óxido nítrico formando peroxinitrito, disminuyendo la biodisponibilidad de óxido nítrico y favoreciendo vasoconstricción (20)

Existen diferentes técnicas para evaluar la capacidad funcional del endotelio. La técnica no invasiva, más frecuentemente utilizada es mediante la prueba de VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL por medio de ultrasonografía doppler de alta resolución, en la cual se compara la vasodilatación que se produce en arterias de conductancia posterior a un estímulo isquémico (vasodilatación endotelio dependiente), comparado con la vasodilatación producida por fármacos como la nitroglicerina (vasodilatación endotelio independiente) (20).

Steinberg y col, han planteado ya la relación entre obesidad y sobrepeso a través de mecanismos fisiopatológicos mencionados párrafos arriba (30) de manera reciente, y se ha realizado la prueba de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial tanto en sujetos con obesidad visceral, vs sujetos con obesidad de predominio subcutáneo, encontrando mayor grado de disfunción del endotelio en los primeros sujetos. (31)

El objetivo del presente estudio es determinar si existe asociación entre proteinuria (incluyendo microalbuminuria) y descenso de la tasa de filtración glomerular, (determinado por depuración de creatinina en orina de 24 horas), con estrés oxidativo y disfunción endotelial asociados a incremento ponderal que se presenta posterior al trasplante, en pacientes postrasplantados renales de donador vivo relacionado del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. Secundariamente, determinar la incidencia de obesidad en pacientes postrasplantados renales de donador vivo relacionado, así como la presencia de microalbuminuria, macroalbuminuria y tasas de filtración glomerular en estos pacientes. Finalmente, determinar la prevalencia del Síndrome Metabólico en pacientes postrasplantados renales de donador vivo relacionado del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.



### **III SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.**

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” con la participación de los servicios de Trasplante Renal, Medicina Interna, y la unidad de Investigación en Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Se incluyeron a pacientes con trasplante renal de donador vivo relacionado que llevan su manejo en la Unidad de Trasplante Renal de la UMAE HECMR “Dr Antonio Fraga Mouret” en forma ambulatoria por el servicio de Trasplante Renal los cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

#### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes postrasplantados renales de donador vivo relacionado que hayan sido trasplantados y que lleven su control en la unidad de Trasplante del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Dr. Antonio Fraga Mouret.
2. edad de 18 a 60 años de edad
3. más de dos años de haber sido trasplantados.
4. con expediente clínico completo
5. con IMC menor a 25 previo a trasplante renal, con independencia de IMC actual.
6. que acepte participar en el estudio por medio de consentimiento informado

#### **Criterios de no inclusión:**

Los sujetos no fueron incluidos si presentaban cualquiera de las siguientes condiciones:

- Infección sistémica o local activa;
- Diabetes Mellitus que requiriera medicación oral o insulina previo al trasplante renal.
- Enfermedad reumatológica activa, ó neoplásica conocida

- Adicción activa a drogas (alcoholismo o drogas intravenosas);
- Esperanza de vida limitada..
- Infección por CMV, Hepatitis o HIV
- No trasplantado en esta unidad

Historia eventos cardiovasculares,

- Esperanza de vida limitada. (karnofsky de 50 o menos)

#### **Criterios de eliminación.**

- Que retire el consentimiento informado.

#### **Definición de casos.**

Sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión anotados arriba, y que cursan al momento actual con proteinuria (de 30 mg o mayor en orina recolectada de 24 horas)

#### **Definición de controles.**

Sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión arriba mencionados y que cursan al momento del estudio con determinación de proteínas urinarias en orina recolectada de 24 horas menores a 30 mg/dl.

#### **Variables**

##### *Variables independientes:*

- Incremento de peso posterior al trasplante renal.
- Marcadores de estrés oxidativo.
- Disfunción endotelial

#### **Variable dependiente.**

- Función del injerto renal (definido por niveles de proteinuria, microalbuminuria y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

- *DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:*

Se trata de un estudio descriptivo y observacional, cuyo diseño es de casos y controles y que tuvo por objeto determinar si hay asociación entre las variables de desenlace proteinuria y depuración de creatinina de 24 horas con el estrés oxidativo, disfunción endotelial y la obesidad que se presenta posterior al trasplante renal en pacientes postrasplantados de donador vivo relacionado que se encuentran manejados en la Unidad de Trasplante Renal de esta unidad.

A partir de la variable desenlace, se integraron los siguientes grupos de estudio: los sujetos del grupo **casos**, que por definición son aquellos que cumplieron con los criterios de selección y en aquellos en que se documenta algún grado de proteinuria según los párrafos anotados arriba, y el grupo **control**, que son aquellos sujetos que cumplieron con criterios de selección y que al momento de realizar el estudio no se documentó ningún grado de proteinuria. A partir de los grupos ya formados, se buscó intencionadamente de manera retrospectiva a aquellos pacientes que previo a trasplante renal mantenían un IMC en rangos normales y que posterior al evento hasta el momento de realizar el estudio permanecieron con IMC no definitorio ni de obesidad ni de sobrepeso. Se buscó asimismo a aquellos pacientes, que por el contrario, mantenían IMC no definitorio de obesidad o sobrepeso previo al trasplante, y al momento de realizar el estudio ya se encontraban con IMC definitorio de obesidad y/o sobrepeso. Entonces, se calculó el Odds Ratio o razón de momios para establecer la relación entre proteinuria y obesidad. Del mismo modo y a continuación, se realizó un procedimiento semejante estableciendo como desenlace filtrado glomerular, determinado a través de depuración de creatinina en orina de 24 horas, estableciendo un valor de corte de depuración mayor a 50 ml/min (controles) y depuración menor de 50 (casos) para establecer de manera retrospectiva la asociación con obesidad de ambos grupos. En ambos grupos, se determinaron marcadores de estrés oxidativo, mediante la determinación de malonildialdehído, carbonilos y nitrotirosina, los cuales fueron procesados en la Unidad de Investigación Clínica del Instituto Politécnico Nacional.

Por otra parte, a todos los pacientes se les realizó la prueba de vasodilatación braquial mediada por flujo según se explica en el apéndice. Como parte de los objetivos secundarios, se determinó la incidencia de síndrome metabólico en ambos grupos de estudios, de acuerdo a los criterios de ATP III y de la OMS.

Los pacientes fueron identificados en la consulta externa del servicio de trasplante renal de acuerdo a los criterios de inclusión y no inclusión anteriormente descritos. Una vez identificados, se les invitó a participar en el estudio, con una explicación amplia y suficiente de las maniobras que se les realizaron y de los beneficios y riesgos que conlleva su realización, y que básicamente consistieron en un interrogatorio y exploración física, medición de variables antropométricas, (peso, talla, IMC actual, medición de cintura, cadera, y del índice CC) y determinación de variables clínicas obtenidas a través del expediente clínico, así como toma de muestras para determinación de estrés oxidativo, y realización de la prueba de vasodilatación mediada por flujo de arteria braquial según se comentó en notas previas..

La información fue recolectada en cuadernos individuales por paciente diseñados *ex profeso* y que además contempló los siguientes datos:

## **VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS.**

### **Datos clínicos:**

#### **Previo al trasplante:**

- Historia de Hipertensión Arterial, previo al trasplante, tiempo de evolución y terapéutica empleada
- Tabaquismo activo (definido como tabaquismo activo, no ocasional, al momento del estudio)
- Peso pretrasplante
- IMC pretrasplante
- Causa de la IRC ( desconocida, les, poliquistosis, Preeclampsia, GMN primaria, hipertensión, otras)

- Modalidad de diálisis ofrecida, (ninguna, hemodiálisis, diálisis peritoneal), así como duración de la misma previa al trasplante
- Compatibilidad de HLA del binomio donador-receptor;
- Estado de anticuerpos a CMV hepatitis C, B y ELISA para HIV.

**Posterior al trasplante:**

- Duración de la “isquemia fría”
- Duración de la “isquemia caliente”
- Peso postrasplante (peso al momento de realizar el estudio)
- IMC postrasplante (al momento de realizar el estudio)
- Ganancia ponderal del momento del trasplante a la actualidad
- Régimen inmunosupresor utilizado;
- Régimen de inducción (Uso de anticuerpos monoclonales antiCD25)
- Riñón trasplantado (derecho o izquierdo)
- Biopsia renal postrasplante
- Presencia de arteria única
- Complicaciones transoperatorias
- Complicaciones posoperatorias
- Historia de reintervención
- Fecha de trasplante
- Niveles de creatinina sérica a los 7 días postrasplante;
- Eventos de rechazo agudo
- Presencia de Nefropatía crónica
- Enfermedad por Citomegalovirus
- Tabaquismo activo.

## **DATOS DEMOGRÁFICOS:**

- Del donador:
  - Edad;
  - Género;
  - Parentesco
  - Presencia de comorbilidades (enfermedades conocidas que pudiesen ejercer algún pronóstico adverso sobre la función del injerto)
  
- **Del receptor:**
  - edad
  - Género
  - Afiliación
  - Número de teléfono
  - Talla,
  - Peso, IMC actual, ganancia ponderal desde el momento del trasplante a la actualidad, medición de cintura en cm, cadera, índice cintura cadera
  - Comorbilidad asociada además de HAS
  - Grupo sanguíneo

## **ANÁLISIS DE DATOS.**

El tamaño de la muestra se calculó, estableciendo según la literatura disponible una frecuencia esperada en el grupo de exposición del 65% y una frecuencia esperada en el grupo de no exposición del 35%, con un valor alfa de 0.05. y un valor beta de 0.2 de acuerdo a la siguiente fórmula que establece el número de sujetos necesarios en cada grupo cuyo objetivo es la comparación de dos muestras del mismo tamaño:

De acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\eta = Z\alpha \sqrt{2P(1-P)} + Z\beta \sqrt{(P1(1-P1) + P2(1-P2)) / (P1-P2)^2}$$

Donde P1 es el número de pacientes expuestos. (0.65)

Donde P2 es el número de pacientes no expuestos. (0.35)

Donde P es la media ponderada de las proporciones de P1 Y P2.

N= Número de sujetos necesarios en cada grupo

$Z_{\alpha}$ = valor de Z correspondiente al riesgo fijado alfa (1.960)

$Z_{\beta}$ = valor de Z correspondiente al valor beta fijado (0.842)

Obtenemos lo siguiente:

$$\eta = \frac{1.96 \times 0.707 + 22.17}{0.09}$$

0.09

con lo que se obtiene un tamaño de muestra de 40 pacientes en cada grupo

## **PLAN DE ANÁLISIS**

- Análisis descriptivo. Distribución de frecuencias, media, mediana de acuerdo a la escala de medición de las variables
- Análisis bivariado. Prueba de t de student para grupos independientes para comparar las concentraciones séricas de nitrotirosina, molinaldheido y carbonilos entre los grupos, así como para comparar grado de disfunción endotelial entre ambos grupos
- Prueba de chi cuadrada para comparación de variables categóricas.

#### **IV. RESULTADOS**

Se incluyeron 56 pacientes, 28 en cada grupo. No hubo diferencias significativas en cuanto a variables clínicas y demográficas. En las tablas uno y dos se comparan las medias y medianas de las principales características clínicas y demográficas en ambos grupos de estudio. El porcentaje de pacientes que desarrollaron obesidad y/o sobrepeso posterior al trasplante en el grupo proteinuria se estimó en 35.7% vs 39.2% en el grupo control. (IC 95% 3.5 +- 19.3%). No se encontró asociación entre el desarrollo de proteinuria con obesidad postrasplante (OR de 0.85), ni tampoco entre obesidad y depuración de creatinina en orina de 24 horas baja (definida para fines de este estudio como menor a 50 ml/min) con obesidad postrasplante.

**TABLA 1. GRUPO CASOS. N= 28**

	<b>EDAD</b>	<b>PESO POS TR</b>	<b>IMC POS TR</b>	<b>GANANCIA KG</b>	<b>CINTUR A (Cm)</b>	<b>Cadera (Cm)</b>	<b>INDICE CC</b>
<b>Media</b>	<b>29.46</b>	<b>62.250 kg</b>	<b>24.42</b>	<b>8.7</b>	<b>86.7</b>	<b>96.9</b>	<b>.88</b>
<b>Mediana</b>	<b>27</b>	<b>62.500 kg</b>	<b>23.96</b>	<b>6.0</b>	<b>85.5</b>	<b>94.0</b>	<b>.89</b>

	<b>ISQUEMIA FRÍA MIN</b>	<b>ISQUÉMIA CALIENTE SEG</b>	<b>CREATIN POST TR</b>	<b>COLESTERO L</b>	<b>TRIGLI CÉRIDO S</b>	<b>GLUCOSA</b>	<b>UREA</b>
<b>Media</b>	<b>63.14</b>	<b>67.85</b>	<b>.85</b>	<b>225.2</b>	<b>211.89</b>	<b>94.92</b>	<b>43.6</b>
<b>Mediana</b>	<b>58.5</b>	<b>67.5</b>	<b>.73</b>	<b>223.5</b>	<b>175.0</b>	<b>87.0</b>	<b>40.5</b>



<b>Creatinina</b>	<b>Proteinuria mg</b>	<b>Depuración mg/min</b>	<b>MDA mmol</b>	<b>TIROSINA</b>	<b>CARBONILOS</b>	<b>URICO</b>
<b>1.55</b>	<b>443</b>	<b>55.7</b>	<b>4.44</b>	<b>54.53</b>	<b>81.11</b>	<b>6.06</b>
<b>1.34</b>	<b>145</b>	<b>59</b>	<b>3.9</b>	<b>49.58</b>	<b>77.3</b>	<b>6.25</b>

**TABLA 2. GRUPO CONTROLES. N= 28**

	<b>EDAD</b>	<b>PESO POS TR (kg)</b>	<b>IMC POS TR</b>	<b>GANANCIA KG</b>	<b>CINTURA (Cm)</b>	<b>Cadera (Cm)</b>	<b>INDICE CC</b>
<b>Media</b>	<b>30.17</b>	<b>64.5</b>	<b>24.77</b>	<b>8.9</b>	<b>91</b>	<b>98.89</b>	<b>.91</b>
<b>Mediana</b>	<b>30</b>	<b>60.7</b>	<b>23.18</b>	<b>7.5</b>	<b>90</b>	<b>96.5</b>	<b>.89</b>

	<b>ISQUEMIA FRÍA MIN</b>	<b>ISQUÉMIA CALIENTE SEG</b>	<b>CREATIN POST TR</b>	<b>COLESTEROL</b>	<b>TRIGLICÉ RIDOS</b>	<b>GLUCOSA</b>	<b>UREA</b>
<b>Media</b>	<b>61.8</b>	<b>88.14</b>	<b>.90</b>	<b>189.7</b>	<b>160.5</b>	<b>86.96</b>	<b>34.1</b>
<b>Mediana</b>	<b>62.5</b>	<b>77.0</b>	<b>.75</b>	<b>197.0</b>	<b>149.0</b>	<b>85.0</b>	<b>33.0</b>

	<b>Creatinina</b>	<b>Proteinuria</b> mg	<b>Depuración</b> mg/min	<b>MDA</b> mmol	<b>TIROSINA</b> mmol	<b>CARBONILOS</b> mmol	<b>URICO</b>
<b>Media</b>	<b>1.28</b>	<b>1.60</b>	<b>63.17</b>	<b>3.4</b>	<b>45.61</b>	<b>70.07</b>	<b>6.8</b>
<b>Mediana</b>	<b>1.31</b>	<b>00</b>	<b>60</b>	<b>3.2</b>	<b>43.43</b>	<b>65.97</b>	<b>6.0</b>

Las principales características de los pacientes se resumen en la siguiente tabla:

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>
No. De Pacientes	28	28
% Hombres	42.8	53.5
% Mujeres	57.1	46.4
Edad	29.4+-7	30.1 +- 9
%Obesidad postrasplante	35.7	39.2
% Sx metabólico ATP III	28.5	21.4
% Sx metabólico OMS	60.7	25
% Obesos con sx metabólico ATPIII	21.4	14.2
% Obesos con Sx metabólico OMS	32.1	14.2
Depuración de creatinina promedio	55.7	63.17
% px depuración de creatinina < 50 ml-min	46.4	28.5
% obesos con depuración de creatinina < 50 ml-min	10.7	3.5

Asimismo, y realizando una tabla de dos x dos, se calculo el odds ratio para estimar la asociación entre proteinuria y obesidad postrasplante:

	PROTEINURIA	NO PROTEINURIA
OBESOS	10 a	11 B
NO OBESOS	18 c	17 d

OR=  $ad/bc$ = encontrando un OR de 0.85.

Del mismo modo, se realizo el mismo procedimiento para estimar la asociación entre descenso de depuración de creatinina (menor a 50 ml/min) con presencia de obesidad postrasplante.

	Depuración Cr < 50 ml/min	Depuración de Cr > 50 ml/min
obesos	3 a	10 B
No obesos	9 c	10 d

Encontrando así un OR de 0.33.

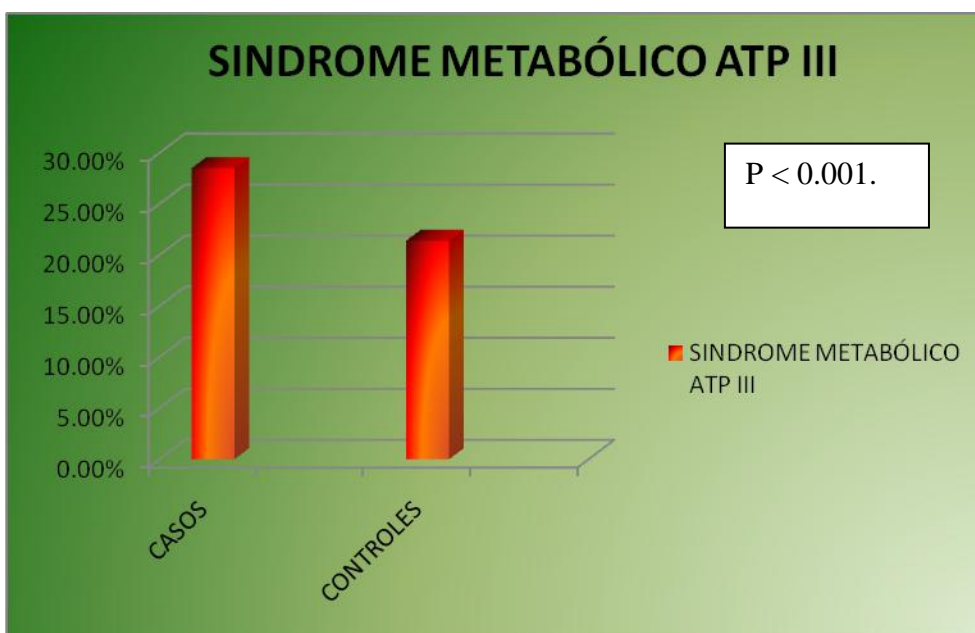
Se integró síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III en el 28.5% de los pacientes en el grupo de proteinuria, vs 21.4% en el grupo control. (IC 95% 7.1 +- 12.9 % ).

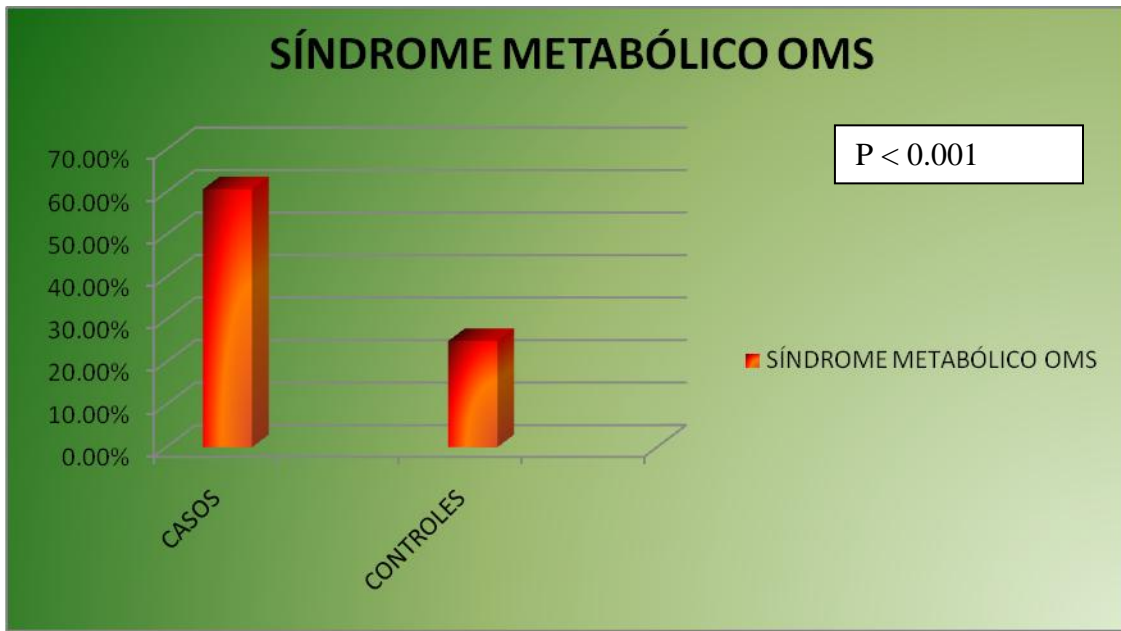
Considerando los criterios de la OMS para síndrome metabólico, la incidencia es de 60.7 % en el grupo proteinuria vs 25% en el grupo control. (IC 95% 35.7 +- 12.2%). (p < 0.005)

De los 8 pacientes que desarrollaron síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III en el grupo de proteinuria, 21.4% fueron obesos . En el grupo control, 6 pacientes fueron considerados con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de ATP III, y de estos, 14.2% de los pacientes fueron obesos (IC 95% 7.1 +- 18.1%) ( p< 0.005)

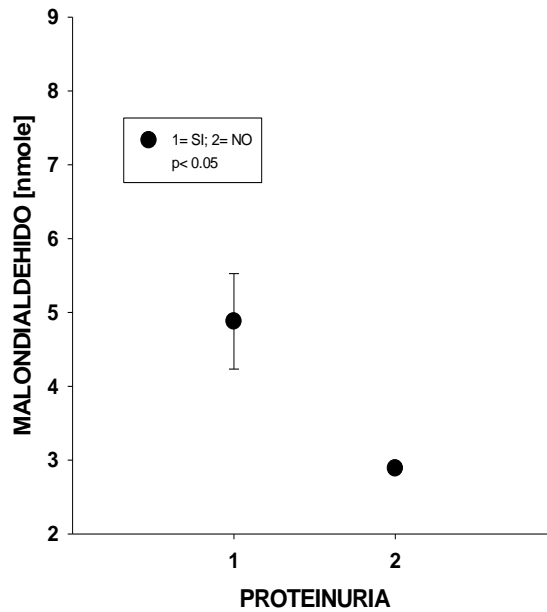
De los 17 pacientes que desarrollaron síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS, 32.1% son obesos en el grupo casos, en tanto en el grupo control de acuerdo a los criterios citados, 7 pacientes son portadores de síndrome metabólico, de los cuales, 14.2% son obesos. (IC 95% 17.9 +- 18.1%) (p < 0.05). La depuración de creatinina fue menor en el grupo con proteinuria en comparación con los controles, tan es así que , el porcentaje de pacientes con depuración de creatinina en orina de 24 horas menor a 50 ml/min es mayor en el grupo que manifiesta proteinuria (46.6% vs 28.5%) de los pacientes sin proteinuria con ( IC 95% 18.1 +- 19.96% ).(p< 0.032

De estos últimos pacientes, 10.7% desarrollaron obesidad y/o sobrepeso en el grupo con proteinuria, vs el 3.5% del grupo control

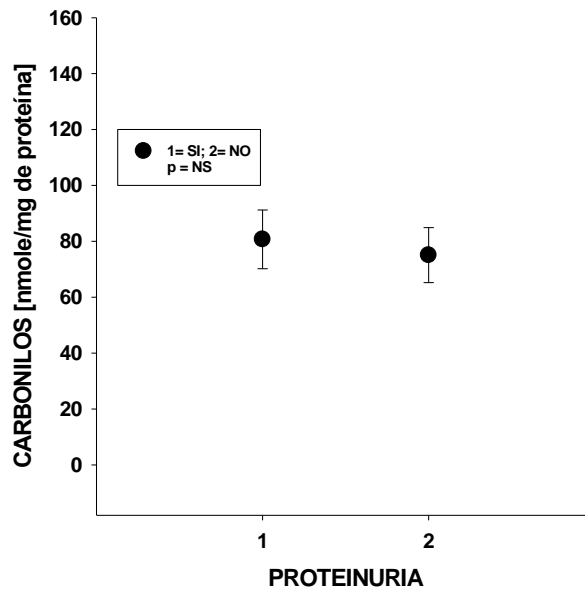




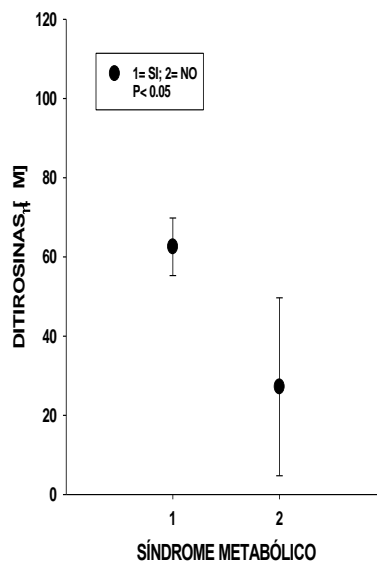
En cuanto a las determinaciones de estrés oxidativo, la concentración media de malondialdehído fue de 4.4 nmol en el grupo proteinuria, vs 3.2 nmol en el grupo sin proteinuria. Es evidente el mayor estrés oxidativo en el grupo con proteinuria vs control ( $p < 0.005$ ).

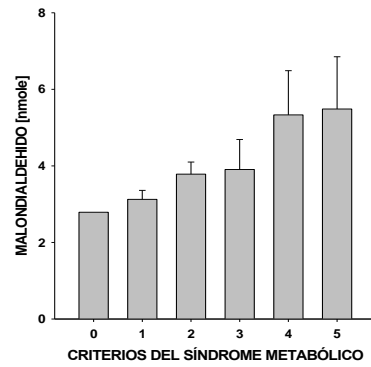
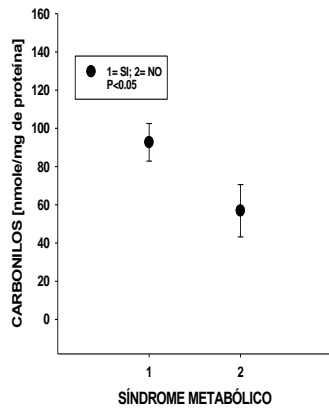


Sin embargo, al determinar carbonilos, no se detecta diferencia significativa entre ambos grupos de estudio ( concentración media de 81.8 mmol/ mg en el grupo casos, vs 70.07mmol/mg en el grupo control)

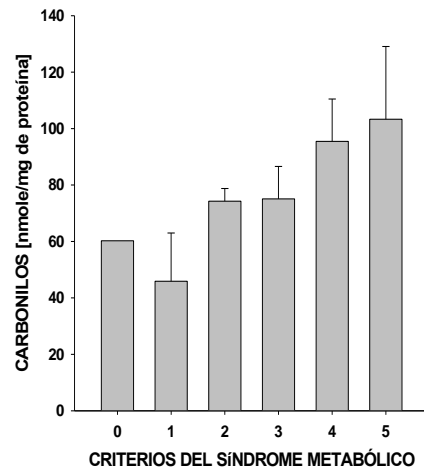
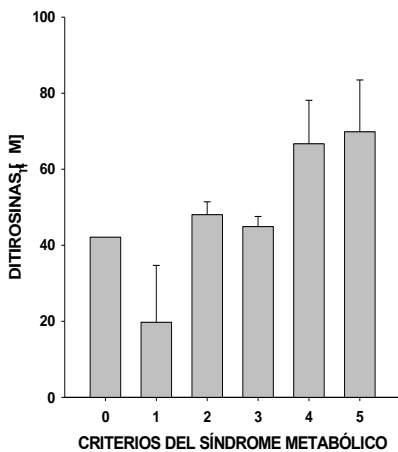


Las siguientes gráficas, muestran un hallazgo interesante : en términos generales, los marcadores de estrés oxidativo se encuentran más elevados en pacientes postrasplantados renales que desarrollaron síndrome metabólico vs aquellos postrasplantados renales que no cursan con tal síndrome, todos ellos con significancia estadística:

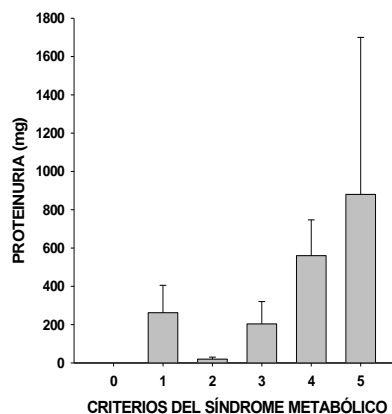
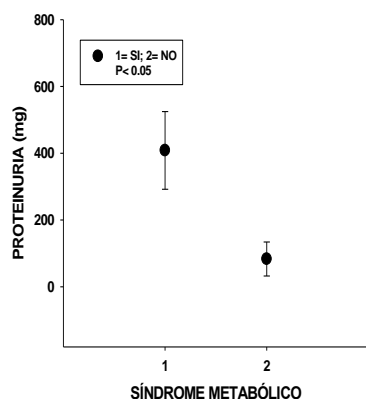




Aún más, los marcadores de estrés oxidativo se elevan de manera proporcional al número de criterios de síndrome metabólico presentes, independientemente de los criterios empleados:



Finalmente, y con significancia estadística, la proteinuria es mayor en aquellos pacientes postrasplantados renales con síndrome metabólico, vs aquellos pacientes postrasplantados que no tienen síndrome metabólico. Del mismo modo que sucede con los marcadores de estrés oxidativo, la proteinuria se incrementa de modo proporcional al número de criterios definitorios de síndrome metabólico:



En cuanto a la determinación de disfunción endotelial en pacientes postrasplantados renales de donador vivo relacionado, se realizó la prueba de vasodilatación de arteria braquial mediada por flujo en sus dos fases, en 21 pacientes del grupo casos (proteinuria) y en 22 pacientes en el grupo control. Los resultados de esta prueba se resumen en la siguiente tabla:

NO. DE PACIENTES	CASOS	CONTROLES
43	21	22
% DE ISQUEMIA *	38	9
% DE NITROGLICERINA **	23.8	18.18
% OBESOS DE ISQUEMIA	50	55
% OBESOS DE NITROGLICERINA	12.5	22.2

**\*Disfunción endotelial en fase isquémica (porcentaje de pacientes)**

**\*\* Disfunción endotelial en fase nitroglicerina (porcentaje de pacientes)**

En la fase isquémica (que valora la función endotelio dependiente), 38% de los pacientes en el grupo casos manifestaron disfunción endotelial vs 40.9% de los pacientes en el grupo control (IC 95% 2.9 +- 23% ) (p= 0.17) . En la fase de nitroglicerina, (endotelio independiente) 23.8%



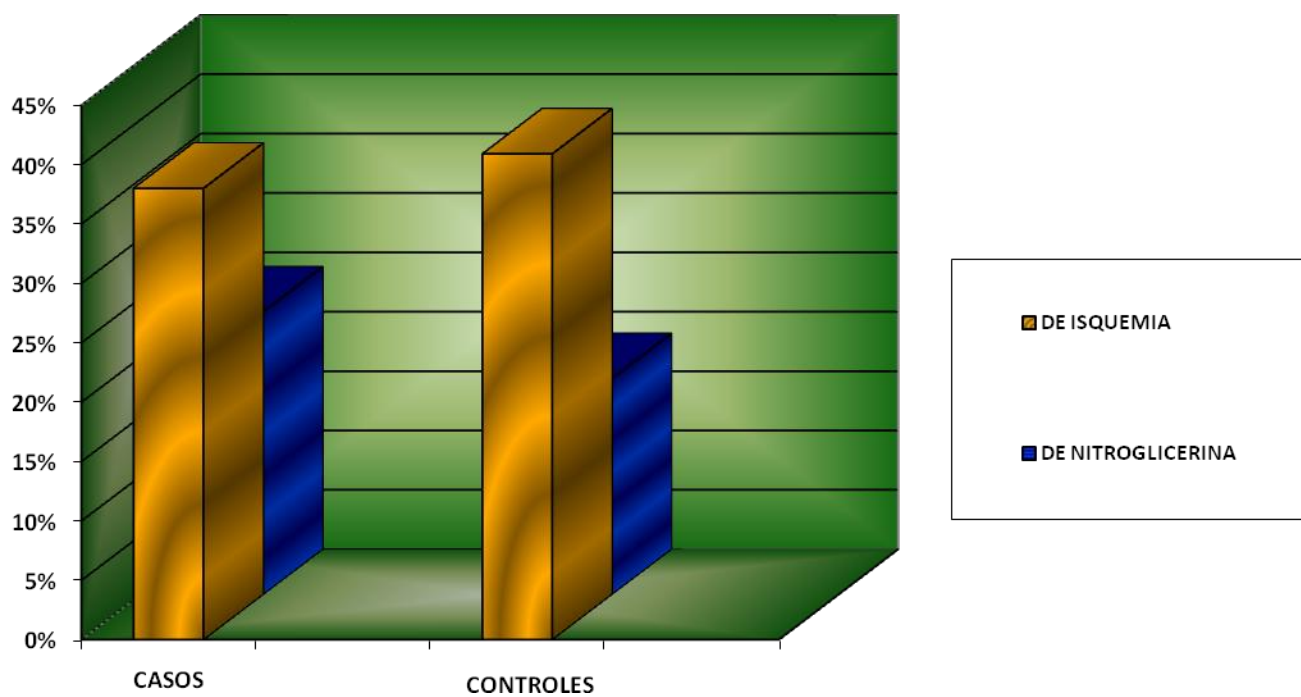
en el grupo de pacientes con proteinuria evidenciaron disfunción endotelial vs 18.18 % en el grupo control (IC 95% 5 +- 12.4%).(p< 0.05)

De los 8 pacientes que manifestaron disfunción endotelial en fase isquémica en el grupo proteinuria, el 50% fueron obesos, todos ellos son portadores de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS. En el grupo de pacientes sin proteinuria, de los 9 pacientes que desarrollaron disfunción endotelial en fase isquémica, el 55% de los pacientes fueron obesos, encontrando que 40% de ellos tienen síndrome metabólico de acuerdo a los mismos criterios

.( IC 95% 5 +- 68) (p= 0.06)

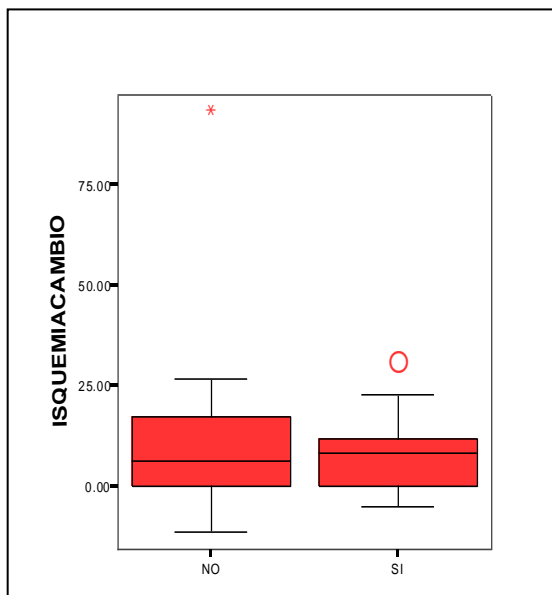
Con respecto a la fase de nitroglicerina, de los 5 pacientes que manifestaron disfunción endotelial en el grupo proteinuria, el 12.5% fueron obesos con síndrome metabólico vs 22.2% en el grupo control, todos ellos con síndrome metabólico agregado. (p=0.06)

## DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES POSTRASPLANTADOS



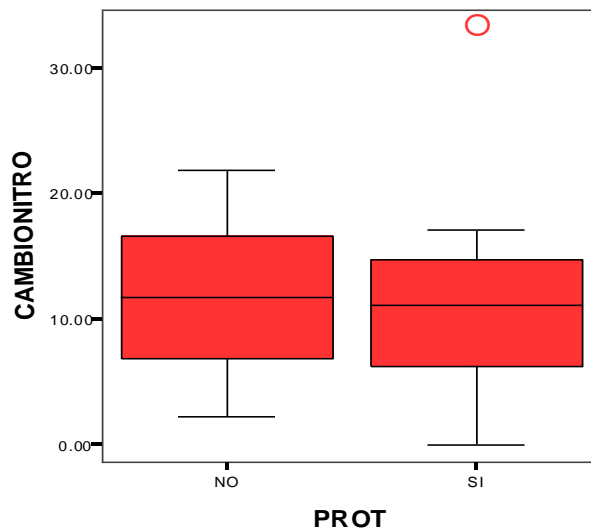
Según se comenta detalladamente en el anexo, la disfunción endotelial de acuerdo a la prueba de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial esta determinada por el porcentaje de cambio de la luz vascular posterior a aplicación de estímulo (isquemia o nitroglicerina) con respecto a la medición basal. Las siguientes gráficas correlacionan la disfunción endotelial con o sin presencia de proteinuria, con o sin presencia de obesidad, así como con marcadores de estrés oxidativo y presencia o ausencia de síndrome metabólico. Como puede observarse, en términos generales la disfunción endotelial tanto en fase isquémica como con aplicación de nitratos es mayor en pacientes postrasplantados renales que cursan con proteinuria, con obesidad y/o estrés oxidativo, así como en aquellos pacientes con síndrome metabólico, sin embargo, todas ellas sin significancia estadística:

Disfunción endotelial en fase isquémica en pacientes postrasplantados renales con y sin proteinuria.



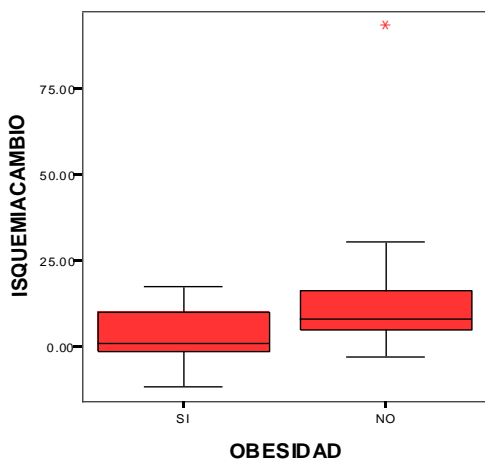
P= 0.79

Disfunción endotelial en fase con nitroglicerina en pacientes postrasplantados renales con y sin proteinuria



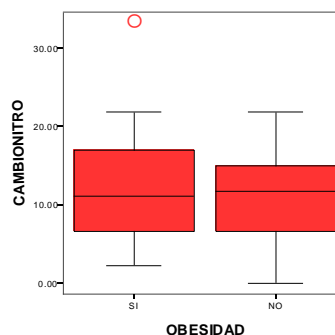
P= 0.79.

Disfunción endotelial en fase isquémica en pacientes postrasplantados renales con y sin obesidad



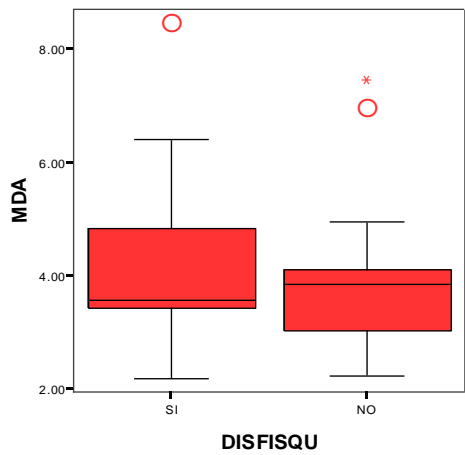
P= 0.173.

Disfunción endotelial en fase con nitroglicerina en px postrasplantados renales con y sin obesidad

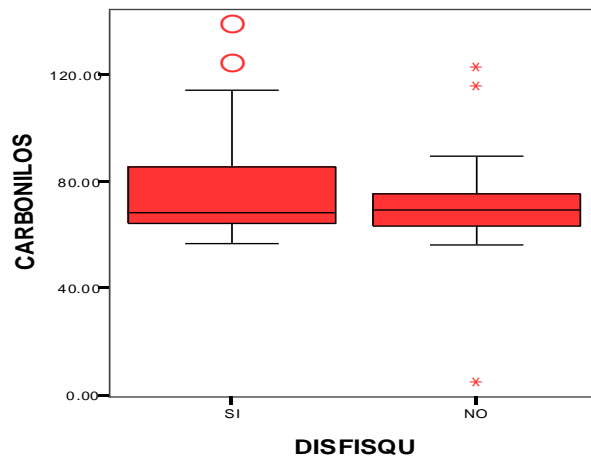


P= 0.72

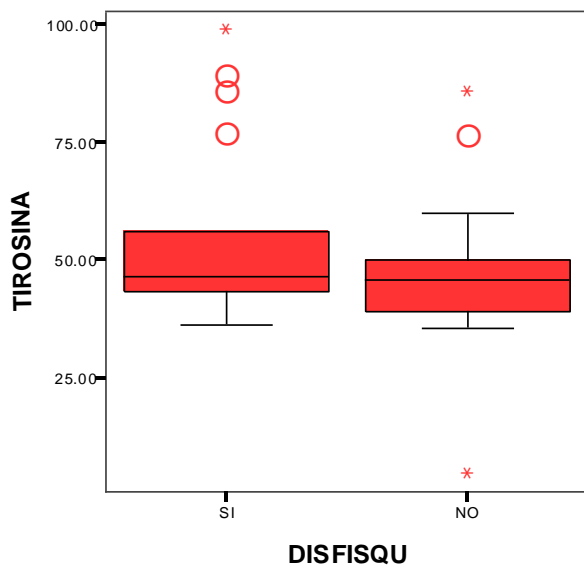
**Marcadores de estrés oxidativo en pacientes postrasplantados renales con y sin disfunción endotelial en fase isquémica**



**P= 0.43**

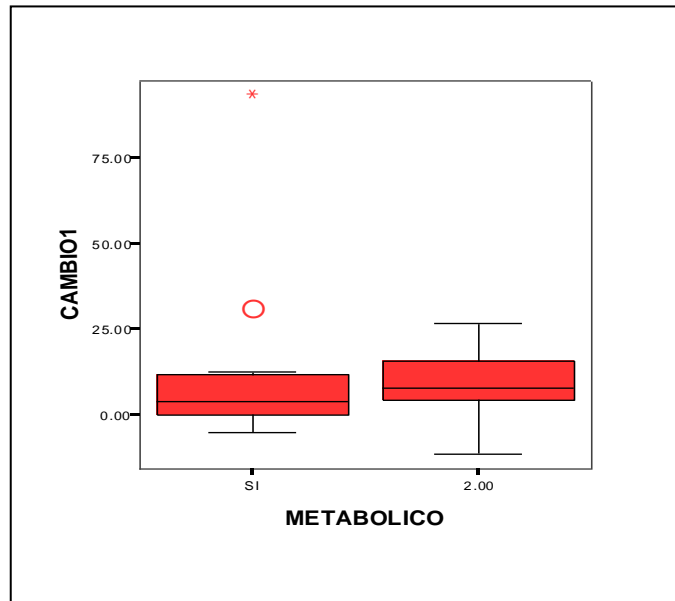


**p= 0.13**



**P= 0.08**

**Disfunción endotelial en fase isquémica en pacientes postrasplantados renales en pacientes con y sin síndrome metabólico.**



**P= 0.08**

## V DISCUSIÓN.

La obesidad es la principal complicación que se encuentra posterior al trasplante renal. En nuestros grupos de estudio, la incidencia de obesidad postrasplante renal oscila entre 35 y 40, Semejante a lo reportado en la bibliografía médica. Aún existe controversia sobre si, en efecto, la obesidad que se presenta posterior al trasplante renal, es un factor de riesgo para el deterioro de la función del injerto, (manifestado por progresión de la proteinuria y por descenso del filtrado glomerular. Nuestro estudio, al igual que otros reportes en la bibliografía médica, descartan que por si misma, la obesidad que se presenta posterior al trasplante renal constituya un factor de riesgo para el deterioro de la función renal. Sin embargo, es evidente que en los pacientes que presentan un deterioro de la función del injerto (esencialmente microalbuminuria y proteinuria), la coexistencia de síndrome metabólico, asociada o no a obesidad, es más alta en comparación con aquellos pacientes que mantienen la función renal preservada. (Libres de proteinuria).

La incidencia de síndrome metabólico se estimo casi 2.5 veces mayor en pacientes postrasplantados con proteinuria, vs aquellos sin proteinuria. La incidencia de síndrome metabólico es mayor si se utilizan los criterios dictados por la OMS, esto puede ser explicado considerando que a nuestros pacientes no se les determino concentraciones séricas de HDL colesterol, el cual de hecho constituye un criterio diagnóstico de síndrome metabólico para los criterios de ATP III, y por lo tanto, es posible que la verdadera incidencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III en pacientes postrasplantados renales con y sin proteinuria este infravalorada. Las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo, principalmente Malonildialdehído, es mayor en pacientes proteinuricos vs aquellos no proteinúricos. No perdamos de vista que en los últimos años, la microalbuminuria ha sido ya señalada como un factor de riesgo cardiovascular y de hecho se considera que es un marcador bioquímico de aterosclerosis.

Por otro lado, en este estudio es innegable una correlación positiva entre las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo y la presencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplantados renales, lo cual es comprensible considerando la coexistencia de múltiples factores de riesgo cardiovasculares en esta entidad. Aún más, los marcadores de estrés oxidativo se elevan proporcionalmente al número de componentes del síndrome metabólico.

En cuanto a función endotelial, nuestro estudio presenta algunas limitaciones: si bien es cierto que sugiere presencia de disfunción endotelial en aquellos pacientes postrasplantados renales portadores de obesidad, proteinuria, síndrome metabólico y estrés oxidativo, en ninguna de estas correlaciones se alcanza significancia estadística, lo cual puede ser debido a que, por una parte, no a todos los pacientes en ambos grupos de estudio se les realizó la prueba de vasodilatación de arteria braquial mediada por flujo, y a que finalmente el diseño del estudio no es el ideal para determinar si en verdad existe una verdadera correlación entre disfunción endotelial y los factores de riesgo cardiovascular ya comentados, pues es un estudio de casos y controles en el que el objetivo primario es determinar fuerza de asociación entre obesidad que se presenta posterior al trasplante renal y el deterioro de la función renal. De tal manera que, en estos pacientes en los cuales coexisten múltiples factores de riesgo cardiovascular es difícil atribuir que la disfunción endotelial y el estrés oxidativo presente de manera invariable en estos pacientes sea debida a la obesidad que se generó en estos pacientes posterior al evento quirúrgico y no a cualquiera de los otros factores cardiovasculares que frecuentemente coexisten en este tipo de pacientes ( hipertensión, dislipidemia, la obesidad por sí misma, microalbuminuria, etc.). Posiblemente la manera ideal de dilucidar si existe asociación entre determinados factores de riesgo cardiovasculares y la disfunción endotelial-estrés oxidativo es un estudio de seguimiento en donde se cuenten con determinaciones tanto basales y a determinado plazo no solo de los factores de riesgo cardiovasculares en cuestión, en este caso, obesidad, sino también de función endotelial y estrés oxidativo.

## **VI. CONCLUSIONES.**

En conclusión, en pacientes postrasplantados renales de donador vivo relacionado se encuentra alta incidencia de obesidad postrasplante, generalmente de tipo multifactorial, sin embargo, esta no parece ser un factor de riesgo para deterioro de la función del injerto, contrario a lo que sucede con la obesidad que se presenta antes del trasplante renal.

Los pacientes postrasplantados renales tienen alta incidencia de síndrome metabólico, asociado o no a obesidad siendo mayor en aquellos pacientes que cursan con proteinuria, sin embargo, el papel del síndrome metabólico sobre la función del injerto en pacientes postrasplantados a largo plazo no está dilucidado. El estrés oxidativo y la disfunción endotelial que manifiestan estos pacientes puede estar condicionado por otros de los múltiples factores de riesgo cardiovasculares existentes y no necesariamente por obesidad postrasplante.



## VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Pascual M, Theruvath T, Hawaii T, et. Al. **Strategies to Improve Long- Term Outcomes After Renal Transplantation.** *N Engl J Med*, 346 (8): 2002, 580-89
2. Kaplan B. **Overcoming Barriers to Long Term Graft Survival.** *Am J Kidney Dis.* 2006. 47 (S2): S52-S64
3. Nacional Institutes of Health. **Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults- the evidence reports.** *Obes Res* 1998; 6 ( suppl 2): 51S-209
4. Armstrong AK, Campbell S, Hawley Carmel, et. Al. **Impact of obesity on renal transplant outcomes.** *Nephrology* 2005;10, 405-413
5. Aalten J, Christiaans HM, Fijter H, et.al. **The influence of obesity on short- and long-term grafo and patient survival after enal trasnplantation.** *Transplant Internacional* 2006. 19; 901-907
6. Friedman A, Miskulin D, Rosenber I, et. Al. **Demographics and trends in overweight and obesity in patiets at the time of kidney transplantation.** *Am J Kidney Dis* 2003, 41: 480
7. Armstrong KA, Campbell Scout B. Hawley C, et. al. **Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progresión in renal transplant recipients.** *Am J Transplant* 2005; 5 2710-2718
8. Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB. **Obesity as a risk factor following cadaveric renal trasplantation.** *Transplantation* 1990; 49:387-389.
9. el. Agroudy AE, Wafa EW. Gheit OE, et. al. **Weight gain after renal trasnsplantation is a risk factor for patient and graft outcome.** *Transplantation* 2004; 77: 1381-5
10. Gore JL, Pham PT, Danovitch G, M, et. al. **Obesity and outcome following renal transplantation.** *Am J Transplant* 2006; 6: 357-363
11. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR, et. al. **Morbid obesity does not preclude successful renal transplantation.** *Clin Transplant* 2004; 18: 89-93

12. Marks WH, Florence LS, Chapman PH, et. al. **Morbid Obesity is not a contraindication to kidney transplantation.** *Am J Surg* 2004; 187: 635-638
13. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A. et. al. **Glomerular hemodynamics in severe obesity.** *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278: f817-f822
14. Chow KM, Szeto CC, Leung CB E. et al. **Body mass index as a predictive factor for long- term renal transplant outcomes in asians .** *Clin Transplant* 2006: 582-589
15. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M. et. al. **Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.** *J Clin Inv* 2004. 1752-61
16. Arjang D, Reese Sh, Yracheta J. et. al. **Epithelial to mesenchymal transition and oxidative stress in chronic allograft nephropathy.** *Am J Transplant* 2005; 5: 500-509
17. Wolf G, Hamann A, Han DC. Et al. **Leptin stimulates proliferation and TGF- beta expresion in renal glomerular endotelial cells: potencial role in glomerulosclerosis.** *Kidney Int* 1999; 56: 860-872
18. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et. al. **C- reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endotelial dysfunction: a potencial role for cytokines originating from adipose tissue?** *Arterioscledr Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19: 972-978
19. Halliwell B, Whiteman et. al. **Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it ang what do the results mean?.** *British Journal of Pharmacology* 2004 142; 231-255
20. Esper RJ, Nordaby R, Vilariño J, et. al. **Endotelial dysfunction: a comprehensiva appraisal.** *Cardiovascular Diabetology* 2006. 5:4, 1-18.
21. Correti M, Anderson TJ, Benjamín E, et. al. **Guidelines for the ultrasound assessment of endotelial-dependent flor mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force.** *J. Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
22. Kathiresan S, Gona Ph, Larson m, et. al. **Cross-sectional relations of multiple biomarkers from distinct biological pathways to braquial artery endotelial function.** *Circulation* 2006; 113:938-945

23. Ducloux, Kazory, Simula- Faivre et. Al. **One year post- Transplant Weight Gain is a Risk Factor for Graft Loss.** Am J Transp. 2005;5: 2922-2928.
24. Sancho, Ávila, Gavela, et. Al. **Effect of Overweight on Kidney Transplantation Outcomes.** TransProceed. 2007.07.014 ; 2202- 2204.ç
25. Chang, Coates, Mc Donald. **Effects of Body Mass Index at. Transplant on Outcomes of Kidney Transplantation.** Transplantation 2007;84: 981-987.
26. Torres, Motta, Souza, et. Al. **Weigth Gain Post- Renal Transplantation and Its Association with Glomerular Filtration Rate.** Transplantatio Proceedings 2007; 39: 443-445.
27. Halimi, Buchler, Najjar, et. Al. **Urinary Albumin Excretion and the Risk of Graft Loss and Death in Proteinuric and Non-Proteinuric Renal Transplant Recipients.** Am J Transplant 2007;7: 618-625.
28. Stevens, Coresh, Greene, et. Al. **Assesing Kidney Function- Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate.** N Eng J Med. 2006;354:2473-83
29. Praga, Hernández, Herrero, et. Al. **Influence of Obesity on the appearance of proteinuria and Renal Insufficiency after unilateral nephrectomy.** Kid Int 2000; 58: 2111-2118.
30. Steinberg, Chaker, Jonhson, et. Al. **Obesity/Insulin Resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance.** J Clin Invest 1996; 97: 2601- 2610.
31. Hashimoto, Akishita, Kozaky. Et. Al. **The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation.** Int J Obes 1998; 22: 477-484
32. Wisse BE. **The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity.** J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2792-800
33. Hutley L, Prins J. **Fat as an Endocrine Organ: relationship to The Metabolic Syndrome.** Am J Med Sci 2005: 330 (6): 280-289.
34. Bae JH, Bassenge E. Kim KB. Et.al. **Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress.** Atherosclerosis 2001; 155: 517-523

35. Fortuño A, Gorka SJ, Moreno. M. et. Al. **Phagocitic NADPH Oxidase Overactivity Underlies Oxidative Stress in Metabolic Syndrome.** Diabetes 2006; 55: 209-215.
36. Furukawa s. Fujita t. Shimabukuro M. et. Al. **Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.** J Clin Inv .2004. 114 (12). 1752-61
37. Griending KK, Sorescu D. Ushio-Fukai. Et. Al. **NADPH Oxidase: role in cardiovascular disease.** Cir Res 2005; 86: 494-501
38. Dominic SC. Gideon L, Levi M. et. Al. **Advanced Glycation End Products an Oxidative Stress Are Increased in Chrónic Allograft Nephropathy.** Am j Klidney Dis 2004; 43:154-160.
39. Esper JR, Nordaby R, Vilariño J, et. Al. **Endothelial Dysfunction: a comprehensive appraisal.** Cardiovascular Diabetology 2006; 5:4 ,1-18.
40. Caleen-Hansen B. **The metabólic Syndrome.** Ann NY Acad Sci 1999-892-1-24.
41. Encuesta Nacional de México (ENSA-2000). Secretaria de Salud, México, DF.

## **VIII. ANEXOS.**

### ANEXO. 1.

#### PRUEBA DE VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL.

La prueba de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial requiere la preparación del paciente, ya que numerosos factores afectan el flujo sanguíneo mediado por reactividad vascular, tales como temperatura, comida, fármacos y estímulos simpaticomiméticos entre otros. Por lo tanto, el sujeto requiere haber ingerido alimentos al menos 8 a 12 horas antes del estudio y la prueba deberá realizarse en un lugar cómodo, tranquilo, con temperatura adecuada. Todos los fármacos vasoactivos deben haber sido suspendidos al menos un promedio de cuatro vidas medias, de ser posible. Los sujetos no deberán haber realizado ejercicio ni haber ingerido sustancias que afecten el flujo vascular reactivo tales como cafeína, alimentos copiosos, vitamina C, tabaco al menos 4 a 6 horas previas al estudio. De ser mujer, es importante conocer la fase del ciclo menstrual en que se encuentre la paciente, ya que también puede afectar el flujo vascular reactivo. El sujeto es posicionado en posición supina con el brazo en una postura confortable para visualizar la arteria braquial, imagen que se obtiene en un plano longitudinal. Se selecciona entonces un segmento claro con interfase posterior y anterior entre la luz del vaso y la pared del vaso. Dicha interfase es seleccionada y mostrada en una escala de grises en segunda dimensión. En adición a esta escala de grises. Para crear un flujo reactivo en la arteria braquial, se coloca un esfigmomanómetro por arriba de la fosa antecubital , previa imagen basal obtenida de la arteria braquial. Se insufla el manguito del esfigmomanómetro 50 mmHg por arriba de la presión sistólica por un período de tiempo ya estandarizado, y que se acepta en 3 minutos y se ocluye así el flujo sanguíneo arterial, lo cual provoca isquemia y consecuente dilatación de los vasos de resistencia por mecanismos de autorregulación, ( hiperemia reactiva). Al desinflar el manguito del esfigmomanómetro, se obtienen imágenes longitudinales de la arteria braquial continuamente a partir del momento de retirar el estímulo isquémico y hasta 2 minutos después de haber desinflado el manguito, se toma, para fines del

análisis la imagen que en este transcurso de tiempo haya mostrado la mayor vasodilatación posible, se establece la diferencia en milímetros en relación a la imagen basal y finalmente se establece el porcentaje de cambio en la luz vascular con respecto a ese basal. La vasodilatación así estimada es aquella mediada por el endotelio.

Posteriormente se realiza la segunda fase de la prueba de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial, la cual busca evaluar la vasodilatación independiente de endotelio, y que consiste en que, al menos 10 minutos después de haberse obtenidos las imágenes por hiperemia reactiva y previa imágenes basales, algún fármaco donador de nitrato, como la nitroglicerina en dosis de 0.4 mg sublingual dosis única o en spray es administrado, de igual modo, obteniendo imágenes basales y comparando la respuesta vasodilatadora máxima la cual ocurre entre 3 y 4 minutos posterior a la administración de nitroglicerina, período durante el cual imágenes continuas deben ser obtenidas. Se determina de la función del músculo liso vascular la respuesta vasodilatadora máxima obtenible, un reflejo directo de la función de músculo (21)

Se define como disfunción endotelial según esta prueba un porcentaje de cambio de la luz vascular con respecto a la basal posterior a aplicación de estímulo isquémico o de nitrato inferior al 6% (normal de 6 a 9%)

## ANEXO 2.DEFINICIÓN DE HISTORIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

- enfermedad coronaria- documentada como infarto al miocardio, revascularización coronaria, inestable.
- enfermedad cardiovascular- definida por historia de accidente cerebrovascular hemorrágico y no hemorrágico, o bien historia de endarterectomía carotídea.
- enfermedad arterial de miembros inferiores o de aorta abdominal- definido por historia de cirugía aórtica, amputación de miembro pélvico, historia de claudicación intermitente asociado con hallazgos anormales en el ultrasonido doppler o arteriografía.

ANEXO 3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (OMS)

1. Regulación alterada de la glucosa o diabetes.	
<i>Diabetes:</i>	
Ayuno	> 126 mg/dl
2 horas poscarga	> 200 mg/dl
<i>Intolerancia a la glucosa:</i>	
2 horas poscarga	> 140 y < 200 mg/dl
Glucemia anormal en ayuno	> 110 y < 126 mg/dl
2. Presión arterial > 160/90	
3. Elevación de triglicéridos > 150 y/ o HDL < 35 mg/ dl en hombres y < 39 mg/dl en mujeres	
4. Obesidad central. Índice Cintura- Cadera > 0.90 en hombres y > 0.85 en mujeres y/ IMC > 30KG/mts <sup>2</sup>	
5. Microalbuminuria > 20 mg/min	
6. Resistencia a la insulina.( sujetos en el cuartil más bajo, midiendo la sensibilidad a la insulina mediante clamp euglucémico	

ANEXO. 4 Criterios del Síndrome Metabólico ATP III.

Criterios

Nivel de Definición

1. Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura
Hombres	>102 cm
Mujeres	>88 cm
2. Triglicéridos	>150 mg/dl
3. Colesterol HDL	
Hombres	>40 mg/dl
Mujeres	>50 mg/dl
4. Presión arterial	>130/>85 mmHg
5. Glucosa en ayuno	>110mg/dl

Diagnóstico: 3 o más criterios.