

Impacto de sobrepeso-obesidad pre y post trasplante renal: Estudio retrospectivo, Hospital de Clínicas, 2000-2018

Impact of overweight-obesity in kidney transplant patient: Retrospective study, Hospital de Clínicas, 2000-2018

María Belén Añón¹, Facundo Brioso¹, Mariana Invernizzi¹, Camila Julián¹, Mateo Mendoza¹, Sebastián Villar¹, Marcelo Nin², Agustín Noboa^{2,3}, Mariana Seija^{2,3}, Mariela Garau⁴

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar los efectos del sobrepeso-obesidad pre y post trasplante en pacientes con trasplante renal (TR) en el desarrollo de comorbilidades y sobrevida del paciente e injerto.

Metodología: Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, analítico. Incluyó 268 TR realizados en el Hospital de Clínicas (1/1/2000 - 30/4/2018), con un periodo de seguimiento de más de 1 año. Se realizó revisión de historias clínicas. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética.

Resultados: Se categorizaron los pacientes según índice de masa corporal (IMC) pre TR: bajo peso (n=30), normopeso (n=127), sobrepeso (n=79) y obesidad (n=32). La mayor variación de peso ocurrió en los primeros 3 años post TR en todas las categorías de IMC pre TR. Luego del primer año, todos presentaron un aumento continuo, excepto el grupo obesidad. El grupo bajo peso presentó un aumento de peso de 4% en los primeros meses. El único factor de riesgo para desarrollo de obesidad de novo fue ser normopeso previo al TR vs bajo peso (OR 20,519). El porcentaje de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo obesidad pre TR (14,3% versus normopeso 3,7%) (p=0,045). Luego del tercer año, una mayor proporción de pacientes cumplieron las metas terapéuticas para perfil lipídico y presión arterial (PA) (de 50 a 90%), independientemente del grupo considerado. Los pacientes con sobrepeso-obesidad en el post TR presentaron mayor proporción de diabetes post TR, en comparación con los normopeso-bajo peso post TR (p=0,01). La sobrevida global de los pacientes con obesidad a los 5 años fue menor (85% versus sobrepeso 93%, normopeso 94%), sin diferencias significativas.

Conclusiones: Las principales variaciones de peso corporal se produjeron en los primeros 3 años luego del TR. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar obesidad post TR fueron los pacientes con normopeso previo al TR. La frecuencia de eventos cardiovasculares post TR fue mayor en el grupo obesidad pre TR y no se observó dicho aumento en los obesos post TR. En el futuro se requieren de estrategias precoces para evitar el desarrollo de obesidad post TR.

Palabras clave: Trasplante renal, bajo peso, sobrepeso, obesidad, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the effect that overweight-obesity have on the development of comorbidities in kidney transplantation (KT), and in patient and allograft survival.

Methods: Retrospective cohort study, observational, analytic. A number of 268 kidney transplantations performed at Hospital de Clínicas (1/1/2000 - 30/4/2018) were included. Clinical charts were reviewed. This project was approved by the Ethical Committee.

Results: Patients were divided based on pre transplant body mass

index (BMI): underweight (n=30), normal weight (n=127), overweight (n=79) and obese (n=32). The maximum variation of weight occurred in the first 3 years post transplant. The underweight group presented an increase of 4% in their weight the first months. After the first year, all presented a continuous increase, except the obese group. The only risk factor for obesity de novo was being normal weight pre transplant (OR 20,519). The percentage of cardiovascular events was greater in the pre transplant obese group (14,3% versus normal weight 3,7%) (p=0,045). A greater proportion of patients fulfilled therapeutic goals for lipid profile and blood pressure control (from 50 to 90%), independently of their group. The overweight-obese patients in the post transplant phase presented a higher proportion of post transplant diabetes, in comparison with the post KT normal weight-underweight (p=0,01). The overall survival of patients with obesity 5 years later was smaller (not significant). The frequency of post transplantation cardiovascular events was higher in the pre KT obese group. Patients with the highest risk of developing post transplant obesity were those with normal weight prior KT.

Conclusions: The main variations in body weight occurred in the first 3 years after kidney transplant. Patients with the highest risk of developing post transplant obesity were those with normal weight before transplantation. In the future, early strategies are required in order to avoid post transplant obesity development. The frequency of cardiovascular events after renal transplantation was higher in the pre KT obesity group, without differences in post transplant obese population. This study highlights the need for a multidisciplinary approach to avoid the development of obesity and comorbidities.

Keywords: Kidney transplant, underweight, overweight, obesity,

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es en la actualidad el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en etapa terminal, siempre que no existan contraindicaciones⁽¹⁾. El aumento de peso después del TR es prevalente, con un incremento promedio de 5 a 10% en el primer año^(2,3). Se ha reportado que un incremento del 15% en el peso corporal post trasplante aumenta la mortalidad^(4,5). Entre los factores de riesgo para la ganancia de peso post trasplante se han encontrado: edad mayor a 45 años, sexo femenino, etnia afroamericana y sobrepeso-obesidad preexistente^(2,6-8). La obesidad pre y post trasplante ha sido señalada como un factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad en los pacientes^(2,9).

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

³Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

⁴Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

* Tutor Metodología Científica. Contacto: Mariana Seija, Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Av. Italia 11600, Montevideo, Uruguay. Tel. (+598) 24809850. E-mail: mseija@hc.edu.uy

El riesgo cardiovascular global en los trasplantados renales es superior al de la población general, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de morbimortalidad, por delante de las infecciones y las neoplasias^(10, 11). Esto se explica por la existencia de factores de riesgo tradicionales (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia) y por factores asociados al TR, tales como los efectos metabólicos de la terapia inmunosupresora, la anemia crónica, la hiperhomocisteinemia, la inflamación crónica, la proteinuria y la nefropatía crónica del aloinjerto⁽²⁾.

El término diabetes mellitus post trasplante (DMPT) incluye a los pacientes que desarrollan diabetes posterior al trasplante⁽¹²⁾. La incidencia de DMPT se sitúa entre 10-40%, aumentando con la edad y con el tiempo después del trasplante. El riesgo para desarrollar diabetes post trasplante es bifásico. Un primer pico de incidencia debido al uso de inmunosupresores y un segundo pico de incidencia al año y medio, causado por factores propios del paciente como la edad y la evolución de los factores de riesgo clásicos⁽¹²⁾. La patogenia de la DMPT comparte las características de la diabetes mellitus (DM) tipo 2⁽¹³⁾. La prevención de la DMPT reduciría el costo y mejoraría la calidad de vida de los pacientes, así como la sobrevida del injerto y los resultados post trasplante a largo plazo⁽¹⁴⁾.

El riesgo de pérdida de filtrado glomerular también aumenta en pacientes con sobrepeso y obesidad comparados con los normopeso⁽¹⁵⁾. En nuestro medio se demostró que el sobrepeso-obesidad se asocia con una mayor caída del filtrado glomerular anual⁽¹⁶⁾. Los factores que determinan el daño del injerto renal a largo plazo son inmunológicos (vinculados a rechazo) y no inmunológicos como hipertensión arterial (HTA) y DM^(17, 18). El objetivo de este estudio fue determinar los efectos del sobrepeso-obesidad pre y post trasplante en pacientes con TR en el desarrollo de comorbilidades y sobrevida del paciente e injerto.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico.

Población y muestra: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con TR realizado en el Hospital de Clínicas entre el 1/1/2000 y el 1/4/2018, con al menos un año de trasplante funcional. Se excluyeron pacientes embarazadas, con trasplante multiorgánico y con enfermedad hepática avanzada.

Métodos: Revisión de las historias clínicas de TR que cuentan con un protocolo estructurado y específico de registro desde hace 15 años. Se registraron variables clínicas al momento del trasplante, en el primer año post trasplante cada 2 meses, luego de forma anual en momentos de estabilidad clínica y hasta el octavo año

post trasplante. La variación de peso se calculó como la diferencia bimensual entre el mes final y el inicial hasta el primer año. La variación anual se calculó como la diferencia entre año final menos año inicial hasta el octavo año, y cada resultado se dividió entre 6 para ajustar la variación de peso bimensual. La variación acumulada de peso se calculó como la diferencia entre el peso reportado en cada año de seguimiento menos el peso pretrasplante renal. La variación del filtrado glomerular se calculó como la diferencia del filtrado glomerular estimado por la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) entre el tercer y el primer año post trasplante.

Objetivos terapéuticos: Se definieron según guías KDIGO y riesgo cardiovascular⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Perfil lipídico: Triglicéridos <150 mg/dL, colesterol LDL <100 mg/dL, colesterol total <200 mg/dL, colesterol HDL <40 o <50 mg/dL en hombres y mujeres, respectivamente.

Presión arterial (PA): <130/80 mmHg, medida en consultorio con esfigmomanómetro mediante método auscultatorio.

Diabetes mellitus post trasplante: Diagnóstico de diabetes mellitus luego del trasplante renal.

Función retrasada del injerto: Requerimiento de diálisis post trasplante hasta 7 días.

Donante criterio expandido: Donante mayor de 60 años o mayor de 50 años con dos de los siguientes criterios: creatinemia >1,5 mg/dL, historia de HTA o muerte por accidente cerebrovascular (ACV)⁽²²⁾.

Se consideraron como variables resultado:

Eventos cardiovasculares: Se consideró "endpoint" combinado de eventos cardiovasculares si presentaba al menos uno de los siguientes eventos: ACV, infarto agudo de miocardio (IAM), cirugía de revascularización, cineangiografía coronariografía (CACG) o amputación de miembros de causa isquémica.

Pérdida del injerto: Reingreso a diálisis o retrasplante.

Análisis por subgrupos

Se dividieron a los pacientes según 2 criterios:

- **Categoría de índice de masa corporal (IMC) pretrasplante:**

-Bajo peso: IMC <18,4 kg/m², normopeso: IMC 18,5-24,9 kg/m², sobrepeso: IMC 25-29,9 kg/m², obesidad: IMC ≥30 kg/m².

- **Categoría de IMC post trasplante:**

-Bajo peso-normopeso post trasplante: IMC <25 kg/m² en el post trasplante.

-Sobrepeso-obesidad pretrasplante: IMC ≥25 kg/m² en el pre y post trasplante.

-Sobrepeso-obesidad de novo post trasplante: pacientes con IMC ≥25 kg/m² en el post trasplante, que en el pretrasplante fueran normo o bajo peso.

Análisis estadístico

La normalidad de las variables se evaluó a través

del test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas que tuvieron una distribución no normal se reportaron como mediana y rango intercuartílico, y se analizaron utilizando los test de U-Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas se expresaron con frecuencia absoluta y porcentaje, y se analizaron utilizando tablas de contingencia y el estadístico 2. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para la comparación de curvas el test de log-rank. Para la evaluación de predictores en el desarrollo de obesidad post trasplante se utilizó un modelo de regresión logística binaria. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 20.0 y la construcción de gráficas utilizando el programa Graph Pad Prism 8.

Aspectos éticos

Los pacientes otorgaron el consentimiento informado al momento del trasplante. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

RESULTADOS

De 318 pacientes trasplantados, se excluyeron 5 embarazadas, 13 pacientes con menos de 1 año de seguimiento, 13 pacientes con registros incompletos de su historia clínica y 18 pacientes por no presentar registros de la talla. Para el análisis final se incluyeron en el estudio 268 pacientes que se subdividieron en 4 grupos según el IMC pretrasplante: pacientes bajo peso (n=30), pacientes normopeso (n=127), pacientes sobrepeso (n=79) y pacientes obesos (n=32) (Tabla 1). Los grupos considerados según el IMC pre trasplante se diferenciaron en la edad al momento del trasplante (p=0,000), el tipo de donante (p=0,01), el rechazo luego del primer año (p=0,039) y el tiempo en diálisis (p=0,037). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el resto de las variables consideradas.

EVOLUCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL POST TRASPLANTE RENAL

La mayor variación de peso ocurrió en los primeros 3 años post trasplante en todas las categorías. Sin embargo, estas variaciones fueron diferentes entre los grupos (Figura 1). Los pacientes de bajo peso pretrasplante presentaron un aumento de 4% en el peso corporal en los primeros meses. En los siguientes años post trasplante dicho grupo presentó la mayor variabilidad de peso, con una tendencia al aumento hasta el sexto año, estabilizándose posteriormente (Figura 1.C). Los pacientes con normopeso pre trasplante presentaron una ganancia sostenida de peso cercana al 1% anual, que representa a los 5 años una ganancia de peso acumulada cercana al 7%. Por último, los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron

una disminución de su peso de 2 y 4% respectivamente, más evidente durante los primeros cuatro meses (Figura 1.A). Durante el primer año post trasplante se observó un mayor descenso de peso en los pacientes con obesidad respecto a los del grupo con sobrepeso pretrasplante (Figura 1.B). En los siguientes años post trasplante, los pacientes con sobrepeso pretrasplante presentaron un aumento sostenido del peso anual, llegando a ser la ganancia acumulada a los 8 años de 5% aproximadamente. En cuanto a los pacientes con obesidad pretrasplante, se destaca que luego del primer año se produjo un descenso de peso que se mantuvo en los siguientes años (Figura 1.C).

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE OBESIDAD POST TRASPLANTE RENAL

Para valorar factores de riesgo para el desarrollo de obesidad post trasplante, se realizó un análisis de regresión logística binaria, incluyendo: modalidad de diálisis, edad al trasplante, sexo, categoría IMC pretrasplante y uso de prednisona. El único factor de riesgo identificado fue la categoría de peso pretrasplante, presentando 20 veces más riesgo el normopeso en comparación al bajo peso pre trasplante (Tabla 2).

Tabla 1. Variables demográficas al trasplante renal

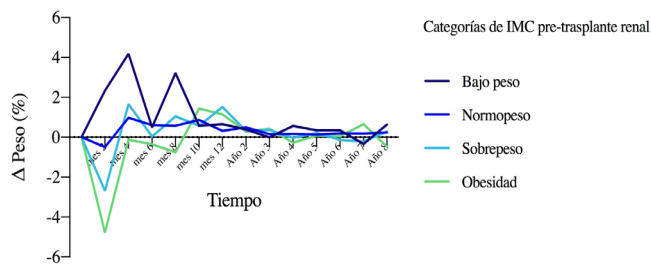
Variables	IMC pre trasplante				Total (n=268)	Valor p
	Bajo peso (n=30)	Normopeso (n=127)	Sobrepeso (n=79)	Obesidad (n=32)		
Edad (años), mediana (RIQ)	33 (25-37)	39 (31-48)	47 (38-56)	52 (43-57)	43 (32-52)	0,000*
Sexo masculino, n (%)	10 (33,3)	64 (50,4)	48 (60,8)	18 (54,5)	140 (52)	0,08
Raza caucásica, n (%)	29 (96,7)	122 (96)	75 (94,9)	30 (90,9)	256 (95,2)	
Patología de base, n (%)						0,18
Glomerulopatía	11 (36,7)	50 (39,4)	30 (38,5)	5 (15,2)	96 (35,8)	
Tubulointersticial	8 (27,6)	14 (11,9)	9 (12,2)	4 (12,5)	35 (13,8)	
Diabética	4 (13,8)	15 (12,7)	16 (21,6)	7 (21,9)	42 (16,6)	
Vascular	2 (6,9)	11 (9,3)	8 (10,8)	7 (21,9)	28 (11,1)	
Poliquistosis renal	0 (0)	7 (5,9)	7 (9,5)	3 (9,4)	17 (6,7)	
Tubulointersticial y vascular	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (3,1)	2 (0,8)	
Otros	4 (13,8)	21 (17,8)	7 (9,5)	5 (15,6)	37 (14,6)	
Modalidad de diálisis						
Diálisis peritoneal, n (%)	1 (3,4)	23 (18,4)	15 (19,7)	8 (24,2)	47 (17,9)	0,14
Hemodiálisis, n (%)	28 (96,6)	95 (76)	60 (78,9)	24 (72,7)	207 (78,7)	
TR anticipado, n (%)	0 (0)	7 (5,6)	1 (1,4)	1 (3,1)	9 (3,4)	
Tipo de donante cadavérico, n (%)	21 (70)	105 (82,7)	74 (93,7)	29 (87,9)	229 (85,1)	0,01*
Donante criterio expandido, n (%)	5 (17,9)	17 (15,2)	9 (12,9)	8 (26,7)	39 (16,2)	0,16
DM, n (%)	4 (13,3)	22 (17,3)	20 (25,3)	10 (30,3)	56 (20,8)	0,24
DM tipo 1, n (%)	4 (100)	17 (73,9)	7 (36,8)	0 (0)	28 (50)	0,001*
DM tipo 2, n (%)	0 (0)	6 (26,1)	12 (63,2)	10 (100)	28 (50)	
Trasplantes previos, n (%)	4 (13,3)	19 (15,1)	7 (8,9)	2 (6,1)	32 (11,9)	0,39
Hepatitis C, n (%)	1 (3,3)	5 (3,9)	3 (3,8)	0 (0)	9 (3,4)	0,43
Tacrolimus/MMF/Prednisona, n (%)	25 (83)	111 (87)	66 (83)	26 (81)	228 (85)	0,784
Prednisona ≥ 10 mg ≥ 3 meses, n (%)	8(26,7)	33 (26,6)	16 (21)	5 (16)	62 (23)	0,159
Rechazo luego del primer año, n (%)	12 (40)	23 (18,1)	13 (16,5)	6 (18,8)	54 (20,1)	0,039*
Función retrasada del injerto	14 (46,7)	57 (44,9)	47 (59,5)	18 (56,2)	136 (50,7)	0,191

IMC: índice de masa corporal. RIQ: rango intercuartílico. n: frecuencia absoluta de pacientes. TR: trasplante renal. DM: diabetes mellitus.

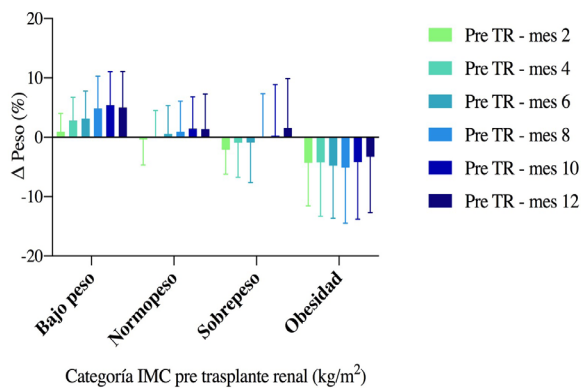
MMF: micofenolato de mofetilo. *valor p significativo <0,05

Fuente: elaboración propia.

A) Variación de peso bimensual post-trasplante renal



B) Variación acumulada de peso en el primer año postrasplante



C) Variación acumulada de peso en el postrasplante luego del primer año

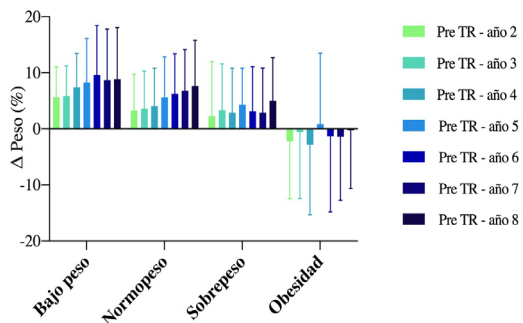


Figura 1. Variación de peso en el tiempo según el índice de masa corporal pre y post trasplante.

A) Variación de peso bimensual en función del tiempo. **B)** Variación acumulada de peso en relación al pre trasplante en el primer año. **C)** Variación acumulada de peso en relación al pre trasplante luego del primer año. IMC: índice de masa corporal. TR: trasplante renal.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Análisis de regresión logística binaria para asociación de variables con sobrepeso-obesidad de novo post trasplante renal

Variables	Exp (B)	Odds Ratio (IC 95%)	Valor p
Diálisis peritoneal	0,473	0,162-1,337	0,170
Normopeso pre trasplante	20,519	2,953-193,3	0,003*
Sexo masculino	0,311	0,684-3,290	0,311
Mayor uso de prednisona	1,283	0,552-2,983	0,563
Edad al trasplante	0,973	0,948-1,008	0,127

Normopeso pre trasplante vs categoría de referencia bajo peso pre trasplante. Diálisis peritoneal vs categoría de referencia hemodiálisis. IC: intervalo de confianza al 95%. Mayor uso de prednisona: uso de prednisona ≥ 10 mg por 3 meses, a partir del 3er mes post trasplante.

*valor p significativo $< 0,05$

Fuente: elaboración propia.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL PRE Y POST TRASPLANTE RENAL

La proporción de pacientes que cumplieron con las metas terapéuticas fue mayor con el transcurso del tiempo, con independencia de la categoría de IMC considerada. En promedio, el porcentaje de pacientes con PA objetivo en el primer año de seguimiento post trasplante no superó el 50% de los casos, mientras que este porcentaje ascendió hasta el 85% en el séptimo año (**Figura 2**). En lo que respecta al perfil lipídico, se constata un incremento del 40% en pacientes controlados (desde el 50% al inicio y alcanzando el 90% al final del estudio). Los pacientes con sobrepeso y obesidad pre trasplante utilizaron mayor número de fármacos antihipertensivos (datos no mostrados) en comparación con normopeso-bajo peso, y estos requerimientos aumentaron con el tiempo de seguimiento. La proporción de pacientes tratados con IECA/ARA II fue mayor en los obesos previos al trasplante y de novo, aunque no fueron los fármacos más utilizados (**Figura 2**).

LA PRESENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES FUE SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR EN LOS PACIENTES CON OBESIDAD PRE TRASPLANTE

La presencia de eventos cardiovasculares fue significativamente mayor en los pacientes con obesidad pretrasplante ($p=0,045$). No se observaron diferencias en la proporción de eventos cardiovasculares según el IMC post trasplante (**Figura 3**).

EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS POST TRASPLANTE FUE MAYOR EN PACIENTES OBESOS PRE Y POST TRASPLANTE

Los pacientes con sobrepeso y obesidad pretrasplante presentaron mayor porcentaje de DMPT, aunque este dato no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, si consideramos los pacientes con sobrepeso-obesidad post trasplante se constató una mayor proporción de DMPT con respecto a los pacientes con bajo peso-normopeso ($p=0,01$). En la tabla 3 se observa una mayor prevalencia de DM tipo 2 en los pacientes con sobrepeso-obesidad ($p=0,001$) en comparación con los pacientes bajo peso-normopeso, en quienes predomina la DM tipo 1. El control de HbA1c $< 7\%$ en diabéticos fue menor a 10%, siendo la mediana de HbA1c de aproximadamente 8%, con una diferencia significativa al séptimo año, al comparar el grupo bajo peso-normopeso post trasplante con el grupo sobrepeso-obesidad post trasplante (**Tabla 3**).

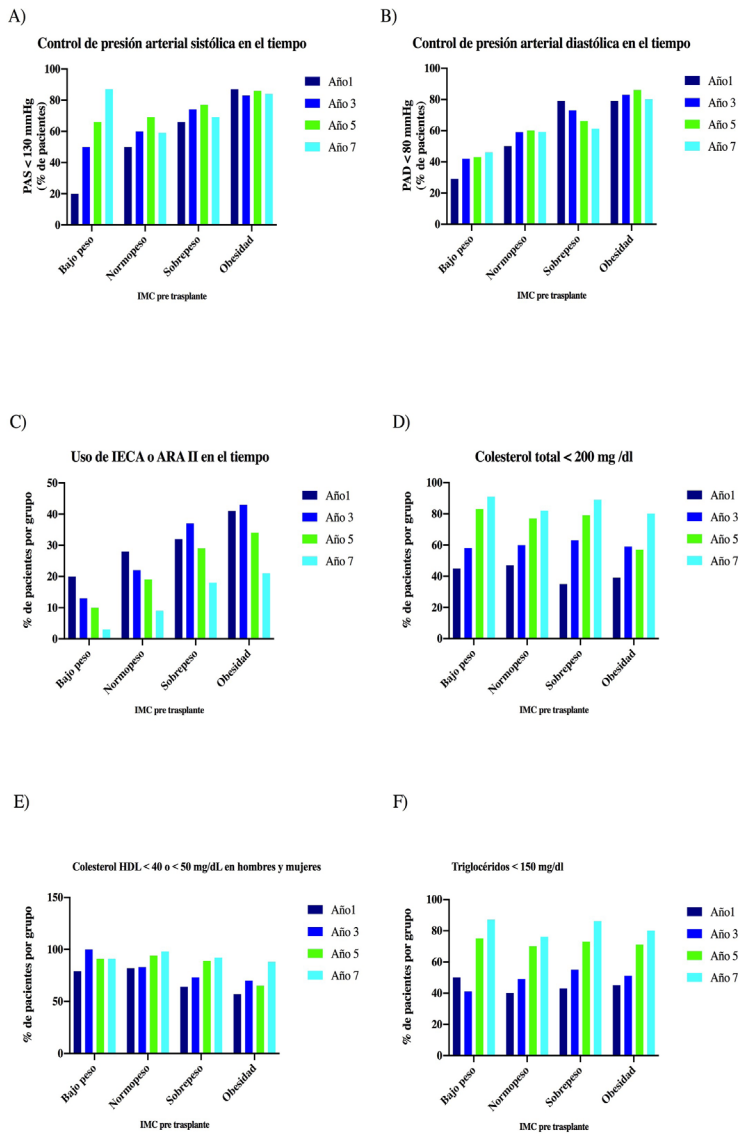


Figura 2. Control de los factores de riesgo cardiovascular según el índice de masa corporal pre trasplante renal.
 PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II. HDL: high density lipoprotein. IMC: índice de masa corporal.
Fuente: elaboración propia.

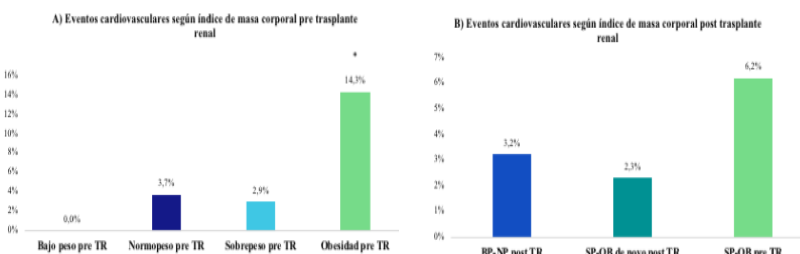


Figura 3. Eventos cardiovasculares en pacientes pre y post trasplante renal.
A) Según el IMC pre trasplante renal. **B)** Según el IMC post trasplante renal. Se consideró "endpoint" combinado de eventos cardiovasculares si presentaba al menos uno de los siguientes eventos: ACV, IAM, cirugía de revascularización, CACG o amputación de miembro de causa isquémica. TR: trasplante renal. BP: bajo peso. NP: normopeso. SP: sobrepeso. OB: obesidad.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Control glucídico en post trasplante según categorías de IMC pre y post trasplante renal

Categoría IMC pre trasplante renal						
	Bajo peso	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Total	Valor p
DM post TR, n (%)	0 (0)	3 (2,4)	5 (6,3)	1 (3,1)	9 (3,4)	0,31
Categoría IMC post trasplante renal						
	BP – NP post TR	SP – OB post TR	Total	Valor p		
DM post TR, n (%)	0 (0)	9 (5,6)	9 (3,3)	0,01*		
DM tipo 1, n (%)	17 (81)	11 (31,4)	28 (50)	0,001*		
DM tipo 2, n (%)	4 (19)	24 (68,6)	28 (50)			
Control de la diabetes post trasplante según IMC post trasplante renal						
	BP – NP post TR	SP – OB post TR	Total	Valor p		
HbA1c <7%, n (%)						
Año 1	2 (9,5)	6 (14)	8 (12,5)	0,615		
Año 3	1 (4,8)	3 (7,1)	4 (6,3)	0,715		
Año 5	0 (0)	2 (4,9)	2 (3,2)	0,304		
Año 7	0 (0)	3 (7,3)	3 (4,8)	0,204		
HbA1c, mediana (RIQ)						
Año 1	8,6 (7,2-9,3)	7,6 (7,4-9)		0,287		
Año 3	8,5 (7,3-9,6)	7,8 (7,2-9,4)		0,063		
Año 5	8,9 (8,1-12)	8,6 (7,5-8,8)		0,104		
Año 7	9,7 (7,7-9,8)	7,3 (6,3-8,9)		0,022*		

IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus. TR: trasplante renal. n: frecuencia absoluta de pacientes. BP: bajo peso. NP: normopeso. SP: sobrepeso. OB: obesidad. HbA1c: hemoglobina glicosilada. RIQ: rango intercuartílico. *: valor p significativo <0,05

Fuente: elaboración propia.

SOBREVIDA GLOBAL DE LOS PACIENTES SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL PRE TRASPLANTE

La supervivencia global fue menor en el grupo sobrepeso-obesidad previo al trasplante, aunque sin diferencias significativas (**Figura 4**). El total de fallecidos fue de 16 pacientes; la mayoría de las muertes ocurrieron en el grupo sobrepeso-obesidad (n=10). La supervivencia a los 3 años de seguimiento en el grupo bajo peso, normopeso y sobrepeso fue de aproximadamente 100%, mientras que en el grupo obesidad fue de 96%. A los 5 años de seguimiento, la supervivencia para el grupo bajo peso se mantuvo, mientras que en el grupo normopeso fue de 94%, en sobrepeso fue de 93% y en el grupo obesidad fue de 85%.

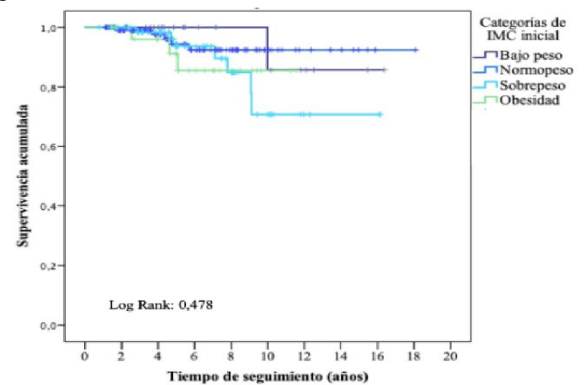
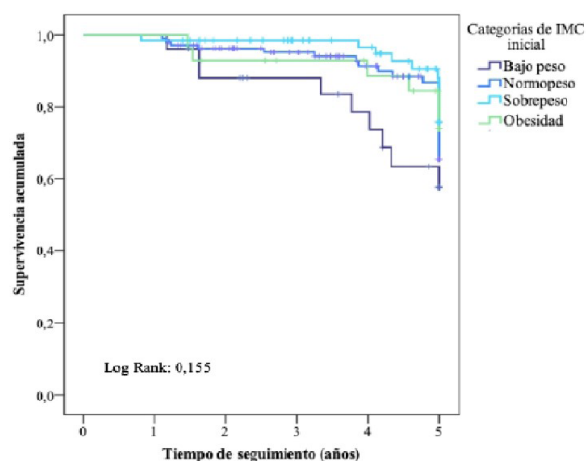


Figura 4. Supervivencia global del paciente según índice de masa corporal pre trasplante renal. IMC inicial: índice de masa corporal pre trasplante renal
Fuente: elaboración propia.

N° de pacientes	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Bajo peso	26	22	16	9	7	6	4	2	1	0	0
Normopeso	109	95	67	45	31	14	8	6	1	1	0
Sobrepeso	70	64	51	29	18	8	3	2	2	0	0
Obesidad	28	25	21	12	7	2	0	0	0	0	0

IMPACTO DE SOBREPESO-OBESIDAD SOBRE EL FILTRADO GLOMERULAR Y LA SOBREVIDA DEL INJERTO

No hubo diferencias en la variación del filtrado glomerular con respecto a la categoría de IMC pre trasplante ni post trasplante. Tampoco hubo diferencias si se tenían en cuenta factores de confusión como episodios de rechazo (datos no mostrados). La supervivencia del injerto censurada por muerte fue menor en el grupo bajo peso, sin diferencias significativas (Figura 5). Tampoco se demostraron diferencias en la supervivencia del injerto en relación al peso post trasplante (datos no mostrados).



N° de pacientes	0	1	2	3	4	5
Bajo peso	26	26	22	19	16	11
Normopeso	109	109	95	83	67	53
Sobrepeso	70	69	64	56	51	36
Obesidad	28	28	25	23	21	0

Figura 4. Supervivencia del injerto censurada por muerte no ajustada. IMC inicial: índice de masa corporal pre trasplante renal
 Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

Las variaciones en el peso corporal post trasplante se relacionaron con el IMC pretrasplante. El grupo bajo peso pretrasplante presentó un aumento sostenido de peso corporal, como fue previamente reportado⁽²³⁾. El aumento de peso podría significar la recuperación del estado de malnutrición asociado a la uremia y la sensación de bienestar luego del trasplante renal⁽²⁴⁾. Contrario a lo reportado^(25,26), se encontró que los grupos sobrepeso y obesidad pretrasplante disminuyeron su peso corporal en los primeros meses de seguimiento. Este hecho podría resultar de cambios terapéuticos en el estilo de vida, mayor tiempo de internación vinculado a las complicaciones y/o disminución del volumen del líquido extracelular por el riñón funcionante⁽²⁷⁾.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de obesidad post trasplante fue ser normopeso pretrasplante. Sin embargo, otros factores de riesgo evaluados (inmunosupresores, edad, sexo) no fueron predictores. En consecuencia, sería importante valorar otros posibles factores de riesgo vinculados a factores

ambientales y estilo de vida⁽²⁸⁻³⁰⁾.

La supervivencia global fue menor, aunque no en forma estadísticamente significativa, en el grupo obesidad pretrasplante renal, similar a lo encontrado en otros estudios. Este resultado podría estar condicionado por el riesgo cardiovascular de los pacientes trasplantados asociados al síndrome metabólico^(31, 32).

La frecuencia de eventos cardiovasculares fue mayor en obesos pretrasplante, al igual que lo observado en otros estudios⁽¹³⁾. De este modo, sería importante estudiar las causas de muerte cardiovascular e infecciosa en futuras investigaciones. Sin embargo, el grupo sobrepeso-obesidad de novo no presentó un aumento significativo en el número de eventos cardiovasculares, posiblemente debido a un menor tiempo de exposición a los efectos deletéreos de la obesidad. Analizando la morbilidad a la que estuvieron expuestos los grupos en el post trasplante, encontramos que el control de PA y parámetros del perfil lipídico mejoraron con el tiempo de seguimiento, mientras que la obesidad post trasplante se asoció con el desarrollo de DMPT⁽¹³⁾. El porcentaje de pacientes con HbA1c menor a 7% fue bajo (5%), comparado con lo reportado en ERC en riñones nativos en Uruguay⁽³³⁾. Las medianas de HbA1c son superiores al límite considerado en pacientes con múltiples comorbilidades (HbA1c menor a 8%), especialmente en el grupo bajo peso. Una posible explicación sería que en estos pacientes predomina la DM tipo 1, la cual implica un control metabólico más difícil de alcanzar.

No se encontraron diferencias en la variación del filtrado glomerular pre y post trasplante entre las diferentes categorías de IMC con y sin rechazo. Esto puede deberse a que el valor del filtrado glomerular se obtuvo mediante la fórmula CKD-EPI, actualmente discutida su validez para estimar el filtrado en pacientes obesos⁽³⁴⁾. La supervivencia del injerto renal no presentó diferencias significativas entre los grupos de IMC pretrasplante, aunque se observó una tendencia a que ésta sea menor en el grupo bajo peso. Este resultado se podría explicar por la mayor proporción de rechazo luego del primer año en el grupo bajo peso, factor de riesgo conocido para el rechazo⁽³⁵⁾. Este hallazgo es contrario a lo reportado por otros autores⁽³⁶⁾. Aunque no hemos demostrado que la obesidad participe en la pérdida del injerto, sería necesario contar con un "n" mayor que permita aproximarnos a un modelo complejo de pérdida del injerto con múltiples variables⁽¹⁸⁾.

Las principales limitantes del estudio se deben a la realización de un análisis estadístico en base a grupos de IMC de pequeño "n". No se obtuvieron otras medidas que nos permitieran estimar con mayor precisión la composición corporal. Tampoco se analizaron otros factores que podrían haber influido en el aumento de peso corporal, como la predisposición genética, la

práctica de ejercicio físico y el plan alimentario.

CONCLUSIONES

Las principales variaciones de peso corporal se produjeron en los primeros 3 años luego del trasplante, mostrando en el primer año para los grupos bajo y normopeso un ascenso, y un descenso para los grupos sobrepeso y obesidad. Luego del primer año, todos los grupos presentaron un aumento del peso corporal de forma sostenida, excepto el grupo obesidad pretrasplante. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar obesidad post trasplante fueron aquellos con normopeso previo al trasplante. El sobrepeso y obesidad pre y post trasplante se asociaron al desarrollo de DMPT. El control de la PA y del perfil lipídico mejoró con los años. Sin embargo, el control de la HbA1c fue bajo independientemente del IMC considerado. No se objetivó que la obesidad en los pacientes trasplantados tuviese un impacto sobre el deterioro de la función renal. La sobrevida del paciente fue menor en el grupo obesidad pre trasplante. En un futuro se sugiere valorar la presencia de otros factores de riesgo que incidan en el desarrollo de obesidad, como el ejercicio físico y el plan alimentario. De este estudio se desprende la necesidad de realizar intervenciones multidisciplinarias en forma precoz, teniendo en cuenta que el aumento sostenido de peso corporal comienza tan pronto como a los 6 meses post trasplante.

Agradecimientos:

Se agradece al personal del Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas, a la Lic. Silvia Puig y al Br. Dante Arias por sus contribuciones al estudio.

REFERENCIAS

1. **Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K.** Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993;270(11):1339-43.
2. **Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al.** Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(5):760-73.
3. **Van den Ham ECH, Kooman JP, Christiaans MHL, Nieman FHM, van Hooff JP.** Weight changes after renal transplantation: a comparison between patients on 5-mg maintenance steroid therapy and those on steroid-free immunosuppressive therapy. *Transpl Int.* 2003;16(5):300-6.
4. **Vega J, Huidobro EJP, De La Barra S, Haro D.** Influence of weight gain during the first year after kidney transplantation in the survival of grafts and patients. *Rev Med Chil.* 2015;143(8):961-70.
5. **Ducloux D, Kazory A, Simula-Favre D, Chalopin JM.** One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant.* 2005;5(12):2922-8.
6. **Hap K, Madziarska K, Hap W, Zmonarski S, Zielińska D, Kamińska D, et al.** Are females more prone than males to become obese after kidney transplantation? *Ann Transplant.* 2019;24:57-61.
7. **Pirsch JD.** Weight gain after kidney transplantation: weigh too much! *Transplantation.* 2008;85(10):1387-8.
8. **Cashion AK, Hathaway DK, Stanfill A, Thomas F, Ziebarth JD, Cui Y, et al.** Pre-transplant predictors of one year weight gain after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(11):1271-8.
9. **Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G.** Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):439-49.
10. **Sociedad Española de Nefrología.** Trasplante renal. *Nefrología.* 2002;22(6):1-93.
11. **Lam NN, Kim SJ, Knoll GA, McArthur E, Lentine KL, Naylor KL, et al.** The risk of cardiovascular disease is not increasing over time despite aging and higher comorbidity burden of kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017;101(3):588-96.
12. **Jenssen T, Hartmann A.** Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(3):172-88.
13. **Obayashi PA.** Posttransplant diabetes mellitus: cause, impact, and treatment options. *Nutr Clin Pract.* 2004;19(2):165-71.
14. **Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J.** Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev.* 2016;37(1):37-61.
15. **Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al.** Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ.* 2019;364.
16. **Seija M, Nin M, Santiago J, Apaza L, Castaño A, Poggi L, et al.** Being overweight is related to faster decline in annual glomerular filtration rate in kidney transplant. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3392-6.
17. **Stegall MD, Cornell LD, Park WD, Smith BH, Cosio FG.** Renal allograft histology at 10 years after transplantation in the tacrolimus era: evidence of pervasive chronic injury. *Am J Transplant.* 2018;18(1):180-8.
18. **Van Loon E, Bernards J, Van Craenenbroeck AH, Naesens M.** The causes of kidney allograft failure: more than allo-immunity. A viewpoint paper. *Transplantation.* 2020;104(2):46-56.
19. **Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas M El, Astor BC, Matsushita K, et al.** The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
20. **Khanji MY, Bicalho VVS, van Waardhuizen CN, Ferket BS, Petersen SE, Hunink MGM.** Cardiovascular risk assessment: a systematic review of guidelines. *Ann Intern Med.* 2016;165(10):713-22.
21. **Alagona P, Ahmad TA.** Cardiovascular disease risk assessment and prevention: current guidelines and limitations. *Med Clin North Am.* 2015;99(4):711-31.
22. **Moreso F, Hernández D.** Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrología.* 2013;33(1):14-26.
23. **Beckmann S, Nikolic N, Denhaerynck K, Binet I, Koller M, Boely E, et al.** Evolution of body weight parameters up to 3 years after solid organ transplantation: the prospective swiss transplant cohort study. *Clin Transplant.* 2017;31(3):1-11.
24. **Elyan BMP, Lees JS, Gillis KA, Mackinnon B, Fox JG, Geddes CC, et al.** Obesity is not associated with progression to end stage renal disease in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1-7.
25. **Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, Mallat MJK, Borm G, et al.** Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation.* 2011;91(8):869-74.
26. **Aksoy N.** Weight Gain After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(3):138-140.
27. **Kim JK, Kim YS, Song YR, Kim HJ, Kim SG, Moon SJ.** Excessive weight gain during the first year of peritoneal dialysis is associated with inflammation, diabetes mellitus, and a rapid

- decrease in residual renal function. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9).
28. **Bloodworth RF, Ward KD, Relyea GE, Cashion AK.** Food availability as a determinant of weight gain among renal transplant recipients. *ResNurs Heal*. 2014;37(3):253-9.
29. **Zelle DM, Kok T, Dontje ML, Danchell EI, Navis G, Van Son WJ, et al.** The role of diet and physical activity in post-transplant weight gain after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(4):484-90.
30. **Baum CL, Thielke K, Westin E, Kogan E, Cicalese L, Benedetti E.** Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. *Nutrition*. 2002;18(2):139-46.
31. **Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM.** Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2710-8.
32. **Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, Henry M, Ferguson RM, Kim S, et al.** Patient survival after renal transplantation III: the effects of statins. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(3):638-43.
33. **Comisión Asesora de Salud Renal.** Programa de salud renal informe 2017 [Internet]. Montevideo: Fondo Nacional de Recursos; 2017 [citado 2020 Feb 17]. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/programas/informe_renal_2017.pdf
34. **López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, Navarro-Díaz M, Negrín-Mena N, Folgueras T, et al.** The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. *Int J Obes*. 2019.
35. **Ubilla R, Tavani A, Montandon A, Lamberti L, Correa F, Altamirano E, Seija DM, Nin M.** Causas y factores de riesgo de fracaso tardío de los trasplantes renales [Tesis]. Montevideo: Universidad de la República; 2018. 30 p.
36. **Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al.** Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1403-11.