

Cirugía bariátrica en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a obesidad

J. Ramírez¹, D. Carpio², S. Mezzano¹, J. Mukdsi³, L. Ardiles¹

¹ Unidad de Nefrología. Instituto de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile. Valdivia. Chile. ² Instituto de Anatomía, Histología y Patología. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile. Valdivia. Chile. ³ Becado de la Sociedad Internacional de Nefrología. Valdivia. Chile

Nefrología 2009;29(3):266-269.

RESUMEN

Se presentan dos casos de proteinuria en jóvenes obesos no diabéticos, con histología de Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GFS). La efectiva reducción de peso corporal mediante cirugía bariátrica se siguió de una remisión sostenida de la proteinuria, permitiendo una significativa reducción o suspensión de las dosis de fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina.

Palabras clave: Obesidad. Glomeruloesclerosis. Cirugía bariátrica. IECA.

ABSTRACT

2 cases of proteinuria in obese non-diabetic young males, both corresponding to focal segmental glomerulosclerosis are presented. Effective reduction of body weight by bariatric surgery was followed by sustained remission of proteinuria allowing significant reduction or total removal of blockers of the renin-angiotensin-system.

Key words: Obesity. Glomerulosclerosis. Bariatric surgery. ACEI.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, definida como un Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 , ha llegado a ser un problema de salud pública mundial, con características epidémicas. En los EE. UU., su prevalencia ha crecido hasta un 65% en 2003 y está adquiriendo importancia en países en desarrollo como Chile, donde la Encuesta Nacional de Salud 2003 mostró una prevalencia del 23%. Esta condición está asociada a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, resistencia insulínica/diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y enfermedad coronaria, y puede llevar a la insuficiencia renal progresiva.

Las primeras descripciones de nefropatía asociada a obesidad se publicaron hace 30 años, siendo seguidas por abundantes informes de enfermedad renal en sujetos obesos sin diabetes.

El síndrome renal asociado a obesidad humana se ha descrito como una glomerulopatía con proteinuria variable, algunas veces en rangos nefróticos pero sin constituir síndrome nefrótico completo¹ y con hallazgos histopatológicos de GFS. Las diferencias con la GFS primaria incluyen una menor frecuencia de síndrome nefrótico, menor fusión pedicular, predominio perihiliar y presencia de glomerulomegalia. La evolución natural es la progresión a la insuficiencia renal en la mitad de los casos² si no se interviene terapéuticamente.

Teniendo en cuenta que los países en desarrollo experimentan una expansión epidémica de la insuficiencia renal crónica y que ésta podría amplificarse por el concomitante aumento en la incidencia de obesidad, hemos querido mostrar dos casos de GFS en jóvenes obesos no diabéticos, quienes tras la cirugía bariátrica experimentaron remisión importante de la proteinuria en un caso y desaparición completa en el otro, permitiendo reducción o suspensión de los fármacos antiproteinúricos.

Correspondencia: Leopoldo Ardiles Arnaiz
Unidad de Nefrología.
Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile. Valdivia. Chile.
lardiles@uach.cl

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón obeso desde los 17 años, con algunos familiares diabéticos tipo 2 (DM2) en su línea paterna, que recibía atorvastatina por una leve hiperlipidemia. En un control de rutina a los 19 años pesaba 102 kg (IMC 36,6), se comprobó proteinuria de 3,8 g/día, sin alteraciones en el sedimento urinario. La glicemia de ayunas, albúmina, perfil tiroideo y niveles de lípidos eran normales, presión arterial de 140/75, creatininemia de 1,4 mg/dl y serología negativa para enfermedades sistémicas de potencial afectación renal.

Una biopsia renal percutánea obtuvo 10 glomérulos, uno globalmente esclerótico, y uno de los restantes con esclerosis segmentaria, marcada hialinosis y adherencia a la cápsula de Bowman en zona perihiliar (figura 3a); moderada fibrosis intersticial y atrofia tubular en relación con el glomérulo esclerótico e hialinosis de la arteriola aferente. La Microscopía Electrónica (ME) reveló fusión pedicular con transformación microvellosa e irregularidad segmentaria de la Membrana Basal Glomerular (MBG), principalmente en zona parameangial, sin depósitos electrodensos ni inclusiones reticulares. La Inmunofluorescencia (IFI) sólo mostró trazas inespecíficas de IgM y C3, concluyéndose GFS, distribución perihiliar.

La terapia antiproteinúrica con lisinopril 20 mg/día y valsartán 160 mg/día indujo moderada reducción de la proteinuria a 1,5 g/día. Los esfuerzos por reducir peso corporal con ejercicio y dieta fueron inefectivos y se decidió efectuar cirugía bariátrica abierta de *bypass* gástrico 17 meses después, logrando reducción del peso corporal a 80 kg y una marcada remisión de la proteinuria, permitiendo la disminución de lisinopril a 5 mg/día, suspensión definitiva de val-

sartán y atorvastatina, manteniendo la función renal conservada (creatininemia de 1,4 mg/dl) a los 58 meses de seguimiento (figuras 1a y 2a).

Caso 2

Varón obeso desde los 20 años de edad, cuando fue evaluado encontrándose hipotiroidismo e hiperlipidemia (colesterol total 351 mg/dl, HDL 49 mg/dl y LDL 280 mg/dl), ambos corregidos rápidamente con sustitución tiroidea, pero sin experimentar cambios en el peso corporal. Un tío había tenido DM2. En controles realizados a los 35 años, cuando pesaba 124 kg (IMC 41,4), se objetivó proteinuria de 7,14 g/día sin alteraciones al sedimento urinario. Las hormonas tiroideas normales, normotensión (130/80 mmHg), albúmina y glicemia de ayunas normales y creatininemia 1,27 mg/dl. La serología también era normal.

La biopsia renal percutánea mostró 16 glomérulos, dos globalmente escleróticos, tres con esclerosis segmentaria, especialmente en área perihiliar, con hialinosis y adherencia a capsula de Bowman; el resto, incremento de tamaño en alrededor de un 50%. Había moderada fibrosis intersticial, atrofia tubular (figura 3b), infiltrado linfocitario intersticial y leve fibrosis arterial intimal con moderada hialinosis arteriolar. La ME reveló fusión pedicular (figura 3c), irregularidad segmentaria de MBG sin depósitos electrodensos ni inclusiones tubuloreticulares. La IFI tampoco aportó información adicional, concluyéndose GFS, distribución perihiliar, con glomerulomegalia.

Se inició fosinopril 10 mg/día, logrando reducción de la proteinuria a 1,0 g/día, sin cambios en el peso corporal pese a esfuerzos dietéticos durante 17 meses, por lo que se realizó

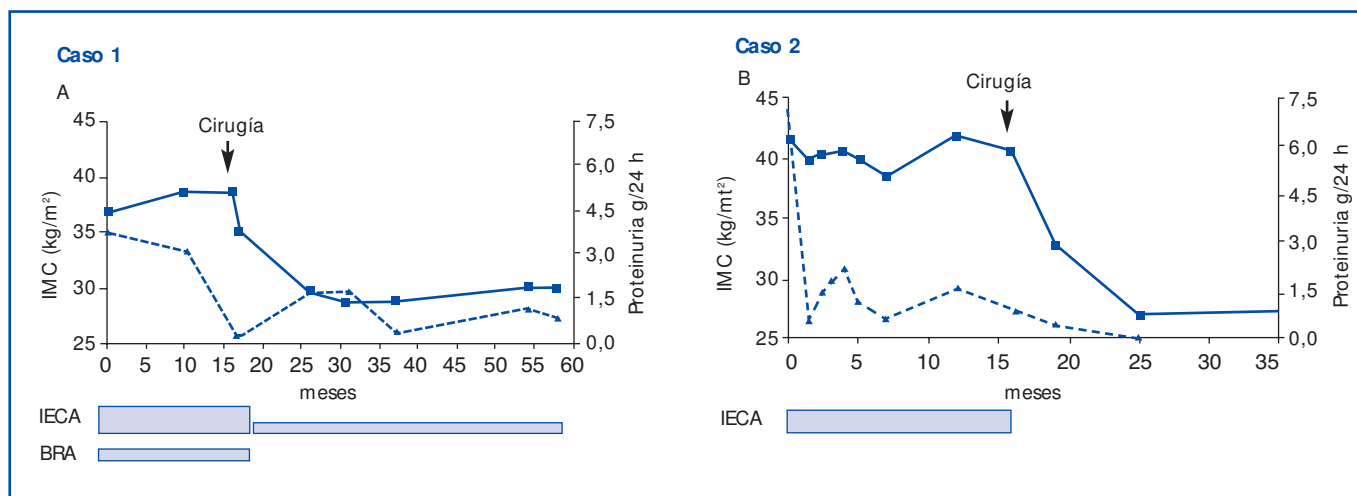


Figura 1. Evolución del IMC (línea continua) y la proteinuria de 24 horas (línea cortada) en dos casos de GFS asociada a obesidad tratados con cirugía bariátrica. IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; BRA: Bloqueadores de Receptores de Angiotensina.

caso clínico

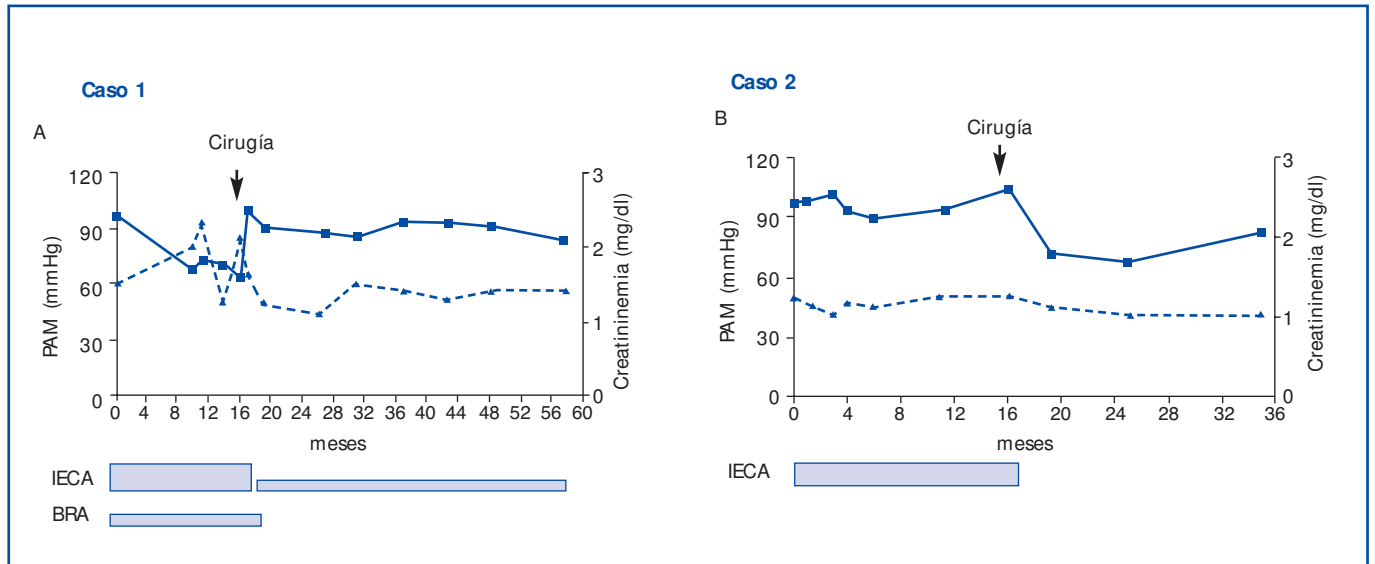


Figura 2. Evolución de la presión arterial (línea continua) y creatininemia (línea cortada) en dos pacientes con GFS asociada a obesidad, sometidos a cirugía bariátrica. IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; BRA: Bloqueadores de Receptores de Angiotensina.

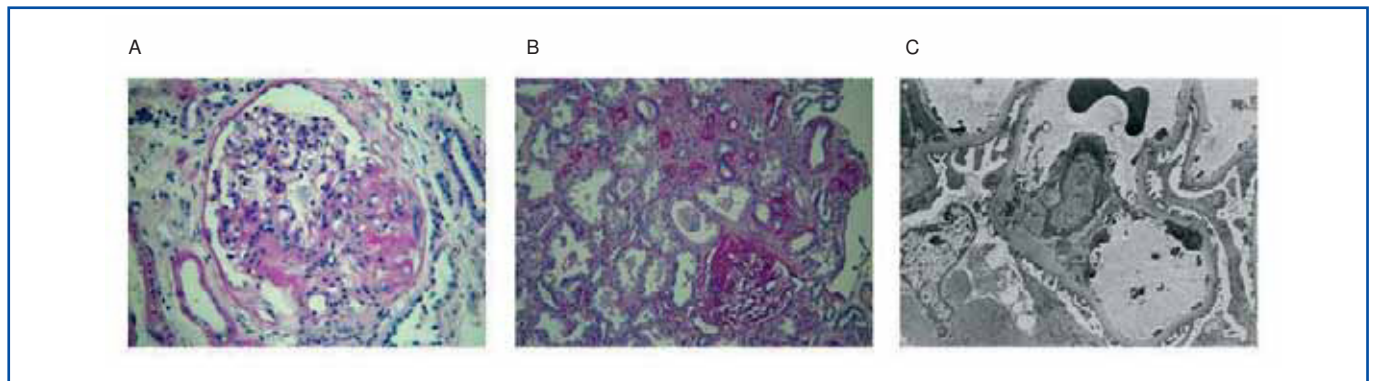


Figura 3. Imágenes histológicas de GFS asociada a obesidad. a) Distribución perihiliar de la lesión (caso 1, aumento original 400x, tinción de PAS). b) Fibrosis intersticial y atrofia tubular, tinción de PAS (caso 2, aumento original 200x). c) Microscopía electrónica mostrando fusión pedicular segmentaria (caso 2, aumento original 3.000x).

cirugía bariátrica abierta con *bypass* gástrico, que fue seguida de una notable reducción ponderal (85 kg) y desaparición de la proteinuria, permitiendo una total remoción de los fármacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA). La función renal permaneció estable, con creatininemia de 1,0 mg/dl, tras 35 meses de observación (figuras 1b y 2b).

DISCUSIÓN

Nuestros dos casos ilustran gráficamente la enfermedad glomerular más típicamente asociada a la obesidad grave y la buena respuesta a reducción efectiva del peso corporal lograda con cirugía bariátrica. Si bien es cierto que nuestros pacientes presentaron una reducción de la proteinuria con el uso

de fármacos bloqueadores del SRA, la magnitud de la proteinuria inicial y el fracaso de las medidas para reducir el peso corporal motivaron la decisión de plantear la cirugía reductiva. En este sentido, se consideró la posible pérdida del efecto benéfico de los inhibidores del SRA si la obesidad no se corrige radicalmente.² La remisión persistente de la proteinuria obtenida tras la efectiva reducción ponderal confirma la importancia de la obesidad en la patogenia de esta condición. Es cierto que una biopsia renal de control hubiera sido útil para identificar cambios histológicos coincidentes con la remisión clínica, pero los reparos éticos la descartaron.

El análisis fisiopatológico de la enfermedad renal asociada a obesidad está bien ilustrado con modelos experimentales de ratas obesas que muestran daño podocitario precoz e infiltración macrofágica asociados a hiperlipidemia e hiper-

glicemia, precediendo al desarrollo de glomeruloesclerosis y daño tubulointerstitial. Los modelos de obesidad espontánea en monos *rhesus* evolucionan hacia un síndrome metabólico completo con ganancia progresiva de peso, seguida por un aumento sostenido de insulinemia, sin hiperglicemia, para terminar con hiperglicemia evidente y caída de los niveles de insulina.³ Nuestros pacientes, ambos con historia familiar, no presentaron DM2, y aunque desafortunadamente no obtuvimos niveles de insulina, nunca mostraron hiperglicemia en reiteradas mediciones de ayuno. Adicionalmente, la hiperlipidemia en uno de ellos revirtió rápidamente tras sustitución de hormona tiroidea, y en el otro se normalizó tras la reducción del peso, permitiendo la eliminación de las estatinas.

Los mecanismos patogénicos del daño renal asociado a obesidad se relacionan con los efectos adversos de la adaptación al incremento de la carga excretora, un estado sal-retenedor y efectos directos o indirectos de una hiperinsulinemia/resistencia insulínica y lipotoxicidad renal. Los cambios hemodinámicos son muy importantes, ya que se ha observado un aumento de la presión intraglomerular asociada a hiperinsulinemia en modelos experimentales, y los pacientes obesos sin DM2 muestran una mayor filtración glomerular comparado con controles con IMC normal.⁴ Resulta destacable la participación patogénica del SRA y sus aplicaciones terapéuticas, dado que el incremento del IMC se asocia a un incremento en la sensibilidad vascular a la angiotensina II, lo que se confirma por la regresión de la hipertensión intraglomerular y del daño estructural tras el uso de IECA.⁵

La importancia del tejido graso en sí también se ha valorado, pues los adipocitos no son sólo un reservorio energético sino el origen de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento dirigidos al lecho vascular sistémico y renal, incluyendo renina, angiotensinógeno, IL-6, leptina, PAI-1, adiponectina y TGF-beta. Es así como modelos animales con sobreexpresión de angiotensina II en adipocitos desarrollan hipertensión afectando directa o indirectamente el riñón. La leptina, un péptido producido por el tejido graso, disminuye la ingesta e incrementa la actividad simpática en tejidos termogénicos y no termogénicos, considerándose inicialmente como una hormona antiobesidad. Sin embargo, se ha visto que los sujetos obesos, por razones no aclaradas, se hacen resistentes a la saciedad y su efecto adelgazante, preservándose los efectos simpáticos en tejidos no termogénicos como riñón, corazón y suprarrenales. Así pues, la leptina puede modificar la producción de óxido nítrico, y por su efecto simpático renal inducir retención de sodio, vasoconstricción sistémica e hipertensión.⁶

Actualmente, el manejo médico de la nefropatía asociada a obesidad se basa en el uso de fármacos anti-proteinúricos,

siendo los más utilizados los IECA y los bloqueadores de receptores de angiotensina, que además mejoran la sensibilidad insulínica, con un efecto protector renal y cardiovascular. También se han probado las estatinas, metformina y los PPARg. Sin perjuicio de lo anterior, la sola reducción del peso corporal ha sido útil en reducir la proteinuria,⁷ y la cirugía bariátrica es un recurso efectivo, con un riesgo razonable para este propósito, y ya ha sido propuesto en el manejo de la enfermedad proteinúrica en obesos diabéticos⁸ y en otras glomerulopatías. Por ello, debería formar parte del arsenal terapéutico en las enfermedades renales asociadas a obesidad⁹ cuando no se logre el objetivo ponderal con las terapias médicas o cuando el grado de proteinuria no permita una espera prolongada.¹⁰

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Dr. Manuel Praga por sus valiosas sugerencias en la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33:52-8.
2. Praga M, Hernández E, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790-8.
3. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2775-91.
4. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F817-F822.
5. Abrass CK. Overview: obesity: what does it have to do with kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2768-72.
6. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:163-9.
7. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81:440-7.
8. Izzedine H, Coupaye M, Reach I, Deray G. Gastric bypass and resolution of proteinuria in an obese diabetic patient. *Diabet Med* 2005;22:1761-2.
9. Fowler SM, Kon V, Ma L, Richards WO, Fogo AB, Hunley TE. Obesity-related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescent after bariatric surgery. *Pediatr Nephrol* 2008.
10. Praga M. Obesity-a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1157-9.