

Síndrome metabólico y donación renal de vivo: ¿este síndrome contraindica la donación?

D. Hernández^{1,2}, A. Álvarez^{1,2}, A.M. Armas³, M. Rufino^{1,2}, E. Porrini⁴, A. Torres^{1,2,4}

¹Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias, La Laguna. Tenerife. ²Universidad de La Laguna. Tenerife. ³Centro de Atención Primaria La Cuesta. La Laguna. Tenerife. ⁴Instituto Reina Sofía de Investigación. La Laguna. Tenerife

Nefrología 2009;29(1):20-29.

RESUMEN

El trasplante renal con donante vivo constituye el tratamiento de elección para la insuficiencia renal crónica y la evaluación exhaustiva del donante garantiza el éxito del procedimiento. La Diabetes Mellitus (DM), la hipertensión arterial y la obesidad representan contraindicaciones clínicas para la donación de vivo, pero no se sabe con claridad cuál es el riesgo individual a largo plazo de un potencial donante que presenta alguna de estas alteraciones de origen metabólico agrupadas en el denominado Síndrome Metabólico (SM), donde la resistencia a la insulina constituye el nexo común etiopatogénico. El SM es muy prevalente en el mundo occidental (20-30%) y se asocia con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, DM y alteraciones renales. De ahí la importancia de su detección antes de la donación, en aras de evitar tales complicaciones. Independientemente de la aplicación de los criterios clínicos para el diagnóstico del SM, realizar un test de sobrecarga oral de la glucosa, medir los niveles de HbA_{1c} y evaluar la resistencia a la insulina mediante la determinación del HOMA pueden ayudarnos a desenmascarar este síndrome antes de la donación. En esta revisión, profundizaremos en: 1) la prevalencia del SM en la población general; 2) el impacto del SM sobre la DM, la función renal y otras complicaciones cardiovasculares; 3) la evaluación que debe llevarse a cabo para descartar el SM ante la sospecha clínica del mismo; y 4) el tratamiento de los factores de riesgo del SM para disminuir las consecuencias a largo plazo de esta complicación metabólica tras la donación. En cualquier caso, la detección del SM antes de la donación obliga a tomar las medidas profilácticas y terapéuticas oportunas para evitar su progresión. De no conseguirse este objetivo, el SM podría considerarse una contraindicación para la donación de vivo.

Palabras clave: Trasplante renal. Donante vivo. Síndrome metabólico.

SUMMARY

Living donor kidney transplantation (KT) is the treatment of choice for end-stage renal disease patients and exhaustive assessment of the potential live kidney donor leads to successful KT in most occasions. Diabetes mellitus (DM), hypertension and obesity make up contraindications to donation because all of them are associated with post-surgical complications and future development of renal failure and cardiovascular (CV) disorders. However, it is unclear how much risk there is for individuals who donate a kidney and then develop some of these complications, which are grouped under the metabolic syndrome (MS). Indeed, MS is a cluster of CV risk factors such as obesity, dyslipidemia, hypertension where the insulin resistance is the pathogenic mainstay. MS is an entity very prevalent in the western countries (20-30%) and has been associated with the development of CV disorders, DM and renal disease. Thus, it is crucial to detect MS before living donation in order to avoid these complications in the long-term. Regardless of clinical criteria to diagnosis MS, both oral glucose tolerance test and HbA_{1c} levels may be useful clinical tools for unmasking MS before donation. Moreover, determination of insulin resistance by HOMA could help to achieve this objective. This review will outline the next issues: 1) frequency of MS in the general population (potentially, living kidney donor); 2) the impact of MS on DM, renal function and other CV complications; 3) assessment of living donor to unmask MS before donation; and 4) interventions on risk factors for minimizing MS-related threatening complications in the long-term. In any case, if MS is detected prior to donation, prophylactic and therapeutic measurement should be performed to avoid its progression. By contrast, MS could be considered a contraindication to donation.

Keywords: Kidney transplantation. Living donor. Metabolic syndrome.

Correspondencia: Domingo Hernández Marrero
Urbanización San Diego, 51.
38208 La Laguna. Tenerife.
domingohernandez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 50 años desde que Joseph Murray y su equipo realizaran en Boston el primer trasplante

renal (TX) con éxito de donante vivo en gemelos univitelinos. Desde entonces, existen múltiples evidencias de que esta modalidad terapéutica constituye el tratamiento sustitutivo de elección para los pacientes con insuficiencia renal terminal con escasas complicaciones a largo plazo derivadas de la nefrectomía unilateral del donante.¹⁻³ En efecto, datos de registros internacionales y estudios monocéntricos muestran que la supervivencia de los injertos de donante vivo es significativamente superior a los procedentes de cadáver, independientemente de otros factores clínicos evolutivos, con una expectativa de vida media del injerto que ronda los 20 años.⁴⁻⁶ Sin duda, los modernos inmunosupresores y el hecho de que la compatibilidad HLA no es un prerrequisito para prolongar la supervivencia del TX con donante vivo, han contribuido de manera decisiva a los beneficios de esta modalidad terapéutica. Obviamente, estos hechos han condicionado que el TX con donante vivo esté aumentando significativamente en todo el mundo, representando en la actualidad entre el 20-30% de la actividad global de TX.

Una valoración clínica exhaustiva del donante reduce los riesgos de la donación y garantiza el éxito del procedimiento. En este sentido, el Fórum de Ámsterdam establece que el propósito de la evaluación es confirmar la salud del donante y descartar todas aquellas situaciones clínicas comórbidas del donante, incluyendo las alteraciones metabólicas y los trastornos cardiovasculares, que incrementen los riesgos tras la donación.⁷ Clásicamente, la diabetes, la hipertensión

arterial y la obesidad constituyen potenciales contraindicaciones para la donación de vivo, pero no se sabe con claridad cuál es el riesgo individual de un donante que desarrolla tras la donación alguna de estas alteraciones. En otras palabras, se desconoce si la condición de monorroño puede acelerar la progresión de la nefropatía causada por estas alteraciones si son diagnosticadas después de la donación. Estas entidades clínicas están agrupadas en el denominado Síndrome Metabólico (SM) acorde a los criterios de la ATPIII-NCEP (*The Adult Panel of the National Cholesterol Education Program*) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{8,9} (tabla 1). En efecto, el SM es una constelación de factores de riesgo de origen metabólico (dislipemia, hipertensión arterial, hiperglucemia y estado protrombótico e inflamatorio) que pueden conducir al desarrollo de DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular donde la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina constituyen los pilares básicos de su patogenia (figura 1). Desde esta perspectiva, ante una donación de vivo, debemos preguntarnos: 1) ¿El SM debe considerarse una contraindicación para la donación de vivo dada su asociación con el desarrollo de diabetes y la aparición de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular? La respuesta podría ser afirmativa. A lo largo de esta revisión, profundizaremos en estos aspectos abordando los siguientes apartados: 1) ¿Cuál es la prevalencia real del SM en la población general y, potencialmente, en el donante renal de vivo?; 2) ¿Cuál es el impacto del SM sobre la DM, la función renal y otras complicaciones cardiovasculares?; 3) ¿A quién debemos evaluar y cómo debe evaluarse el donan-

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome metabólico acorde a los criterios de la ATPIII-NCEP (*The Adult Panel of the National Cholesterol Education Program*) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Criterios de la ATPIII-NCEP*	Criterios de la OMS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Perímetro abdominal (circunferencia de la cintura) >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres 2. Triglicéridos séricos en ayunas \geq150 mg/dl 3. Niveles de HDL-colesterol <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres 4. Cifras de tensión arterial sistólica \geq130 mmHg y/o tensión arterial diastólica \geq85 mmHg o recibir fármacos antihipertensivos 5. Niveles de glucosa en ayunas \geq100 mg/dl o recibir fármacos hipoglucemiantes 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resistencia a la insulina definida por algunos de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> a) Diabetes mellitus tipo 2 b) GAA c) TTOG d) Glucemia basal normal pero resistencia a la insulina evaluada por los estudios de <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulínico 2. Y al menos dos de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> a) IMC >30 kg/m² y/o cociente perímetro cintura-cadera >0,90 en hombres y >0,85 en mujeres b) Triglicéridos séricos \geq1,7 mmol/l (\geq150 mg/dl) o HDL-colesterol <0,9 mmol/l (<35 mg/dl) en hombres y <1 mmol/l (<39 mg/dl) en mujeres c) Tensión arterial \geq140/90 mmHg d) Tasa de excreción urinaria de albúmina >20 μg/min o cociente albúmina/creatinina \geq30 mg/g

* Para el diagnóstico de SM se requieren al menos tres de los cinco criterios.

GAA: Glucemia basal en Ayunas Alterada; TTOGA: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa Alterada; IMC: Índice de Masa Corporal.

te de vivo para descartar el SM?; y 4) ¿Qué factores de riesgo modificables pueden intervenir para minimizar el impacto clínico del SM tras la donación?

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN GENERAL

La prevalencia del SM es variable y depende de la edad, la raza y el Índice de Masa Corporal (IMC). En población americana, se estima que la prevalencia de este síndrome oscila entre el 20-30% acorde a los criterios establecidos por la ATPIII-NCEP.¹⁰ Asimismo, en población europea sin DM la prevalencia del SM ronda el 15%, usando la

definición de la OMS, como se demostró en un estudio observacional de cohortes de más de 11.000 individuos, donde el SM incrementó 1,4 veces el riesgo de muerte de cualquier causa frente a aquellos que no presentaban esta alteración.¹¹

En población española, la prevalencia del SM, según los criterios de la ATPIII-NCEP, oscila entre el 17-23% con un ligero predominio en la población general canaria y madrileña sobre el resto¹²⁻¹⁸ (tabla 2). En cualquier caso, la alta prevalencia del SM en la población general y su importante comorbilidad asociada justifican una evaluación exhaustiva del SM antes de la donación de vivo para evitar sus consecuencias clínicas deletéreas a largo plazo tras la donación.

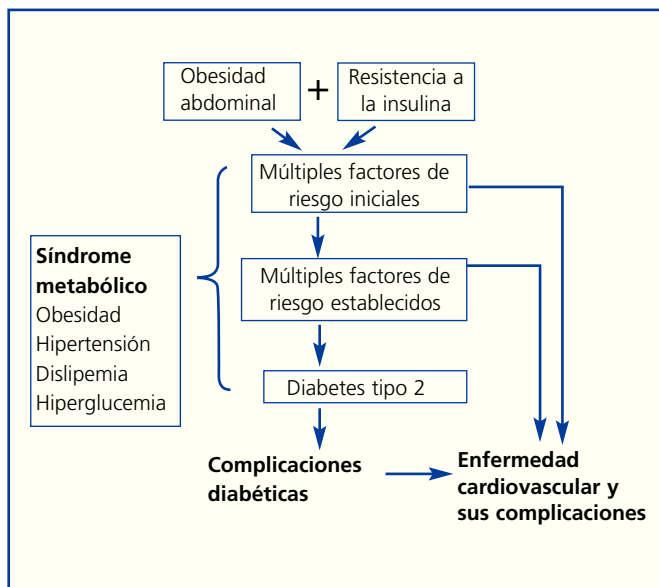


Figura 1. Esquema de los mecanismos patogénicos y la progresión del síndrome metabólico. Inicialmente, los individuos predispuestos presentan obesidad abdominal y resistencia a la insulina. Con la edad y el incremento de peso, empiezan a aparecer múltiples factores de riesgo que en muchos sujetos empeoran con el tiempo, generando, finalmente, el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO SOBRE LA DIABETES MELLITUS, LA FUNCIÓN RENAL Y OTRAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

El SM representa un agrupamiento de factores de riesgo vascular teniendo como nexo patogénico común la resistencia a la insulina. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el SM y el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM tipo 2.¹⁹ En efecto, en un estudio reciente de cohortes prospectivo, la mortalidad global y cardiovascular fueron significativamente más altas en pacientes con SM tras una mediana de tiempo de seguimiento de nueve años, y este síndrome añadió información pronóstica adicional, de manera que el SM constituyó un factor de riesgo independiente de mortalidad después de ajustar para otros factores de clásicos de riesgo cardiovascular.²⁰ En esta línea, un metaanálisis de 21 estudios de cohortes prospectivos demostró que el SM, definido por los criterios de la ATPIII-NCEP y la OMS, fue un importante factor de riesgo de muerte y enfermedad cardiovascular. Concretamente, los individuos con SM tuvieron un incremento global del 61% en el riesgo de enfermedad cardiovascular.²¹ Esto se confirmó en una revisión sistemática con su correspondiente metaanálisis de 38 estudios longitudi-

Tabla 2. Prevalencia del síndrome metabólico en la población general española

Estudios y población de referencia (global o ajustada para edad y sexo)	N	Prevalencia del síndrome metabólico
Boronat M et al. ¹⁰ (Telde, Gran Canaria)	1.030	23% (15,8% ajustada para edad y sexo)
Novoa FJ et al. ¹¹ (Telde, Gran Canaria)	902	23%
Calbo Mayo JM et al. ¹² (Albacete)	425	21%
Martínez-Larrad MT et al. ¹³ (Segovia)	809	17%
Martínez Candela J et al. ¹⁴ (Murcia)	317	20%
Viñes JJ et al. ¹⁵ (Navarra)	5.628	19,5% (22% en varones y 17% en mujeres)
Martínez MA et al. ¹⁶ (Madrid)	1.344	24,6% (ajustada para edad y sexo)

nales que incluyó 172.573 individuos, de manera que aquellos con SM tenían 1,78 veces más riesgo de algún evento cardiovascular y de muerte que aquellos sin esta alteración.²² Por tanto, la detección precoz y el tratamiento de factores de riesgo modificables para el SM debería disminuir la morbilidad cardiovascular asociada a este síndrome, lo cual puede ser de especial importancia en potenciales donantes renales de vivo.

Estudios transversales han mostrado una asociación entre el fenómeno biológico de resistencia a la insulina y la aterosclerosis subclínica, evaluada por el grosor íntimo-medio ecográfico de la arteria carótida, hecho éste que se ha documentado en población general y en pacientes renales, incluidos aquellos con TX.²³ Es muy probable que la disfunción endotelial asociada a alteraciones del metabolismo de la glucosa pueda contribuir de una manera decisiva al daño vascular, como se ha observado en pacientes con DM tipo 2 tras el incremento en la excreción urinaria de 8-iso PGF_{2a}, el cual es un buen marcador de estrés oxidativo.²⁴

En un estudio observacional llevado a cabo en población portuguesa, el SM se ha relacionado con alteraciones estructurales y funcionales cardíacas. La masa ventricular izquierda y el riesgo de disfunción ventricular incrementaron progresivamente con el número de componentes del SM (asociados a gravedad del SM), independientemente de la puntuación de riesgo vascular del estudio Framingham.²⁵ Asimismo, este síndrome se ha asociado al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y alteración precoz de la función diastólica en población europea ajustando para factores clínicos que pueden modificar la masa ventricular como la edad y el sexo.²⁶ Es posible que el incremento en las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica pudiera contribuir a estas anomalías cardíacas como se ha demostrado en un reciente metaanálisis en individuos sanos que fueron sometidos a una nefrectomía unilateral para una donación de vivo.²⁷ Estas alteraciones bien podrían justificar un mayor número de eventos cardiovasculares en individuos con SM. Indudablemente, esto exige la valoración minuciosa de la posible existencia del SM en potenciales donantes renales de vivo en aras de evitar futuras complicaciones cardiovasculares tras la donación.

¿Cuál es el impacto clínico del SM sobre la función renal? Individuos con SM presentan precozmente hiperfiltración e incremento progresivo de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) acorde al número de criterios o gravedad del propio SM. Posiblemente, este efecto es inducido por la liberación de factores de crecimiento como la insulina, el IGF-1 o la leptina involucrados en la patogénesis del SM que predisponen a la aparición de una situación de hiperfiltración glomerular. Al mismo tiempo, esta hiperfiltración pudiera ser, sin duda, un marcador precoz de la aparición de proteinuria y deterioro progresivo de la TFG.²⁸ De hecho, estudios epidemiológicos han observado una estrecha relación entre SM y daño renal expresado como proteinuria y disminución de la TFG.^{29,30} En este sentido, se ha observado en estudios longi-

tudinales que individuos no diabéticos pero con SM tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica tras varios años de seguimiento, independientemente de otros factores de riesgo.³¹

Por otra parte, individuos que son sometidos a una nefrectomía unilateral presentan un mayor riesgo de desarrollar proteinuria y disminución de la TFG frente a los controles, tal y como se observó en una revisión sistemática de 48 estudios que incluyó 5.048 donantes renales de vivo.³² Pero, ¿cómo estarían conectados estos procesos? En otras palabras, ¿cuál sería la historia natural de estas alteraciones? Teóricamente, en individuos con SM que son sometidos a nefrectomía para donación de vivo, la resistencia a la insulina y la reducción de la masa renal pueden predisponer a hiperfiltración en el riñón remanente, situación que se asocia a proteinuria y enfermedad renal progresiva (figura 2). Por tanto, la combinación de estos dos factores de riesgo para insuficiencia renal (resistencia a la insulina y disminución de la masa nefronal) debería evitarse en individuos candidatos a donar en vida un riñón en aras de minimizar el riesgo de sufrir complicaciones renales a largo plazo. Remedando esta situación, pacientes obesos sometidos a una nefrectomía muestran un mayor riesgo de proteinuria y disfunción renal que los enfermos sin obesidad.³³ De una manera similar, en pacientes no diabéticos con TX y función renal estable más allá del primer año post-TX, la aparición de SM se asoció con mayor frecuencia a pérdida de injerto y mortalidad que aquellos sin esta entidad. Adicionalmente, el SM fue un factor de riesgo independiente de pérdida de función renal durante el seguimiento, lo cual apoya los efectos deletéreos de este síndrome sobre la estructura y función renales.³⁴

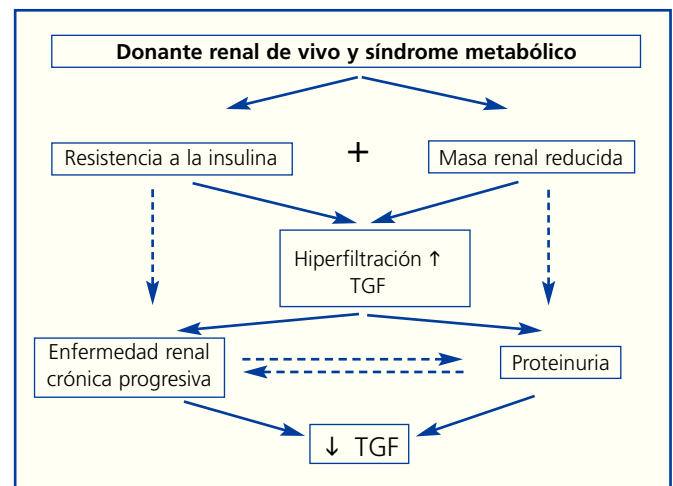


Figura 2. Posibles mecanismos que conducen a la hiperfiltración, enfermedad renal progresiva y proteinuria en potenciales donantes renales de vivo que presentan síndrome metabólico antes de la donación. TFG: Tasa de Filtración Glomerular.

¿A quién debemos evaluar y cómo debe evaluarse el donante de vivo para descartar la presencia de síndrome metabólico?

El Fórum de Ámsterdam establece que individuos con fuerte historia familiar de DM tipo 2 o con diagnóstico franco de la misma no deberían donar debido al potencial riesgo de desarrollo y progresión de la nefropatía diabética.⁷ Por tanto, es crucial evaluar el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en un potencial donante de vivo, especialmente si el SM puede estar presente. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda sistemáticamente el *screening* de DM tipo 2 en las siguientes situaciones: 1) individuos con historia familiar de DM tipo 2; 2) pacientes obesos con IMC >30 kg/m²; 3) consumo excesivo de alcohol; 4) individuos de raza negra (afroamericanos), sujetos de raza andina (hispanos) o indígenas americanos; 5) y en pacientes con hipertensión arterial, dislipemia y edad superior a los 40 años. Con estas consideraciones se podría descartar razonablemente la DM tipo 2 en un importante número de individuos, pero en muchas ocasiones el comienzo de la DM tipo 2 es incierto y asintomático. De ahí que sea crucial estimar de una manera más precisa la probabilidad de desarrollar esta enfermedad tras la donación.

Se han elaborado varios índices de riesgo para estimar la probabilidad de desarrollar DM tipo 2, pero su capacidad predictiva ha sido muy variable debido a la exclusión de importantes factores de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2.³⁵⁻⁴⁰ Recientemente, un estudio de cohortes prospectivo europeo con 25.167 individuos determinó de una manera precisa el riesgo de desarrollar DM tipo 2. Este *score* de riesgo se basó en la suma del peso estadístico (coeficiente β) de aquellos factores de riesgo que en el análisis multivariante se asociaron a la aparición de DM tipo 2 (datos clínicos antropométricos, factores dietéticos y de estilo de vida), clasificando elegantemente a los individuos en diferentes niveles de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 en un periodo de cinco años a partir de una puntuación determinada.⁴¹ A título de ejemplo, para una puntuación de 300, la probabilidad de desarrollar DM tipo 2 es del 0,3%, mientras que en el otro extremo, para un *score* de 750, la probabilidad sería del 23%. Sin duda, este índice de riesgo constituye una herramienta clínica muy útil para identificar a individuos en riesgo para DM tipo 2 o para aquellos que presenten esta entidad y que aún estén sin diagnosticar.

Con estas premisas, la detección de la condición de prediabetes es decisiva en el proceso de evaluación médica de un potencial donante de vivo. Existen varias determinaciones bioquímicas y hormonales para el despistaje de la DM tipo 2, pero en la práctica clínica la glucosa basal en ayunas y el Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG) son las pruebas estándar recomendadas para el diagnóstico de la DM tipo 2, incluidos los enfermos renales,⁴² las cuales han sido adoptadas por la ADA y la OMS para tal fin. En la tabla 3 se muestran los criterios para el diagnóstico de DM

tipo 2, Glucemia basal Alterada en Ayunas (GAA) y Test de Tolerancia Oral a la Glucosa Alterada (TTOGA) a partir de estas determinaciones establecidas por estas organizaciones internacionales.⁴³ Un informe reciente de la UNOS (*United Network for Organ Sharing*) sobre donación de vivo mostró que la mayoría de los centros en EE. UU. utilizan el TTOG para la detección de DM tipo 2, principalmente en individuos en riesgo para la misma. Este mismo informe documentó también que la práctica de este tipo de *screening* se ha incrementado con el paso de los años en los diferentes centros censados.⁴⁴ Es importante tener en cuenta que ciertas entidades médicas y algunos fármacos pueden dar GAA o un TTOGA, hecho éste muy importante en la evaluación del donante de vivo (tabla 4). La figura 3 muestra un diagrama de flujo para detectar DM tipo 2 antes de la donación renal de vivo. Una GAA (glucemia basal >126 mg/dl) o una glucemia >200 mg/dl en cualquier momento del día contraindicarían la donación de vivo. Si la glucemia basal es <100 mg/dl y no existen factores de riesgo para el desarrollo del SM, pudiera llevarse a cabo la donación con mínimos riesgos a largo plazo para el donante. En el caso de una GAA (glucemia basal 100-126 mg/dl), debería realizarse un TTOG. Asimismo, en individuos con riesgo para el desarrollo de SM (obesos, hipertensos, etc.) o en aquellos con SM manifiesto acorde a los criterios de

Tabla 3. Criterios de la Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de las alteraciones de los hidratos de carbono

1. Diabetes:
 - a) Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl o
 - b) Glucemia casual ≥ 200 mg/dl o
 - c) Glucemia posprandial ≥ 200 mg/dl (tras dos horas del TTOG)
2. Glucemia alterada en ayunas: >100 y <126 mg/dl
3. Test de tolerancia oral a la glucosa alterada:
 - Glucemia posprandial (dos horas tras el TTOG) ≥ 140 y <200 mg/dl

Tabla 4. Entidades clínicas y fármacos que pueden dar una glucemia basal en ayunas alterada o un test de tolerancia oral a la glucosa positivo

Entidades clínicas	Fármacos
Malnutrición	Corticoides
Cirrosis	Estrógenos
Hepatitis	Diuréticos
Hipertiroidismo	Betabloqueantes
Hipoparatiroidismo	Sales de litio
<i>Shunt</i> venoso porto-cava	Antidepresivos

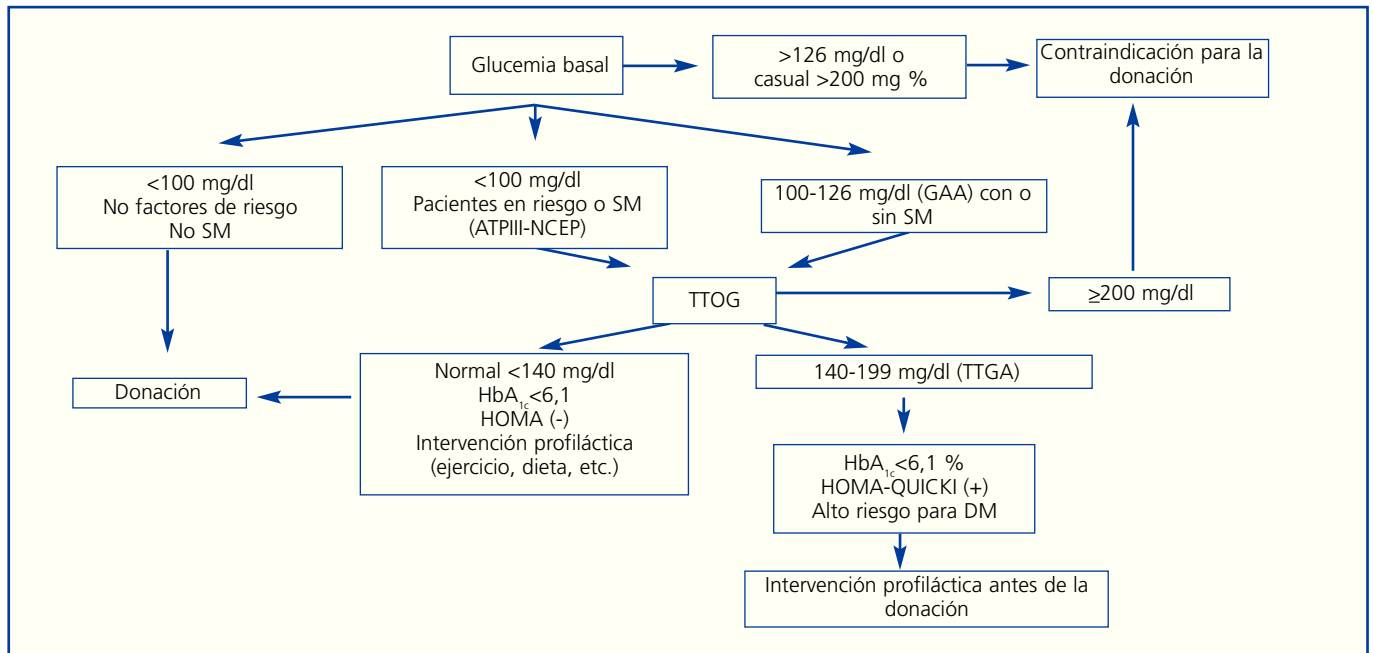


Figura 3. Diagrama de flujo para detectar diabetes mellitus antes de la donación de vivo. TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa; TTOGA: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa Alterada; SM: Síndrome Metabólico; GAA: Glucemia basal Alterada en Ayunas; DM: Diabetes Mellitus.

ATPIII-NCEP o de la OMS, también debería llevarse a cabo un TTOG. Si este test es normal (glucemia tras dos horas de sobrecarga <140 mg/dl) y no existen otros factores adicionales de riesgo (HbA_{1c} <6,1%, HOMA negativo, etc.), se podría realizar la donación o, en su defecto, llevar a cabo alguna medida profiláctica (reducción de peso, ejercicio físico, dieta equilibrada, etc.) para minimizar algún factor de riesgo en caso de que los hubiera. Por el contrario, ante un TTOGA (glucemia 140-200 mg/dl tras dos horas de una sobrecarga oral de glucosa) y la posible presencia de factores adicionales de riesgo para el desarrollo de SM (HbA_{1c} >6,1%, HOMA positivo, etc.) se deberían realizar intervenciones terapéuticas y/o profilácticas para normalizar las cifras de glucemia y disminuir significativamente los factores de riesgo de este síndrome. En cualquier caso, de alcanzarse este objetivo en los individuos en riesgo (criterios clínicos de SM o TTOGA), sería recomendable realizar anualmente un TTOG tras la donación para detectar precozmente alguna alteración de la glucemia. Por el contrario, si con las medidas profilácticas no se lograra normalizar las cifras de glucemia, estaría contraindicada la donación de vivo, dado el riesgo de desarrollar en el futuro DM tipo 2 o alguna de sus complicaciones. Finalmente, si el TTOG muestra una glucemia 200 mg/dl, estaríamos ante una DM tipo 2 y, por tanto, estaría contraindicada la donación.

Los niveles de HbA_{1c} no forman parte de los criterios establecidos para el diagnóstico de la DM tipo 2, pero estudios previos han mostrado que esta determinación puede ser una medida simple y de bajo coste económico para el *screening* de esta entidad. Concretamente, una HbA_{1c} >6,1% tiene más sen-

sibilidad (61%) que los niveles de glucemia basal (45%) usando un TTOG a la hora de identificar pacientes en riesgo de desarrollar DM tipo 2.⁴⁵

Los métodos bioquímicos que detectan el fenómeno de resistencia a la insulina, un mecanismo patogénico común del SM, pudieran ser una determinación muy útil para detectar estados prediabéticos antes de la donación de vivo. En este sentido, el *clamp* de glucosa euglucémico-hiperinsulínico es el método de referencia para cuantificar la sensibilidad a la insulina en humanos, pero requiere un elevado consumo de tiempo y de recursos que le restan aplicabilidad en la práctica clínica diaria. Actualmente, los métodos validados más sencillos empleados para la determinación de la sensibilidad a la insulina son el HOMA (*Fasting Insulin and Homeostasis Model Assessment*) y el QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*), que evalúan la sensibilidad a la insulina a partir de transformaciones matemáticas de los niveles de glucemia e insulinemia en ayunas. Estas determinaciones han mostrado ser buenos predictores de la sensibilidad a la insulina en individuos con y sin obesidad, así como en pacientes con DM tipo 2 e hipertensión arterial, utilizando como patrón oro el *clamp* de glucosa euglucémico-hiperinsulínico.^{46,47}

Existe una estrecha relación entre la obesidad y la inflamación, de manera que algunos marcadores inflamatorios como el TNF-alfa, la IL-6 y la PCR se asocian a resistencia a la insulina y participan en la patogénesis de la DM tipo 2, principalmente en la población obesa. Asimismo, niveles bajos de adiponectina se relacionan estrechamente con el desarrollo de DM tipo 2.⁴⁸ En este sentido, varias revisiones han demostra-

do que los polimorfismos genéticos del TNF-alfa (G-308A), IL-6 (174 G/C) y adiponectina (11391 G/A y 276 G/T) se asociaban estrechamente al desarrollo de DM tipo 2,⁴⁹⁻⁵¹ lo cual puede ser una herramienta clínica muy útil a la hora de detectar individuos en riesgo para esta entidad.

Por último, dada la estrecha relación entre el SM y la enfermedad cardiovascular, debería llevarse a cabo una evaluación exhaustiva de las posibles lesiones de los órganos diana en potenciales donantes de vivo con este síndrome. Esto incluiría una ecocardiografía, la determinación de la función renal y los niveles de microalbuminuria, la realización de una ecografía carotídea para determinar el grosor íntimo-medio de la arteria carótida y evaluar la presencia de enfermedad vascular periférica.

MANEJO DE LOS FACTORES DE RIESGO DEL SÍNDROME METABÓLICO PARA DISMINUIR SU IMPACTO CLÍNICO

Presumiblemente, la intervención terapéutica de los factores de riesgo del SM puede modular el impacto clínico de este síndrome a largo plazo. Pero, ¿qué factores modificables pueden intervenir para lograr este objetivo? Actualmente, se desconoce si disminuir la resistencia a la insulina *per se* puede prevenir la aparición de diabetes, las complicaciones cardiovasculares y la enfermedad renal. Con todo, es factible pensar que mejorar la sensibilidad a la insulina mediante ejercicio físico, reducción de peso, cese del hábito tabáquico y una dieta equilibrada constituyen estrategias adecuadas para minimizar las consecuencias clínicas negativas de este síndrome. Adicionalmente, la administración de fármacos que disminuyan la resistencia a la insulina o el apetito y el bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) pueden contribuir a tal objetivo. La figura 4 muestra algunas de las medidas terapéuticas que pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en individuos con SM. En esta línea, un estudio europeo controlado, aleatorizado en individuos con TTOGA, demostró una reducción del riesgo de DM del 58% con medidas no farmacológicas como cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio físico después de un seguimiento medio de tres años.⁵²

Los fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina pueden disminuir sustancialmente los riesgos clínicos inherentes al SM. En un estudio aleatorizado con 3.234 individuos con TTOGA o GAA (glucemia basal 100-126 mg/dl), la administración de metformina disminuyó significativamente la incidencia de DM tras cuatro años de seguimiento frente a placebo. Con todo, cambios en el estilo de vida también remedaron los efectos beneficiosos de la metformina.⁵³ Asimismo, la tiazolidindiona, como la rosiglitazona, representan nuevos fármacos que también incrementan notoriamente la sensibilidad a la insulina. En este sentido, un estudio controlado demostró que la administración de rosiglitazona (8 mg/día) disminuyó la incidencia de DM o

muerte (60%) tras tres años de seguimiento en individuos con GAA o TTOGA frente a placebo.⁵⁴

Rimonobant es un fármaco que bloquea los receptores B1 cannabinoides, disminuyendo sustancialmente el apetito, lo cual se traduce en una reducción del peso corporal. En un ensayo clínico aleatorizado en individuos con sobrepeso (IMC >27 kg/m²), este fármaco fue capaz de reducir significativamente el peso corporal y el perímetro abdominal, así como optimizar el perfil metabólico y lipídico cuando se comparó con placebo.⁵⁵

Otros fármacos tales con la sibutramina (anorexígeno), la acarbosa (inhibidor de la absorción intestinal de hidratos de carbono) o el orlistat (inhibidor de la absorción de grasas), entre otros, pueden prevenir o retrasar el desarrollo de DM en individuos con SM. En este sentido, un metaanálisis que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados y 8.084 sujetos con TTOGA demostró que la mayoría de los fármacos empleados en el contexto del SM, así como los cambios en el estilo de vida, podían lograr de una manera similar estos objetivos (reducción del riesgo del 56 y 49%, respectivamente).⁵⁶

Recientemente, se ha observado que la administración conjunta de metformina e inhibidores la 4-dipeptidil peptidasa (sitagliptina), los cuales previenen la degradación enzimática e inactivación de las incretinas (GLP-1 y péptidos insulino-tropicos que intervienen en la homeostasis de la glucosa), pueden optimizar los niveles de glucemia y HbA_{1c} en indivi-

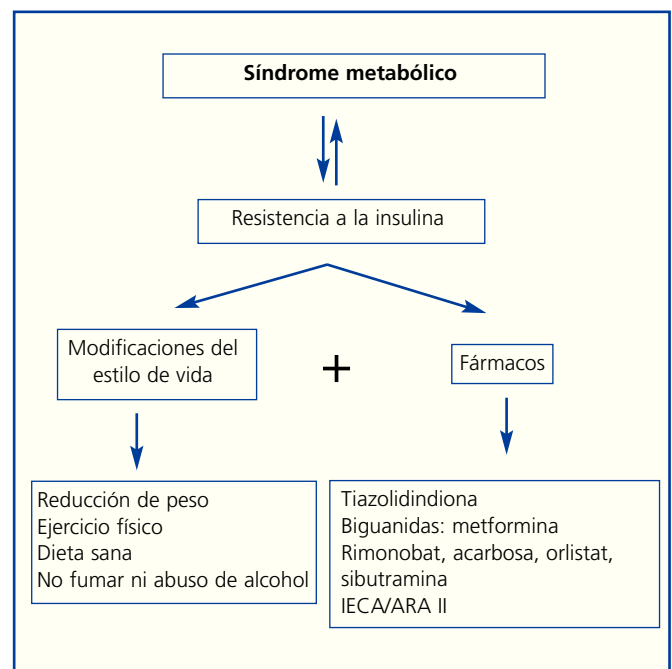


Figura 4. Fármacos y modificaciones del estilo de vida que pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en individuos con síndrome metabólico.

CONCEPTOS CLAVE

1. El trasplante renal con donante vivo constituye el tratamiento sustitutivo de elección para los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada.
2. Una exhaustiva evaluación del donante renal de vivo garantiza el éxito de esta modalidad terapéutica.
3. El síndrome metabólico es muy prevalente en la población general (20-30%) y se asocia al desarrollo de diabetes, alteraciones renales y complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Sin embargo, no se sabe con claridad si la presencia de este síndrome contraindica la donación.
4. Por tanto, descartar el síndrome metabólico antes de la donación renal de vivo o, en su defecto, llevar a cabo las medidas profilácticas y/o terapéuticas adecuadas para su manejo clínico redundará en unos mejores resultados tras la donación.
5. En los individuos de riesgo (con criterios clínicos de síndrome metabólico o con alteraciones de los hidratos de carbono) sería recomendable realizar anualmente un test de tolerancia oral a la glucosa y vigilar estrechamente las potenciales complicaciones médicas derivadas del síndrome metabólico durante el seguimiento.

duos con alteraciones de los hidratos de carbono. Esta conducta también pudiera ser una alternativa terapéutica para mejorar transitoriamente la resistencia a la insulina en individuos con SM antes de la donación.⁵⁷

Adicionalmente, otras medidas como el control de la tensión arterial, la administración de estatinas, evitar el abuso de alcohol y el hábito tabáquico, así como el bloqueo del SRA, pueden contribuir a reducir los riesgos de la progresión del SM. En efecto, los fármacos que bloquean el SRA (IECA y ARA II) incrementan la producción hepática de glucosa y mejoran la sensibilidad a la insulina, reduciendo el riesgo de DM tipo 2 en individuos con SM. Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos que incluyó 66.608 pacientes demostró que el uso de IECA/ARA II previno la aparición de DM, independientemente de su indicación para hipertensión arterial, enfermedad isquémica cardíaca o disfunción ventricular.⁵⁸ Por tanto, estos fármacos pudieran estar indicados en donantes de vivo en riesgo para el desarrollo de DM tras la donación. Si a esto se le añade la actividad moduladora selectiva (agonista parcial) del PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), mejorando la sensibilidad a la insulina de algunos ARA II como el telmisartán, podría obtenerse un beneficio clínico adicional para prevenir la DM.⁵⁹

En resumen, el SM es muy prevalente en la población general y, presumiblemente, en donantes renales de vivo (nivel de evidencia B). Este síndrome predispone al desarrollo de DM tipo 2, enfermedad cardiovascular y alteraciones renales (nivel de evidencia A). Estos hechos, junto con una reducida masa renal tras la donación, podrían acelerar el desarrollo de proteinuria e insuficiencia renal progresiva a largo plazo (nivel de evidencia B). Por tanto, una exhausti-

va evaluación del donante para detectar precozmente este síndrome y el manejo terapéutico adecuado de esta alteración con fármacos y cambios en el estilo de vida redundarán en aceptar con garantías a estos individuos para la donación de vivo (nivel de evidencia B).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia de España (SAF2007-60314), el Instituto de Salud Carlos III (FIS 04/0988 y FIS 07/0732) y las Redes Temáticas de Trasplantes (RETIC, C03/03).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. Ad Hoc Clinical Practice Guidelines Subcommittee of the Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2288-313.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1358-64.
3. Domínguez-Gil B, Pascual J. Living donor renal transplantation in Spain: a great opportunity. *Nefrología* 2008;28:143-7.
4. Port FK, Merion RM, Roys EC, Wolfe RA. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8(4 Pt 2):911-21.
5. Guirado L, Vela E, Clèries M, Díaz JM, Facundo C, García-Maset R. Registro de enfermos renales de Cataluña (RMRC). Why renal

- transplant from living donors gives better results than cadaver renal transplant?. *Nefrología* 2008;28:159-67.
6. Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, et al. 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg* 2001;234:149-64.7. A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines. *Transplantation* 2005;79:S53-S66.
 8. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
 9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
 10. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
 11. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
 12. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* 2006;23:148-55.13. Nóvoa FJ, Boronat M, Saavedra P, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care* 2005;28:2388-93.
 14. Calbo Mayo JM, Terrance de Juan I, Fernández Jiménez P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). *Rev Clin Esp* 2007;207:64-8.
 15. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, et al. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005;125:481-6.
 16. Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, Páez Pérez M. Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of agreement between three definitions of it. *Aten Primaria* 2006;38:72-9.
 17. Viñes JJ, Díez J, Guembe MJ, González P, et al. Study of vascular risk in Navarre: objectives and design. Prevalence of metabolic syndrome and of vascular risk factors. *An Sist Sanit Navar* 2007;30:113-24.
 18. Martínez MA, Puig JG, Mora M, et al. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. *Metabolism* 2008;57:1232-40.
 19. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-78.
 20. Sundström J, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006;332:878-82.
 21. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
 22. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
 23. Álvarez A, Fernández J, Porrini E, et al. Carotid atheromatosis in nondiabetic renal transplant recipients: the role of prediabetic glucose homeostasis alterations. *Transplantation* 2007;84:870-5.
 24. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-7.
 25. Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB, et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities—cross-sectional study of the general population. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:17.
 26. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens* 2007;21:795-801.
 27. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006;145:185-96.
 28. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007;71:816-21.
 29. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-77.
 30. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):733-41.
 31. Kurella M, Lo JC, Chertow G. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-40.
 32. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006;70:1801-10.
 33. Praga M, Hernández E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000;58:2111-8.
 34. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:134-42.
 35. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002;136:575-81.
 36. McNeely MJ, Boyko EJ, Leonetti DL, Kahn SE, Fujimoto WY. Comparison of a clinical model, the oral glucose tolerance test, and fasting glucose for prediction of type 2 diabetes risk in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003;26:758-63.
 37. Kanaya AM, Wassel Fyr CL, de Rekeneire N, et al. Predicting the development of diabetes in older adults: the derivation and validation of a prediction rule. *Diabetes Care* 2005;28:404-8.

38. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
39. Norberg M, Eriksson JW, Lindahl B, et al. A combination of HbA1c, fasting glucose and BMI is effective in screening for individuals at risk of future type 2 diabetes: OGTT is not needed. *J Intern Med* 2006;260:263-71.
40. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. The Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:2013-8.
41. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:510-5.
42. Rufino M, Barbero P, Hernández D, Torres A, Lorenzo V. Usefulness of oral glucose tolerance test (OGTT) in output patients with advanced chronic renal failure (CRF). *Nefrología* 2007;27:30-7.
43. Anonymous. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(1):S37-S42.
44. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, et al. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant* 2007;7:2333-43.
45. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD. HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: the Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001;24:465-71.
46. Martínez-Castelao A. Metabolic syndrome and kidney disease. *Nefrología* 2008;28(3):33-7.
47. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* 2005;54:1914-25.
48. Poppitt SD, Keogh GF, Lithander FE, et al. Postprandial response of adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein to a high-fat dietary load. *Nutrition* 2008;24:322-9.
49. Sookoian SC, González C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumour necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res* 2005;13:2122-31.
50. Qi L, van Dam RM, Meigs JB, Manson JE, Hunter D, Hu FB. Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis. *Hum Mol Genet* 2006;15:1914-20.
51. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56:1198-209.
52. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
53. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
54. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
55. Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
56. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.
57. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncelford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
58. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2261-6.
59. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005;45:1088-93.