

Consecuencias clínicas de la diabetes mellitus posterior al trasplante renal

F. Moreso¹, R. Alegre², I. Beneyto³, C. Bernis⁴, N. Calvo⁵, J.F. Crespo⁶, P. Delgado⁷, R. Gallego⁸, E. Gómez⁹, R. Guerra¹⁰, M.D. Navarro¹¹, R. Romero¹², E. Sola¹³

¹ Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ² Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ³ Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴ Hospital Universitario La Princesa. Madrid. ⁵ Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁶ Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ⁷ Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. ⁸ Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁹ Hospital Central de Asturias. Oviedo. ¹⁰ Hospital Insular de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. ¹¹ Hospital Reina Sofía. Córdoba. ¹² Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. La Coruña. ¹³ Hospital Carlos Haya. Málaga.

Nefrología Sup Ext 2010;1(2):15-20

INTRODUCCIÓN

En la población general, la diabetes mellitus se asocia con una mayor morbimortalidad debido a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, así como a una mayor incidencia de infecciones. Además, la diabetes mellitus se relaciona con el desarrollo de complicaciones microvasculares y, entre éstas, la nefropatía diabética es una de las más relevantes. En la actualidad, la nefropatía diabética se ha convertido en la primera causa de ingreso en programas de tratamiento sustitutivo renal en los países desarrollados. Este impacto de la diabetes se mantiene a lo largo del seguimiento de los pacientes de tal forma que los resultados del trasplante renal en la población diabética son inferiores a los de la población no diabética. Hasta la actualidad, se dispone de menor información sobre el impacto que tiene el diagnóstico de diabetes mellitus posterior al trasplante renal (DMPT). Esta complicación es frecuente y puede afectar hasta al 25% de los pacientes a los 3 años del trasplante. En la literatura existen diversas revisiones sobre la DMPT que incluyen el análisis del impacto de la DMPT sobre los resultados del trasplante renal¹⁻³. Además, se ha comunicado que la aparición de diabetes mellitus es más elevada en los pacientes sometidos

a trasplantes que en aquellos casos que se encuentran en lista de espera, y que esta complicación encarece de manera significativa el tratamiento del paciente sometido a un trasplante⁴.

La presente revisión se ha basado en la hipótesis que la DMPT puede asociarse con una menor supervivencia del paciente, con un perfil de riesgo cardiovascular aumentado y con una menor supervivencia del injerto renal (figura 1). Las dos limitaciones más importantes de esta revisión son la heterogeneidad en el diagnóstico de DMPT entre los distintos estudios, así como la heterogeneidad en las pautas de tratamiento inmunosupresor. Esto comporta que en algunos estudios se utilicen los últimos criterios de la American Diabetes Association incluyendo un test de sobrecarga oral de glucosa, mientras que en otros la definición de DMPT se base únicamente en recibir tratamiento médico para la diabetes. Finalmente, dado que el riesgo de DMPT no es igual en pacientes que reciben distintas pautas de inmunosupresión, la heterogeneidad de éstas puede modificar el impacto de la DMPT en la evolución del paciente y del injerto.

MÉTODOS

La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando como restricción artículos publicados a partir de

Correspondencia: Francesc Moreso
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
fjmoreso@vhebron.net

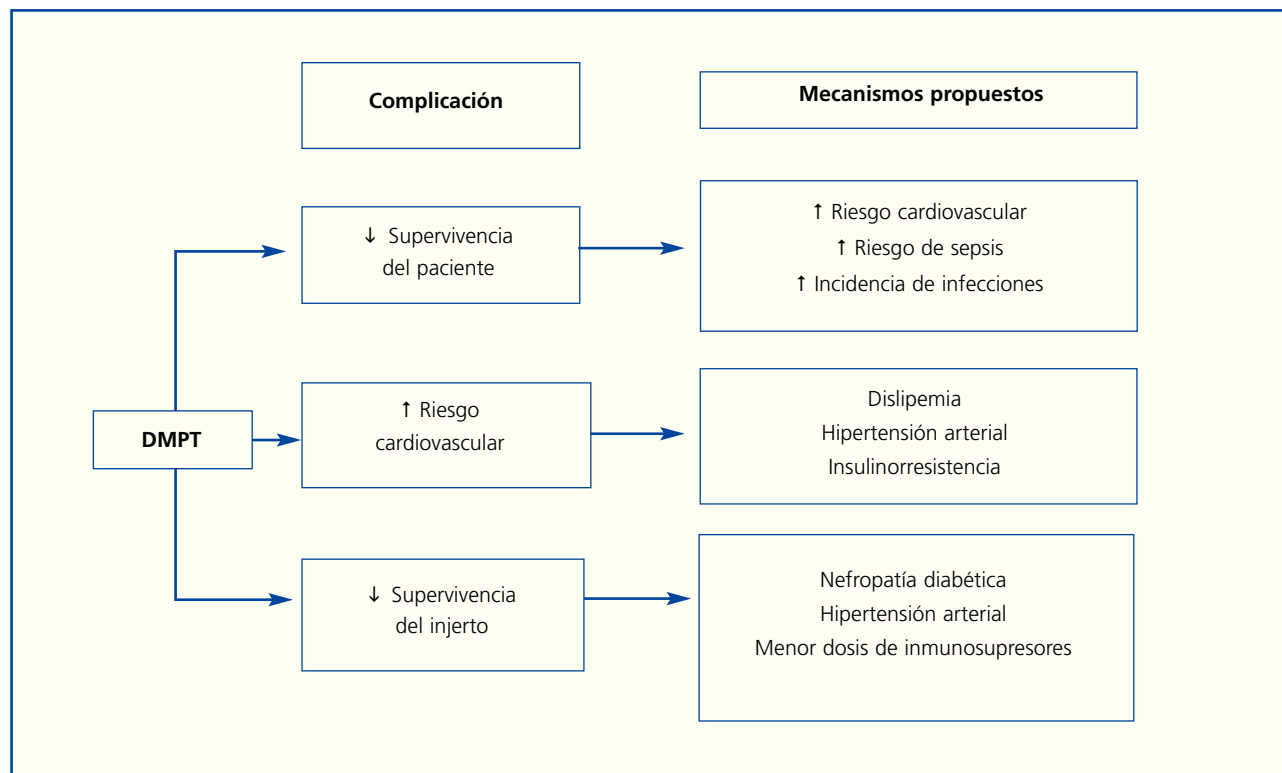


Figura 1. Hipótesis guía para revisar el impacto de la diabetes mellitus posterior al trasplante renal.

1995 en revistas con revisión por pares. En la figura 2 se exponen las palabras clave utilizadas, así como el número de artículos obtenidos. Después de la lectura de los «abstracts», uno de los miembros del grupo procedió a la selección de los artículos definitivos y se asignaron a cada miembro del grupo dos artículos para su análisis crítico, incluyendo criterios de calidad metodológica y recogida de los principales resultados. Los artículos descartados lo fueron por no tener una relación directa con el tema de estudio, por inconsistencia metodológica o por duplicación. Finalmente, se seleccionaron 24 artículos para estudiar la evidencia existente de la relación entre DMPT y supervivencia del paciente (seis artículos), DMPT y ateromatosis (dos artículos), DMPT y otros factores de riesgo cardiovascular (dos artículos), DMPT e infecciones (un artículo), DMPT y supervivencia del injerto (cuatro artículos), y DMPT y complicaciones de la diabetes, incluyendo la nefropatía diabética (cinco artículos). Además, se analizaron tres artículos de revisión por expertos sobre el tema, incluyendo un documento de consenso internacional. Los artículos seleccionados son

estudios prospectivos unicéntricos (dos artículos), estudios observacionales realizados con datos de diversos registros internacionales (siete artículos), estudios transversales unicéntricos (dos artículos) o estudios retrospectivos unicéntricos (ocho artículos). El análisis de calidad y clasificación por niveles de evidencia se realizó siguiendo los criterios de Oxford y se expresó como grado de recomendación⁵.

RESULTADOS

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal y supervivencia del paciente

Se han llevado a cabo dos estudios prospectivos en población francesa⁵ y noruega⁶ que demuestran la asociación entre DMPT y el desarrollo de eventos cardiovasculares después del trasplante. En el estudio francés se valoran tanto eventos cardíacos como cerebrovasculares y periféricos. En el estudio noruego, el diagnóstico

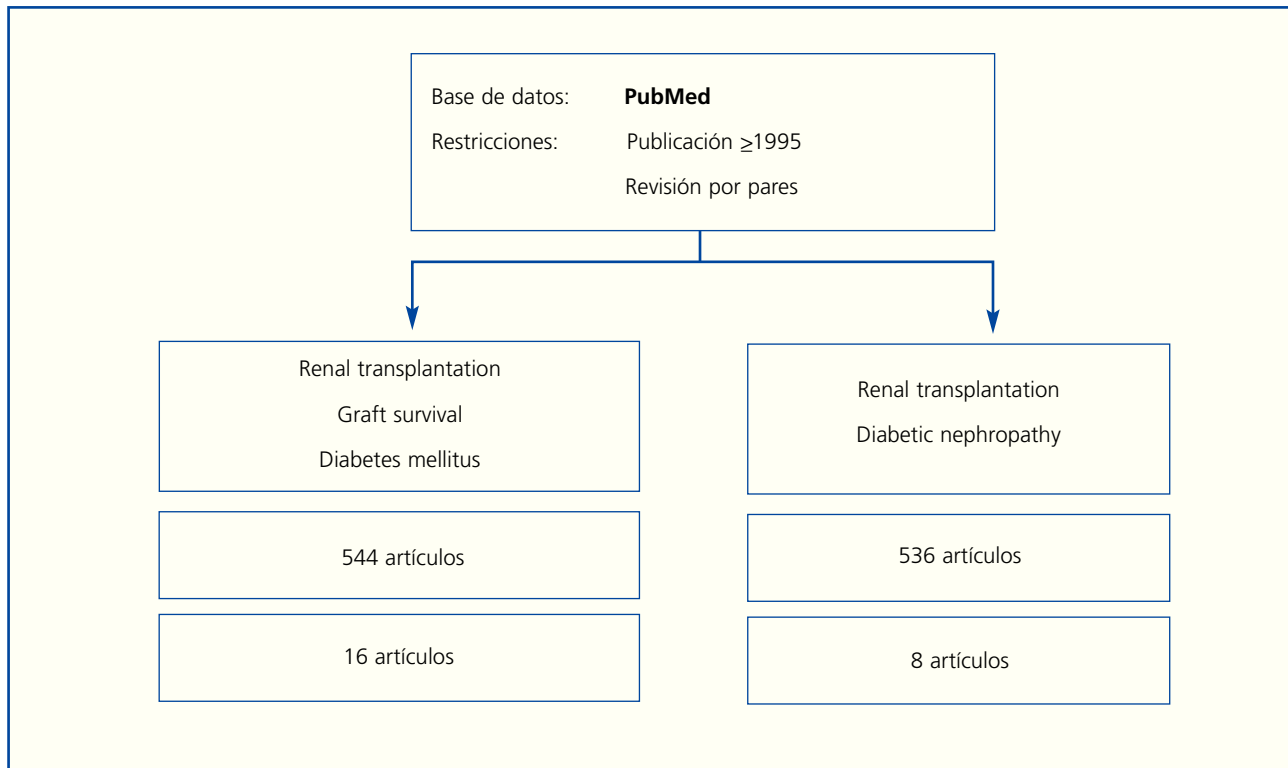


Figura 2. Estrategia de búsqueda para la revisión de la relación entre hipertensión arterial posterior al trasplante renal y eventos clínicos. Se indica el número de artículos hallados y el número de artículos seleccionados tras la revisión de los «abstracts».

de DMPT se basa, además de en las glicemias basales, en un test de sobrecarga oral de glucosa. En este estudio se evalúan eventos cardíacos tanto fatales como no fatales. La limitación de ambos estudios es el reducido tamaño de la muestra (de alrededor de 300 pacientes con un 15% de DMPT). Por este motivo, la estimación del riesgo asociado con la DMPT es poco precisa.

Por otra parte, existen diversos estudios retrospectivos que evalúan el impacto de la DMPT sobre la supervivencia del paciente⁷⁻¹². En estos estudios, el tamaño de la muestra es mayor, pero la definición de DMPT y las pautas de tratamiento inmunosupresor son más heterogéneas. De todas formas, en todos ellos se confirma la asociación entre DMPT y el fallecimiento del paciente por cualquier causa o por eventos ateroscleróticos.

Así pues, puede concluirse que la DMPT es un predictor independiente de la supervivencia del paciente sometido a un trasplante renal y aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa entre 1,5 y 2,5 veces

(grado de recomendación B). Además, la DMPT aumenta el riesgo de presentar eventos cardiovasculares fatales y no fatales entre 1,5 y dos veces (grado de recomendación B).

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal, otros factores de riesgo cardiovascular y ateromatosis

La DMPT se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, aumento de la presión del pulso, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (grado de recomendación A). Los estudios prospectivos de los que se dispone^{5,6} refieren una asociación entre DMPT y disminución de los niveles de colesterol HDL, hipertrigliceridemia, aumento de la presión del pulso y de los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva. El estudio retrospectivo realizado en nuestro país con más de 3.000 pacientes⁷ confirma la asociación entre DMPT e hipertensión a uno y 2 años, así como la asociación entre DMPT e hi-

percolesterolemia e hipertrigliceridemia a uno y 2 años. Resultados similares han sido comunicados en otros estudios realizados en otras poblaciones^{9,13}.

Recientemente, se han publicado dos estudios transversales realizados en España que demuestran una asociación entre estados prediabéticos y el grosor íntima/media carotídeo^{14,15}. En ambos estudios, se realiza un test de sobrecarga oral a la glucosa para definir la diabetes y los estados prediabéticos. Así pues, todas las alteraciones de la homeostasis de la glucosa (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus) se asocian con un mayor grado de ateromatosis carotídea (grado de recomendación B). De todas formas, no se dispone hasta la actualidad de estudios longitudinales que demuestren que la DMPT se asocia con un mayor incremento del grosor íntima/media.

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal e infecciones

La DMPT aumenta el riesgo de infección bacteriana, sepsis, hospitalización por infección y mortalidad de causa infecciosa entre 1,5 y dos veces (grado de recomendación B). Se dispone de dos estudios publicados utilizando datos del registro americano que refieren dicha asociación^{16,17}. La mayor limitación de ambos estudios reside en la definición muy poco precisa de DMPT. Por otra parte, estos estudios no permiten analizar la presencia de otras alteraciones que favorezcan la infección (p. ej., complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria).

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal, supervivencia del injerto y nefropatía diabética

La DMPT se asocia con una menor supervivencia del injerto renal a largo plazo (grado de recomendación C). Un estudio retrospectivo realizado en población norteamericana con casi 12.000 pacientes¹⁷ comunica que la DMPT se asocia con un mayor riesgo de pérdida del injerto censurando el fallecimiento del paciente. Estos datos no se reprodujeron en un estudio realizado en Es-

paña con más de 3.000 pacientes⁸. Por otra parte, otro estudio realizado en el ámbito nacional refiere una asociación entre el síndrome metabólico, la aparición de DMPT y la supervivencia del injerto a largo plazo¹⁸. Respecto al impacto que tiene la DMPT sobre la supervivencia del injerto, un estudio unicéntrico realizado en la Universidad de Minnesota indica que el rechazo agudo posee un mayor impacto que la DMPT y, por lo tanto, parece estar justificado utilizar pautas inmunosupresoras más potentes, aunque sean más diabetógenas¹⁹. Obviamente, en este estudio no se han podido analizar distintos perfiles de pacientes con distintos riesgos para cada una de las complicaciones.

Los estudios referidos hasta este momento no han analizado las alteraciones del injerto que se asocian con la DMPT. No se dispone de ningún estudio que analice la historia natural de la nefropatía diabética en los pacientes con DMPT. La escasa información disponible proviene de estudios con reducido tamaño de muestra. El análisis de 120 biopsias de protocolo realizadas en receptores de un trasplante renal de donante vivo a los 6 años del trasplante (rango entre uno y 19 años) demuestra que la DMPT se asocia con glomerulosclerosis, incremento de la matriz mesangial, fibrosis intersticial y atrofia tubular²⁰. Por otra parte, en otro estudio con 15 pacientes con DMPT y disfunción crónica del injerto se demuestra que casi el 50% de los casos presenta cambios de nefropatía diabética a los 10 años del trasplante²¹.

En la población general, la microalbuminuria es un marcador de nefropatía diabética. En población sometida a trasplante renal se dispone de poca información sobre este aspecto. En un estudio con 41 pacientes con DMPT se observó que el 27% presentaban macroalbuminuria y el 43%, microalbuminuria. La ratio albúmina/creatinina en orina se relacionaba con la presión arterial, la creatinina sérica y la hemoglobina glicosilada²².

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante y complicaciones de la diabetes

La DMPT se puede asociar con complicaciones propias de la diabetes (cetoacidosis, síndrome hiperosmolar, polineu-

ropatía o retinopatía). Se ha indicado que la aparición de estas complicaciones puede verse acelerada en esta población respecto a la población diabética no sometida a trasplante (grado de recomendación C). Utilizando los datos del registro americano²³ se ha comunicado una tasa de complicaciones de la diabetes muy elevada: cetoacidosis diabética (8,1%), síndrome hiperosmolar (3,2%), nefropatía diabética (31,3%), retinopatía diabética (8,3%),

complicaciones neurológicas (16,2%), enfermedad arterial periférica (4,1%) o hipoglicemia/shock (7,3%). En un estudio similar²⁴, se refirió una incidencia de cetoacidosis diabética de dos episodios/1.000 pacientes/año y una incidencia de síndrome hiperosmolar de 1,1 episodios/1.000 pacientes/año. Ambos estudios tienen las limitaciones propias del registro y, aparentemente, se alejan de los resultados observados en nuestro ámbito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New onset diabetes mellitus after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation* 2003;75:SS3-SS24.
- Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):953-65.
- Moore R, Ravindran V, Baboolal K. The burden of new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(6):755-61.
- Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3:590-8.
- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: A prospective study. *Transplantation* 2005;79:438-43.
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leiveseas T, Hooldas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:88-95.
- Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008;85(2): 209-16.
- González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant* 2006;20(5):650-8.
- Cosío FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002;62:1440-6.
- Cosío FG, Kudva Y, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67(6):2415-21.
- Kiberd M, Panek R, Kiberd BA. New onset diabetes mellitus post-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(5):634-9.
- Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735-43.
- Wyzgal J, Paczek L, Sanko-Resmer J, et al. Insulin resistance in kidney allograft recipients treated with calcineurin inhibitors. *Ann Transplant* 2007;12(2):26-9.
- 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(7):870-5.
- Bayes B, Granada ML, Alonso N, et al. Ghrelin, glucose homeostasis, and carotid intima media thickness in kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84(10):1284-94.
- Lansang MC, Ma L, Schol JD. The relationship between diabetes and infectious hospitalizations in renal transplant recipients. *Diabetes Care* 2006;29:1659-60.
- Kasiske B, Zinder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.

18. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Álvarez A, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:134-42.
19. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. Posttransplant diabetes mellitus and acute rejection: impact on kidney transplant outcome. *Transplantation* 2008;85:338-43.
20. Abbas TM, Wafa EW, Bakr MA, et al. Histologic and clinical findings in living donor allografts with long-term stable function. *Am J Nephrol* 2006;26(5):491-6.
21. Bhalla V, Nast CC, Stollenwer N, et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation* 2003;75(1):66-71.
22. Hot T, Baldwin D. Urinary albumin excretion in patients with diabetes after renal transplantation. *Transplant Proc* 2006;38(9):2879-82.
23. Burroughs TE, Swindel J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83(8):1027-34.
24. Abbott KC, Bernet VJ, Agodoa LY, Yuan CM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome after renal transplantation in the United States. *BMC Endocr Disord* 2003;3(1):1.