

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"  
Servicio de Nefrología

## ASPECTOS CLÍNICOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE RENAL

*Dr. Gerardo Borroto Díaz,<sup>1</sup> Dr. Malicela Barceló Acosta,<sup>2</sup> Dr. Héctor Rodríguez Alonso<sup>3</sup> y Dr. Carlos Guerrero Díaz<sup>1</sup>*

### RESUMEN

Se realizó un estudio en 274 pacientes con trasplante renal, del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", para precisar algunas características clínicas en la evolución de estos enfermos. Se crearon 2 grupos, según la presencia o no de diabetes mellitus postrasplante: grupo I (n = 39) y grupo II, (n = 235). Se determinó la existencia de complicaciones metabólicas, como hipertensión arterial: G I, n = 32 (82,2 %); G II, n = 179 (76,17 %) hipercolesterolemia: G I, n = 33 (87,2 %); G II, n = 94 (40 %) e hipertrigliceridemia: G I, n = 25 (64,1 %); G II, n = 50 (21,2 %). Los parámetros lipídicos fueron estadísticamente significativos al comparar los grupos. Se compararon los grupos en cuanto a complicaciones infecciosas como: sepsis urinaria: G I, n = 36 (92,3 %); G II, n = 179 (76,1 %); las cutáneas: G I, n = 32 (82 %); G II, n = 188 (80 %); las digestivas: G I, n = 9 (23,0 %); G II, n = 24 (10,2 %); las respiratorias: G I, n = 16 (41,0 %); G II, n = 75 (31,9 %); las del SNC y sistémicas. Se analizó la probabilidad de permanecer sin DMPT y de conservar el injerto, según curvas de Kaplan y Meir, se aplicó una prueba de rango logarítmico.

*DeCS:* DIABETES MELLITUS; FACTORES DE RIESGO; HIPERTENSION; HIPERLIPIDEMIA; TRASPLANTACION DE RIÑÓN/efectos adversos.

Los avances en todos los aspectos involucrados en el trasplante renal (TR) hacen que cada día un número de enfermos sobrevivan con un injerto renal por más de 5 años, y en ellos la mortalidad y la morbilidad por complicaciones emanadas de la inmunosupresión son considerables.<sup>1</sup>

La diabetes mellitus postrasplante renal (DMPT) ocupa un lugar protagónico entre esas complicaciones. Su frecuencia se ha estimado entre el 4 y el 20 % y su génesis se atribuye a múltiples factores entre los cuales las drogas como los esteroides, tacrolimus (FK 506) y ciclosporina A, se vinculan a la influencia genética, ciertos HLA, el sexo masculino y la enfermedad de base, para desarrollar el disturbio endocrino metabólico.<sup>2</sup>

Los pacientes con DMPT presentan una elevada morbilidad por los trastornos microvasculares y

macrovasculares, así se conoce su riesgo incrementado de enfermedad coronaria; cuyos factores contribuyentes mayores son: la dislipemia, la hipertensión arterial (HTA) y la hiperglucemia.

Otros factores relacionados con la hiperglucemia pueden también contribuir al exceso de complicaciones aterogénicas como: la presencia de productos avanzados de la glucosilación de varias lipoproteínas y proteínas de la pared vascular, la nefropatía y la proteinuria, las enfermedades microvasculares de la vasa vasorum y las anormalidades de la función plaquetaria y la homeostasia.<sup>3</sup>

La DMPT, además, condiciona una inmunosupresión endógena la cual se suma a la acción de los medicamentos inmunodepresores para labrar un terreno fértil para la aparición de complicaciones infecciosas, las que junto a los trastornos metabólicos

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Nefrología.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología.

<sup>3</sup> Residente de 3er. Año de Nefrología.

ya expuestos ponen en riesgo la supervivencia del injerto y al paciente.<sup>4</sup>

Se realiza la presente investigación para determinar algunos elementos clínicos en la evolución de los pacientes que desarrollan la DMPT y conocer la frecuencia de afecciones metabólicas como la HTA y las dislipemias, así como trastornos infecciosos y la influencia del disturbio endocrino metabólico postrasplante en la supervivencia del injerto.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. La información se obtuvo de las historias clínicas especiales de las consultas de seguimiento de todos los pacientes con trasplantes renales del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" durante el período que abarca desde el 1985 al 2000.

Fueron excluidos los enfermos con diagnóstico de diabetes mellitus antes del TR, así como aquellos en los que el injerto no sobrevivió 4 meses, o los que tenían historias clínicas sin un seguimiento adecuado, que permitiera recoger la información necesaria.

El diagnóstico de DMPT se realizó por la presencia de 3 determinaciones o más de glucemias en ayunas superiores a los 7,8 mmol/L.

Los pacientes se integraron en 2 grupos:

- Grupo I: pacientes con DMPT.
- Grupo II: controles o pacientes sin DMPT.

Se estudiaron 274 enfermos, 39 con DMPT (32 hombres y 7 mujeres con un promedio de edad de  $45 \pm 12$  años) y 235 sin DMPT (152 hombres y 83 mujeres, cuya edad media fue de  $37 \pm 8$  años).

El tratamiento inmunosupresor utilizado fue prednisona, ciclosporina A (CsA) e inmurán con dosis que varían según los protocolos vigentes en cada momento.

Los datos obtenidos fueron los siguientes:

- Hipertensión arterial: Presencia de 3 determinaciones de la TA superior a 140 mmHg de sistólica y 90 mmHg de diastólica, con necesidad de uso de hipotensores para su control.

- Hipercolesterolemia: Dada por la existencia de al menos 3 determinaciones de colesterol sérico superior a 6,2 mmol/L, en ayunas.
- Hipertrigliceridemia: Presencia en la historia clínica de al menos 3 determinaciones de triglicéridos superiores a 2,2 mmol/L, en ayunas.
- Sepsis urinaria: Considerada por la constancia en la historia clínica de síntomas clínicos, leucocituria en el conteo de Addis y cultivo de orina positivo.
- Infecciones digestivas: Síntomas y signos que la avalen.
- Sepsis respiratoria baja: Dada por la presencia de los síntomas típicos y los rayos X de tórax positivos de lesiones pulmonares inflamatorias.
- Infecciones cutáneas: Síntomas clínicos.
- Infecciones del sistema nervioso central: Tomadas por la descripción en la historia clínica de síntomas y signos sugestivos, punción lumbar con estudio citoquímico positivo y cultivo con crecimiento microbiano.
- Bacteriemia o sepsis sistémica: Se considera así cuando además del hemocultivo positivo, se refieren síntomas y signos de sepsis sistémica.
- Fecha de trasplante: Día/ mes/ año.
- Fecha de diagnóstico de la DMPT: Día/ mes/ año.
- Fecha de pérdida del injerto: Día/ mes/ año.

Se emplearon tablas de frecuencia para el análisis estadístico en los casos de los trastornos metabólicos e infecciosos, se establecieron diferencias entre grupos con la prueba de chi-cuadrado (significación estadística  $p < 0,05$ ).

Se utilizó un método univariado que consistió en la construcción de líneas de tiempo de aparición de la DMPT y probabilidad de permanecer sin ésta o de conservar el injerto: se empleó el método de Kaplan y Meir y la comprobación de estas curvas con una prueba de rango logarítmico (significación estadística [SE]  $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

En la figura 1 se expone la probabilidad de permanecer sin DMPT a medida que transcurre el tiempo en los pacientes con TR, se comprueba que con el

transcurrir de los años de trasplante existe mayor posibilidad de desarrollar la complicación metabólica; así, a los 2 años las probabilidades son del 13 % (el 87 % permanece sin DMPT); a los 4 años, del 15 % (85 % sin DMPT); a los 6 años, del 16 % y se estabiliza a los 9 años de evolución; alrededor del 18 % (82 % sin DMPT).

La frecuencia de hipertensión arterial y dislipemia, según la existencia de DMPT, se plasma en la tabla 1. La HTA es un fenómeno frecuente en ambos grupos con el 82 % en los diabéticos, posterior al trasplante, y el 76,17 % en los enfermos sin esa complicación metabólica. La hipercolesterolemia sí resulta más frecuente en los pacientes con DMPT, al compararla con la del grupo control, lo cual resultó estadísticamente significativo ( $p = 0,0042$ ).

Lo mismo ocurrió con la hipertrigliceridemia ( $p = 0,00188$ ), el 64,1 % de los DMPT la presentaron y sólo el 21,2 % de los controles.

La tabla 2 describe la frecuencia de complicaciones infecciosas en ambos grupos de estudio. La presencia de sepsis urinaria en los enfermos con TR es alta; el 92,3 % de los pacientes con DMPT desarrollaron esta complicación, mientras que el 76,1 % tuvo, en algún momento de su seguimiento, gérmenes patógenos en las vías urinarias ( $p = 0,0047$ ).

TABLA 1. *Complicaciones metabólicas en el trasplante renal (hipertensión y dislipemia), según presencia de DMPT*

Complicaciones metabólicas	Con DMPT (n=39)		Sin DMPT (n=235)		SE
	No.	(%)	No.	(%)	
Hipertensión	32	(82,0)	179	(76,17)	NS
Hipercolesterolemia	33	(87,2)	94	(40,0)	SE
Hipertrigliceridemia	25	(64,1)	50	(21,2)	SE
Hipertensión más dislipemia	27	(69,2)	71	(30,2)	SE

SE: Significación estadística. NS: No significación estadística.

TABLA 2. *Complicaciones infecciosas en el trasplante renal, según presencia de DMPT*

Complicaciones infecciosas	Con DMPT (n=39)		Sin DMPT (n=235)		SE
	No.	(%)	No.	(%)	
Urinarias	36	(92,3)	179	(76,1)	SE
Cutáneas	32	(82,0)	188	(80,0)	NS
Respiratorias	16	(41,0)	75	(31,9)	NS
Digestivas	9	(23,0)	24	(10,2)	NS
Sistema nervioso central	2	(5,1)	-	(-)	-
Sistémicas	11	(28,2)	26	(11,6)	NS

SE: Significación estadística. NS: No significación estadística.

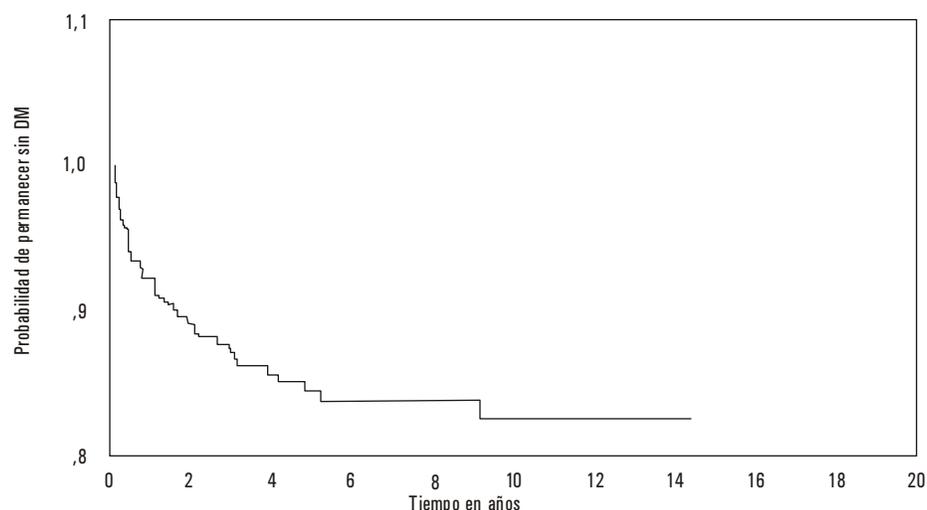


FIG. 1. *Tiempo de aparición de la diabetes mellitus postrasplante.*

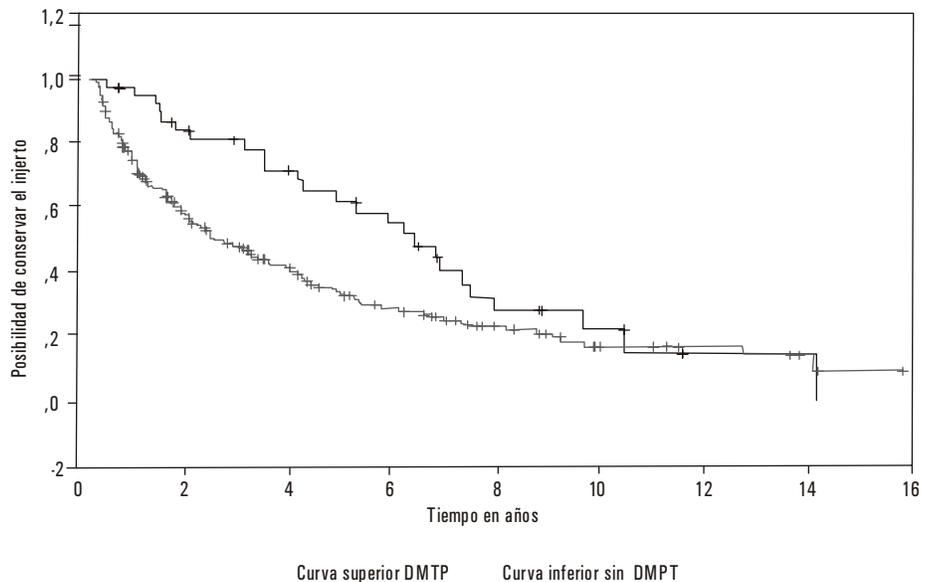


FIG. 2. Supervivencia del injerto, según diabetes mellitus postrasplante.

## DISCUSIÓN

En 1973, Ghose y otros<sup>5</sup> hallaron que la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos estaba elevada en los sujetos con TR. Independientemente del tratamiento inmunosupresor utilizado, entre el 50 y el 80 % de los pacientes que reciben un injerto renal tienen cierto grado de hiperlipemia que suele persistir a todo lo largo del TR.<sup>6</sup>

La dislipemia del TR se caracteriza por una elevación del colesterol, acompañada por ascenso de los triglicéridos y, en ocasiones, disminución de los niveles de HDL-colesterol. Se ha implicado en su patogenia una larga lista de factores causales como: edad, función renal deteriorada, obesidad, uso de diuréticos y, sobre todo, el tratamiento inmunosupresor (esteroides y ciclosporina A).<sup>7</sup> Un factor adicional y de máxima importancia que se observa especialmente en quienes desarrollan DMPT y que se vincula a las alteraciones del metabolismo lipídico son la hiperglucemia y la insulinoresistencia.<sup>8</sup>

La resistencia de los tejidos periféricos a la acción insulínica promovida por disímiles factores en los TR (esteroides, CsA, influencia genética, obesidad, enfermedad de base, etc.), no solo favorece el agotamiento de las células beta del páncreas y la aparición de la DMPT, sino que, además, podría ser un factor clave en la aparición de dislipemia, al producir

una mayor síntesis de VLDL, disminuir la acción de la lipoprotein lipasa y alterar la configuración de los receptores de lipoproteínas y los mecanismos de retroalimentación de la síntesis de colesterol.<sup>9</sup>

Estas aseveraciones explican nuestros resultados consistentes en una mayor frecuencia de los trastornos lipídicos en pacientes con TR que desarrollan DMPT.

La prevalencia de HTA en enfermos con trasplantes es variable según las series, desde el 6 al 86 %;<sup>10</sup> el rango máximo de estas cifras concuerda con nuestros hallazgos en ambos grupos de trabajo. La patogenia de la HTA es múltiple en el TR.<sup>11</sup> La hemodiálisis crónica puede ocasionar cambios vasculares que perpetúen la situación hipertensiva después del TR, el rechazo agudo, la disfunción crónica del injerto y la HTA que proviene de los riñones propios; son secundarias a las alteraciones de la dinámica renal con disminución de la excreción de sodio y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Otros factores importantes son las drogas inmunosupresoras. Si a todas estas variaciones patogénicas se les adiciona la presencia de insulinoresistencia, hiperinsulinismo y DMPT, lo cual condiciona una mayor retención de sodio por vía renal y cambios vasculares y metabólicos, nosotros es-

perábamos encontrar una mayor frecuencia de HTA en el grupo con DMPT, que si bien fue ligeramente superior no mostró diferencias significativas.

Las complicaciones infecciosas siguen siendo, directa e indirectamente, las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente con trasplante renal. La uremia, de la que parten el tratamiento dialítico y el trasplante, es un factor facilitador de las complicaciones infecciosas, a la cual se añaden el uso de potentes drogas inmunosupresoras, la ruptura de barreras anatómicas y, en el caso de los enfermos con DMPT, el ambiente hiperglucémico, el deterioro que este produce en el funcionamiento de los mecanismos de defensa, hace más frecuente la aparición de enfermedades infecciosas.<sup>12</sup>

Lo expuesto anteriormente concuerda con nuestros resultados, una frecuencia de infecciones urinarias significativamente mayor fue detectada en el grupo de pacientes con DMPT y el resto de las complicaciones infecciosas fueron más elevadas en el grupo con el trastorno de los hidratos de carbono, si bien no pudieron establecerse diferencias estadísticas.

Un elemento importante en el desarrollo de la DMPT, es que mucho de los factores de riesgo para la aparición de esta complicación como: edad, insulinoresistencia, drogas inmunosupresoras, obe-

sidad, etc, van sumando sus efectos a medida que sobrevive el injerto, de ahí que el tiempo de seguimiento sea fundamental en la frecuencia de presentación de la intolerancia hidrocarbonada, o lo que es lo mismo, que la DMPT sea más frecuente entre los pacientes cuyos injertos sobreviven por más de 2 años.<sup>13</sup>

En el presente estudio pudimos corroborar estas aseveraciones al determinar la probabilidad de nuestros enfermos de permanecer sin DMPT en el transcurso del tiempo.

La mayor frecuencia de HTA y dislipemia, las cuales son factores de riesgo de primer orden para la aparición de complicaciones cardiovasculares y disfunción del injerto, así como el porcentaje más elevado de complicaciones infecciosas encontradas en este estudio en personas con TR que desarrollan DMPT, lo cual concuerda con lo expresado en la literatura revisada,<sup>10,12</sup> nos hacía presagiar una disminución de la supervivencia del injerto en este grupo, sin embargo, no hallamos diferencia entre los 2 grupos estudiados, a nuestro juicio estos hallazgos están dados porque la DMPT es una complicación que aparece tardíamente, en la mayoría de los casos en pacientes con más de 2 años de evolución del injerto, lo cual sin dudas repercute en el resultado de las curvas de supervivencia encontradas por nosotros.

## SUMMARY

274 patients who underwent kidney transplantation at "Hermanos Ameijeiras" Clinical and Surgical Hospital were studied to determine some clinical characteristics in the evolution of these patients. 2 groups were created, according to the presence or not of post-transplant diabetes mellitus: group I (n = 39) and group II (n = 235). The existence of metabolic complications, such as arterial hypertension: GI, n = 32 (82.2 %); G II, n = 179 (76.17 %); hypercholesterolemia: GI, n = 33 (87.2 %); G II, n = 94 (40 %); and hypertriglyceridemia: GI, n = 25 (64.1 %); G II, n = 50 (21.2 %) was determined. The lipid parameters were statistically significant on comparing both groups. Comparisons were made regarding infectious complications as urinary sepsis: GI, n = 36 (92.3 %); G II, n = 179 (76.1 %); skin infections: G I, n = 32 (82 %); G II, n = 188 (80 %); digestive infections: G I, n = 9 (23.0 %); G II, n = 24 (10.2 %); respiratory infections: G I, n = 16 (41.0 %) G II, n = 75 (31.9 %); systemic infections and CNS infections. The probability of having no PTDM and of preserving the graft was analyzed according to Kaplan and Meir's curves. A logarithmic range test was applied.

*Subject headings:* DIABETES MELLITUS; RISK FACTORS; HYPERTENSION; HYPERLIPIDEMIA; KIDNEY TRANSPLANTATION/ adverse effects.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matas AJ, Gillingham KH, Elick BA. Risk factors for prolonged hospitalization after kidney transplants. Clin transp 1997;11(14):259-64.
2. Decloux D, Motle G, Vautrin P, Bresson C, Robibout M, Chalopin JM: Polycystic kidney disease as a risk factors for post-transplant diabetes mellitus. Nephrol Dial Transp 1999;14(5):.1244-46.
3. Lensen T, Broch-Johnsen K, Kofoed M, Deckert T. Coronary heart disease in post-transplant diabetes mellitus: incidence and risk factors. Diabetología 1997;30:144-48.
4. Roth P. Diabetes Mellitus after renal transplant. Kidney International. 1994;53:384-7.
5. Ghose P, Evans D. Plasma lipids following renal transplantation. Transplantation. 1973;15:5221-22.
6. Umen AI, Saudie E, Jhonson P. Abnormalities in the composition of serum lipids after renal transplantation. Medicine 2000;66:309-16.
7. Cattran D, Steiner C, Wilson D. Hyperlipidemia after renal transplantation: natural history and pathophysiology. Ann Intern Med 1999;91:554-9.
8. Waram JH. Slow glucosa and hyperinsulinemia preced the development post-transplant diabetes mellitus. Ann Intern Med 1997;113:909-13.
9. Hricik DE, Mayes IT, Schulak LA: Independent effects of cyclosporine and prednisone on post-transplant hypercholesterolemia. Ann J Kidney Dis 1999;78:353-8.
10. Robert M, Silberberg L. Cardiovascular complications after renal transplantation. Ann J Med 1997;92:286-90.
11. Dave M, Ritch J: Pathogenesis of hypertension in renal transplant recipients. Ann Intern Med 1994;68:258-62.
12. Kekec M, Tauli S, Tkyay R, Heberal MA. Infection after kidney transplantation. Transplant Proc 1992;24:1932-4.
13. Rual BM, Alves R. Diabetes mellitus after renal transplant. Acta Med Port 1996;9:233-5.

Recibido: 21 de enero de 2002. Aprobado: 16 de mayo de 2002.

Dr. *Gerardo Borroto Díaz*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.