

Diabetes mellitus de novo postrasplante

Francesc Moreso¹, Juan J. Amenábar², Gema Ariceta³, Isabel Beneyto⁴, Carmen Bernis⁵, Natividad Calvo⁶, Laura Cañas⁷, José F. Crespo⁸, Patricia Delgado⁹, Roberto Gallego¹⁰, Manuel A. Rodríguez¹¹, Minerva Rodríguez¹², Eugenia Sola¹³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Bilbao

³ Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna-Tenerife

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Torrecárdenas. Almería

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2015;6(1):35-44

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus de novo postrasplante renal (DM-NPT) es una complicación frecuente (2-53%), se asocia a diversas comorbilidades del receptor y condiciona una peor supervivencia para el paciente debido a una mayor tasa de complicaciones infecciosas y cardiovasculares. Este tema fue revisado en la segunda reunión del grupo Prometeo celebrada en 2009 y se acompañó de una publicación como suplemento especial en la revista NEFROLOGÍA en 2010¹. El objetivo de la presente revisión es actualizar este tema, sobre el que durante los últimos años se han publicado diversos trabajos dirigidos a revisar su epidemiología y factores de riesgo, su impacto sobre la supervivencia del injerto y del paciente, así como las aproximaciones más adecuadas para su prevención y tratamiento. En la presente revisión haremos referencia en diversas ocasiones a la realizada previamente e intentaremos evitar, en todo lo posible, repeticiones que no aporten nada nuevo sobre el documento referenciado.

Durante los últimos años, esta complicación postrasplante ha sido objeto de numerosos trabajos de investigación y en la bibliografía hay diversas revisiones actualizadas sobre el tema²⁻⁵. Uno de los puntos más destacables de los trabajos recientes es que hasta hace poco tiempo la fisiopatología de la DMNPT se consideraba de forma análoga a la de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los receptores de un trasplante renal (TR) presentan, fundamentalmente, un aumento de la resistencia a la insulina en relación con la obesidad y el tratamiento con corticoides. Sin embargo, la resistencia a la insulina mejora tras el TR y los receptores de un injerto renal presentan una sensibilidad a la insulina aumentada en comparación con los pacientes en diálisis. Además, al año del trasplante no hay diferencias en la resistencia a la insulina entre los pacientes con DMNPT y sin ella. Por otra parte, la resistencia a la insulina en el periodo postrasplante inicial no es capaz de predecir el desarrollo de DMNPT. En cambio, durante los últimos años se ha demostrado que la disfunción de la célula beta pancreática contribuye, en gran manera, en el desarrollo de DMNPT. Hay un gran número de mecanismos potenciales que pueden contribuir a la disfunción de la célula beta pancreática, entre los que se incluyen la hiperglucemia, el valor elevado de

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

ácidos grasos libres y el efecto del tratamiento inmunosupresor. En este trabajo se revisarán las evidencias existentes sobre el papel que tienen diversos factores en la patogenia de la toxicidad sobre la célula beta pancreática, así como en las implicaciones que ello puede tener sobre la prevención y tratamiento de la DMNPT.

MÉTODOS

La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando como restricción artículos publicados durante el período 2009-2014. Uno de los autores de la presente revisión (F.M.) revisó los *abstracts* encontrados y seleccionó los trabajos a revisar específicamente. Utilizando las palabras clave «*new onset diabetes after transplantation*» se encontraron un total de 207 artículos incluyendo 44 revisiones sobre el tema.

PREVALENCIA, DIAGNÓSTICO Y ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES DE NOVO POSTRASPLANTE

Prevalencia de diabetes mellitus de novo postrasplante

La prevalencia de DMNPT en diversas series de pacientes varía entre el 2 y el 53% en función del tipo de población estudiada, del tratamiento inmunosupresor administrado y de los criterios empleados para su definición²⁻⁵. En la población española existen 2 estudios que han analizado de forma prospectiva la incidencia de DMNPT. El estudio conducido por Marcen et al entre 2000 y 2002⁶ mostró que en 1.783 pacientes no diabéticos la incidencia acumulada a los 2 años fue del 21,6%. En este estudio se incluyeron pacientes tratados con ciclosporina (28,4%) y con tacrolimus (71,5%). En el estudio de Porrini et al⁷ se evaluaron 154 pacientes tratados con tacrolimus y la prevalencia de DMNPT fue muy similar a la del anterior (19 y 20% a los 3 y 12 meses, respectivamente). En este estudio, la realización de un test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (TSOG) permitió diagnosticar de prediabetes al 36 y al 33% de los pacientes a los 3 y 12 meses.

Diagnóstico de diabetes mellitus de novo postrasplante

La definición de DMNPT se basa en los criterios de la DM2 actualizados por la American Diabetes Association (ADA) en 2010 y revisados en 2013⁸, tal como se muestran en la tabla 1. La glucemia por la mañana en ayunas durante el período posoperatorio inmediato (quinto día) tiene un elevado valor predictivo negativo (cerca del 90%), pero un bajo valor predictivo positivo (< 50%) sobre el posterior diagnóstico de DMNPT⁴. Por ello, en distintos estudios se ha evaluado si otras herramientas para el diagnóstico como el TSOG, la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la glucemia capilar por la tarde permiten detectar pacientes que, a pesar de tener normogluceemia en ayunas, presentan DMNPT o prediabetes (revisión en referencia 4). Los estudios realizados muestran que la presencia de hipergluceemia por la tarde relacionada con la toma matutina de los corticoides en pacientes con normogluceemia por la mañana en ayunas, es muy frecuente durante el pri-

Tabla 1. Criterios diagnósticos para las alteraciones del metabolismo de la glucosa según la asociación americana de diabetes (ADA) 2010

Criterios para el diagnóstico de diabetes. Cualquiera de los siguientes:

- Síntomas clásicos y cualquier determinación de glucemia ≥ 200 mg/dl (11,1 mM)
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mM)^a
- Glucosa plasmática 2 h ≥ 200 mg/dl (11,1 mM) en TSOGb
- HbA1c $\geq 6,5\%$.

Criterios para el diagnóstico de prediabetes.

Cualquiera de los siguientes:

- Glucosa basal alterada. Glucosa plasmática en ayunas 100-125 mg/dl (5,6-7 mM)^a
- Intolerancia oral a la glucosa. Glucosa plasmática 2 h 140-199 mg/d (7,8-11,1 mM) en TSOGb
- HbA1c en el rango 5,7-6,4%

HbA1c: hemoglobina glucosilada; TSOG: test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

^aAyunas indica no ingesta calórica durante al menos 8 h.

^bTest de sobrecarga oral de glucosa con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

mer mes postrasplante (> 85%)⁹ y que a las 6 semanas del trasplante cerca de la mitad de los pacientes presenta glucemia capilar por la tarde > 200 mg/dl¹⁰. En el estudio realizado por Yates et al¹⁰ con pacientes estudiados a los 3 y 12 meses se observa que el TSOG detecta DMNPT en el 14% e intolerancia a la glucosa en el 28%, mientras que la HbA1c (≥ 6,5%) detecta DMNPT en el 10% y prediabetes (HbA1c 5,7-6,4%) en el 51%. Si solo se realiza TSOG en los pacientes con prediabetes según HbA1c se puede detectar DMNPT en el 94% de los casos y hay que hacer cribado con TSOG en el 51% de los pacientes. Por otra parte, en una cohorte de 1.571 trasplantes sin diagnóstico de diabetes se realizó TSOG a las 10 semanas del trasplante y se evaluaron distintos puntos de corte para la glucosa basal en ayunas y para la HbA1c para diagnosticar DMNPT¹¹. Los autores concluyen que los pacientes con una glucemia basal entre 95 y 125 mg/dl o una HbA1c ≥ 5,8% deben realizar un TSOG a las 10 semanas, esto permite detectar, al menos, al 80% de los pacientes con DMNPT y requiere testar al 49 o al 40% de los pacientes, respectivamente. Para reducir el número de TSOG a realizar proponen realizarlo a los pacientes con glucemia en ayunas ≥ 90 mg/dl y

HbA1c ≥ 5,7%. En este caso, la sensibilidad es del 79% y solo es necesario testar al 29% de los pacientes. Estos estudios permiten concluir que la glucemia en ayunas no es un buen parámetro para hacer cribado de DMNPT y que en los pacientes no diabéticos, según la glucemia en ayunas, las herramientas más útiles son la glucemia capilar vespertina durante las primeras semanas postrasplante y hacer cribado con HbA1c, y reservar el TSOG para aquellos con prediabetes (HbA1c entre el 5,7 y el 6,4%) a partir de los 3 meses. En la figura 1 se proponen 2 algoritmos de seguimiento para los pacientes durante el período postrasplante precoz y a partir de los 3 meses.

Factores de riesgo de diabetes mellitus de novo postrasplante

En la revisión publicada en 2010 se mostró la asociación entre la DMNPT y diversas variables demográficas (edad, sexo, etnia) y clínicas pretrasplante (obesidad, síndrome metabólico, poliquistosis renal, hipertrigliceridemia, virus de la hepatitis C) y postrasplante (tratamiento inmunosu-

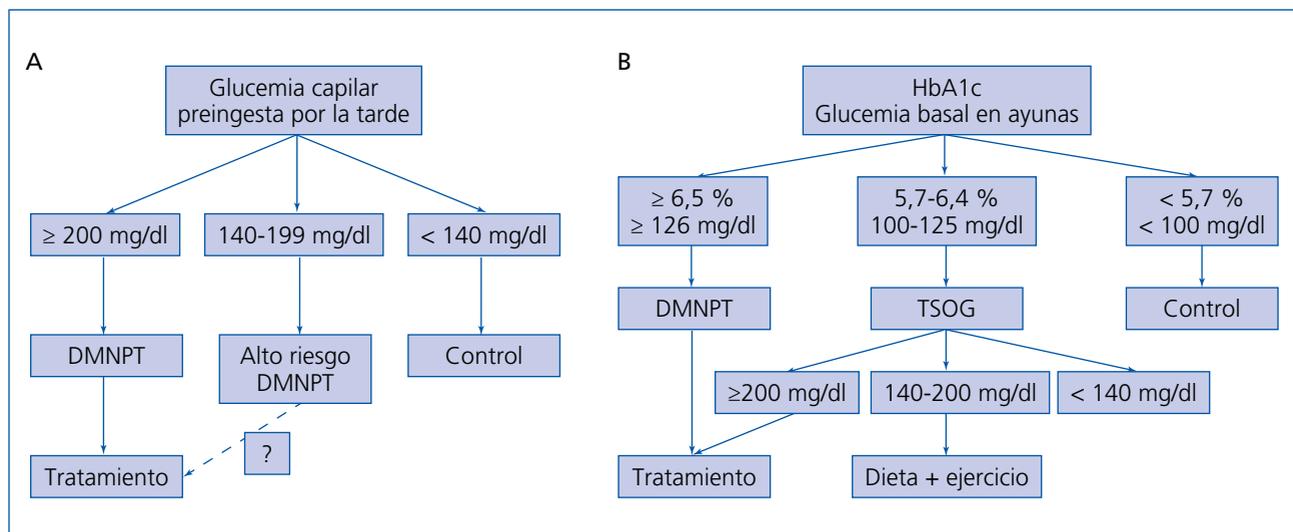


Figura 1. Algoritmos para la monitorización del metabolismo de la glucosa postrasplante. Durante las primeras semanas y mientras la dosis de corticoides es > 0,1 mg/kg/día, la determinación de glucemia capilar preingesta por la tarde permite detectar la presencia de hiperglucemia en muchos pacientes (panel A). A partir del tercer mes del trasplante y cuando la dosis de corticoides es < 0,1 mg/kg/día, se recomienda monitorización con glucemia basal en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c) a los 3 meses y anualmente. Se recomienda realizar test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (TSOG) a los pacientes con prediabetes. (panel B). DMNPT: diabetes mellitus de novo postrasplante renal.

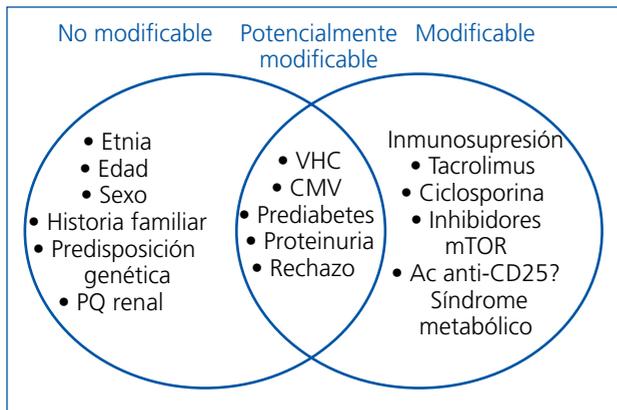


Figura 2. Factores no modificables, potencialmente modificables y modificables de diabetes mellitus de novo postrasplante.

Ac anti-CD25: anticuerpos monoclonales frente a la subunidad alfa del receptor de interleucina 2 de los linfocitos T; CMV: citomegalovirus; mTOR: *mamalian target of rapamycin*; PQ: poliquistosis; VHC: virus de la hepatitis C.

presor, infección por citomegalovirus). En la figura 2 se resumen los factores de riesgo modificables, no modificables y potencialmente modificables relacionados con DMNPT (revisión en referencias 2 y 3).

Durante los últimos años, y al igual que para la DM2, se han realizado diversos estudios de asociación entre diversos polimorfismos genéticos y el desarrollo de DMNPT. La interpretación de los resultados es difícil, ya que las poblaciones estudiadas y los tratamientos recibidos no son homogéneos. Ghisdal et al evaluaron la asociación entre diversos polimorfismos genéticos asociados a DM2 en población general y la DMNPT¹². De los diversos polimorfismos estudiados observaron que el polimorfismo del gen *TCF7L2* (*rs7903146*) se asocia de forma independiente a la DMNPT. Este gen se expresa a nivel de la célula beta pancreática y participa en el control de la secreción de insulina. Por otra parte, en un estudio reciente de asociación del genoma completo se muestra una asociación entre diversos polimorfismos en genes relacionados con la apoptosis de la célula beta pancreática y la aparición de DMNPT¹³, reforzando la hipótesis del papel que tiene la toxicidad sobre la célula beta pancreática en la aparición de DMNPT.

Uno de los factores de riesgo de DMNPT es la presencia de prediabetes durante el período en lista de espera. Debe

tenerse en cuenta que en el paciente con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) no se ha podido demostrar con claridad la utilidad de la determinación de HbA1c para hacer cribado del riesgo de DMNPT. Esto se halla en relación con que la vida media del hematíe en los pacientes con ERCT está disminuida y se ve afectada por el tratamiento con agentes eritropoyéticos. Además, en la ERCT terminal, la vida media de la insulina aumenta al disminuir su eliminación renal. Hasta la actualidad, las guías recomendaban realizar TSOG a los pacientes con glucemia basal < 110 mg/dl cuando se incluían en lista de espera. En un estudio reciente se analiza una cohorte de pacientes no diabéticos caucásicos y se observa que de los 899 pacientes estudiados, 72 (8,1%) tienen diagnóstico de DM pretrasplante (16 por glucemia basal > 126 mg/dl y 56 por un TSOG patológico). Además, realizar un TSOG a los pacientes con glucemia basal entre 92-125 mg/dl consigue identificar a 65 de los 72 pacientes con DM (16 por glucemia basal y 49 por TSOG). Es necesario realizar 7 TSOG para detectar 1 caso. En cambio, si se realiza un TSOG a los pacientes con glucemia basal < 110 mg/dl se consigue identificar a 60 de los 72 pacientes (16 por glucemia basal y 44 por TSOG) y es necesario realizar 14 TSOG para detectar 1 caso. La determinación de HbA1c no resultó útil en esta cohorte de pacientes¹⁴. Teniendo en cuenta los criterios de DM2 de la ADA y para facilitar la práctica clínica, el grupo de consenso propone el algoritmo que se muestra en la figura 3, para realizar cribado en el momento de incluir a los pacientes en lista de espera de TR.

Para finalizar con los factores de riesgo asociados a DMNPT hay que hacer especial hincapié en el tratamiento inmunosupresor. En la revisión del grupo realizada en 2010¹ se objetivó la evidencia del papel patogénico de los corticoides (nivel de evidencia A) y del tacrolimus en relación con la DMNPT (nivel de evidencia A). La información disponible sobre el uso de inhibidores de mTOR (del inglés *mamalian target of rapamycin*) se limitaba al estudio realizado con datos del registro americano, en el que se mostraba que el uso de sirolimus de novo combinado con anticalcineurínicos se asocia a mayor riesgo de DMNPT (nivel de evidencia B). Durante los últimos años se han realizado diversos estudios para analizar los mecanismos por los que los inhibidores de mTOR inducen diabetes y sus implicaciones clínicas. Las vías de señalización de

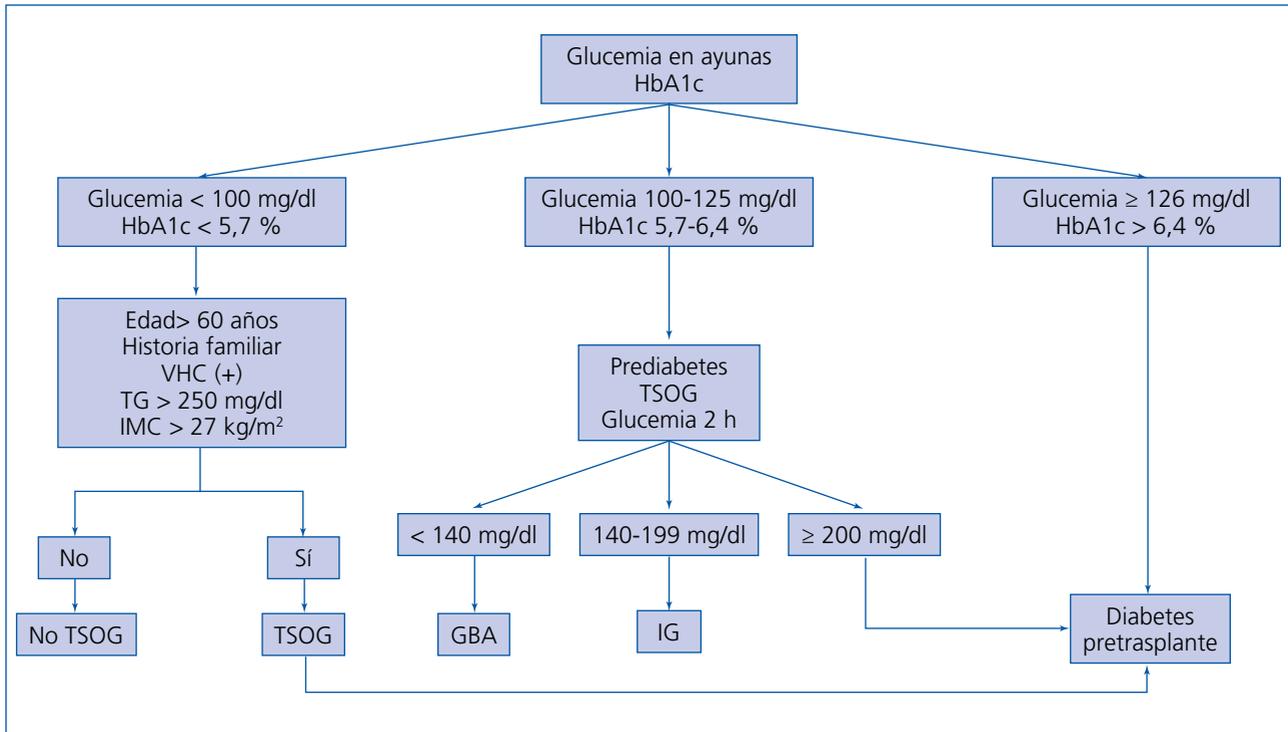


Figura 3. Algoritmo para evaluar el metabolismo de la glucosa en los pacientes con enfermedad crónica terminal que van a ser incluidos en lista de espera de trasplante renal.

GBA: glucemia basal alterada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IG: intolerancia a la glucosa; IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; TSOG: test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa; VHC (+): virus de la hepatitis C positivo.

mTOR controlan funciones celulares vitales como la transcripción de ARN, la proliferación y diferenciación celular, la angiogénesis y la apoptosis. Se ha demostrado que la inhibición de esta señal es tóxica para la célula beta pancreática y se asocia a una reducción de la masa beta pancreática, de la proliferación y secreción de insulina, así como a un aumento de la apoptosis y autofagia (revisión en referencia 15). Desde el punto de vista clínico, en diversos ensayos clínicos se ha mostrado que el uso de everolimus de novo con minimización de ciclosporina se asocia a bajo riesgo de DMNPT (< 5%)¹⁶. Por el contrario, everolimus asociado a minimización de tacrolimus se asocia a riesgo elevado de DMNPT (nivel de evidencia B). En una revisión reciente¹⁷ se muestra que la combinación de un inhibidor de mTOR, sea sirolimus o everolimus, con tacrolimus a dosis estándar o a dosis minimizadas se asocia a una elevada prevalencia de DMNPT. La incidencia de DMNPT oscila entre el 11,0 y el 27,6% en los pacientes tratados con sirolimus y tacrolimus en minimización y entre el 17,8 y el 38,1% en los tratados con everolimus y ta-

crolimus en minimización¹⁷. Es decir, parece que la utilización de inhibidores de mTOR potencia el efecto diabético inducido por tacrolimus, pero no se asocia con un aumento de DMNPT cuando se asocia a otros fármacos (ciclosporina en minimización o micofenolato).

Finalmente, algunos estudios observacionales han establecido una relación entre el uso de pautas de inducción con inhibidores de la subunidad α del receptor CD25 (basiliximab y daclizumab) y la aparición de DMNPT¹⁸⁻²⁰ a través de una posible toxicidad sobre la célula beta pancreática relacionada con la modificación de las subpoblaciones linfocitarias T circulantes (nivel de evidencia C).

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA DIABETES MELLITUS DE NOVO POSTRASPLANTE

En la publicación realizada por el grupo en 2010 se revisaron las evidencias existentes sobre la relación entre DM-

NPT y una menor supervivencia del paciente, un mayor riesgo cardiovascular, un mayor riesgo de infecciones y el mayor riesgo de pérdida del injerto¹. Desde 2010 hasta la actualidad hay poca información novedosa en este ámbito. Cabe destacar el estudio realizado en una cohorte de 1.410 pacientes de etnia caucásica trasplantados a los que se realizó un TSOG a las 10 semanas del trasplante y en el que se evaluó el valor predictivo sobre la mortalidad global, la mortalidad por causa cardiovascular y la mortalidad infecciosa de la glucosa basal en ayunas y de la glucosa a las 2 h tras el TSOG ajustando por distintas variables pre y postrasplante²¹. El estudio muestra que la glucemia a las 2 h es superior a la glucemia en ayunas para predecir la mortalidad global y la mortalidad cardiovascular. Además, la presencia de DMNPT aumenta tanto la mortalidad global como la cardiovascular, mientras que la intolerancia a la glucosa predice la mortalidad global pero no la cardiovascular.

Por otra parte, utilizando los datos del registro americano se ha realizado un estudio para valorar la contribución de la DMNPT y del rechazo agudo en la supervivencia del paciente y del injerto²². En este estudio, con 37.448 trasplantes realizados entre 2004 y 2007 y con injerto funcional durante al menos 1 año, se clasifica a los pacientes en los siguientes grupos: 1, no diabetes-no rechazo (n = 20.964); 2, DMNPT-no rechazo (n = 2.140); 3, diabetes pretrasplante-no rechazo (n = 10.730); 4, no diabetes-sí rechazo (n = 2.282); 5, DMNPT-sí rechazo (n = 361); 6, diabetes pretrasplante-sí rechazo (n = 1.061). Los pacientes con DMNPT sin rechazo agudo (grupo 2) no presentan mayor riesgo de muerte del paciente ni de fracaso del injerto. Los pacientes diabéticos (con o sin rechazo) tienen mayor riesgo de muerte cardiovascular y estos con los del grupo 4 (rechazo agudo sin diabetes) tienen más riesgo de muerte por cualquier causa. El fracaso del injerto censurando la muerte se asocia con el rechazo agudo en los pacientes no diabéticos (grupo 4) y en los diabéticos pretrasplante (grupo 6). Una de las limitaciones de este estudio es que el seguimiento es muy corto (548 días de mediana tras el primer año), pero sus resultados sugieren que para obtener una mayor supervivencia del paciente y del injerto es mejor el uso de pautas de inmunosupresión potentes para prevenir el rechazo agudo, aunque aumenten la prevalencia de DMNPT (nivel de evidencia C).

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS DE NOVO POSTRASPLANTE

Inmunosupresión y diabetes mellitus de novo postrasplante

En la publicación del grupo en 2010 se realizó una revisión de diversos ensayos clínicos y metaanálisis sobre el uso de corticoides y su relación con la DMNPT¹. Durante los 3 últimos años se han realizado nuevos metaanálisis para valorar el riesgo-beneficio de la retirada precoz o tardía de los corticoides.

El metaanálisis sobre la retirada precoz²³ se realizó con 9 ensayos clínicos incluyendo un total de 1.934 pacientes en los que evitaron los esteroides o se retiraron precozmente (< 14 días). El tratamiento de mantenimiento utilizado era ciclosporina en 5 ensayos y tacrolimus en 4 ensayos. En todos los ensayos, excepto en uno, el anticalcineurínico se asociaba con micofenolato y en 6 de ellos se utilizaba inducción con antagonistas del receptor de la interleucina-2. Los pacientes sin esteroides o con eliminación precoz presentaron una menor incidencia de DMNPT, pero esto solo se consiguió en los pacientes tratados con ciclosporina (riesgo relativo [RR]: 0,54; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,30-0,98) y no en los tratados con tacrolimus (RR: 0,75; IC del 95%, 0,32-1,77). Por otra parte, aunque la combinación tacrolimus-micofenolato con pautas de inducción fue segura (RR de rechazo agudo: 1,06; IC del 95%, 0,79-1,42), los pacientes sin esteroides o con eliminación precoz presentaron un mayor riesgo de rechazo agudo si se trataban con ciclosporina (RR: 1,59; IC del 95%, 1,01-4,49).

El metaanálisis sobre la retirada tardía²⁴ incluyó un total de 9 ensayos clínicos incluyendo 1.820 pacientes, en los que se evaluó la utilidad de la retirada de los corticoides entre los 3 y 6 meses postrasplante. Siete de los 9 ensayos en pacientes con ciclosporina y 2 en pacientes con tacrolimus, todos con micofenolato. La retirada de corticoides no se asoció con mayor riesgo de rechazo agudo en los pacientes tratados con tacrolimus, pero sí en los pacientes tratados con ciclosporina (RR: 1.42 con intervalo confianza 95% 1.08-1.87). La retirada de corticoides reduce la incidencia de DMNPT (definida como necesidad de tratamiento hipoglucemiante)

a pesar de que las diferencias no alcanzan significación estadística (RR: 0,59; IC del 95%, 0,31-1,09; $p = 0,089$) y el efecto es parecido en los pacientes tratados con ciclosporina (RR: 0,50) y tacrolimus (RR: 0,61).

Para finalizar con los corticoides, un reciente ensayo clínico de diseño cruzado demuestra que la administración de los corticoides en 2 dosis diarias en lugar de en una sola dosis por la mañana reduce la glucemia media a lo largo del día, así como el pico máximo y el tiempo de exposición a la hiperglucemia²⁵.

Por otra parte, el efecto diabetógeno de los inhibidores de la calcineurina fue extensamente revisado en la publicación de 2010¹. Durante los últimos años han surgido pocos datos nuevos que confirman que el uso de tacrolimus es más diabetógeno que el de ciclosporina.

Tratamiento precoz de la hiperglucemia con insulina

Uno de los abordajes más novedosos para la prevención de la DMNPT se basa en la utilización de insulina para tratar la hiperglucemia vespertina que se puede detectar en casi todos los pacientes en relación con la toma matutina de corticoides (revisión en referencia 2). Este abordaje se ha valorado en un ensayo clínico prospectivo²⁶, en el que se aleatorizaron 50 pacientes a 2 grupos de tratamiento: a) grupo tratamiento. Si la glucemia capilar antes de la cena > 140 mg/dl, a la mañana siguiente se inició tratamiento con insulina basal: 6, 8 y 10 unidades de insulina isofánica humana (Insulatard®, Novo Nordisk) si la glucemia capilar por la tarde antes era de 140, 180 o 240 mg/dl, respectivamente. El objetivo fue alcanzar una glucemia capilar de 110-120 mg/dl; b) grupo control estándar. Si la glucemia capilar antes de la cena > 180 mg/dl se inició tratamiento con insulina de vida media corta (siempre insulina si la glucemia > 250 mg/dl) o antidiabéticos orales (gliclazida, Diamicon®). El 92% de los pacientes del grupo control presentó algún episodio de glucemia capilar > 180 mg/dl y todos los pacientes del grupo tratamiento presentaron alguna determinación de glucemia capilar > 140 mg/dl antes del tercer día y fueron tratados con insulina a partir de la mañana siguiente. A los 3, 6 y 12 meses de seguimiento, los pacientes que requirieron

tratamiento hipoglucemiante fueron 5, 10 y 8 en el grupo control, frente a 2, 1 y 0 en el grupo tratamiento. El TSOG realizado a los 3, 6 y 12 meses mostró que la tolerancia a la glucosa es mejor en los pacientes del grupo tratamiento. La HbA1c, variable de eficacia primaria, fue inferior en el grupo tratamiento a los 3 meses (el 5,7 frente al 6,2%) y se mantuvo estable a lo largo del seguimiento, aunque a los 12 meses la diferencia entre grupos no fue significativa (el 5,8 frente al 6,0%). Además, realizaron estudios de función de la célula beta y de sensibilidad a la insulina y sus datos sugieren que el grupo tratamiento presenta una mejor función de la célula beta pancreática mientras que la sensibilidad a la insulina no es distinta entre los grupos. En resumen, la hiperglucemia vespertina en el paciente trasplantado renal es la norma (y no la excepción), el tratamiento con insulina de vida media larga durante el postrasplante inmediato mejora la HbA1c y la prevalencia de DMNPT a largo plazo a través de una mejoría en la función de la célula beta pancreática. En la actualidad se están llevando a cabo nuevos ensayos clínicos con una muestra de mayor tamaño para confirmar esta hipótesis (ITP-NODAT, registrado en la página web clinicaltrials.gov con el número NCT01683331).

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS DE NOVO POSTRASPLANTE

El documento de consenso internacional publicado en 2003 recomendaba un tratamiento por pasos de la DMNPT²⁷ empezando por una intervención no farmacológica seguida del uso de antidiabéticos orales, luego la combinación de insulina con antidiabéticos orales y finalmente la monoterapia con insulina. A la vista de los conocimientos actuales el grupo europeo sobre el manejo de la DMNPT² hace las siguientes recomendaciones:

- Durante los primeros meses postrasplante, el inicio de la enfermedad no es insidioso como en la DM2, sino que lo hace de forma más rápida y, por lo tanto, el tratamiento no puede ir dirigido tan solo a cambios en el estilo de vida.
- Dado que las últimas evidencias muestran que la DMNPT es predominantemente un problema de secreción

de insulina, el uso de agentes orales en monoterapia —especialmente las sulfonilureas— puede incluso agravar la depleción de los islotes pancreáticos.

- En los pacientes con DM2 se está cambiando el enfoque hacia la preservación de la célula beta. En los receptores de un TR con DMNPT manifiesta, el tratamiento con insulina es más fácil de administrar, ya que los valores de glucemia son elevados de forma precoz y los pacientes deben seguir durante este período un estricto control clínico.

En la revisión de 2010 del grupo Prometeo se realizó una amplia revisión sobre el tratamiento no farmacológico de la DMNPT, así como del tratamiento con antidiabéticos orales e insulina¹. Hasta la actualidad, no se dispone de nueva información sobre las recomendaciones a transmitir a los pacientes en cuanto a las modificaciones del estilo de vida, es decir, dieta y ejercicio. Dado que en el paciente trasplantado renal se produce un aumento de peso tras el trasplante, estas recomendaciones deben iniciarse lo antes posible para reducir dicho aumento de peso. Tampoco se dispone de nuevas evidencias para guiar el tratamiento con antidiabéticos orales e insulina que las reportadas en 2010 y los objetivos terapéuticos tampoco se han modificado. Recientemente, la revista *NEFROLOGÍA* ha publicado un documento de consenso sobre el tratamiento de la DM2 en el paciente con ERC elaborado por la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Diabetes²⁸. En este documento se revisan las evidencias existentes sobre el control glucémico en el paciente renal, así como la relación beneficio/riesgo de los distintos antidiabéticos orales.

En la revisión de 2010 se indicó que no habían evidencias suficientes para el uso de las incretinas en TR. Durante los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos para valorar la utilidad de estos fármacos en TR. Las incretinas (gliptinas) actúan inhibiendo la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) encargada de degradar de forma rápida las incretinas endógenas (GLP-1 y GIP) secretadas en las células L del intestino, aumentando el nivel de estas, que son las que ejercen la acción antihiper glucemiante. Las gliptinas mejoran el estrés oxidativo y protegen a la célula beta pancreática. Estos fármacos pueden reducir la

HbA1c del 0,5 al 1% y tienen muy buena tolerancia con baja incidencia de hipoglucemia. Los medicamentos disponibles actualmente son: sitagliptina (Januvia[®]), vildagliptina (Galvus[®]), saxagliptina (Onglyza[®]) y linagliptina (Trajenta[®]). Esta última es de metabolismo hepático, por lo que no necesita ajuste de dosis en la ERC y no interfiere con los inmunosupresores. La vildagliptina se ha evaluado en un ensayo clínico fase II controlado con placebo en pacientes estables (> 6 meses) que presentaban una glucemia > 200 mg/dl en el TSOG. Se incluyeron 33 pacientes y vildagliptina consiguió una reducción mayor de la HbA1c y de la glucemia 2 h, con un buen perfil de seguridad²⁹. Este mismo fármaco se ha utilizado en otro ensayo clínico, en el que 48 pacientes con intolerancia oral a la glucosa fueron aleatorizados a recibir 50 mg de vildagliptina, 30 mg de pioglitazona o placebo³⁰. Los 2 grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la glucemia a las 2 h (20 mg/dl con vildagliptina y 23 mg/dl con pioglitazona frente a 0 mg/dl con placebo) y en la HbA1c (el 0,1% con vildagliptina y el 0,2% en el grupo pioglitazona frente al 0% con placebo). Sin embargo, el objetivo primario (% de reducción en la glucemia 2 h tras el TSOG) no alcanzó significación estadística. También se han reportado los resultados de un ensayo clínico de diseño cruzado con sitagliptina en pacientes con DMNPT, en el que se muestra la eficacia (reduce la glucemia basal y la glucemia 2 h en el TOSG) con un buen perfil de seguridad³¹.

Por otra parte, diversos autores continúan recomendando la realización de ensayos clínicos con metformina^{2,32}, fármaco de elección en el tratamiento de la DM2 en población general. Este fármaco posee el mejor perfil de eficacia (eficaz en la prevención y tratamiento de la DM2, sin ganancia de peso, mejoría de los componentes del síndrome metabólico, mejor control lipídico, mejor protección cardiovascular y potencial antineoplásico), pero no se dispone de ensayos clínicos para validar su seguridad en una población como la trasplantada renal, que recibe muchos fármacos, presenta complicaciones intercurrentes y en la que, en muchos pacientes, el filtrado glomerular renal está por debajo de 60 ml/min/1,73 m².

En conclusión, el grupo europeo recomienda el uso de insulina para el tratamiento de la hiper glucemia durante el período postrasplante inmediato, con el objetivo de prote-

ger a la célula beta pancreática y así reducir el porcentaje de pacientes con DMNPT a los 12 meses del trasplante, tal como se deriva de los resultados del ensayo clínico publicado por Hecking et al²⁶, en el que ningún paciente del grupo experimental requirió tratamiento hipoglucemiante al año del trasplante. Aunque los resultados obtenidos precisan de confirmación con un ensayo clínico con un mayor tamaño de la muestra, hipotetizan que con este enfoque la prevalencia de DMNPT se podría reducir y equiparar a la de la población general.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diabetes mellitus posterior al trasplante renal: análisis de la evidencia y consenso de un grupo de trabajo. *Nefrología Suplemento Extraordinario*. 2010;1:1-43.
- Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Hörl WH, Pascual J, Budde K, et al; European-New-Onset Diabetes After Transplantation Working Group. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:550-6.
- Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:175-86.
- Pham PT, Edling KL, Chakkerla HA, Pham PC, Pham PM. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:379-87.
- Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmsæth J, Colman PG, Cohn SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation—Changes and challenges. *Am J Transplant*. 2012;12:820-8.
- Marcén R, Morales JM, Del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, et al; Spanish Renal Forum. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. *Transplant Proc*. 2006;38:3530-2.
- Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benítez R, Lampreabe I, Díaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: A prospective and multicenter study. *Transplantation*. 2008;85:1133-8.
- Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S1-66.
- Chakkerla HA, Weil EJ, Castro J, Heilman RL, Reddy KS, Mazur MJ, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:853-9.
- Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, Cohn SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation*. 2013;96:726-31.
- Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 2009;88:429-34.
- Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, Lionet A, Halimi JM, Rerolle JP, et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2459-67.
- McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1037-49.
- Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmsæth J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:616-22.
- Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for rapamycin toxicity in pancreatic β -cells and a review of the underlying molecular mechanisms. *Diabetes*. 2013;62:2674-82.
- Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant*. 2004;4:626-35.
- Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27:97-107.
- Bayés B, Pastor MC, Lauzurica R, Granada ML, Salinas I, Romero R. Do anti-CD25 monoclonal antibodies potentiate posttransplant diabetes mellitus? *Transplant Proc*. 2007;39:2248-50.
- Aasebø W, Midtvedt K, Valderhaug TG, Leivestad T, Hartmann A, Reisaeter AV, et al. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1289-93.
- Prasad N, Gurjer D, Bhaduria D, Gupta A, Srivastava A, Kaul A, et al. Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients? *Nephrology (Carlton)*. 2014;19:244-50.
- Valderhaug TG, Hjelmsæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA,

- Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011;54:1341-9.
22. Kuo HT Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:1127-39.
23. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:825-32.
24. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90:342-9.
25. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohny SJ. Divided dosing reduces prednisolone-induced hyperglycaemia and glycaemic variability: a randomized trial after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:698-705.
26. Hecking M Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:739-49.
27. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003;75:SS3-24.
28. Gómez-Huelgas M, Martínez-Castelao M, Artola S, Gorriñ JL, Menéndez E; Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:34-45.
29. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014;14:115-23.
30. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation*. 2013;95:456-62.
31. Strøm Halden TA, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:926-33.
32. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant*. 2011;11:1376-81.