



Capítulo 46.2

Complicaciones metabólicas y del metabolismo mineral y óseo

Patricia Delgado Mallén, Armando Torres Ramírez

1. COMPLICACIONES METABÓLICAS

- 1.1. Diabetes *de novo*, estados prediabéticos y síndrome metabólico
- 1.2. Dislipidemia
- 1.3. Hiperuricemia

2. FUNCIÓN REPRODUCTORA. EMBARAZO

- 2.1. Disfunción eréctil
- 2.2. Función reproductora en la mujer
- 2.3. Embarazo

3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO

- 3.1. Hiperparatiroidismo persistente
- 3.2. Hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica del trasplante
- 3.3. Hipofosforemia
- 3.4. Fracturas óseas

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. COMPLICACIONES METABÓLICAS

1.1. Diabetes *de novo*, estados prediabéticos y síndrome metabólico

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante son comunes y se resumen en la **tabla 1**.

La diabetes *de novo* postrasplante aumenta sustancialmente el riesgo de complicaciones cardiovasculares e infecciosas y empeora la supervivencia

Tabla 1

Frecuencia de las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa al año del trasplante en pacientes que reciben tacrolimus. Estudio multicéntrico español

Criterios diagnósticos	Frecuencia al año del trasplante
Diabetes <i>de novo</i> • Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o • Glucemia en cualquier momento ≥ 200 mg/dl o • Glucemia a las 2 h tras sobrecarga de glucosa ≥ 200 mg/dl	25%
Intolerancia a la glucosa • Glucemia a las 2 h tras sobrecarga de glucosa ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl	25%
Glucemia basal alterada • Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y < 126 mg/dl	9% (aislada o en combinación con intolerancia)
Síndrome metabólico • Obesidad central, disminución de colesterol-HDL, triglicéridos aumentados, glucemia basal alterada, hipertensión arterial (3 de 5 criterios)	23% al año; 38% a los 3 años

de injerto y paciente. Los estados prediabéticos (glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa) se han asociado a ateromatosis carotídea postrasplante. La presencia de síndrome metabólico al año del trasplante es un factor de riesgo de diabetes *de novo* que además disminuye la supervivencia de injerto y paciente.

Los factores de riesgo de diabetes *de novo* postrasplante más importantes que aparecen antes del trasplante son: fenotipo de resistencia a la insulina (obesidad, hipertrigliceridemia, hipoadiponectinemia), infección por virus de la hepatitis C y raza (negra e hispana). En el postrasplante los factores más importantes son la inmunosupresión, la ganancia de peso y el uso de β -bloqueantes. Los esteroides provocan resistencia a la insulina, y los anti-calcineurínicos reducen su secreción de manera dependiente de la dosis (el tacrolimus más que la ciclosporina). Los inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (anti-mTOR), sirolimus y everolimus, también son diabetógenos, en especial combinados con anticalcineurínicos.

La etapa de mayor riesgo de aparición de diabetes *de novo* postrasplante en la que debe determinarse la glucemia con más frecuencia es el primer trimestre. También se recomienda medir la hemoglobina A1c (Hb_{A1c}) a las 6-12 semanas del trasplante. Se ha demostrado que los pacientes con una

glucemia basal de 95-125 mg/dl o una $Hb_{A1c} \geq 5,8\%$ deben recibir una sobrecarga oral de glucosa para verificar la presencia de diabetes *de novo* postrasplante.

Las medidas de prevención de la diabetes *de novo* postrasplante incluyen:

- En pacientes en lista de espera con perfil resistente a la insulina, realizar una sobrecarga oral de glucosa que verifique la existencia de intolerancia a la glucosa o diabetes oculta, y poner en práctica cambios en el estilo de vida y modificaciones dietéticas.
- En presencia de factores de riesgo, utilizar un régimen inmunosupresor lo menos diabetógeno posible: retirada precoz (o minimización) de esteroides y utilización de dosis reducidas de tacrolimus. Se requieren ensayos clínicos que demuestren que en este contexto utilizar ciclosporina A en vez de tacrolimus es una opción.

Una vez que se desarrolla diabetes *de novo* postrasplante, las medidas no farmacológicas y farmacológicas son las propias de la diabetes tipo 2. El anti-diabético oral con mejor perfil de seguridad es la **repaglinida**. Puede utilizarse **metformina** en pacientes con filtrado estable y $>40\text{-}60\text{ ml/min/1,73 m}^2$, aunque con rigurosa monitorización. Las **insulinas** pueden utilizarse como primer, segundo o tercer escalón para alcanzar un óptimo control glucémico.

1.2. Dislipidemia

Aparece en el 50-60% de los pacientes trasplantados y es un factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular y de disfunción crónica del injerto. El patrón más frecuente es el tipo IIa: elevación de colesterol total y colesterol-LDL, triglicéridos normales o levemente aumentados, y colesterol-HDL normal, cifras normales de apolipoproteína A1 y aumentadas de apolipoproteína B. La hipertrigliceridemia es más frecuente en los primeros meses, coincidiendo con las dosis más elevadas de esteroides, o más tardíamente en el seno de un síndrome metabólico.

Los inmunosupresores son los principales responsables de la dislipidemia postrasplante. Los esteroides aumentan las concentraciones de triglicéridos y colesterol-LDL. Los **anticalcineurínicos** (ciclosporina A más que tacrolimus) elevan las cifras de colesterol total, colesterol-LDL y apolipoproteína B. La conversión de ciclosporina A a tacrolimus mejora la dislipidemia. Los **inhibidores de m-TOR** (sirolimus, everolimus) elevan las cifras de triglicéridos, colesterol total y colesterol-LDL de manera dependiente de la dosis.

Los objetivos del tratamiento son: cifras de colesterol-LDL $\leq 100\text{ mg/dl}$ (o incluso $\leq 70\text{ mg/dl}$), colesterol no HDL $\leq 130\text{ mg/dl}$ y triglicéridos $\leq 200\text{ mg/dl}$. Además de las medidas no farmacológicas, su tratamiento se resume del siguiente modo:

- Con cifra de *colesterol-LDL* > 100 mg/dl o *colesterol no HDL* > 130 mg/dl, la elección es una **estatina**. La dosis debe reducirse al 50% en pacientes que reciben anticalcineurínicos, y son **fluvastatina** (20-40 mg/día) y **pravastatina** (20-40 mg/día) las más empleadas, ya que utilizan vías metabólicas distintas. También puede emplearse **atorvastatina** y **simvastatina** (10-20 mg/día). Es necesario monitorizar y detectar precozmente signos de miositis o rabdomiólisis. Como fármaco de segunda línea, **ezetimiba** (10 mg/día) ha demostrado reducir los niveles de *colesterol-LDL*. La seguridad de la combinación de estatinas y ezetimiba, ampliamente demostrada en población general, todavía no ha sido bien establecida en trasplantados renales.
- Con cifras de *triglicéridos* > 400 mg/dl las opciones son: **gemfibrozilo** (600 mg/día), **ácido nicotínico** (250 mg/día iniciales, máximo 2 g/día) o **aceites de pescado que contengan ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$** (≥ 4 g/día). El gemfibrozilo puede asociarse a miositis, rabdomiólisis y elevación reversible de la creatinina plasmática, que deben monitorizarse, por lo que se debe evitar su combinación con estatinas. El ácido nicotínico puede producir hiperglucemia y rubicundez facial.

1.3. Hiperuricemia

Su frecuencia en trasplantados renales es elevada (50%), mayor en pacientes que reciben ciclosporina A (80%) que con tacrolimus. Generalmente se trata de una hiperuricemia asintomática. Aunque puede cursar como monoartritis microcristalina (10%), la poliartritis y los tofos son menos frecuentes.

No se recomienda tratar la hiperuricemia asintomática. En pacientes con gota debe alcanzarse una uricemia < 6 mg/dl utilizando **alopurinol** o **febuxostat** (inhibidores de la xantinoxidasa). El alopurinol no debe administrarse a pacientes tratados con azatioprina por la acumulación de 6-mercaptopurina y toxicidad medular grave, y se recomienda cambiarla por mofetil micofenolato. También se han utilizado con eficacia y seguridad algunos fármacos uricosúricos, como **benzodiarona** y **benzobromarona** (100 mg/día). El losartán tiene efectos uricosúricos, por lo que es el hipotensor de elección en los receptores de trasplante con hiperuricemia.

En pacientes con gota aguda y buena función del injerto pueden usarse **colchicina** y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante unos días, vigilando los niveles de creatinina plasmática. Para el resto, una buena alternativa es el uso de corticosteroides sistémicos, o eventualmente incrementar de forma transitoria la dosis oral de prednisona.

La dosis de colchicina como profilaxis de la crisis de gota aguda debe ajustarse a la función renal (tasa de filtración glomerular [TFG] > 60 ml/min: 0,5 mg/12 h; TFG 59-40 ml/min: 0,5 mg/24 h; TFG 39-30 ml/min: 0,5 mg/48 h; TFG 29-10 ml/min: 0,5 mg/72 h).

2. FUNCIÓN REPRODUCTORA. EMBARAZO

2.1. Disfunción eréctil

Las causas más comunes son: medicación hipotensora (β -bloqueantes), neuropatía periférica y la interrupción del flujo a ambas hipogástricas (pacientes trasplantados). No hay contraindicación específica para el **sildenafil** y otros inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, salvo la cardiopatía isquémica.

2.2. Función reproductora en la mujer

La gran mayoría de las mujeres premenopáusicas recuperan la función ovárica y menstrúan regularmente a los pocos meses del trasplante. Se recomienda la utilización de un método anticonceptivo eficaz durante el primer año en el trasplante de donante vivo o en los dos primeros en el de cadáver, siendo los más aconsejados los de barrera física. Los anovulatorios actuales, con dosis bajas de estrógenos y progestágenos, pueden utilizarse vigilando la presión arterial y el riesgo de complicaciones trombóticas. Se desaconsejan los dispositivos intrauterinos por el riesgo de infección.

2.3. Embarazo

El embarazo tras el trasplante bien planificado finaliza a término en el 80% de los casos. Las principales complicaciones son: parto prematuro, niños de bajo peso, hipertensión arterial y preeclampsia. La gestación no supondrá un riesgo de deterioro del injerto en pacientes con función renal previa conservada.

Las principales recomendaciones sobre el embarazo en el trasplante, se resumen en la **tabla 2**.

3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO (v. cap. 27)

3.1. Hiperparatiroidismo persistente

Los pacientes con hiperplasia paratiroidea en su etapa en diálisis pueden desarrollar distintas formas de hipercalcemia tras el trasplante:

- *Hipercalcemia subaguda*: la calcemia alcanza cifras de 12-15 mg/dl en las primeras semanas del trasplante. Se observa en pacientes con hipercalcemia por hiperparatiroidismo grave en diálisis.
- *Hipercalcemia transitoria*: alrededor de un 25-50% de los enfermos trasplantados desarrollan hipercalcemia, generalmente < 11 mg/dl, al

Tabla 2
Recomendaciones para el embarazo en pacientes trasplantadas

- Condiciones previas
 - Injerto estable: creatinina plasmática <2 mg/dl, proteinuria <500 mg/día
 - Bajas dosis de inmunosupresores
 - Ausencia de rechazo agudo reciente (> 6 meses)
- Ajuste anticipado del tratamiento inmunosupresor
 - Dosis bajas de prednisona (<15 mg/día)
 - Considerar el cambio a tacrolimus si recibe terapia doble ciclosporina A + prednisona
 - Monitorización estrecha de las concentraciones de los inmunosupresores
 - Suspender la administración de mofetil micofenolato (teratógeno). Considerar la de azatioprina
- Control riguroso de la hipertensión arterial
 - Vigilar la aparición de preeclampsia. Mantener la presión arterial <140/90 mmHg
 - Suspender la administración de IECA y ARA II (teratógenos)
 - Son seguros la alfametildopa y la hidralazina
 - No están contraindicados los β -bloqueantes cardiosselectivos (metoprolol, atenolol)
- Tratamiento obligado de bacteriuria asintomática (penicilinas)
- Minimizar la instrumentalización en el parto
- Evitar la sobrecarga de volumen periparto
- Valorar aumentar la dosis de prednisona periparto (situación de estrés)
- Está contraindicada la lactancia materna

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

recuperar la función renal. Ésta suele desaparecer espontáneamente en el primer año.

- *Hipercalcemia persistente*: se detecta en un 10-15% de los casos después del año, y en el 5-10% después de los 5 años.

La hipercalcemia en los primeros meses del trasplante se ha relacionado con calcificaciones del injerto y deterioro del filtrado. Su relación con la persistencia del hiperparatiroidismo (*hiperparatiroidismo terciario*) debe confirmarse con la demostración de niveles de parathormona por encima del rango normal. Ante un filtrado normal ($>90 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$), la hipercalcemia con unos niveles de parathormona en el rango alto de la normalidad son también propios de hiperparatiroidismo.

Los *calcimiméticos* constituyen el tratamiento inicial de la hipercalcemia (Mimpara®, 30-60 mg/día), y la paratiroidectomía se reserva para los casos resistentes.

3.2. Hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica del trasplante

El 70% de los pacientes con más de un año de trasplante presentan insuficiencia renal crónica en estadios 3, 4 o 5. Las recomendaciones para el control del hiperparatiroidismo secundario son las mismas que en pacientes no trasplantados. La incidencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D nutricional es muy elevada (60%), y se asocia a niveles elevados de parathormona. Para su corrección se recomienda la administración de suplementos con vitamina D₃ (800 UI/día) o 25-OHD₃ (0,266 mg/2-3 semanas).

3.3. Hipofosforemia

Algunos pacientes desarrollan hipofosforemia en las primeras semanas del trasplante secundaria a un escape tubular de fósforo, por niveles elevados de parathormona o de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23). La hipofosforemia precoz debe corregirse con suplementos orales de fósforo, ya que puede inducir apoptosis osteoblástica y contribuir a la pérdida de masa ósea. En cambio, la hipofosforemia tardía secundaria a hiperparatiroidismo persistente no debe corregirse con fósforo.

3.4. Fracturas óseas

La enfermedad estructural ósea previa al trasplante más la pérdida ósea que ocurre tras él por el uso de corticosteroides condicionan una elevada prevalencia (7-20%) e incidencia (3-4% por año) de fracturas. Ésta es superior a la de la población general y de hemodiálisis. Los factores de riesgo de fractura son: edad superior a 55-60 años, sexo femenino, diabetes mellitus tipo 1 y fractura osteoporótica previa.

- Las fracturas suelen ocurrir en el postrasplante tardío, en los cuerpos vertebrales de manera asintomática (30% de los pacientes) y en tobillos y pies en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. La prevención de la pérdida ósea y de las fracturas postrasplante se basa en las siguientes medidas: minimización de corticosteroides y su suspensión desde el momento en que se considere seguro.
- Administración rutinaria de calcio oral (0,5 g/día) y suplementos de vitamina D (vitamina D₃: 800 UI/día, o calcitriol: 0,5 µg/48 h) durante la exposición a corticosteroides, salvo en caso de hipercalcemia.
- El uso profiláctico de bifosfonatos de manera rutinaria no se recomienda, ya que pueden empeorar la enfermedad ósea adinámica subyacente.
- En pacientes con riesgo de fractura, realización, en los 3 primeros meses y al año del trasplante, de una densitometría ósea que incluya morfometría de los cuerpos vertebrales.

Para el *tratamiento del paciente con fracturas* hay que tener en cuenta que:

- Se recomiendan los bifosfonatos orales (risedronato, 35 mg/semana, o ibandronato, 150 mg/mes), tomando las siguientes precauciones: no sobrepasar 2 años de tratamiento; duplicar el espaciado de la dosis si el filtrado es <30 ml/min/1,73 m², y prevenir la necrosis mandibular mediante revisión odontológica previa.
- Si se sospecha enfermedad ósea adinámica (edad superior a 60 años o diabetes, con cifras de parathormona normales/bajas y marcadores de resorción normales o bajos) debe considerarse la administración de parathorma intermitente para estimular el remodelado (teriparatida, 20-40 mg/día).
- En casos complejos puede requerirse una biopsia ósea, previo marcaje con tetraciclina, para dirigir el tratamiento.

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008;8(12):2647-51.
- Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008;86(3):413-7.
- Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):223-34.
- Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 2):S29-37.
- Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87(12):1846-51.
- Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation* 2008;85(8):1133-8.
- Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated haemoglobin in the screening for diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation* 2009;15:429-34.
- Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1300-13.
- Zachariah MS, Tornatore KM, Venuto RC. Kidney transplantation and pregnancy. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(4):386-91.