

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

## IMPACTO DE LA DIABETES TIPO 2 SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL INJERTO RENAL

Gerardo Borroto Díaz<sup>1</sup>, Erik Prado<sup>2</sup>, Malicela Barcelo Acosta<sup>3</sup>.

### RESUMEN

**Justificación:** La Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) puede ser causa y también consecuencia del trasplante renal (TR). La evolución del injerto renal puede ser desfavorable en el nefrópata diabético si se le compara con la de otros pacientes trasplantados por causas diferentes. **Objetivo:** Comparar la evolución clínica del TR según la condición de la DMT2: Pre-existente vs. Desarrollada *de novo*. **Diseño del estudio:** Retrospectivo. **Serie de estudio:** Nefrópatas con edades > 15 años que recibieron un TR en el Hospital Clínico-quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba), y en los que el injerto sobrevivió el primer año de vida, desde el inicio del programa hospitalario de TR hasta el 31 de Diciembre del 2013. Se excluyeron los terceros trasplantes, y los trasplantes combinados. **Material y método:** Se recuperaron los datos demográficos y clínicos del paciente trasplantado, la condición de la DMT2, las complicaciones ocurridas durante el primer año de vida del injerto, y el estado corriente del mismo. Se incluyeron en la serie de estudio pacientes trasplantados no diabéticos. **Resultados:** Según la condición de la DMT2, la serie de estudio se comportó como sigue: *Grupo I:* Diabéticos preexistentes: 7% vs. *Grupo II:* Diabéticos pos-trasplante: 15%. Los grupos fueron similares en cuanto al sexo, el tratamiento inmunosupresor, y la procedencia del injerto. Los trasplantados diabéticos (Grupos I + II) fueron más añosos que los no diabéticos (Grupo III). Las causas de pérdida del injerto fueron similares para todos los grupos: muerte del paciente y nefropatía crónica del injerto. Asimismo, las causas de mortalidad se presentaron por igual en los tres grupos: infecciones y enfermedades cardiovasculares. La hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad, la hiperuricemia, y el síndrome metabólico (SM) fueron más frecuentes entre los diabéticos. Los diabéticos pre-trasplante presentaron tasas comparativamente disminuidas de la función del injerto al año, la supervivencia al año del injerto, y de la propia supervivencia del paciente al cabo de este período. **Conclusiones:** Los pacientes que arriban a la enfermedad renal crónica debido a la nefropatía diabética pueden tener opciones reducidas de trasplantarse. La evolución del nefrópata diabético preexistente después del injerto puede ser inferior a la de aquellos que desarrollan la Diabetes tras el injerto. **Borroto Díaz G, Prado E, Barcelo Acosta M.** Impacto de la Diabetes tipo 2 sobre la evolución del injerto renal. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(1):37-55. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

**Palabras claves:** Trasplante renal / Diabetes mellitus / Diabetes pos-trasplante / Complicaciones metabólicas / Supervivencia del injerto / Supervivencia del paciente.

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Segundo Grado en Nefrología. <sup>2</sup> Médico, Especialista de Primer Grado en Nefrología.

<sup>3</sup> Médico, Especialista de Segundo grado en Endocrinología.

## INTRODUCCION

La Diabetes mellitus (DM) constituye uno de los problemas actuales de la salud mundial más acuciantes, debido al envejecimiento de la población con predisposición genética a padecer la enfermedad, los cambios en los estilos de vida y de alimentación, la expansión de la obesidad, el tabaquismo, y la elevada densidad energética de los alimentos consumidos de preferencia, entre otros factores.<sup>1</sup> Las repercusiones de la DM sobre la salud implican un elevado coste social y económico, en virtud de la elevada morbimortalidad que comportan las complicaciones micro- y macro-vasculares.<sup>2</sup>

Según los datos suministrados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la prevalencia de la DM se elevará desde una cifra estimada de 155 millones de personas en el año 2000 a más de 300 millones en el año 2025. Este incremento será de un 40% en los países desarrollados, pero del 200% en los países en vías de desarrollo. Este espectacular aumento de la prevalencia de la diabetes, junto con una mayor supervivencia del paciente diabético con daño vascular y renal, dará lugar a que cada día un número mayor de estos enfermos espere a ser incluido en un programa de terapia sustitutiva de la función renal que contemple diálisis y/o trasplante, al ser la DM la causa más importante de insuficiencia renal en el mundo occidental. Ello hace difícil cuantificar los altísimos costes económicos y humanos de la atención dispensada a los que padecen esta afección, por lo que es perentoria la adopción de estrategias de prevención de la nefropatía diabética, y de las complicaciones asociadas, así como una mayor oferta de modalidades adecuadas de tratamiento renal sustitutivo.<sup>3</sup>

A pesar de la progresiva mejoría de las tasas de supervivencia de los pacientes diabéticos sujetos a diálisis y trasplantados, la evolución de los mismos continúa siendo inferior a la de los no diabéticos que comparten el sexo y la edad, en todas las modalidades de tratamiento renal. Para cuando se inicia el tratamiento renal sustitutivo, los diabéticos presentan más comorbilidades, una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca, y tasas incrementadas de cualquier otro tipo de cardiopatía, vasculopatía periférica, y hepatopatía crónica. Los pacientes diabéticos tienen además una percepción peor de su salud y situación funcional.<sup>4</sup> La supervivencia a los cinco años del paciente diabético que recibe un trasplante renal (TR) varía del 45 al 75%. Pero estos resultados, aunque inferiores a los observados en los no diabéticos, son mucho mejores que los de los pacientes sujetos a diálisis. Por otro lado, el TR se asocia a una calidad de vida mejor percibida y una rehabilitación superior.<sup>5</sup>

Algunos de los beneficios asociados al TR se relacionan claramente con la selección del paciente. Los que reciben un TR son habitualmente más jóvenes, pocas veces son diabéticos tipo 2, y exhiben menos complicaciones vasculares. Los mejores resultados obtenidos con el TR se mantienen incluso si los nefrópatas trasplantados se comparan con diabéticos relativamente sanos que, siendo considerados para un TR, no fueron trasplantados.<sup>6</sup> Pero aunque los criterios de selección del nefrópata que influyen en los resultados finales del TR pudieran ser numerosos, es probable que la restauración de la función renal a límites casi normales después del TR retarde la progresión de la enfermedad microvascular.<sup>7</sup> No obstante, cuando se compara la evolución del TR en los enfermos diabéticos con la de aquellos que llegan por otra vía que no es la Diabetes a la insuficiencia renal crónica (IRC), como serían los casos de la glomerulopatía, la hipertensión arterial, la

enfermedad renal poliquística, o la nefritis intersticial; aquellos con dificultades para lograr el control de la glucemia son propensos a un mayor número de complicaciones infecciosas, vasculares y metabólicas (entre otras), y todas ellas determinan una menor supervivencia del injerto y del paciente.<sup>8</sup>

Otro enfoque pudiera ser necesario para el examen del disturbio en el control de la utilización periférica de los hidratos de carbono que surge después del TR. La Diabetes mellitus pos-trasplante renal (DMPT) es una complicación frecuente del nefrópata trasplantado, y aparece entre el 4 – 50% de ellos, según la mayoría de los reportes consultados. La amplia variabilidad de estos estimados de prevalencia está dada por la definición que se utilice para el diagnóstico de la DMPT, el tiempo de seguimiento de los enfermos, la presencia de factores patogénicos de riesgo, y, sobre todo, el tratamiento inmunosupresor utilizado.<sup>9</sup>

La evolución del trasplantado que padece de DMPT parece estar matizada por una incidencia mayor de complicaciones cuando se les compara con los que no la sufren. Sin embargo, no existen (o al menos no abundan) los estudios en Cuba que comparen cómo transcurre el TR en individuos diabéticos pre-existentes respecto de aquellos que debutan con esta condición tras recibir el injerto. Es por ello que se ha conducido el presente trabajo que ha tratado de responder a la interrogante siguiente: ¿Existen diferencias en la evolución clínica de los pacientes que siendo diabéticos reciben un injerto renal respecto de aquellos que desarrollan el disturbio metabólico tras el trasplante?

Se pudiera hipotetizar que la DM, debido a los trastornos metabólicos y vasculares que acarrea, comporta una evolución menos favorable después del TR, si estos pacientes se comparan con los trasplantados no diabéticos, amén de aquellos que debutan con esta condición

después del trasplante; y esta evolución estaría matizada por múltiples complicaciones de todo tipo y una menor supervivencia del injerto, e incluso del propio enfermo.

Uno de los factores que puede influir en este comportamiento sería el tiempo de evolución del disturbio endocrino-metabólico. La hiperglucemia, la glicosilación no enzimática de las proteínas corporales, el estrés oxidativo, la aterosclerosis, y las variadas complicaciones que emanan de estos mecanismos lesivos, con el decursar del tiempo facilitan | promueven el daño tisular, por lo que aquellos enfermos que son diabéticos antes de recibir el injerto deberían tener una peor evolución clínica que los que desarrollan la Diabetes después de recibir el injerto.

No obstante, otras variables como la edad del receptor del trasplante, la edad del donante, el tipo de trasplante (donante vivo vs. donante cadáver), y la aparición de complicaciones en el pos- trasplante, pudieran ser factores confusores que condicionen la evolución posterior del trasplante. Ambas situaciones, no obstante, comportan una evolución y un pronóstico más sombríos si se les compara con los enfermos trasplantados que no padecen de descontrol de las cifras de glucemia.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño del estudio:** Retrospectivo, analítico.

**Locación del estudio:** Servicio de Nefrología, Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

**Serie de estudio:** Se incluyeron en la presente serie de estudio los nefrópatas con edades > 15 años que recibieron un injerto renal desde el inicio de la actividad hospitalaria del TR en 1984 hasta el 31 de Diciembre del 2014, y en los que se logró la supervivencia del injerto transcurrido el año

después del acto del trasplante. Por consiguiente, se excluyeron los pacientes que recibieron trasplante combinados, así como aquellos en los que se practicaron terceros trasplantes renales. Igualmente, se excluyeron aquellos casos en los que no fue posible reunir los datos requeridos por los objetivos y el diseño de la investigación.

De los pacientes incluidos finalmente en la serie de estudio se obtuvieron el sexo (Masculino vs. Femenino) y la edad del receptor en el momento del TR ( $\leq 55$  años vs.  $> 55$  años). También se recuperaron los datos sobre la procedencia del injerto renal, el protocolo de inmunosupresión utilizado en la inducción, la supervivencia del injerto, y la supervivencia del paciente trasplantado. La procedencia del injerto se calificó como: *Donante vivo*: Cuando el donante es una persona viva, y a la vez, familiar de primer orden del receptor vs. *Donante cadáver*: Cuando el órgano donado proviene de un cadáver en muerte encefálica.

El protocolo de tratamiento inmunosupresor empleado en la inducción utilizado se refiere a las drogas inmunosupresoras utilizadas como profilaxis del rechazo en los primeros días del trasplante: *Protocolo I: Dos drogas sin Ciclosporina*: Prednisona + Azatioprina; *Protocolo II: Dos drogas con Ciclosporina A*: Prednisona + Ciclosporina A; *Protocolo III: Tres drogas*: Prednisona + Ciclosporina A + Antimetabolito (Micofenolato mofetil | Azatioprina); y *Protocolo IV*: Cuatro drogas: Prednisona + Ciclosporina A + Drogas anti-linfocíticas (mono- o poli-clonales) + Antimetabolitos (Micofenolato mofetil | Azatioprina); respectivamente.

La supervivencia del paciente se midió como la diferencia entre la fecha del injerto y la fecha del deceso del paciente. Por su parte, la supervivencia del injerto se estableció de la diferencia en meses entre la fecha del trasplante y el momento en que se diagnosticó la pérdida de la funcionalidad del injerto.

La funcionalidad del injerto se determinó de los valores de creatinina sérica al año del TR, y el cálculo del filtrado glomerular corriente, según los procedimientos vigentes localmente.

**Evaluación clínico-metabólica:** De cada paciente se obtuvieron datos para establecer la presencia de los factores de riesgo cardiovascular incluidos dentro de la definición del Síndrome metabólico (SM), según los criterios del Tercer Panel de Atención al Adulto (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (reconocido por las siglas *NCEP* por *National Cholesterol Education Program*)<sup>10</sup> de los Estados Unidos. La presencia de hipertensión arterial (HTA) se estableció de la presencia de cifras de la tensión arterial superiores a 140/90 en dos (o más) consultas de seguimiento del Programa hospitalario de TR, o del uso de drogas hipotensoras. Igualmente, se registró el número de drogas necesarias para el control de la tensión arterial.

La presencia de obesidad se comprobó ante la constatación en dos (o más) consultas de seguimiento de valores del Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 30$  Kg.m<sup>-2</sup>.

La presencia de hiperuricemia se estableció ante valores séricos de ácido úrico  $> 413$   $\mu\text{mol.L}^{-1}$  en dos (o más) consultas de seguimiento, o del uso de hipouricemiantes (como el alopurinol).

La presencia de dislipidemias se estableció de la concurrencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, y disminución del Colesterol-HDL en dos (o más) consultas de seguimiento del paciente trasplantado. La hipertrigliceridemia se diagnosticó ante valores de triglicéridos séricos  $> 1.7$  mmol.L<sup>-1</sup>, o del tratamiento corriente con drogas hipolipemiantes. La disminución del Colesterol-HDL se registró ante valores disminuidos de la fracción lipídica según el sexo: *Hombres*:  $< 1.03$  mmol.L<sup>-1</sup> vs. *Mujeres*:  $< 1.29$  mmol.L<sup>-1</sup>; respectivamente.

La presencia de hipercolesterolemia se afirmó ante valores de colesterol total sérico  $> 5.6 \text{ mmol.L}^{-1}$ , o del uso de drogas hipolipemiantes.

Adicionalmente, la presencia de anemia se diagnosticó ante cifras de Hemoglobina  $< 110 \text{ g.L}^{-1}$  en el paciente trasplantado.<sup>11</sup>

#### ***Estratificación de la serie de estudio:***

La serie de estudio se estratificó según la condición de la DMT2: *Grupo I:* DMT2 Ausente *vs. Grupo II:* Pre-existente *vs. Grupo III:* Desarrollada *de novo*. El Grupo I quedó conformado con aquellos nefrópatas que tenían un diagnóstico de DM hecho antes del trasplante. En este grupo la DM fue también la causa del arribo del paciente a la insuficiencia renal crónica (IRC) grado V, y la que motivó el acto del TR como método de tratamiento sustitutivo.

El Grupo II quedó constituido por los pacientes que arribaron a la IRC grado V por causas distintas de la DM, y en los que la DM se desarrolló después del TR. El diagnóstico de la DMT2 se hizo según los criterios de la Asociación [Norte]Americana de Diabetes (reconocida por las siglas ADA por *American Diabetes Association*).<sup>12</sup>

Finalmente, el Grupo III incluyó a los trasplantados no diabéticos en los que la causa de la IRC fueron la hipertensión arterial, las enfermedades glomerulares, y las nefropatías túbulo- intersticiales, entre otras. En este grupo también se incluyeron las causas no aclaradas de IRC.

#### ***Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:***

Los datos demográficos, clínicos y metabólicos propios de los pacientes se recuperaron de las historias clínicas utilizadas en la atención del enfermo, así como de las bases de datos del Programa hospitalario de TR. Los datos recuperados fueron ingresados en un contenedor digital confeccionado con EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos). Los análisis estadísticos se

realizaron con el programa SPSS versión 20 (SPSS Inc., New York). En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación del 5%.

Los datos se redujeron hasta medidas de resumen según fuera el tipo de la variable: *Cualitativas:* Frecuencias absolutas | relativas, Porcentajes *vs. Cuantitativas:* Media | Mediana, Desviación estándar | Rango intercuartil (si no se pudo asegurar la distribución normal de la variable).

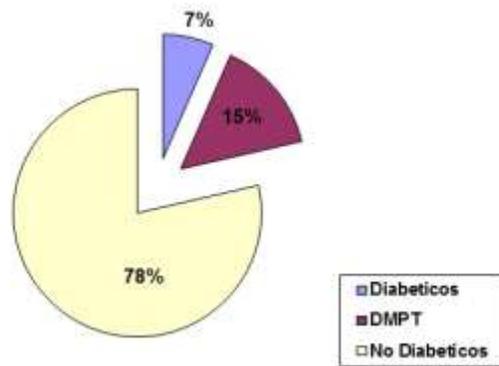
La existencia de diferencias entre los subgrupos de la serie de estudio en cuanto a las variables descriptoras propuestas en el diseño experimental de la investigación se estableció mediante tests de homogeneidad basados en la distribución ji-cuadrado.<sup>13</sup> En algunas instancias de análisis no fue posible aplicar el test de homogeneidad debido a la ocurrencia de frecuencias esperadas  $< 5$  observaciones.

La influencia de la DM sobre la supervivencia del injerto y del paciente se midió mediante el cálculo de las correspondientes curvas de Kaplan-Meier,<sup>14</sup> seguido de los tests de Tarone-Ware<sup>15</sup> y Breslow.<sup>15</sup> Se prefirió este último test debido al entrecruzamiento de las curvas de supervivencia. Se hicieron las prescripciones necesarias para la estimación de la posibilidad de conservar el injerto en el tiempo frente a diferentes tiempos de evolución del trasplante, y teniendo en cuenta también que, cuando el estudio concluyó, no todos los pacientes habían perdido la funcionalidad del injerto.

## **RESULTADOS**

La serie de estudio quedó integrada finalmente por 350 pacientes, quienes representaron el 64.3% de los trasplantados en los años de existencia del Programa hospitalario de la actividad.

Figura 1. Frecuencia de la Diabetes mellitus en la serie de estudio.



Fuente: Registros del estudio.  
 Tamaño de la serie: 350.  
 Fecha de cierre de los registros: 31 de Diciembre del 2014.

Según la condición de la DM, la serie quedó particionada como se muestra en la Figura 1. Poco más de la quinta parte de los sujetos estudiados sufrían de DM. Solo el 7% del tamaño de la serie se correspondía con nefrópatas en los que la DM fue la causa primaria de pérdida de la función renal.

La Tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y metabólicas de los trasplantados estudiados. Predominaron los hombres sobre las mujeres. La distribución de los pacientes en cada grupo de estudio según el sexo fue similar ( $\chi^2 = 2.68$ ;  $p > 0.05$ ; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado).

La edad promedio fue de  $43.2 \pm 11.8$  años. Los diabéticos tuvieron edades mayores respecto de los no diabéticos: *Grupo I*:  $45,09 \pm 11,98$  vs. *Grupo II*:  $45,73 \pm 9,87$  años vs. *Grupo III*:  $38,87 \pm 11,97$  años ( $\chi^2 = 16.27$ ;  $p < 0.05$ ; test de los rangos de Kruskal-Wallis).

Los pacientes con edades  $> 55$  años representaron la décima parte de la serie de estudio. La frecuencia de los sujetos con edades  $> 55$  años fue mayor del 10% en los subgrupos de trasplantados diabéticos ( $\chi^2 = 15.75$ ;  $p < 0.05$ ; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado).

El donante cadáver fue la procedencia predominante del injerto renal. Los grupos de estudio se comportaron similarmente respecto de la procedencia del injerto ( $\chi^2 = 1.97$ ;  $p > 0.05$ ; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado).

El protocolo de inmunosupresión con tres drogas (Prednisona | Ciclosporina A | Antimetabolito) fue empleado en el 53.4% de los trasplantados, seguido del protocolo con 2 drogas sin CsA (Prednisona | Azatioprina), utilizado en otro 31.1%.

El estado corriente de la distribución de los protocolos de inmunosupresión pudiera reflejar las tendencias históricas en la atención al trasplantado. En los primeros años de la actividad del programa hospitalario de TR se empleaba el protocolo con 2 drogas sin CsA debido a la disponibilidad de las mismas, mientras que la CsA se reservaba para casos especificados. El protocolo de 2 drogas con la CsA como una de ellas se aplicaba en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y la azatioprina se evitaba por su reconocida hepatotoxicidad. El protocolo con 3 drogas podría ser distintivo de una época con un mejor conocimiento de la efectividad de la CsA unida a una mayor disponibilidad de la misma. En última instancia, no parece, en el momento actual, que la presencia de Diabetes en el contexto de la toma de decisión sobre el TR, o el desarrollo *de novo* de la afección tras el trasplante, sea el criterio que se tenga en cuenta para ajustar la inmunosupresión del trasplantado.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los nefrópatas trasplantados estudiados. En cada categoría se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] el porcentaje que representa respecto del tamaño de la serie de estudio.

Característica	Grupo de estudio			Todos
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	
	Diabéticos	DMPT	No diabéticos	
Tamaño	23	52	275	350
<b>Sexo</b>				
• Masculino	14 [60.9]	39 [75.0]	175 [63.6]	228 [65.1] <sup>c</sup>
• Femenino	9 [39.1]	13 [25.0]	100 [36.4]	122 [34.9]
Edad, años, media ± s	45.1 ± 12.0	45.7 ± 9.9	38.9 ± 12.0	43.2 ± 11.8 <sup>a</sup>
<b>Años de edad</b>				
• 15 – 35	6 [26.0]	7 [13.5]	107 [38.9]	120 [34.3] <sup>b</sup>
• 36 – 55	14 [60.9]	35 [67.3]	145 [52.7]	194 [55.3]
• + 55	3 [13.1]	10 [19.2]	23 [ 8.4]	36 [10.3]
<b>Procedencia del injerto</b>				
• Donante vivo	2 [ 8.7]	11 [21.2]	57 [21.7]	70 [20.0]
• Donante cadáver	21 [91.3]	41 [78.8]	218 [79.3]	280 [80.0]
<b>Protocolo de inmunosupresión de inducción</b>				
• Dos drogas sin CsA	5 [21.7]	12 [23.1]	92 [33.5]	109 [31.1]
• Dos drogas con CsA	0 [ 0.0]	1 [ 2.0]	16 [ 5.8]	17 [ 4.9]
• Tres drogas	14 [60.9]	30 [57.7]	143 [52.8]	186 [53.4]
• Cuatro drogas	4 [17.4]	9 [17.3]	24 [ 8.7]	37 [10.6]
<b>Condición del paciente al cierre del estudio</b>				
• Vivos	11 [47.8]	36 [69.2]	207 [76.7]	254 [72.5]
• Fallecidos	12 [52.2]	16 [30.8]	68 [23.3]	96 [27.5]

<sup>a</sup>  $p < 0.05$ . Test de homogeneidad de Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup>  $p < 0.05$ . Test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado ( $\chi^2$ ).

<sup>c</sup>  $p < 0.05$ . Test U de homogeneidad de Mann-Whitney después de corregir el nivel de significación para tres comparaciones ( $0.05/3 = 0.02$ ).

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 350.

Fecha de cierre de los registros: 31 de Diciembre del 2014.

Tabla 2. Causas de mortalidad del trasplantado. En cada categoría se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] el porcentaje que representa respecto del tamaño de la serie de estudio.

Característica	Grupo de estudio			Todos
	Grupo I Diabéticos	Grupo II DMPT	Grupo III No Diabéticos	
Tamaño	23	52	275	350
Fallecidos	12	16	68	96
<b>Causas de muerte</b>				
Cardiovasculares	2 [16.7]	7 [41.2]	24 [35.3]	33 [34.3]
Infecciones	8 [66.7]	6 [35.3]	16 [23.5]	30 [31.3]
Hepatopatía crónica	1 [ 8.3]	3 [17.6]	11 [16.2]	15 [15.6]
Neoplasias	1 [ 8.3]	0 [ 0.0]	14 [20.6]	15 [15.6]
Otras <sup>¶</sup>	0 [ 0.0]	1 [ 5.9]	3 [ 4.4]	4 [ 4.2]

<sup>¶</sup> Otras: Suicidios: 2. Sangramiento digestivo seguido de choque hipovolémico: 1. Accidentes: 1.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 350.

Fecha de cierre de los registros: 31 de Diciembre del 2014.

La tasa de mortalidad observada en la serie de estudio transcurridos 12 meses (o más) después del TR fue del 27.5%. Se registró un número mayor de fallecidos entre los diabéticos: *Grupo I*: 52.2% ( $\Delta = +24.7$ ) vs. *Grupo II*: 30.8% ( $\Delta = +3.3$ ) vs. *Grupo III*: 27.5% ( $\chi^2 = 8.37$ ;  $p < 0.05$ ; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado).

La Tabla 2 muestra las causas de la mortalidad del trasplantado incluido en la serie de estudio. Las enfermedades cardiovasculares y las infecciones constituyeron las principales causas de muerte del trasplantado. Según la estratificación de la serie de estudio, las causas de muerte se distribuyeron como sigue: *Grupo I*: Infecciones (66.7% del tamaño del grupo); *Grupo II*: Cardiovasculares + Infecciones (76.5%); y *Grupo III*: Cardiovasculares + Infecciones + Neoplasia + Hepatopatía crónica (94.6%); respectivamente.

La Tabla 3 muestra las complicaciones clínicas, hematológicas y metabólicas aparecidas tras el TR en los sujetos

examinados. La HTA afectó al 70.6% de la serie de estudio. Se necesitaron  $1.8 \pm 1.1$  drogas (como promedio) para el control de las cifras tensionales.

La tercera parte de los trasplantados presentaba hiper-trigliceridemia. La frecuencia de hipercolesterolemia fue del 53.1%. Poco más de la décima parte de los pacientes tenía valores disminuidos de la fracción HDL-colesterol. La hiperuricemia estaba presente en el 34.6% de los examinados. La anemia ocurrió en el 28.0% de la serie de estudio.

La quinta parte de los enfermos tenían valores del IMC  $\geq 30$  Kg.m<sup>-2</sup>. El SRI (según la recomendación NCEP-ATP III) concurría en la cuarta parte de los trasplantados.

Los diabéticos (Grupos I + II) se destacaron por frecuencias superiores de anemia y las distintas instancias del SRI. Igualmente, los diabéticos requirieron un número mayor de drogas para el control de las cifras tensionales.

Tabla 3. Complicaciones clínicas, metabólicas y hematológicas observadas en el paciente trasplantado. En cada categoría se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] el porcentaje que representa respecto del tamaño de la serie de estudio.

Característica	Grupo de estudio			Todos	p
	Grupo I	Grupo II	Grupo III		
	Diabéticos	DMPT	No Diabéticos		
Tamaño	23	52	275	350	
HTA					
• Presente	17 [73.9]	48 [92.3]	182 [66.2]	247 [70.6]	< 0.05
Drogas para el control de la HTA, media $\pm$ s	1.82 $\pm$ 1.1	2.14 $\pm$ 1.3	1.45 $\pm$ 0.9	1.80 $\pm$ 1.1	0.064
Hipertrigliceridemia					
• Presente	14 [60.9]	24 [46.2]	89 [32.4]	127 [36.3]	< 0.05
Hipercolesterolemia					
• Presente	15 [65.2]	36 [69.2]	135 [49.1]	186 [53.1]	< 0.05
HDL-Colesterol					
• Disminuida	7 [30.4]	18 [34.6]	17 [ 6.2]	42 [12.0]	< 0.05
Obesidad					
• IMC $\geq$ 30 Kg.m <sup>-2</sup>	5 [21.7]	21 [40.4]	48 [17.5]	74 [21.1]	< 0.05
SRI					
• Presente	9 [39.1]	36 [69.2]	45 [16.4]	90 [25.7]	< 0.05
Hiperuricemia					
• Presente	11 [47.8]	27 [51.9]	83 [30.2]	121 [34.6]	< 0.05
Anemia					
• Presente	12 [52.2]	15 [28.8]	71 [25.8]	98 [28.0]	< 0.05

Leyenda: HTA: Hipertensión arterial. SRI: Síndrome de resistencia a la insulina.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 350.

Fecha de cierre de los registros: 31 de Diciembre del 2014.

La creatinina sérica promedio (tenida como indicador de la función del injerto renal al año de su colocación) fue de  $179.2 \pm 30.0 \mu\text{mol.L}^{-1}$ : valor éste superior al límite superior del intervalo local de referencia para este metabolito. Los pacientes diabéticos se destacaron por los valores promedio superiores de la creatinina sérica tras el año de la realización del trasplante: *Grupo I*:  $214.0 \pm 23.0 \mu\text{mol/L}$  vs. *Grupo II*:  $178.5 \pm 32.4 \mu\text{mol/L}$  vs. *Grupo III*:  $145.2 \pm 16.0 \mu\text{mol/L}$  ( $\chi^2 = 9.94$ ;  $p < 0.05$ ; test de Kruskal-Wallis).

La funcionalidad del injerto transcurridos 12 meses (o más) después del TR en la presente serie de estudio fue del 42.9%. La supervivencia del injerto fue independiente de la condición de la DM ( $\chi^2 = 4.88$ ;  $p > 0.05$ ; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado), y se distribuyó como sigue: *Grupo I*: 21.7% vs. *Grupo II*: 40.4% vs. *Grupo III*: 45.1%; respectivamente.

Tabla 4. Causas de pérdida del injerto renal según la condición de la Diabetes mellitus. En cada categoría se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] el porcentaje que representa respecto del tamaño de la serie de estudio.

	Grupo de estudio			Todos
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	
	Diabéticos	DMPT	No Diabéticos	
Tamaño	23	52	275	350
Injerto no funcionante	18 [78.3]	31 [59.6]	151 [54.9]	200 [57.1]
<b>Causa</b>				
Nefropatía crónica del trasplante	6 [33.3]	14 [45.1]	72 [47.7]	92 [26.3]
Muerte del paciente	12 [66.7]	16 [51.6]	68 [45.0]	96 [27.4]
Rechazo agudo	0 [ 0.0]	0 [ 0.0]	2 [ 1.4]	2 [ 0.6]
Recidiva de la enfermedad de base	0 [ 0.0]	0 [ 0.0]	5 [ 3.3]	5 [ 1.4]
Otras	0 [ 0.0]	1 [ 3.3]	4 [ 2.6]	5 [ 1.4]

Otras: Complicaciones urológicas (3), Nefropatía por virus BK (1), Malacoplaquia (1).

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 350.

Fecha de cierre de los registros: 31 de Diciembre del 2014.

La Tabla 4 muestra las causas de la pérdida de la funcionalidad del injerto renal. La muerte del paciente y la nefropatía crónica del injerto concentraron más de la mitad de las causas de la pérdida de la funcionalidad. No se comprobó asociación entre las causas de la pérdida de la funcionalidad y la condición de la DM.

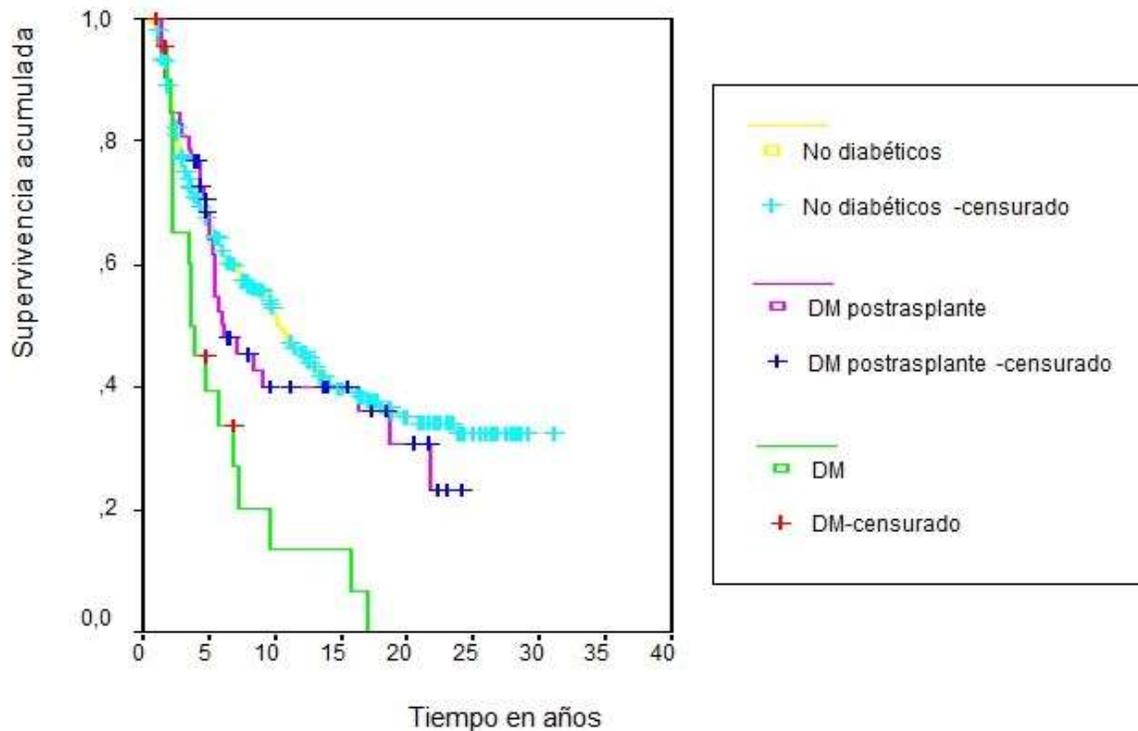
Finalmente, la Figura 3 muestra la supervivencia acumulada del injerto renal, entendida ésta como la posibilidad de conservar el injerto en el tiempo.

Los diabéticos mostraron siempre una menor supervivencia acumulada del injerto (test de Breslow: 6.95;  $p < 0.05$ ). Según la condición de la DM, la supervivencia del injerto después de 10 años fue: *Grupo I*: < 20% vs. *Grupo II*: 40% vs. *Grupo III*: 55%; respectivamente

## DISCUSIÓN

El paciente diabético que arriba a los métodos de sustitución de la función renal, sean éstos la diálisis o el trasplante renal, lo hace clásicamente con un estado clínico inferior al resto de los enfermos que tributan a la ERC por otras afecciones. Ello obedece a la repercusión sistémica de la hiperglucemia, que condiciona la aparición de cardiopatía isquémica y disfunción ventricular, vasculopatía periférica, neuropatía autonómica y periférica, y retinopatía, entre otras muchas complicaciones que quebrantan la calidad y la expectativa de vida de estos enfermos uno vez admitidos en los programas de reemplazo renal, e incluso limitan en muchas ocasiones su acceso al TR.<sup>16</sup>

Figura 3. Supervivencia acumulada del injerto renal. Se muestran las curvas de supervivencia para cada uno de los subgrupos que integraron la serie de estudio, tanto para todos los integrantes de los mismos, como para aquellos que permanecían vivos cumplido un año del trasplante. Estadísticas conducidas: *LogRank*: 12.72 ( $p < 0.05$ ). Test de Breslow: 6.95 ( $p < 0.05$ ). Test de Tarone-Ware: 9.34 ( $p < 0.05$ ).



Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 350.

Fecha de cierre de los registros: 31 de Diciembre del 2014.

Existen estudios que avalan las aseveraciones expuestas antes, después de examinar la frecuencia de realización del trasplante renal según la enfermedad que ha propiciado el desarrollo de la ERC. Kute *et al.* (2012) encontraron que solo el 17% de su serie de TR eran pacientes con una nefropatía diabética, a pesar de ser esta la principal causa de arribo a los programas de diálisis en su medio.<sup>17</sup> De acuerdo con los registros de los EEUU, país en el que los diabéticos constituyen casi el 50% de los

enfermos en un programa de hemodiálisis, solo entre el 10-22% de ellos acceden a un trasplante renal.<sup>18</sup>

Los países europeos exhiben incluso frecuencias de TR entre los nefrópatas diabéticos inferiores a éstas que se han presentado. González Posada señaló que, de más de 1,200 TR hechos en España, solo el 10% de ellos había arribado a la diálisis por la vía de la nefropatía diabética.<sup>19</sup>

Investigaciones conducidas anteriormente en Cuba alertaban ya sobre el escaso número de diabéticos que recibían un TR.<sup>20</sup> Ello quedó de manifiesto nuevamente en el presente estudio, donde solo el 7% de la muestra de los trasplantados era diabética antes del trasplante. De hecho, este hallazgo es incluso inferior a los reportes antes expuestos.

Otra consideración merece la DMPT. La frecuencia encontrada en la serie pesquisada fue del 15%: coincidente con los reportes de estudios hechos con anterioridad por el Grupo hospitalario de Trasplante Renal del Hospital Clínico-quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", y donde se insertan los autores de esta comunicación; y otros centros trasplantadores del mundo.<sup>20</sup>

La frecuencia de la DMPT en otras latitudes es similar a la encontrada por los autores.<sup>21</sup> Jayant (2003), utilizando una PTG como diagnóstico, encontró un 21.4% de DMPT en los hospitales especializados de la India.<sup>22</sup> Kasike, Snyder y Gilberson (2003), recurriendo a los reportes del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (UNOS) correspondientes a los años 1996-2000, donde se recogieron 11,659 TR, hallaron una incidencia de DMPT de 9.1% a los 3 meses del trasplante, 16.0% al año, y 24.0% a los 36 meses; respectivamente.<sup>23</sup>

El análisis de las condicionales demográficas del nefrópata trasplantado aportó otros resultados de interés. La edad promedio de los pacientes que eran diabéticos antes del trasplante, y la de los que desarrollaron el disturbio metabólico después del mismo, fueron similares, pero en su conjunto estadísticamente superiores a la de los que no padecían este trastorno. Guerra *et al.* (2015) reportó en un interesante estudio que los enfermos diabéticos que recibían un TR eran más jóvenes que los que tenían la hipertensión arterial, la nefritis túbulo-intersticial y la enfermedad renal poliquística como enfermedad de base; y presentaban una edad promedio similar a la

de aquellos que tributaron al TR debido a las enfermedades glomerulares, aun cuando la mayoría de los diabéticos trasplantados en su serie eran del tipo 1.<sup>24</sup>

En reportes más recientes, donde la mayoría de los enfermos diabéticos son del tipo 2, el comportamiento de la edad coincide con el reflejado en esta comunicación: cada vez más la edad promedio de los pacientes que viven con un injerto renal es mayor, al ser la Diabetes tipo 2 una enfermedad propia de la tercera edad.<sup>21</sup>

Similares consideraciones se merece la DMPT, en cuya génesis se invocan principalmente el incremento a la resistencia por parte de los tejidos periféricos a la insulina y el déficit relativo en la secreción de esta hormona por las células  $\beta$  del páncreas endocrino, debido principalmente a los insultos tóxicos producidos por la terapéutica inmunosupresora, junto con otros factores ya mencionados.<sup>26</sup> Así, Lee *et al.* (2003) encontraron una edad promedio de  $43 \pm 9$  años entre los pacientes con DMPT: valor superior a los  $36 \pm 4$  años de edad de los no diabéticos (que sirvieron como controles).<sup>27</sup> Estos resultados fueron muy parecidos a los asentados en este trabajo.

La RI parece ser el defecto inherente en la DMPT. La mayor edad del trasplantado se ha asociado con una disminución del número de receptores para la insulina y/o un estado deficitario de magnesio que puede contribuir a una menor respuesta a la acción insulínica.<sup>28</sup> Es lógico pensar que con el paso del tiempo la hiperglucemia producida por la insensibilidad periférica a la hormona produzca el agotamiento de las células  $\beta$ . A medida que se incrementa la edad del receptor, éste se convierte en una población mucho más sensible a esta situación, y ello ha quedado expuesto en esta investigación. Además, los enfermos de mayor edad se tornan más sensibles a los efectos deletéreos de la inmunosupresión.

No existieron diferencias entre los subgrupos de trasplantados en cuanto al sexo del receptor. Las enfermedades que condicionan la ERC, excepto algunas como la nefropatía lúpica (que no constituye un número elevado de pacientes en las series de trasplante), no hacen distinciones en cuanto al sexo de los enfermos, y afectan por igual a hombres y mujeres.

Si se tiene en cuenta el tipo de donante utilizado, el estudio puso de manifiesto la poca utilización del TR de donante vivo entre aquellos paciente diabéticos pre-trasplante. Ibrahim *et al.* (2010), en un estudio muy parecido al presente, reportó un menor número de TR de donante vivo entre los enfermos diabéticos después de compararlos con los de otras entidades causantes de ERC.<sup>25</sup> Los estudios europeos coinciden con estos resultados, y han encontrado una frecuencia de utilización de un dador vivo para TR en los pacientes diabéticos que no van más allá del 10% en grandes series de trasplantes renales,<sup>30</sup> lo cual es muy similar a lo planteado en esta investigación.

Quizás la explicación de estos resultados sea que los enfermos diabéticos en los métodos de diálisis, por el gran cúmulo de comorbilidades que los acompañan, presentan un grado inferior de aptitud para el trasplante, y por ende, un número menor de ellos accede a la terapia de reemplazo renal utilizando un donante vivo. A lo anterior se suma el dilema ético que presupone asignar un riñón de donante vivo a un paciente del que se sabe con toda certeza tendrá una evolución inferior del injerto después del implante.

Sin embargo, otros autores no han encontrado tales diferencias, y en su lugar han reportado cifras similares de enfermos diabéticos y no diabéticos que viven con un injerto renal funcionando dado por un vivo. Estos estudios provienen sobre todo de los EEUU (donde la Diabetes constituye la primera causa de ERC) y Japón, donde la

mayoría de los TR son de donante vivo, y en donde la evolución y la supervivencia son muy satisfactorias.<sup>31</sup>

Apartándose de los enunciados anteriores, la tasa de colocación de un injerto donado por un vivo entre los sujetos que desarrollaron DMPT fue similar a la de los no diabéticos (y que conformaron el tercero de los subgrupos de la serie de estudio). Nada haría suponer que tal nefrópata desarrollará una DMPT como para sesgar la posibilidad que tiene de acceder a un donante vivo.

Muchas de las aseveraciones antes expuestas influyen de forma determinante en la elección de la inmunosupresión de inducción. Desde el inicio de la actividad de trasplante en el centro de pertenencia de los autores (así como en otros centros), la Diabetes se ha considerado uno de los factores a tener en cuenta para individualizar la inmunosupresión, debido a la condición de enfermos de alto riesgo. Por lo tanto, la mayoría de los grupos de trasplante emplean en estos enfermos terapias basadas en dosis bajas de esteroides dentro de tratamientos triples con anticalcineurínicos y anti-metabolitos, e incluso protocolos cuádruples secuenciales en los cuales el empleo de las globulinas antilinfocíticas permiten utilizar bajas dosis de esteroides y retardar la introducción de las drogas anticalcineurínicas para cuando exista una función aceptable del injerto.<sup>31</sup>

Este estudio, que recoge la casuística del centro desde el inicio de la actividad de trasplante, no ha evidenciado diferencias de-subgrupo-a-subgrupo en el tratamiento inmunosupresor de inducción utilizado. En los inicios, la terapia con dos drogas (prednisona + azatioprina) era la única posibilidad existente. Posteriormente, con el advenimiento de la CsA, se empleó el tratamiento triple. Ya en la actualidad, se ha extendido el uso de cuatro drogas en protocolos secuenciales o concomitantes, a los que se les añade el uso de anticuerpos

monoclonales anti-CD25 (como el Daclizumab o el Basiliximab).

Consideraciones especiales merecen el análisis de las complicaciones clínico-metabólicas que se presentan en estos enfermos tras el TR. La hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, la disminución de los valores séricos de la HDL-Colesterol, la obesidad, y la hiperuricemia son fenómenos interrelacionados cuyo sustrato fisiopatológico parece estar dado por la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, génesis compartida por la Diabetes tipo 2 y la DMPT, por lo que sería lógico esperar que la frecuencia de estos trastornos sea muy superior entre los trasplantados diabéticos.<sup>32</sup> Estudios prospectivos completados como parte de la atención ambulatoria del grupo hospitalario de trasplante han corroborado estos hallazgos.<sup>33</sup> Como se hubiera anticipado, la frecuencia del SRI fue mayor entre en los trasplantados con DMPT y los que eran diabéticos (muy probablemente del tipo 2) antes del trasplante.

Un estudio realizado en el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana) encontró una frecuencia de SRI del 48.1% en 81 pacientes trasplantados.<sup>34</sup> Cuando se analizó por separado el comportamiento de cada uno de los componentes que integran el SRI, las frecuencias de ocurrencia se aproximaron a lo encontrado a la conclusión de la presente investigación, si bien no se tuvo en cuenta la enfermedad que provocó la ERC.<sup>34</sup>

Kasike *et al.* (2004) expusieron frecuencias de dislipemia e hipertensión arterial similares a los anotados en este trabajo, y superiores entre los enfermos diabéticos, pero sin distinguir si el disturbio de la utilización periférica de los hidratos de carbono es anterior al TR, o aparecida *de novo* tras el mismo.<sup>35</sup>

La hipercolesterolemia constituye el trastorno de los lípidos sanguíneos más asiduo en los TR, y su frecuencia se sitúa

entre el 40 – 60%. La hipercolesterolemia en el sujeto trasplantado obedece a múltiples factores que recorren desde la dieta y el uso  $\beta$ -bloqueadores y diuréticos, hasta la inmunosupresión (sobre todo si se emplean CsA, esteroides e inhibidores de la MTOR), la escasa actividad física del sujeto, y las otras afecciones que coexisten en estos enfermos.<sup>36</sup>

Este estudio ha encontrado una frecuencia de hipercolesterolemia muy parecida a la antes mencionada, pero significativamente mayor entre aquellos que eran diabéticos antes del trasplante, y los que desarrollaron este disturbio después de haber recibido el aloinjerto. Se puede entonces considerar que el descontrol de las cifras plasmáticas de glucosa puede haber constituido un factor determinante de descompensación de los valores séricos de colesterol.

La obesidad es también una complicación metabólica que ha recabado la atención de muchos investigadores dedicados al TR. Pischon y Sharma (2001), en un metanálisis que recogió varios estudios realizados entre los 1970s y los 1990s del pasado siglo, reportaron una frecuencia de obesidad del 10-19% entre receptores de un TR, comparable con la propia de la población general de aquellos momentos.<sup>37</sup>

Sin embargo, los estudios recientes indican una frecuencia cada vez mayor de sobrepeso y obesidad en estas subpoblaciones como reflejo del ascenso epidémico global de esta condición. Jindal (2002), en una serie de 1,500 trasplantados renales con diferentes tiempos de evolución del injerto, encontró una frecuencia de sobrepeso del 40%, y del 20% de obesidad.<sup>38</sup> Jindal consideró, además, que la mayor ganancia de peso ocurría durante los primeros 6 meses después del TR y hasta el año del mismo. Posteriormente se observaba una tendencia hacia la estabilización del peso corporal, y la tasa de incremento del peso corporal era menor, todo ello vinculado

(en gran parte) al estado funcional del injerto.<sup>38</sup>

Una investigación recientemente concluida que estuvo encaminada a determinar la frecuencia de la obesidad y el sobrepeso en el sujeto trasplantado, así como la ganancia de peso y la distribución de la grasa corporal, y el vínculo que sostienen estos eventos con diferentes elementos presentes en el paciente, arrojó que los pacientes que llegaban al TR por la vía de la nefropatía diabética exhibían una frecuencia menor de obesidad que los no diabéticos.<sup>39</sup> Los resultados de este trabajo fueron coincidentes con los anteriores.

Tal paradoja pudiera explicarse si se avanza que los trasplantados que eran diabéticos antes del trasplante ganaron menos peso tras la realización de éste, respecto de las otras entidades. Ello pudiera deberse a una peor evolución pos-trasplante del nefrópata diabético, así como al deterioro de salud presente en la etapa pre-trasplante que ha condiciona el disturbio endocrino-metabólico con su afectación multi-sistema. Otra similitud de este estudio con el antes citado fue que aquellos trasplantados que desarrollaron DMPT ganaron más de peso después del injerto, evento que los llevó a la obesidad.<sup>39</sup>

La presencia de anemia fue otra variable explorada en este trabajo. La anemia estaba presente en la quinta parte de la serie de estudio, pero fueron los trasplantados previamente diabéticos los que mostraron las tasas más elevadas de anemia. Ourahma y Mercadal (2007) reportaron una frecuencia de anemia del 20-40% después del TR,<sup>40</sup> mientras que Petrone *et al.* (2010) han fijado la incidencia de anemia en cerca del 30%.<sup>41</sup>

La anemia es un evento 10 veces más frecuente en el TR que en la población general, y en su génesis multifactorial se imbrican disímiles factores como el tratamiento inmunosupresor (y el uso de azatioprina, micofenolato mofetil, myfortic e

inhibidores de la MTOR); el empleo de otras drogas para el tratamiento de las comorbilidades presentes (como los inhibidores de la enzima convertasa y los antagonistas de los receptores angiotensina-2), los estados deficitarios de hierro y ácido fólico, y la disfunción del injerto, entre otros.

En contraste con las observaciones hechas más arriba, Blosser y Blom (2010) no encontraron dependencias de las frecuencias de anemia según el momento del debut de la Diabetes.<sup>42</sup> De acuerdo con estos autores, la anemia se presenta con igual frecuencia entre los receptores diabéticos y los no diabéticos, lo que difiere de los resultados observados en este estudio.

La mayor frecuencia de anemia entre los receptores diabéticos pudiera obedecer, entre otros determinantes, a la mayor frecuencia de complicaciones ya enunciadas en estos enfermos, y una menor función del injerto al año en los mismos. De hecho, la disfunción del injerto renal fue más frecuente entre los receptores diabéticos.

Un estudio de Einollahi *et al.* (2008) que consideró la función del injerto renal tras un año de evolución demostró que ésta era inferior en los pacientes diabéticos, y que la tasa de FG (estimada mediante la ecuación MDRD) fue 4 veces menor en el diabético cuando se comparó con otros subgrupos de enfermos.<sup>43</sup>

Hoy se acepta que aquellos enfermos con incapacidad para el control a largo plazo de la glicemia están en riesgo incrementado de seguir una evolución post-trasplante inferior a los otros que sí lo pueden hacer, y en virtud de ello, una menor tasa de supervivencia del injerto renal.

Guerra *et al.* (2015),<sup>31</sup> en su reporte sobre la supervivencia del trasplantado, ha dejado en claro que ésta será menor en los enfermos diabéticos, y que la expectativa promedio de vida será de 6.5 años para aquellos que reciben el órgano de un donante cadáver.

Los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (reconocidos en todas partes por las siglas NIH del inglés *National Institutes of Health*) han puesto de relieve que la supervivencia del trasplantado, y la expectativa de vida del órgano colocado, es inferior en el nefrópata diabético. En la misma cuerda, los NIH han reconocido que la DMPT también se asocia a una menor supervivencia tanto del injerto como del paciente.<sup>44</sup>

Los estudios concluidos en el hospital de pertenencia de los autores con extensas series de enfermos DMPT ya habían alertado sobre el impacto desfavorable de esta complicación en la conservación del trasplante.<sup>20,33</sup> Este trabajo se une a los anteriores para poner de manifiesto una pobre supervivencia del aloinjerto en los nefrópatas que eran diabéticos antes del trasplante, inferior incluso a la de los que desarrollaron DMPT. Tomados en su conjunto, los nefrópatas diabéticos, no importa el momento del debut de la enfermedad, parece que siempre tendrán una menor funcionalidad del injerto que los no diabéticos.

No obstante lo discutido más arriba, la pérdida del injerto renal es aparentemente independiente de la enfermedad diabética. Para todos los subgrupos de estudio, la muerte del paciente con un injerto funcional y la nefropatía del órgano colocado constituyeron las principales causas de pérdida de la función renal, en coincidencia con la literatura revisada.<sup>45</sup>

Algo similar ocurrió con las causas de la mortalidad de los trasplantados. Las enfermedades cardiovasculares y las infecciones son las dos causas principales de muerte de estos pacientes tanto localmente como en el mundo.<sup>46</sup> Las infecciones como causa de muerte fueron más frecuentes entre los diabéticos.

La Diabetes condiciona un medio apropiado para la proliferación de gérmenes. A ello se le añade la contribución del

necesario tratamiento inmunosupresor a que están sujetos estos enfermos. No obstante, por lo escaso y disperso de los datos, no fue posible aplicar tests estadísticos más rigurosos. Tampoco fue posible encontrar literatura corriente sobre la mortalidad del trasplante diabético como para hacer las inferencias del caso.

## CONCLUSIONES

La Diabetes mellitus constituye un mal creciente en nuestros días, y es, sin lugar a dudas, la más sistémica de todas las afecciones. Por lo tanto, los devastadores efectos que la misma tiene sobre el estado de salud hacen que el enfrentamiento a la misma sea todo un reto para los profesionales médicos.

La disponibilidad de terapias mejoradas para el control metabólico a largo plazo, y la prevención y contención de la enfermedad vascular, han propiciado una expectativa de vida superior del diabético, pero con ello ha ocurrido el advenimiento protagónico de las complicaciones a largo plazo de esta afección, como lo es la ERC. Por consiguiente, cada día será mayor el número de diabéticos que arribarán a los programas de depuración renal. Pero la evolución dentro de ellos todavía dista mucho de los estándares logrados con otros pacientes.

La comunidad nefrológica debe entonces identificar y tratar (y en lo posible prevenir) todas las complicaciones metabólicas que la Diabetes puede acarrear (junto con las de otro tipo), a fin de elevar la calidad de la atención nefrológica que se le dispensa al trasplantado, y por ende, la supervivencia tanto del injerto como del paciente. Esto se logrará individualizando el tratamiento inmunosupresor, mejorando los tiempos de isquemia, optimizando las condiciones donante-receptor, y evitando las complicaciones quirúrgicas, infecciosas y cardiovasculares. En fin, perfeccionando

todos los aspectos involucrados en la atención del nefrópata diabético, que constituye un grupo de alto riesgo en el TR.

### SUMMARY

**Rationale:** Type 2 Diabetes (T2D) might be cause as well as consequence of renal transplantation (RT). Evolution of kidney graft might be unfavorable in the diabetic chronic kidney patient when compared with patients transplanted for other reasons. **Objective:** To compare the clinical evolution of RT according with the T2D condition: Pre-existing vs. Developed de novo. **Study design:** Retrospective. **Study serie:** Chronic kidney patients with ages > 15 years receiving a RT at the "Hermanos Ameijeiras" Surgical Clinial Hospital (Havana City, Cuba), in whom graft survived the first year, from the inception of RT program up to December 31<sup>st</sup>, 2013. Third transplants and combined transplants were excluded. **Material and method:** Demographic and clinical data, T2D condition, complications during the first year of life of the graft, and its current status, were recovered from transplanted patients. Non-diabetic, transplanted patients were included as controls. **Results:** According with T2D condition, study serie behaved as follows: Group I: Pre-existent Diabetics: 7% vs. Group II: Post-transplant Diabetics: 15%. Patients groups were similar regarding sex, immunosuppressive treatment, and graft source. Transplanted diabetic (Groups I + II) were older than Non-Diabetic patients (Group III). Causes for loss of the kidney graft were similar across all subgroups: death of the patient and chronic dysfunction of the graft. Likewise, causes for mortality were equally presented in the three subgroups: infections and cardiovascular diseases. Blood hypertension, dyslipidemia, obesity, hyperuricemia, and Metabolic Syndrome (MS) were more frequent among diabetics. Pre-existing diabetics showed comparatively diminished rates of kidney graft function after one year, as well as of patient's first-year survival. **Conclusions:** Patients arriving to Chronic Kidney Disease (CKD) because of diabetic nephropathy might have reduced options for transplantation. Evolution of the pre-existing diabetic CKD patient might be lower than that of those developing Diabetes after grafting. **Borroto Díaz G, Prado E, Barcelo Acosta M.** Impact of Type 2 Diabetes upon evolution of kidney graft. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26(1):37-55. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings:* Kidney transplantation / Diabetes mellitus / Post-transplant Diabetes / Metabolic complications / Graft survival / Patient survival.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R; *et al.* Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA; *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. American Diabetes Associations. Standard of medical care in Diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(1 Suppl): S11-S51.
4. Rossing P, Dick de Zeeuw. Need for better Diabetes treatment for improved renal outcome. *Kidney Int* 2011;79 (Suppl 120):S28-S32.
5. Pascual J, Marcén R, Liaño F, Burgos FJ. Diabetes y trasplante renal. *Nefrología [España]* 2001;21(Suppl 3): S87-S98.
6. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Nefrología [España]* 2014; 34:285-92.
7. Haapio M, Helve J. Survival of patients with Type 1 Diabetes receiving renal replacement therapy in 1980–2007. *Diabetes Care* 2010;33:18-24.
8. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. Impact of transplantation on quality of life in patients with Diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000;70: 1736-46.
9. Hernández D, Torres A. Alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante renal: Análisis de la evidencia. *Nefrología [España]* 2010;31:3-10.

10. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-96.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW; *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Int Med* 2003;139:137-47.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:64-74.
13. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
14. Tripepi G, Catalano F. Kaplan-Meier analysis. *Giorn Ital Nefrologia [Roma: Italia]* 2003;21:540-6.
15. Miller Jr RG. Survival analysis. John Wiley & Sons. London: 2011.
16. Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; A review article on new concepts. *J Renal Inj Prev* 2015;4:28-33.
17. Kute VB, Godara SM, Shah PR, Jain SH, Engineer DP, Patel HV; *et al.* Outcome of deceased donor renal transplantation in diabetic nephropathy: A single-center experience from a developing country. *Int Urol Nephrol* 2012;44:26-33.
18. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med* 2006;166:44-8.
19. González Posada JM, Hernández D, Bayés Genís B, García Perez J, Rivero Sanchez M. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):57-61.
20. Borrito Díaz G, Batista Barbán F, Barceló Acosta M, Guerrero Díaz C. Frecuencia y factores de riesgo de la Diabetes mellitus postrasplante renal. *Rev Cubana Med* 2002;41:123-7.
21. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Sahariah S. New onset of diabetes after transplantation- An overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol* 2014; 30(1):52-8.
22. Jayant TM. Post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:164-71.
23. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United State. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
24. Guerra J, Melo MJ, Gonçalves JA, Nascimento C, Santana A, da Costa AG. Renal transplantation in type 1 Diabetes mellitus: An unusual case report. *Transplant Proc* 2015; 47:1042-4.
25. Peev V, Reiser J, Alachkar N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol [Lausanne: France]* 2014; 27:141-8.
26. 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.
27. Lee M, Salvadori M, Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M. Post-transplant Diabetes mellitus. *J Nephrol* 2003;16:626-34.
28. King MJ, Sack GJ. Insulin receptor phosphotyrosin protein phosphatases. *Biochem J* 1998;256:893-902.
29. Ibrahim HN, Kukla A, Corder G, Bailey R, Gillingham K, Matas AJ. Diabetes after kidney donation. *Am J Transplant* 2010;10:331-7.
30. Cao C, Hellermann JP, Weber M, Ambühl PM. Time trends in the

- epidemiology of renal transplant patients with type 1 Diabetes mellitus over the last four decades. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:770-5.
31. Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and kidney transplantation: Past, present, and future. *Curr Diab Rep* 2012;12: 597-603.
  32. Kim Y, Kim JR, Choi H, Hwang JW, Jang HR, Lee JE, Patients with persistent new-onset diabetes after transplantation have greater weight gain after kidney transplantation. *J Korean Med Sci* 2013; 28:1431-4.
  33. Borroto G, Barcelo M, Alonso H, Guerrero C. Aspectos clínicos en la evolución de la diabetes pos trasplante renal. *Rev Cubana Medicina* 2002;41: 146-51.
  34. Borroto Díaz G, Ibars Bolaños E, Guerrero Díaz C, Guerra Bustillo G, Barceló Acosta M. Síndrome de resistencia a la insulina después del trasplante renal. *Rev Cubana Medicina* 2010;49:242-54.
  35. Kasiske B, Cosio FG, Beto J. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: Report from the managing dyslipidemias in chronic kidney disease work group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4(Supl 7):S13-S53.
  36. Franco A, Gómez C, Rodríguez A, Alonso A, Fernández A, García T; *et al.* Tratamiento de la hiperlipemia postrasplante. *Nefrología [España]* 2013; 34(4 Supl Ext):S41-S45.
  37. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:14-7.
  38. Jindal RM. Influence of dialysis on posttransplant events. *Clin Transplant* 2002;16:18-23.
  39. Borroto G, Barceló M. Complicaciones metabólicas tras el trasplante renal. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014; 24:280-303.
  40. Ourahama S, Mercadal L. Anemia in the period immediately following renal transplantation. *Transplantation Proc* 2007;39:1446-50.
  41. Petrone H, Arriola M, Re L, Taylor F, Bruzzone M, Chiurchu C, Schiavelli R; para el Comité Renal de la Sociedad Argentina de Trasplantes. National survey of anemia prevalence after kidney transplantation in Argentina. *Transplantation Proc* 2010;42:288-90.
  42. Blosser CD, Blom R. Posttransplant anemia in solid organ recipients. *Transplantation Rev* 2010;24:89-99.
  43. Einollahi B, Jalalzadeh M, Taheri S, Nafar M, Simforoosh N. Outcome of kidney transplantation in type 1 and type 2 diabetic patients and recipients with post-transplant Diabetes mellitus. *Urol J* 2008;5:248-54.
  44. National Institute of Health (NIH), (NIDDK): 2010 Annual Data Report: Atlas of end stage renal disease in the United States. In, National Institute of Health (NIH), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Bethesda, Maryland: 2010
  45. Pascual J, Alonso A, Burgos D, Cruzado JM, Serón D. Grupo español de consenso sobre disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales. Disfunción crónica en pacientes trasplantados renales. *Nefrología [España]* 2012;32 (2 Supl):S1-S3.
  46. Bristol M, Fellani P. Principals causes of death in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2012;32:231-8.