

Diabetes mellitus de novo tras el trasplante hepático

FÉLIX ALEGRE GARRIDO^a Y J. IGNACIO HERRERO SANTOS^{a,b}

^aUnidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Pamplona. Navarra. España.

Aproximadamente, un 15% de los receptores de trasplante hepático desarrollan diabetes mellitus tras éste. Dicha complicación se asocia con un aumento de la mortalidad y del riesgo de complicaciones infecciosas y cardiovasculares, así como también con un notable empeoramiento de la calidad de vida. Por ello, son muy importantes su prevención y tratamiento adecuados.

Definiciones

Para el diagnóstico de diabetes mellitus y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, deben utilizarse las definiciones de la American Diabetes Association (tabla 1)^{1,2}. El término diabetes mellitus de novo (DMDN) se aplica a los pacientes que desarrollan la diabetes mellitus tras el trasplante, sin ser diabéticos previamente. En la actualidad, se propone el término hiperglucemia asociada al trasplante para englobar a los pacientes con DMDN y condiciones prediabéticas: anomalía de glucosa en ayunas e intolerancia a la glucosa³.

Puntos clave

- La aparición de diabetes mellitus de novo (DMDN) tras el trasplante hepático se asocia con un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares e infecciosas.
- El tratamiento inmunodepresor es el factor de riesgo modificable más importante en el desarrollo de la DMDN tras el trasplante.
- El desarrollo de DMDN tras el trasplante es más frecuente en infectados por virus de la hepatitis C que en trasplantados por otras causas.
- Deben controlarse los valores de glucosa en todos los pacientes, antes y después del trasplante hepático.
- Se recomienda una reducción y/o retirada temprana de los corticoides en pacientes con DMDN tras el trasplante.

Epidemiología

La prevalencia de DMDN tras el trasplante hepático oscila entre el 9 y el 38% de los pacientes trasplantados⁴⁻¹⁰. Las importantes diferencias observadas se deben a una variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados, a diferentes tiempos de seguimiento y a una distribución distinta de factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus. Se desconoce la prevalencia de anomalía de glucosa en ayunas e intolerancia a la glucosa asociados al trasplante hepático.

Patogenia

De entre los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de diabetes mellitus, el sobrepeso-obesidad y la cirrosis alcohólica se han asociado con un riesgo mayor de desarrollar DMDN tras el trasplante hepático^{6,10,11}. Aunque en receptores de trasplante renal se ha descrito la asociación entre DMDN y la edad, el origen étnico y la historia familiar de diabetes mellitus, no hay datos concluyentes de esta relación en trasplantados hepáticos. No obstante, en el desarrollo de la DMDN deben considerarse, además, diversos factores de riesgo relacionados con el trasplante.

Obesidad y ganancia de peso

La ganancia de peso es un fenómeno frecuente después del trasplante hepático, favorecida por el aumento del apetito y la

Tabla 1. Definiciones de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

	Glucemia basal en ayunas (mg/dl)	Glucemia tras sobrecarga oral de glucosa (mg/dl) ^a
Normalidad	< 100	< 140
Anormalidad de glucosa en ayunas	100-125	
Intolerancia a la glucosa		140-199
Diabetes mellitus	≥ 126 ^b	≥ 200

^aA las 2 h de la sobrecarga.

^bEn 2 ocasiones.

Adaptado de la American Diabetes Association.

ingesta, así como el tratamiento con corticoides. Este aumento de peso se asocia al desarrollo de resistencia a la insulina.

Tratamiento inmunodepresor

La elección y la dosis de fármacos inmunodepresores son los factores de riesgo modificable más importante implicado en el desarrollo de DMDN tras el trasplante hepático^{5,10}.

— Los corticoides tienen un efecto diabetogénico bien conocido, relacionado fundamentalmente con el desarrollo de resistencia a la insulina. El uso de bolos de metilprednisolona se asocia con un aumento claro del riesgo de desarrollar DMDN⁷.

— La acción diabetogénica de los inhibidores de la calcineurina se relaciona fundamentalmente con un efecto tóxico directo en las células beta pancreáticas, aunque parece que hay otros mecanismos adicionales que incluyen un aumento de la resistencia a la insulina. El uso de tacrolimus parece asociarse con un riesgo mayor de desarrollo de DMDN que el de ciclosporina^{4,12}, sobre todo en los primeros meses tras el trasplante, cuando las dosis de ambos fármacos son más elevadas. Por otro lado, la potencia mayor de tacrolimus podría permitir el uso de dosis menores de corticoides, compensando en parte su mayor potencial diabetogénico.

— Los inhibidores de m-TOR (everolimus y sirolimus) también parecen asociarse a un riesgo mayor de desarrollar DMDN, debido a un aumento de la resistencia a la insulina (en el ámbito hepático y, probablemente, periférico) y a un efecto tóxico en las células beta pancreáticas.

Infección por virus de la hepatitis C

Se ha observado que el desarrollo de DMDN tras el trasplante hepático es más frecuente en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C que en pacientes trasplantados por otras causas⁷⁻¹¹. La infección por virus de la hepatitis C se asocia con un aumento de la resistencia a la insulina en pacientes trasplantados¹³, y también puede afectar a las células beta pancreáticas por diversos mecanismos (incluido un efecto citopático directo). En algunos casos, el inicio de la DMDN se correlaciona con la recidiva de la hepatitis, y el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C puede seguirse de un mejor control glucémico.

Impacto clínico

Los pacientes con DMDN tras el trasplante hepático tienen un riesgo mayor de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y complicaciones infecciosas, y una supervivencia peor^{7,14,15}. También se ha observado una progresión de la fibrosis hepática más rápida en pacientes trasplantados hepáticos por cirrosis por virus C y diabéticos que en trasplantados con hepatitis C sin diabetes mellitus¹⁶.

El desarrollo de DMDN en pacientes trasplantados hepáticos se asocia con mayor frecuencia a pérdida del injerto por rechazo crónico y a trombosis tardía de la arteria hepática¹⁵. La asociación de DMDN y rechazo agudo del injerto es controvertida: por un lado, el uso de dosis altas de corticoides en el tratamiento de los episodios de rechazo puede ser causa de DMDN; por otro lado, el intento de minimizar la inmunodepresión en pacientes con diabetes mellitus para mejorar el control glucémico puede favorecer el rechazo.

Cribado

En todo candidato a trasplante hepático deben realizarse determinaciones de glucosa basal en ayunas y también una prueba de sobrecarga oral de glucosa (al menos en los pacientes con riesgo mayor de diabetes mellitus o en caso de anormalidad de glucosa en ayunas). Además, deben valorarse otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo y los asociados al síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia), ya que en estos casos el riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular es mayor (fig. 1)^{2,17}.

Durante el postoperatorio inmediato del trasplante hepático, deben controlarse los valores de glucemia en todos los pacientes. Posteriormente, la determinación de glucosa basal en ayunas debe realizarse cada semana durante el primer mes. Después del primer mes, la determinación de glucosa en ayunas debería realizarse al menos a los 3, 6 y 12 meses, y, posteriormente, con frecuencia anual^{10,17}. Debe realizarse además una prueba de sobrecarga oral de glucosa en caso de observar anormalidad de glucosa en ayunas, y también valorar su repetición cada 6 meses si se observara intolerancia a la glucosa (fig. 1).

Tratamiento

Medidas generales

En el paciente con DMDN, es imprescindible una adecuada educación diabetológica, que incluya la adopción de diversas medidas higiénico-dietéticas (dieta, pérdida o control del peso, actividad física, importancia de evitar o controlar otros factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo e ingesta de alcohol, etc.), el autocontrol de valores de glucemia capilar, la detección y el tratamiento de hipoglucemias, y la vigilancia de posibles complicaciones de la diabetes mellitus (heridas en pies, úlceras, infecciones, etc.). Deben realizarse además controles periódicos de hemoglobina glucosilada cada 3 meses y de otros factores de riesgo cardiovascular: sobrepeso, hipertensión arterial, dislipemia, hiperuricemia, etc. También debe realizarse cribado anual de fondo de ojo y determinación anual de microalbuminuria en orina de 24 h o de cociente albúmina/creatinina en micción aislada¹⁷.

Tratamiento farmacológico de la DMDN

En ocasiones, la DMDN se desarrolla de forma aguda y requiere tratamiento intensivo con insulina, sobre todo en el postoperatorio inmediato o tras el tratamiento de un episodio de rechazo agudo con dosis elevadas de corticoides. No obstante, la forma más frecuente en que se desarrolla la DMDN se asemeja a la diabetes mellitus tipo 2, y para su tratamiento se recomienda seguir las indicaciones de la American Diabetes Association (fig. 2). En la actualidad hay poca información acerca del uso de diferentes antidiabéticos orales en pacientes trasplantados, por lo que la selección del tratamiento debe basarse en las características del paciente, la gravedad de la diabetes mellitus y las propiedades y efectos secundarios de los distintos fármacos^{10,17}. En muchos casos, los antidiabéticos orales se metabolizan en el hígado, por lo que su uso debe considerarse tan sólo en pacientes con una función conservada del injerto. Los objetivos de control glucémico en pacientes trasplantados incluyen glucosa en ayunas 80-130 mg/dl, glucosa posprandial (2 h) < 140-180 mg/dl y hemoglobina glucosilada < 6,5-7%^{10,17}.

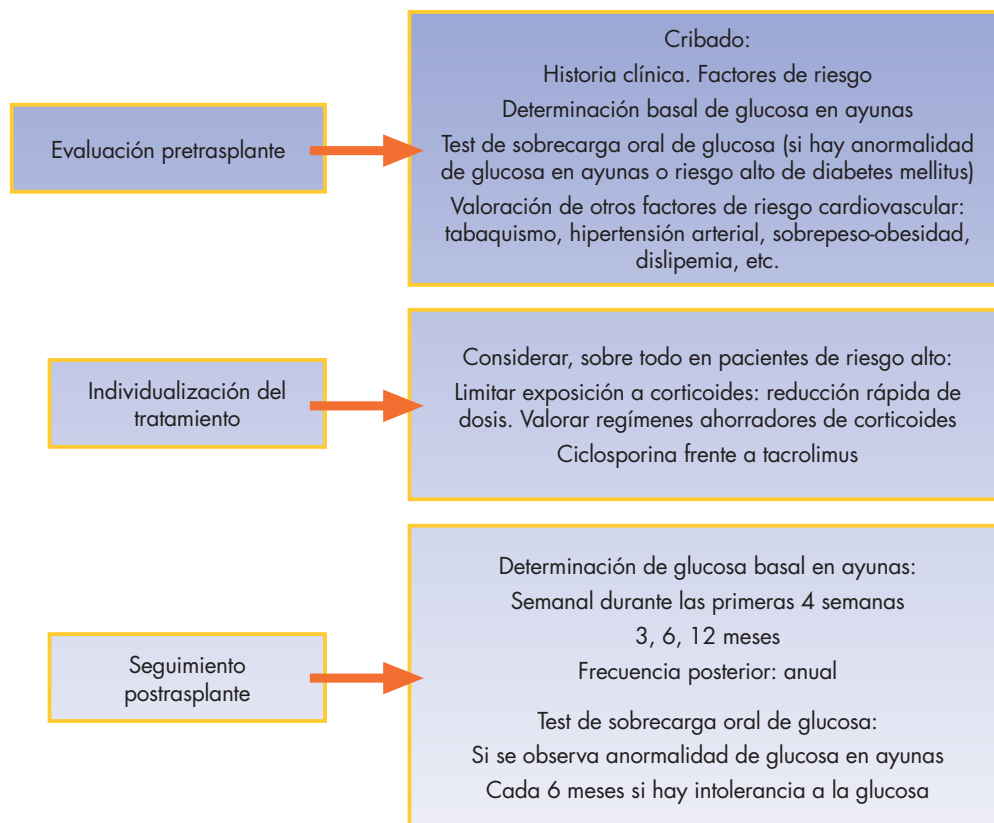


Figura 1. Algoritmo de cribado y seguimiento postrasplante. Adaptado de *New-onset diabetes after transplantation. 2003 International Consensus Guidelines.*

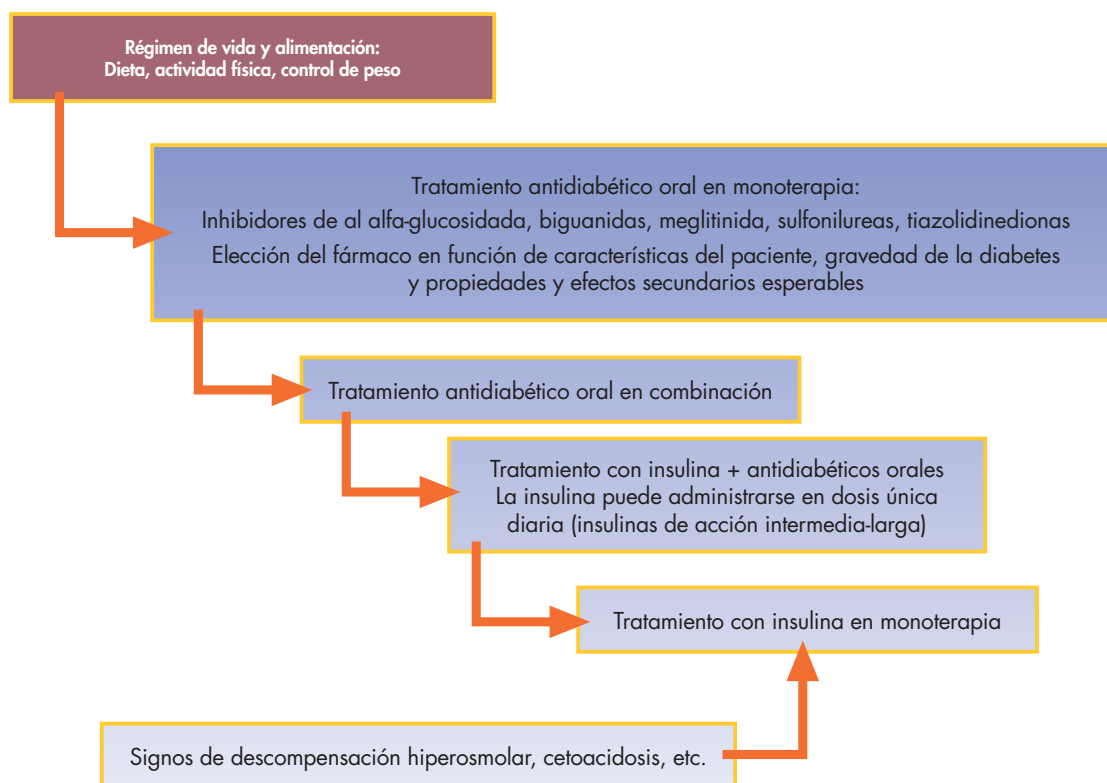


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus. Adaptado de *New-onset diabetes after transplantation. 2003 International Consensus Guidelines.*

Tratamiento inmunodepresor

Los corticoides se asocian a un riesgo mayor de DMDN y a un peor control de la diabetes mellitus, una vez que ésta se ha desarrollado, por lo que se recomienda una reducción y/o retirada temprana de los corticoides en pacientes con DMDN^{18,19}. Siempre que sea posible, debe evitarse el uso de bolos de esteroides para evitar su efecto diabetogénico directo y el aumento de la replicación del virus C en pacientes infectados por este virus.

En el momento actual, en pacientes con riesgo alto de DMDN se plantea el tratamiento inmunodepresor de inicio con regímenes ahorradores de esteroides, basados en la combinación de inhibidores de la calcineurina con micofenolato mofetilo y en la utilización de tratamientos de inducción con anticuerpos monoclonales¹⁹⁻²¹. De esta forma, se consigue una reducción en la incidencia de DMDN, sin que ello conlleve un aumento en la incidencia de rechazo agudo; también se ha indicado que estos regímenes se asocian a una disminución en la gravedad de la recidiva de la hepatitis C en pacientes infectados por este virus^{21,22}.

A medio-largo plazo se recomienda disminuir en la medida de lo posible la dosis de inhibidores de la calcineurina, muchas veces asociando micofenolato mofetilo al tratamiento inmunodepresor²³. Aunque en algunos casos es posible incluso suspender el tratamiento con inhibidores de la calcineurina, la mejoría del control glucémico tras su retirada completa en los pacientes que reciben crónicamente dosis bajas de estos fármacos es poco relevante desde el punto de vista clínico.

En algunos casos seleccionados, podría plantearse el cambio de tacrolimus a ciclosporina^{24,25}. No obstante, no se han podido identificar qué parámetros podrían predecir qué pacientes se beneficiarían de este cambio. La ciclosporina podría asociarse, además, con un riesgo mayor de hipertensión arterial y dislipemia, y tampoco se ha demostrado que la mejoría del control de la diabetes mellitus tras la conversión de tacrolimus a ciclosporina se asocie a una incidencia menor de complicaciones cardiovasculares, ni a una menor mortalidad²⁵.

Todas estas modificaciones del tratamiento inmunodepresor deben individualizarse para el paciente concreto y realizarse de forma cuidadosa. Debe mantenerse además un seguimiento atento de las pruebas hepáticas y de los valores de inmunodepresión, para evitar en la medida de lo posible el desarrollo de rechazo del órgano trasplantado.

Tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular

Además del control glucémico, es imprescindible un adecuado control de otros factores de riesgo cardiovascular para disminuir el riesgo de complicaciones de la diabetes mellitus. Si es preciso, se recomienda tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (preferiblemente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II) para mantener cifras $\leq 130/80$ mmHg. También debe valorarse tratamiento de la dislipemia con estatinas, fibratos u otros fármacos para mantener colesterol total < 185 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad > 46 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.

Conclusiones

El desarrollo de diabetes mellitus en el paciente trasplantado se asocia con un aumento evidente de la morbimortalidad y el

riesgo de complicaciones infecciosas y cardiovasculares. Por ello, debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo vascular y del riesgo de desarrollar diabetes mellitus previa al trasplante hepático, y un seguimiento adecuado de valores de glucemia en el postrasplante.

En algunos pacientes con riesgo alto de desarrollar DMDN, podrían plantearse regímenes de tratamiento inmunodepresor menos diabetogénicos, limitando la exposición a corticosteroides, y utilizando dosis más bajas de anticalcineurínicos mediante el empleo de micofenolato mofetilo u otros inmunodepresores adyuvantes. Obviamente, también debe plantearse la modificación del tratamiento inmunodepresor en pacientes que desarrollan DMDN. Además, en el tratamiento del paciente trasplantado con DMDN, son imprescindibles una adecuada educación diabetológica, la modificación del régimen de vida y la alimentación, el tratamiento antidiabético y un control adecuado del resto de factores de riesgo cardiovascular.

Financiación

CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología
■ Metaanálisis

1. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:S5-S20.
2. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19:291-8.
3. Bloom RD, Crutchlow MF. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplant Rev*. 2008;22:39-51.
4. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:583-95.
5. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25:583-92.
6. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol*. 1996;25:64-71.
7. ● Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*. 2001;72:1066-72.
8. AlDosary AA, Ramji AS, Elliot TG, Sirrs SM, Thompson DM, Erb SR, et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:356-61.
9. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New-onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2004;10:349-55.
10. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl*. 2005;11:612-20.
11. ● Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, Roche B, Vanlemmens C, Duvoux C, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl*. 2007;13:136-44.
12. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi GL, Wu Y, et al. Results of LIS2T, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77:1632-8.
13. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, Somsouk M, Terella A, Jordan SH, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77:703-10.
14. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl*. 2002;8:708-13.

15. ● Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up. *Transplantation*. 2006;82:1625-8.
16. Foxton MR, Quaglia A, Muiesan P, Heneghan MA, Portmann B, Norris S, et al. The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant*. 2006;6:1922-9.
17. ●● Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Transplantation*. 2003;75:S3-S24.
18. Belli LS, De Carlis L, Rondinara G, Alberti AB, Bellati G, De Gasperi A, et al. Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-year follow-up of a prospective, randomized trial. *Hepatology*. 1998;27:1524-9.
19. Humar A, Crotteau S, Gruessner A, Kandaswamy R, Gruessner R, Payne W, et al. Steroid minimization in liver transplant recipients: impact on hepatitis C recurrence and post-transplant diabetes. *Clin Transplant*. 2007;21:526-31.
20. Lladó L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Memba R, Serrano T, et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol*. 2006;44:710-6.
21. Boillot O, Mayer DA, Boudjema K, Salizzoni M, Gridelli B, Filipponi F, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl*. 2005;11:61-7.
22. Margarit C, Bilbao I, Castells L, Lopez I, Pou L, Allende E, et al. A prospective randomized controlled trial comparing tacrolimus and steroids with tacrolimus monotherapy in liver transplantation: the impact on recurrence of hepatitis C. *Transpl Int*. 2005;18:1336-45.
23. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Cienfuegos JA, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with diabetes mellitus. *Transpl Proc*. 2003;35:1877-9.
24. Emre S, Genyk Y, Shculger LK, Guy SR, Sheiner PA, Schwartz, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2000;13:73-8.
25. Dumortier J, Bernard S, Bouffard Y, Boillot O. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplanted patients with diabetes mellitus. *Liver Transpl*. 2006;12:659-64.