

TRASPLANTE DE CORAZÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE TIPO II

Heart transplantation in patients with type II diabetes mellitus

RESUMEN

Introducción: el riesgo de infecciones y la falla de otros órganos pueden complicar la evolución del paciente diabético que recibe un trasplante de corazón. Se presenta la experiencia en un grupo de pacientes diabéticos que recibieron trasplante de corazón.

Objetivo: analizar la evolución, las complicaciones y la sobrevida del paciente diabético que recibe un trasplante de corazón

Material y métodos: se seleccionaron los pacientes diabéticos que recibieron trasplante de corazón entre el 1 de octubre del 2010 y el 30 de abril del 2020. Se analizaron la edad, el sexo, el tiempo de evolución con diabetes y el tratamiento recibido, los factores de riesgo adicionales, la presencia de agudización de estas complicaciones, las reacciones de rechazo, la diabetes postrasplante, las infecciones, la sobrevida, y la mortalidad y sus causas.

Resultados: en el período analizado, se realizaron 181 trasplantes de corazón; de ellos, 29 (16,02%) se realizaron en pacientes que tenían diabetes mellitus. Predominó el sexo masculino y la indicación de trasplante fue la miocardiopatía isquémica; el tiempo de evolución de la diabetes fue de 10,2 años, la mayoría de los pacientes recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales. Como causa de mortalidad se observó el predominio de las infecciones en las etapas temprana y tardía del posoperatorio, la falla del injerto fue predominante en el perioperatorio y la vasculopatía del injerto fue causa de defunción posterior al año del trasplante. El mayor número de defunciones se presentó en varones (83,3%). El promedio de seguimiento es $5,4 \pm 2,95$ años (rango: 1-9 años).

Conclusión: al comparar los resultados con otras series, se concluye que el paciente diabético con insuficiencia cardíaca terminal puede recibir un trasplante de corazón si hay un control metabólico estricto.

Palabras clave: diabetes mellitus, trasplante de corazón, falla cardíaca, vasculopatía del injerto, hipoglucemiantes, diabetes postrasplante.

Autores:

Guillermo Careaga-Reyna¹,
Hugo Jesús Zetina-Tun², Efraín
Arizmendi-Uribe³

¹Área Médica, Unidad de Atención Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

²Clínica de Trasplante de Corazón, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

³Unidad de Atención Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

Autor para correspondencia:

Guillermo Careaga-Reyna
gcareaga3@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The risk of infections and failure of other organs can complicate the evolution of the diabetic patient who receives a heart transplant. The experience of a group of diabetic patients who received a heart transplant is presented.

Objective: To analyze the evolution, complications, and survival of diabetic patients receiving heart transplants.

Material and methods: Diabetic patients receiving heart transplants between October 1, 2010, and April 30, 2020, were selected. We analyzed age, sex, time of evolution with diabetes and treatment received, additional risk factors, presence of exacerbation of these complications, rejection reactions, post-transplant diabetes, infections, survival, and mortality and its causes.

Results: During the period analyzed, 181 heart transplants were performed; of these, 29 (16.02%) were performed in patients with diabetes mellitus. The predominant sex was male, and the indication for transplantation was ischemic cardiomyopathy; the time of evolution of diabetes was 10.2 years, and most patients were receiving treatment with oral hypoglycemic agents. As a cause of mortality, infections were predominant in the early and late postoperative stages, graft failure was predominant in the perioperative period, and graft vasculopathy was the cause of death after one year after transplantation. The highest number of deaths occurred in men (83.3%). The mean follow-up was 5.4 ± 2.95 years (1-9 years).

Conclusion: When comparing the results with other series, we conclude that diabetic patients with end-stage heart failure can receive a heart transplant if there is strict metabolic control.

Keywords: *diabetes mellitus, heart transplantation, heart failure, graft vasculopathy, hypoglycemic agents, post-transplant diabetes.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es uno de los desórdenes metabólicos crónicos de mayor prevalencia; la Federación Internacional de Diabetes pronostica que para el 2025 habrá en el mundo 300 millones de personas diabéticas¹⁻⁴.

En el paciente diabético, la patología cardiovascular causa el 65% de la mortalidad, y se puede presentar como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica^{1,2}. Además, las personas con diabetes tienen mayor susceptibilidad a las infecciones^{5,6}.

La mayoría de las complicaciones y el 80% de las defunciones por enfermedad aterosclerosa derivan de alteraciones endoteliales y en el músculo liso vascular, disfunción plaquetaria, vasoconstricción y respuesta proliferativa en los sitios de lesión⁷.

El papel que la diabetes desempeña en los pacientes con trasplante de corazón aún no se ha definido de manera uniforme^{1,2}. Hay series de casos en las que no se observan diferencias significativas en la mortalidad del paciente diabético y el paciente no diabético con trasplante de corazón^{6,8}, aunque sí se sabe que pacientes con trasplante de corazón que presentan los tres factores metabólicos de riesgo (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y obesidad) tienen un incremento de 63% de mortalidad^{5,9}. Se muestran aquí los resultados del trasplante de corazón como tratamiento de la insuficiencia cardíaca terminal en el paciente diabético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomó la casuística de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social que, hasta el momento de la revisión, tiene la mayor experiencia en trasplante de corazón en México. Se seleccionaron pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo II con insuficiencia cardíaca terminal aceptados y tratados mediante trasplante de corazón entre el 1 de octubre del 2010 y el 30 de abril del 2020.

Se analizaron la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes y su tratamiento, los factores de riesgo adicionales (hipertensión arterial sistémica, obesidad, insuficiencia renal, retinopatía, vasculopatía periférica) y, en el período perioperatorio, la presencia o agudización de estas complicaciones y la presencia de reacción de rechazo, la diabetes postrasplante, las infecciones, la sobrevida, y la mortalidad y sus causas.

En la evaluación preoperatoria se consideró el grado de compromiso de órganos blanco y se incluyeron pacientes diabéticos con retinopatía presente (sin ceguera legal o cirugía oftalmológica previa),

creatininemia de 2,0-2,5 mg/dL o proteinuria de 300-1000 mg/d, índice tobillo-brazo igual a 1 en cualquiera de las extremidades pélvicas, sin amputación de extremidades pélvicas, y neuropatía periférica o gastroparesia. No se incluyeron en el programa de trasplante los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca y ceguera o cirugía oftalmológica previa, creatininemia >2,5 mg/dL, proteinuria 1 g/d, historia de amputación de dedos de los pies o extremidades pélvicas, y ortostatismo sintomático.

RESULTADOS

Entre el 1 de octubre del 2010 y el 30 de abril del 2020, se realizaron 181 trasplantes de corazón, de los cuales 29 (16,02%) se realizaron en pacientes con diabetes mellitus. En este grupo predominó el sexo masculino y, como etiología de la falla cardíaca terminal, la miocardiopatía isquémica. Si bien el rango de tiempo de evolución de la enfermedad es amplio, en promedio fue de 10,2 años; la gran mayoría de los pacientes recibía tratamiento con hipoglucemiantes orales (*Tabla 1*).

En las *tablas 2 y 3* se presentan las causas de mortalidad y el período en que ocurrieron. Se puede observar el predominio de las infecciones que aparecieron en etapa temprana y tardía del posoperatorio. En cambio, la falla del injerto fue predominante en el perioperatorio, y la vasculopatía del injerto fue causa de defunción posterior al año del trasplante. El mayor número de defunciones se presentó en varones (83,3%).

El tiempo promedio en que ocurrieron las defunciones fue de 659,2 días \pm 941,03, que equivale a 1,8 \pm 2,57 años (rango de 1-2719 días).

En el grupo de pacientes que continúan en seguimiento a 5,4 \pm 2,95 años (rango: 1-9 años), no se observó diferencia significativa en la edad en la que recibieron el trasplante de corazón, que fue de 53,6 \pm 7,15 años (rango 43-62 años), y el 66,6% son varones. Además del esquema de inmunosupresión, para el control de la diabetes uno de ellos solo lleva dieta (11,1%), cuatro reciben hipoglucemiantes orales (44,4%) y los cuatro restantes, insulina glargina (44,4%).

DISCUSIÓN

Si bien los pacientes diabéticos con trasplante de corazón tienen menor sobrevida que los no diabéticos, con una mortalidad tardía que varía entre el 20 y el 40%, y que, además, este grupo de pacientes tiene mayor susceptibilidad para insuficiencia renal e infecciones postrasplante, cuando se estratifican se puede observar que el paciente diabético con enfermedad menos grave tiene una sobrevida

Datos demográficos	Número y porcentaje (%) de pacientes
Hombres	22 (75,86)
Mujeres	7 (24,13)
Edad (años)	52,75 ± 7,05 (rango 40-65)
Miocardopatía isquémica	24 (82,75)
Miocardopatía dilatada	5 (17,25)
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	10,27 ± 5,92 (rango: 1-21)
Tratamiento pretrasplante de la diabetes	
Dieta	1 (3,44)
Hipoglucemiantes orales	22 (75,8)
Insulina	6 (20,7)
Grupo sanguíneo	
O+	13 (44,8)
A+	12 (42,4)
B+	3 (10,3)
AB+	1 (3,4)

TABLA 1. Características demográficas de los pacientes, tiempo de evolución y tratamiento preoperatorio recibido.

Etiología	Número y porcentaje (%) de pacientes
Encefalopatía posparo cardiorrespiratorio	2 (10,52)
Sepsis pulmonar	7 (38,8)
Sepsis abdominal	2 (10,52)
Disfunción primaria del injerto	2 (10,52)
Vasculopatía crónica del injerto	4 (21,04)
COVID-19	1 (5,25)

TABLA 2. Causas de mortalidad en pacientes diabéticos con trasplante de corazón.

Tiempo postrasplante (días)	Número y porcentaje (%) de pacientes
<30	4 (22,2)
30-90	3 (15,78)
90-180	0
180-365	2 (10,52)
>365	9 (47,36)

TABLA 3. Períodos en los que ocurrieron las defunciones luego del trasplante de corazón en pacientes diabéticos.

equiparable al paciente no diabético con trasplante de corazón^{5,6,10,11}. En este mismo aspecto, Megna y cols. estudiaron a un grupo de 952 pacientes con trasplante de corazón entre el 2010 y el 2018, de los cuales el 28,78% eran diabéticos. Al separarlos en dos grupos con y sin control metabólico adecuado, no observaron diferencias significativas en vasculopatía crónica, eventos cardíacos mayores no fatales, rechazo del trasplante, necesidad de diálisis o infección al año de seguimiento, pero sí una mayor mortalidad al año en el grupo con mal control metabólico¹¹. Esta evolución en la sobrevida puede estar influenciada por el hecho de que se ha observado que, en corazones sanos trasplantados a pacientes diabéticos, hay un depósito temprano y progresivo de lípidos en los miocardiocitos. Así lo mostraron Marfella y cols. en un estudio en el que hallaron una diferencia significativa en el depósito ($p = 0,019$) al comparar tres grupos de pacientes: i) pacientes sanos (sin depósito de lípidos), ii) pacientes diabéticos tratados con metformina, y iii) pacientes diabéticos sin tratamiento que presentaron depósito lipídico significativo¹².

La evidencia indica que el paciente diabético con insuficiencia cardíaca terminal que lleva buen control metabólico puede tener un pronóstico de recuperación postrasplante de corazón equivalente al del paciente con insuficiencia cardíaca sin diabetes, por lo que no debe descartarse la posibilidad de ofrecer el trasplante a pacientes diabéticos después de realizar una selección cuidadosa^{8,13}. Por otra parte, quizá se deba incluir a los pacientes con diabetes complicada en las listas de pacientes de alto riesgo, terapia de destino u otras opciones de tratamiento^{9,10,13}, ya que se ha observado que los pacientes diabéticos que reciben apoyo con sistemas de soporte ventricular en la etapa pretrasplante tienen mejor evolución. Por lo tanto, sería una buena opción dejar el apoyo circulatorio mecánico como terapia de destino y no como puente al trasplante¹⁴.

Si se comparan los resultados de nuestro caso, se aprecia un menor porcentaje de pacientes diabéticos en nuestra serie (16,02% versus 28,78%), mortalidad a 30 días similar a la de otras series (22,2% versus 28,6%) y mortalidad por sepsis mayor que en otras series (50% versus 17,2%)^{9,14}, por lo que no se podría atribuir solo a la diabetes estos resultados ante una prevalencia menor de la enfermedad en nuestra serie. Sin duda, influyen factores de otra índole perioperatoria y de mediano plazo (tiempo de cirugía, hemorragia, duración del apoyo ventilatorio y cuidado en casa, entre otros).

Por otro lado, la aparición de diabetes postrasplante se ha observado en un promedio de 37% de los

pacientes (48% a los 6 meses, 36% al año, 26% a los dos años y 17% a los tres años). Esta condición implica una mayor frecuencia de infecciones (80% versus 61%; $p = 0,036$) y menor sobrevida a 2 años (16% versus 35%, $p = 0,046$), con una posibilidad mayor de rechazo agudo de tipo celular¹⁵.

Con base en lo observado, se concluye que es factible realizar trasplante de corazón a pacientes con diabetes mellitus previa evaluación integral y criterios de selección muy claros, acompañados de un estricto control metabólico antes y después del trasplante. Es necesario, además, tener en mente otras opciones de tratamiento para la insuficiencia cardíaca en este tipo de pacientes⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2570-81. doi: 10.1001/jama.287.19.2570. PMID: 12020339.
2. Mitka M. Rethinking treatment for patients with diabetes and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2488-91. PMID: 12020317.
3. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):e132-7. doi:10.1161/01.cir.0000013953.41667.09. PMID: 11994263.
4. Poptsov VN, Zolotova EN. Heart transplantation in diabetic recipients *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018;20(1):120-126.
5. Saraiva J, Sola E, Prieto D, Antunes MJ. Diabetes as an outcome predictor after heart transplantation. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2011; 13:499-504.
6. Moro JA, Martínez-Dolz L, Almenar L, Martínez-Ortiz L, Chamorro C, García C, Arnau MA, Rueda J, Zorio E, Salvador A. Impacto de la diabetes mellitus en el paciente con trasplante cardíaco [Impact of diabetes mellitus on heart transplant recipients]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Oct;59(10):1033-7. Spanish. doi: 10.1157/13093980. PMID: 17125713.
7. Novitzky D. Comparación entre la cirugía de revascularización miocárdica y el implante de stent en el paciente diabético con enfermedad aterosclerótica. *Rev Arg Cardiol* 2009; 77(4):294-297.
8. Morgan JA, Ranjit John R, Weinberg AD, Colletti NJ, Mancini DM, Edwards NM. Heart transplantation in diabetic recipients: A decade review of 161 patients at Columbia Presbyterian. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1486-1492.
9. Kilic A, Conte JV, Shah AS, Yuh DD. Orthotopic heart transplantation in patients with metabolic risk factors. *Ann Thorac Surg*. 2012 Mar;93(3):718-24. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.11.054. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22305053.
10. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1024–1042.
11. Megna D, Emerson D, Cole R, Levine R, Chikwe J, F. Esmailian F, et al. Orthotopic heart transplantation in the diabetic patient, are we still worried? A review of 952 consecutive patients. *Megna D y cols. J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(4S):S252.

12. Marfella R, Amarelli C, Cacciatore F, Balestrieri ML, Mansueto G, D'Onofrio N, et al. Lipid accumulation in hearts transplanted from nondiabetic donors to diabetic recipients. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (11):1249-1262.
13. Russo M, Chenn JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, et al. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus an analysis of the United Network of Organ Sharing Database. *Circulation*. 2006;114:2280-2287.
14. Weidner G, Hemmersbach M, Smits JMA, Kubiak T, Schulz U, Gummert J, et al. Prognosis of patients listed for a heart transplant during the pretransplant period: ¿does diabetes matter? *Diabetes Care* 2013; 36:e45-e46.
15. Alvarez CK, Nnani D, Patel SR, Goldstein D, Saeed O, Sims D, et al. Post-transplant diabetes mellitus and the risk of acute rejection in heart transplant. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(4S):S244.