



Universidad Veracruzana

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD VERACRUZANA
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**“FACTORES DE RIESGO EN LA PRESENTACIÓN DE DIABETES
MELLITUS POSTRASLANTE EN PACIENTES RECEPTORES DE
TRASPLANTE RENAL EN UMAE 14 VERACRUZ”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEFROLOGÍA

PRESENTA

DRA. BLANCA ESTELA CARRANZA RUELAS

ASESOR ESTADÍSTICO: DR. GUSTAVO MARTÍNEZ MIER

ASESOR METODOLOGICO: DR. LUIS FILADELFO BUDAR FERNÁNDEZ

VERACRUZ, VERACRUZ. FEBRERO 2017



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION VERACRUZ NORTE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, H.E. 14.
CENTRO MEDICO NACIONAL “ADOLFO RUIZ CORTINES”

TEMA DE TESIS

**FACTORES DE RIESGO EN LA PRESENTACIÓN DE
DIABETES MELLITUS POSTRASLANTE EN PACIENTES
RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN UMAE 14
VERACRUZ.**

DRA. BLANCA ESTELA CARRANZA RUELAS

Residente de Nefrología

Dr. Armando Muñoz Pérez

**Director de Educación e
Investigación en Salud**

Dra. Judith Quistian Galván.

**Jefe de División de Educación en
Salud**

Dr. Gustavo Martínez Mier

**Jefe de División de Investigación en
Salud
Asesor Estadístico**

**Dr. Luis Filadelfo Budar Fernández
Asesor Metodológico**

**Dr. Marco Tulio Méndez López
Profesor Titular del Curso**

Número de Registro del Comité Local de Investigación: R-2015-3001-18

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEORICO	7
MATERIAL Y METODOS	17
OBJETIVOS	19
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	30
AGRADECIMIENTO	32

RESUMEN

FACTORES DE RIESGO EN LA PRESENTACIÓN DE DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN UMAE 14 VERACRUZ.

Introducción: La diabetes mellitus post trasplante es una complicación poco estudiada que se observa en los pacientes receptores de injerto renal, y sus causas siguen siendo objeto de controversia. Su importancia radica en el impacto negativo que presenta tanto para la vida media del injerto, como la calidad de vida del paciente; por lo que amerita una adecuada identificación de los factores de riesgo relacionados a la presentación de la misma, y así poder aplicar medidas preventivas.

Objetivo General: Identificar y definir los factores de riesgo en la presentación de Diabetes Mellitus postrasplante en pacientes receptores de trasplante renal en UMAE 14 Veracruz.

Diseño: Estudio observacional, ambispectivo.

Material y Metodos: Se llevo a cabo protocolo de estudio a pacientes receptores de trasplante renal en UMAE 14, mediante muestreo por conveniencia, en el período comprendido entre Marzo de 2015 y Diciembre de 2016. Se utilizó el análisis univariado y análisis múltiple binario para determinar la asociación de los factores de riesgo.

Resultados: Participaron 496 pacientes receptores de trasplante renal con edades entre los 18 a 66 años, con una media de 33.02 años, 58.7% fueron hombres. Con un índice de masa corporal mínimo de 18.37 y máximo de 27.61, con una media de 23.71; se observaron 121 pacientes en rangos de sobrepeso y obesidad (24.4%). Respecto a la etiología la mayoría de los pacientes se encontró con etiología no determinada (END) con 385 personas (77.6%). Se encontró 105 de los receptores y 84 de los donadores con citomegalovirus. El 81.9% de los trasplantes fueron de donador vivo, 74.4% de los pacientes recibieron inducción al trasplante con basiliximab y 52.8% continuaron tratamiento con ciclosporina. Posterior al análisis univariado encontramos una asociación significativa a la diabetes mellitus post trasplante con: la edad del receptor ($p=0.015$), el índice de masa corporal del receptor ($p=0.013$), el sobrepeso u obesidad del receptor ($p=0.001$), el sexo masculino del receptor ($p=0.021$), el estatus positivo para citomegalovirus tanto para receptor ($p=0.000$) como para donador ($p=0.003$) y el diagnóstico de Hepatitis C Post trasplante (0.000). Posterior al análisis múltiple binario la asociación significativa persistió para el sexo masculino del receptor ($p=0.025$; IC 95% 0.057-0.828), estatus positivo para citomegalovirus en receptor ($p=0.002$; IC 95% 0.059-0.533) y en donador ($p=0.33$; IC 95% 0.090-0.903).

Conclusión: Encontramos una incidencia de diabetes mellitus pos trasplante de 3.8% y logramos identificar los factores más comúnmente asociados a la

presentación de la misma en nuestro centro hospitalario. Dentro de las variables analizadas no logramos encontrar factores de riesgo previamente no descritos.

Palabras clave: trasplante renal, diabetes mellitus post trasplante, alteración glucosa en ayuno, alteración tolerancia a la glucosa.

INTRODUCCIÓN

Se ha observado que la incidencia de diabetes post trasplante es variable, así como su presentación, siendo más común en pacientes de mayor edad, sin embargo, existe controversia en los factores de riesgo necesarios para la presentación de esta patología. No existe una estadística acerca de la incidencia de este padecimiento en nuestro centro hospitalario; además de que la sobrevida del paciente y del injerto se ven afectados por la presentación de la misma. Es por tal motivo que es importante emprender esta investigación para identificar los factores de riesgo relacionados con la presentación de diabetes post trasplante en los pacientes tratados en el servicio de Nefrología de la UMAE 14 Veracruz.

MARCO TEÒRICO

Antecedentes científicos

El desarrollo de la diabetes mellitus posterior al trasplante renal atribuida a el uso de esteroides fue descrito por primera vez por Starlz en 1964¹ y posteriormente fue reconocido como una complicación del trasplante renal en la década de los setenta.²

La diabetes de nuevo inicio posterior al trasplante de órganos sólidos asociada al uso de terapia inmunosupresora (p.e. esteroides, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus) ha sido ya bien descrita. A través de los años ha experimentado cambios en su definición y nomenclatura, incluyendo diabetes de esteroides, diabetes mellitus post trasplante, diabetes mellitus de nuevo inicio, hiperglucemia asociada al trasplante y más recientemente diabetes de nuevo inicio posterior a trasplante, conocido por sus siglas en inglés como NODAT.²

Debido a la inconsistencia de las definiciones precisas entre estudios más antiguos y los cortos períodos de observación de los mismos, los reportes de su incidencia son muy variables, encontrándose desde 5% hasta 20% en algunas series de casos.²⁻⁵

En 2003 se realizó un panel internacional, con la asistencia de expertos de los campos del trasplante renal y de la diabetes, quienes crearon las Guías del Consenso Internacional para el diagnóstico y tratamiento de NODAT.⁶

En 2013 se realiza una junta de consenso en Viena para discutir los retos terapéuticos que rodean el desarrollo de la diabetes mellitus postrasplante. Durante la misma se genera un conjunto de recomendaciones entre las que se incluyen: cambio de la terminología de diabetes de nuevo inicio posterior a trasplante a diabetes mellitus post trasplante, exclusión de la hiperglucemia transitoria post trasplante para el diagnóstico (primeras semanas), expansión de las estrategias diagnóstica para incorporar el uso de la glucosa post prandial y HbA1c y el uso de terapia farmacológica guiada por opiniones de expertos.⁴

Definición

La diabetes mellitus post trasplante conocida como NODAT por sus siglas en inglés (new onset diabetes after transplantation) es un desorden metabólico asociado a alteración de la función del injerto a largo plazo, disminución del tiempo de vida del receptor y aumento de las complicaciones cardiovasculares e infecciosas.^{3,7}

El término diabetes mellitus post trasplante fue adoptado para reconocer las consecuencias fisiopatológicas del trasplante en el metabolismo de la glucosa; aunque este término puede generar confusiones, ya que la diabetes previa al trasplante puede pasar desapercibida. Debido a que utilizar el término NODAT implica la exclusión de diabetes previa al trasplante se ha sugerido cambiar su nombre a diabetes mellitus post trasplante (PTDM por sus siglas en inglés).⁴

Este síndrome es similar a la diabetes mellitus tipo 2 en el que las células del musculo y grasa se vuelven resistentes a la insulina y la función compensatoria de las células beta para producir mayor hormona no es suficiente para mantener los niveles de glucosa en sus rangos normales y fisiológicos.³

Debido a la inconsistencia de las definiciones precisas entre estudios más antiguos y los cortos períodos de observación de los mismos, los reportes de su incidencia son muy variables. Se considera que hasta un 50% de los pacientes post trasplantados presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, entre ellos de un 5% hasta un 22% presentarán diabetes mellitus post trasplante. Se considera que la disminución en la secreción de insulina y no la resistencia a la misma es la causa primaria para el desarrollo de la misma.²⁻⁵

Consideraciones diagnósticas

Las guías para diagnóstico de la diabetes mellitus post trasplante fueron desarrolladas en el año 2003 con aprobación de la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Diabetes. Estas reflejaron las guías de la OMS para el diagnóstico de diabetes sin relación a trasplante.^{8, 13}

Utilizando prueba de tolerancia oral a la glucosa pre trasplante (PTOG) Bergrem encontró que 8.1% de los candidatos a trasplante presentaban diabetes no diagnosticada, 78% de los cuales hubieran permanecido sin diagnosticar si la evaluación hubiera sido limitada a glucosa en ayuno. Este estudio sugiere que una PTOG pre trasplante se debe hacer si la glucosa en ayuno se encuentra

dentro del rango de 92-124 mg/dL (5.1-6.9mmol/L), ya que esta identifico 90% de pacientes con diabetes. En relación a la valoración post trasplante Valerhaug mostro que el restringir la PTOG únicamente a pacientes con alteración de la glucosa en ayuno detecto solo 47% de los pacientes con diabetes mellitus post trasplante. ^{7,8, 13}

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para diabetes mellitus post trasplante y alteración del metabolismo de la glucosa
<p>Criterios para diabetes mellitus de nueva aparición post trasplante (Requiere 1 de 3)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas de hiperglucemia con una glucosa plasmática al azar >200 mg/dL (>11.1 mmol/L) o 2. Glucosa en ayuno >126 mg/dL (>7 mmol/L, mínimo 8 horas de ayuno o 3. Prueba de tolerancia oral a la glucosa 2 horas post 75 gr >200 mg/dL (>11.1 mmol/L)
<p>Criterios para alteración de la glucosa en ayuno post trasplante (AGA) y alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)</p> <p>AGA. Glucosa en ayuno >110 mg/dL (>6.1 mmol/L) y < a 126 mg/dL (<7.0 mmol/L)</p> <p>ATC. Prueba de tolerancia oral a la glucosa 2 horas post 75 gr >140 mg/dL (>7.8 mmol/L) y < 200 mg/dL (<11.1 mmol/L)</p>
<p>Se recomienda hacer exámenes de detección para diabetes a intervalos post trasplante: semanalmente por las primeras 4 semanas, meses 3, 6 y 12; anualmente posterior al primer año.</p>

Fuente: Yates C.J., Furlanos S., Hjelmesaeth J. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation – Changes and Challenges. Am J Transplant 2012; 12: 820-828

Potenciales modificaciones a los criterios diagnósticos

Se espera que cambios adicionales a las estrategias diagnosticas de la diabetes mellitus post trasplante incluyan medidas adicionales de la glucemia, incluyendo HbA1c y medición capilar de la glucosa en sangre. La PTOG se considera útil antes y después del trasplante. Aunque durante el período de dosis máximas de esteroides, la interpretación puede ser confundida por la hiperglucemia inducida hasta 8 horas post administración de prednisona, este es un argumento atractivo para incluir la medición de glucosa capilar vespertina como una herramienta de medición en este período temprano post trasplante. ⁸

En el escenario del paciente no trasplantado, la Asociación Americana de Diabetes ha sugerido el nivel de HbA1c >6.5% para el diagnóstico de diabetes; este puede ser medido en un estado de no ayuno y refleja los niveles de glucosa promedio de 2 a 3 meses y tiene buena correlación con el desarrollo de complicaciones micro vasculares en este tipo de pacientes. En comparación con

la glucosa plasmática, la HbA1c tiene menos variabilidad biológica y mayor estabilidad pre analítica. Las desventajas incluyen una falta de disposición universal, discordancia ocasional con la PTOG y el potencial impacto de factores de confusión (p.e. hemoglobinopatías, embarazo, uremia, transfusiones de sangre, administración de eritropoyetina y hemolisis), factores comunes en el post trasplante temprano. ⁸

Un estudio noruego de 929 paciente con glucosa en ayuno en rangos no diabéticos a las 10 semanas post trasplante encontró que usando HbA1c identificó 91% de pacientes con diabetes mellitus post trasplante y requirió que 50% de los pacientes llevaran a cabo una PTOG. El uso de glucosa en ayuno con un nivel de >90 mg/dL (>5.0 mmol/L) necesito que 64% de los pacientes llevaran a cabo una PTOG. Los criterios combinados de glucosa en ayuno y HbA1c proveen una sensibilidad de 79%, de revisar solo 29% de la población post trasplante. ⁸

El valor en establecer los criterios para diagnóstico de diabetes mellitus post trasplante recae en si el diagnóstico impactará en el paciente y en la supervivencia del injerto. Aunque, una evaluación de esto se encuentra limitado por las variaciones en los regímenes inmunológicos y el corto tiempo de seguimiento de la mayoría de los estudios. Cole et al. encontraron una mayor asociación entre diabetes mellitus post trasplante y muerte con un injerto funcional, pero a diferencia de estudios previos encontraron poco impacto en la supervivencia del injerto censurada a muerte.⁸

Un análisis de los registros de la Red Unida para Compartir Órganos (UNOS por sus siglas en inglés) de 37 448 sujetos examinó el impacto de diabetes pre existente, rechazo agudo, diabetes mellitus post trasplante y la combinación de estos, este confirmo la bien conocida asociación entre diabetes preexistente y supervivencia inferior del paciente. No se observó asociación entre diabetes mellitus post trasplante con algún efecto en la supervivencia del injerto o del paciente, aunque los datos presentados sugieren que un seguimiento más largo hubiera demostrado una asociación entre NODAT y muerte con injerto funcional.

8

Diabetes mellitus post trasplante persistente y transitoria

La reversibilidad parcial de la diabetes inducida por glucocorticoides se encuentra bien reportada. Demirci reporta la resolución de un tercio de los casos con diabetes mellitus post trasplante con reducción de los glucocorticoides y la dosis del inhibidor de calcineurina.⁷

Múltiples factores de riesgo han sido identificados que influyen en la patogénesis de diabetes mellitus post trasplante, incluyendo la edad avanzada en el momento de trasplante, etnicidad, obesidad, historia familiar de diabetes, alteración de la tolerancia a la glucosa previo al trasplante, infección por el virus de hepatitis C y algunas drogas ³ . Estos factores pueden dividirse en modificables y no modificables ó específicos y no específicos del trasplante. ⁸

Patogénesis de diabetes mellitus post trasplante: No específica del trasplante.

Obesidad, edad, concentración de triglicéridos en plasma, alteración en el metabolismo de la glucosa, historia familiar de diabetes, género masculino, etnicidad no caucásica (Afro americanos, hispanos, indo asiáticos) e infección por hepatitis C han sido reportados como factores de riesgo comunes a diabetes mellitus post trasplante y diabetes mellitus tipo 2. Shah y colegas siguieron pacientes por 306 días post trasplante y encontraron que el riesgo de diabetes mellitus post trasplante se incrementó 1.5 veces más para pacientes con sobrepeso (IMC 25-30), y casi dos veces más para pacientes con obesidad (IMC>30). Un factor de riesgo no modificable que va en incremento es la edad, con receptores mayores a 45 años al momento del trasplante mostrando más del doble de riesgo de presentar diabetes mellitus post trasplante en comparación a sus contrapartes más jóvenes.⁸

Patogénesis de diabetes mellitus post trasplante: Específica del trasplante.

Aunque comparable con la DM2 en muchas maneras, diabetes mellitus post trasplante se diferencia por su reversibilidad parcial asociada con la reducción de dosis inmunosupresoras. Por lo tanto, el pico de inicio ocurre durante la exposición máxima a las drogas en el post trasplante temprano.⁸

Glucocorticoides

Los glucocorticoides inducen diabetes mellitus post trasplante predominantemente principalmente al aumentar la resistencia a la insulina y alterar las funciones de las células beta. Aumentan la gluconeogénesis hepática, proteólisis, adiposidad (central y visceral) y dislipidemia inducida por lipólisis; disminuyen el consumo por el músculo y la síntesis de glucógeno. Aunque los glucocorticoides son más diabeto génicos que otros inmunosupresores, evitarlos o retirarlos para reducir diabetes mellitus post trasplante aumenta el potencial riesgo de rechazos agudos e incrementa la incidencia de patología crónica del injerto. ^{5,8}

Inhibidores de la calcineurina

La calcineurina es crítica para el crecimiento y función de las células beta, los ICN se consideran diabetogénicos al inhibir la señalización necesaria para el crecimiento y función de dichas células.^{4,5} Los inhibidores de calcineurina contribuyen a la diabetes mellitus post trasplante por medio de toxicidad dosis dependiente y parcialmente reversible con alteración en la expresión de los genes de insulina y secreción de la misma. Cuando los ICN son usados en combinación con prednisona, micofenolato y basiliximab (anticuerpo del receptor de IL-2) el riesgo para desarrollar alteraciones de la glucosa o diabetes mellitus post trasplante es de 33% con Tacrolimus y 26% con ciclosporina. ⁸⁻¹⁰

Otros agentes inmunosupresores

Aunque los agentes antiproliferativo, mofetil micofenolato, ácido micofenólico y azatioprina no parecen influenciar tasas de diabetes mellitus post trasplante, sirolimus se asocia a un aumento del riesgo de diabetes mellitus post trasplante similar al visto con tacrolimus. Los mecanismos sugeridos incluyen alteraciones de la supresión de glucogenólisis mediada por insulina y toxicidad de las células de los islotes pancreáticos. Un estudio retrospectivo observacional encontró una asociación entre la inducción con basiliximab y diabetes mellitus post trasplante aunque estos pacientes tuvieron menor exposición a prednisolona y ciclosporina. ⁸ Nuevas terapias que permitan evitar el uso de inhibidores de la calcineurina muestran grandes promesas de reducir la incidencia de diabetes mellitus post trasplante, como el bloqueo con belatacept y el inhibidor de JAK3 con tofacitinib.^{8,9}

Otros medicamentos

Aunque los medicamentos inmunosupresivos como los inhibidores de calcineurina y los corticoesteroides generan hasta un 74% del riesgo para desarrollo de diabetes mellitus post trasplante el rol de medicamentos no inmunosupresores que toman los pacientes post trasplantados como los betabloqueadores, diuréticos, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina sigue siendo controversial.⁷

Otros factores específicos a trasplante

Las diferencias en el HLA, riñón poliquistico, infección por citomegalovirus y trasplante de donador vivo no relacionado han sido asociados con un riesgo aumentado para diabetes mellitus post trasplante.^{8, 14}

En el estudio realizado por Santos et al. se encontró que la edad del paciente y la historia familiar de diabetes parecen tener un mayor riesgo de presentar diabetes mellitus post trasplante, como podría ser esperado de la experiencia en la población general. El hábito tabáquico y el uso de diuréticos, en especial los de asa fueron detectados como factores de riesgo independientes para diabetes mellitus post trasplante, se considera este último por la hipokalemia inducida por el uso de medicamento que puede interferir con la producción de insulina^b. En el estudio publicado en 2013 por Heckhing et al. se demuestra igualmente la relación en el incremento de la edad en la incidencia de diabetes mellitus post trasplante, así como las cifras elevadas de glucosa sérica y HbA1c y niveles bajos de albúmina sérica previos al trasplante^c. Se ha encontrado también en los pacientes post trasplantados la presencia de hipomagnesemia como una alteración frecuente relacionada al uso de inhibidores de la calcineurina, por lo que se ha tratado de establecer la relación entre este trastorno y la incidencia de diabetes mellitus post trasplante, hasta el momento sin lograrse establecer la misma.¹¹

En general se encontró que en comparación con la población no trasplantados receptores de trasplante presentan niveles menores de secreción de insulina, pero mayor sensibilidad a la misma.⁵

Prevención y detección

Una valoración a fondo del metabolismo de la glucosa y otros riesgos cardiovasculares es prudente antes de realizar un trasplante. Las guías

recomiendan glucosa en ayuno, con una prueba de tolerancia oral a la glucosa si se sospecha de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. ⁸

Las guías recomiendan detección post trasplante que incluya glucosa en ayuno de manera semanal por 4 semanas, posteriormente a los 3, 6 y 12 meses, seguido por vigilancia anual. Al paso de tiempo los factores que pudieran confundir la interpretación de la HbA1c disminuyen, aumentando la utilidad de esta prueba en la valoración del metabolismo de la glucosa post trasplante. El diagnóstico y a la estratificación del riesgo son mejorados por una prueba de tolerancia oral a la glucosa a los 3 meses posterior al trasplante. ⁸

Modificando la inmunosupresión: Glucocorticoides

Para los pacientes con hiperglicemia o alto riesgo de diabetes mellitus post trasplante, una disminución, suspensión temprana e incluso el evitar el uso de prednisolona/prednisona ha sido asociado con una importante mejoría en el metabolismo de la glucosa; aunque esto aumenta el riesgo de un rechazo agudo y de nefropatía crónica del injerto. El reducir por debajo de los 5 mg por día parece proveer limitado beneficio metabólico. ⁸

Inhibidores de la calcineurina

Para los pacientes con riesgo de desarrollar diabetes mellitus post trasplante se sugiere el uso preferencia de ciclosporina, aunque la elección de el agente inmunosupresor debe de considerar el riesgo de rechazo al injerto y el riesgo cardiovascular en general. Con el tacrolimus generando un mayor riesgo de diabetes mellitus post trasplante y ciclosporina asociada con mayor hipertensión, dislipidemia y alteraciones renales, se requiere mayor número de estudios a largo plazo. ⁸

Manejo

La elección entre insulina y agentes hipoglucemiantes depende de la severidad, tiempo y duración esperada de la hiperglicemia. En el período más temprano (5 días post trasplante) con el estrés físico, altas dosis de glucocorticoides e inhibidores de calcineurina hasta un 62% de los receptores renales presentan

niveles anormales en la prueba de tolerancia a la glucosa oral, aunque no todos requerirán tratamiento farmacológico. ⁸

Aunque actualmente no existen estudios en pacientes con diabetes mellitus post trasplante comparando la eficacia de las terapias hipoglucemiantes, se sugiere el uso de secretagogos de la insulina como las sulfonilureas y las glinidas, ya que el mecanismo predominante de diabetes mellitus post trasplante es la hiposecreción de insulina mediada por ICN. Debido a que la glipizida no interfiere con la farmacocinética de la ciclosporina este medicamento podría sugerirse en este tipo de pacientes. Los GLP1 y DPP4 retrasan el vaciamiento gástrico, disminuyen la secreción de glucagón, aumentan sensación de saciedad y mejoran la secreción de insulina mediada por glucosa, igualmente se necesitan nuevos estudios para recomendar su uso en pacientes con diabetes mellitus post trasplante. ^{5,8,12}

Manejo del riesgo cardiovascular

En los pacientes post trasplantados el tratamiento de la hipertensión y la dislipidemia, así como el uso de aspirina han reducido el riesgo cardiovascular. Las guías apoyan el uso de estatinas para el tratamiento de la dislipidemia en los trasplantes de órganos sólidos recientes. El objetivo de colesterol LDL en pacientes con diabetes mellitus post trasplante es <100 mg por dL con un riesgo cardiovascular establecido, mientras que el objetivo para la presión arterial se mantiene menor a 130/80. ⁸

Detección de las complicaciones de la Diabetes

Aunque la asociación entre diabetes mellitus post trasplante y complicaciones microvasculares no ha sido bien estudiada las guías recomiendan iniciar el protocolo diagnóstico poco después del trasplante. Se deberán de practicar de manera anual exámenes en busca de retinopatía y de neuropatía, las cuales deberán manejarse según guías de diabetes mellitus no relacionadas a trasplante.⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional, ambiespectivo.

Lugar

Hospital de Especialidades No. 14 Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines.

Tiempo

Marzo 2015 –Diciembre 2016

Población

Pacientes trasplantados de riñón en UMAE 14 Veracruz.

Muestra

Muestreo por conveniencia.

Tamaño de muestra

$$n = \frac{N(pq)}{(N-1)D + (pq)} \quad \text{Donde } D = \frac{B^2}{Z_{\alpha/2}^2}$$

Con un N=1,500 que es la población que existe de pacientes receptores de trasplante renal en UMAE 14 Veracruz. Se calculó el tamaño de muestra con un nivel de confianza al 95% utilizando la máxima varianza permisible de p=0.5, debido a que se desconoce la varianza, con un error B=.035 obteniendo un total de 515 pacientes a encuestar.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Pacientes trasplantados de riñón tratados en el servicio de Nefrología de la UMAE 14 Veracruz.
- Pacientes que acepten participar en el estudio

Criterios de Exclusión

- Mujeres embarazadas
- Pacientes trasplantados de otro órgano
- Pacientes con expediente incompleto

Criterios de Eliminación

- Pacientes atendidos en medio privado.

- Pacientes trasplantados, con seguimiento en otra unidad de alta especialidad.
- Pacientes sometidos a injertectomía al momento del estudio

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar y definir los factores de riesgo más comunes en la presentación de Diabetes post trasplante en pacientes receptores de injerto renal en el servicio de Nefrología en la UMAE 14 Veracruz.

Objetivos específicos.

- Identificar las características antropométricas de receptores y donadores.
- Identificar tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal relacionado con la presentación de diabetes post trasplante.
- Identificar la etiología de la enfermedad renal más común en la presentación de diabetes post trasplante.
- Identificar la incidencia de infección por citomegalovirus en receptores y donadores, y su relación con la presentación de diabetes post trasplante.
- Identificar la prevalencia de diabetes mellitus en familiares de receptores de trasplante, y su relación con la presentación de diabetes post trasplante.
- Identificar la relación entre los niveles de creatinina sérica y depuración de creatinina de los pacientes donadores con el desarrollo de diabetes post trasplante.
- Identificar los niveles de Panel Reactivo de Anticuerpos I y II y su relación en el desarrollo de diabetes post trasplante.
- Determinar el tipo de trasplante y su relación con el desarrollo de diabetes post trasplante.
- Determinar la relación del uso de diuréticos en el receptor y el desarrollo de diabetes post trasplante.
- Determinar la relación entre el tipo de tratamiento de inducción y el desarrollo de diabetes post trasplante.
- Determinar la relación entre el tipo de medicamento inmunosupresor y el desarrollo de diabetes post trasplante.
- Determinar la dosis de prednisona usada a la semana 10 post trasplante y su relación con el desarrollo de diabetes post trasplante.
- Identificar la incidencia de diabetes post trasplante.
- Determinar el tiempo de presentación de diabetes posterior al trasplante.
- Identificar el tratamiento más común para diabetes post trasplante en los pacientes tratados en el servicio de Nefrología de UMAE 14

RESULTADOS

- **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN**

Analizamos las características generales de la población estudiada de receptores renales y encontramos 496 pacientes, con rangos de edad que van de 18 a 66 años, con una media de 33.02; de los cuales 291 pacientes fueron género masculino con un porcentaje de 58.7% y 205 pacientes de género femenino con un porcentaje de 41.3%. Índice de masa corporal con un mínimo de 18.37 y un máximo de 27.61, con una media de 23.71; se observaron 121 pacientes en rango de sobrepeso y obesidad con un 24.4%. Respecto al tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal previo a trasplante encontramos 21 pacientes en etapa predialisis (4.2%), 357 pacientes en diálisis peritoneal (72%) y 118 pacientes en hemodiálisis (23.8%). Acerca de la etiología de la enfermedad observamos 24 pacientes con nefropatía diabética (4.8%), 22 con nefroangioesclerosis (4.4%), 40 pacientes con glomerulopatías primarias (8.1%), 9 con tubulointestinal (8.1%), 12 con poliquistosis renal (2.4%), 385 pacientes con etiología no determinada (77.6%) y 4 pacientes con otras etiologías (.8%). En cuanto a la historia familiar de diabetes mellitus encontramos 423 pacientes con familiares de primer grado portadores de la misma (85.3%) y 73 pacientes sin familiares con diabetes mellitus (14.7%). Observamos 105 pacientes con estatus positivo para citomegalovirus (21.2%) y 391 pacientes con estatus negativo (78.8%). Referente al panel reactivo de anticuerpos encontramos en P R A I un mínimo de 0% y máximo de 28% con una media estadística de 5.4% y en P R A II un mínimo de 0% y máximo de 28% con una media estadística de 5.24%. Magnesio pre quirúrgico con un mínimo de .9 y un máximo de 3.0 con una media estadística de 1.762.

- **CARACTERÍSTICAS DE LOS DONADORES**

Analizamos a su vez las características generales de los donadores renales y observamos un mínimo de 17 años y un máximo de 65 años, con una media estadística de 38.59 años. El género femenino fue el predominante con 261 pacientes (52.6%) y el masculino con 223 pacientes (45%) y 12 pacientes de quienes no se consiguieron los datos (2.4%) En cuanto al índice de masa corporal de donador encontramos un mínimo de 16.33 y un máximo de 41.52, con una media estadística de 24.80; de los cuales 202 estuvieron en rangos de sobrepeso y obesidad (40.7%). Referente a la creatinina sérica con un mínimo de .7 y un máximo de 2.4, con una media estadística de 1.05 y la depuración de creatinina con un mínimo de 25.46 y un máximo de 160.32 y una media de 89.34.

Se observó un estatus positivo de citomegalovirus de los donadores en 84 pacientes (16.9) y negativo de 412 (83.1%).

- **TIPO DE TRASPLANTE**

El tipo de trasplante que predominó fue de donador vivo con 406 pacientes (81.9%) y en menor medida de donador de muerte encefálica con 90 pacientes (15.1%). Observamos en el tratamiento de inducción a trasplante 369 pacientes que recibieron basiliximab (74.4%) y 127 pacientes que recibieron timoglobulina (25.6%). En el tratamiento inmunosupresor a largo plazo se observó uso de Ciclosporina A en 262 pacientes (52.8%), tacrolimus en 125 pacientes (25.2%), sirolimus en 80 pacientes (15.1%) y sin este tipo de medicamento a 29 pacientes (5.8%).

- **EVOLUCIÓN**

Durante la evolución post quirúrgica observamos diagnóstico de Hepatitis C en solo un paciente (.2%), el uso de esteroide (prednisona) a las 10 semanas tuvo un mínimo de 5 mg y un máximo de 15 mg, con una media estadística de 5.21 mg.

- **DIABETES POST TRASPLANTE**

Se realizó diagnóstico de diabetes mellitus post trasplante en 19 pacientes (3.8%), los cuales fueron identificados como media a los 28.74 meses, con un mínimo de 2 meses y un máximo de 72 meses al momento de identificar esta patología. El tratamiento más utilizado fue uso de insulinas con una frecuencia de 13 pacientes (68.4%), seguido del uso de biguanida con 5 pacientes (26.3%) y finalmente uso de sulfonilurea con 5 (0.3%).

ANALISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTACIÓN DE DIABETES MELLITUS POST TRASPLANTE

Al aplicar el análisis univariado no encontramos asociación significativa con: la edad del donador ($p=0.91$), el magnesio pre quirúrgico ($p=0.47$), el índice de masa corporal del donador (0.69), el sobrepeso u obesidad del donador ($p=0.90$), la creatinina sérica del donador ($p=0.74$), el panel reactivo de anticuerpos tipo I ($p=0.26$) y tipo II ($p=0.85$), la dosis de esteroide a las 10 semanas post quirúrgicas ($p=0.78$), tipo de diálisis ($p=0.14$), etiología de la enfermedad renal crónica ($p=0.39$), la historia familiar de diabetes mellitus ($p=0.59$), el tipo de trasplante renal ($p=0.38$), el uso de diuréticos de asa ($p=0.77$), la inducción al trasplante ($p=0.94$) y el tipo de tratamiento inmunosupresor utilizado ($p=0.12$).

En cambio se pudo observar una asociación significativa a la diabetes mellitus post trasplante con: la edad del receptor, el índice de masa corporal del receptor, el sobrepeso u obesidad del receptor, el sexo masculino del receptor, el estatus positivo de citomegalovirus tanto para receptor como para donador y el diagnóstico de Hepatitis C post trasplante (tabla 1) .

TABLA 1. Resultados del análisis univariado para diabetes mellitus post trasplante

Variables	Diabetes Mellitus Post Trasplante (n=19)	No Diabetes Mellitus Post Trasplante (n=477)	P=0.02
Edad Receptor(Media)	38.79 +/- 2.5	32.79 +/- 0.48	0.015
Índice de Masa Corporal Receptor (Media)	24.63 +/- 0.41	23.68 +/-0.07	0.013
Sobrepeso Obesidad Receptor (N)(%)	11 (57.9%)	110 (23.1%)	0.001
Sexo Masculino Receptor (N)(%)	16 (84.2%)	275 (57.7%)	0.021
CMV Receptor Positivo (N)(%)	11 (57.9%)	94 (19.7%)	0.000
CMV Donador Positivo (N)(%)	8 (42.1%)	76 (15.9%)	0.003
Diagnóstico Hepatitis C Post Trasplante (N)(%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	0.000

ANALISIS MULTIPLE BINARIO DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTACIÓN DE DIABETES MELLITUS POST TRASPLANTE

En el análisis múltiple binario solo se encontró asociación significativa a la diabetes mellitus post trasplante con: el sexo masculino en el receptor, y los estatus positivo para citomegalovirus en el donador y en el receptor (tabla 2)

TABLA 2. Resultados del análisis múltiple binario para diabetes mellitus post trasplante

Variables	Exp (B)	IC 95% (Límite inferior - Límite superior)		P
Sexo Masculino Receptor	0.217	0.057	0.828	0.025
CMV Receptor Positivo	0.177	0.059	0.533	0.002
CMV Donador Positivo	0.286	0.090	0.903	0.033

DISCUSIÓN

Encontramos una incidencia de 3.8% de diabetes mellitus post trasplante, lo cual se encuentra por debajo de los rangos esperados internacionalmente que van desde 5% hasta 22%²⁻⁵, consideramos que esta diferencia de resultado puede deberse a la dificultad que ha representado la definición de esta patología y a las complicaciones para su clasificación a lo largo de su historia, siendo aceptados hasta el 2007 sus tres criterios diagnósticos por la Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud: prueba de tolerancia oral a la glucosa como parte de una búsqueda intencionada de la diabetes post trasplante (la utilizada en la mayoría de los textos), síntomas de hiperglucemia con una glucosa plasmática al azar >200 mg/dl y/o una glucosa en ayuno >126 mg/ dl (estos últimos dos criterios, los más utilizados en nuestra unidad).¹³

Observamos respecto a las características de los receptores como factor de riesgo para la presentación diabetes mellitus post trasplante la edad del receptor mayor a 38 y un índice de masa corporal mayor a 24, a su vez una mayor incidencia estadísticamente significativa de los pacientes en rangos de sobrepeso/obesidad, en comparación con los que se encontraron en un índice normal. Estos hallazgos están en concordancia con lo previamente descrito, donde se refiere a la edad y el índice de masa corporal como factores de riesgo comunes tanto a diabetes mellitus post trasplante y diabetes mellitus tipo 2; reportándose en receptores mayores a 40 años al momento del trasplante un doble de riesgo de presentar esta patología en comparación a sus contrapartes más jóvenes; así como en pacientes con sobrepeso un incremento de riesgo de hasta 1.5 veces y para pacientes con obesidad dos veces mayor.⁸ Respecto al género encontramos una mayor incidencia en el receptor masculino, al igual que en algunos de los artículos consultados, aunque esta relación no ha quedado aun explicada

Observamos una asociación significativa para la diabetes mellitus post trasplante con el diagnóstico de hepatitis C post trasplante, así como al estatus positivo para citomegalovirus de el receptor y el donador. El virus de Hepatitis C ha sido asociado con la presentación de diabetes mellitus tipo 2 en la población general, así como a la presentación en el post trasplante renal, esto, probablemente aunado al uso de esteroides como parte del tratamiento inmunosupresor. La infección por citomegalovirus ha sido considerada como un factor de riesgo para la diabetes mellitus post trasplante debido a que genera deterioro en la liberación

de insulina. Aunque a diferencia del virus de Hepatitis C, el citomegalovirus es más fácilmente tratado en el post trasplante y por eso aunque se ha documentado, ha recibido menos atención como un factor de riesgo.^{8,14}

En cuanto a la relación con la etiología de la enfermedad renal, específicamente la poliquistosis renal, ya documentada en otros estudios ^{8,14} no encontramos una asociación significativa en nuestra población; es probable que esto se deba a la baja prevalencia que presenta esta patología en nuestra población.

Referente a los factores de riesgo específicos del trasplante que se han observado en la literatura, el más común de estos siendo el tratamiento farmacológico, no encontramos una asociación significativa en nuestra población: ni el uso de glucocorticoides a las 10 semanas de post trasplante, ni el uso de inhibidores de calcineurina. ⁷⁻⁹ Es posible que esto se deba a que en nuestro hospital estos medicamentos suelen ser de diferentes marcas y laboratorios lo cual genera una mayor confusión, con respecto al uso de cada uno.

CONCLUSIONES

Identificamos una incidencia de 3.8% de diabetes mellitus de nuevo inicio posterior a trasplante renal dentro de la población estudiada, la cual es menor a la esperada.

Encontramos como factores de riesgo para su presentación la edad, el índice de masa corporal y el sobrepeso u obesidad, el sexo masculino del receptor, así como el estatus positivo de citomegalovirus tanto para receptor como para donador y el diagnóstico de Hepatitis C post trasplante; todos estos, ya previamente descritos.

Dentro de las variables analizadas no encontramos nuevos factores de riesgo a describir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Starlz T. Experience in Renal Transplantation. Philadelphia: Saunders; 1964:111.
2. Pham P, Edling K., Chakkerla H. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012; 5: 379-87.
3. Kaposztas Z., Gyurus E., Kahan B. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation: Diagnosis, Incidence, Risk Factors, Impact on Outcomes, and Novel Implications. *Transplant Proc* 2011; 43, 1375-1394
4. Sharif A., Hecking M., de Vries A. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *Am J Transplant* 2014; 14: 1992-2000.
5. Hecking M., Kainz A., Werzowa J. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36: 2763-2771
6. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J. New –onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus guidelines. *Transplantation.* 2003; 75 (10):SS3-SS24
7. Santos L., Rodrigo E., Piñera C. New-onset Diabetes After Transplantation: Drug-Related Risk Factors. *Transplant Proc* 2012; 44 2585-2587
8. Yates C.J., Furlanos S., Hjelmessaeth J. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation – Changes and Challenges. *Am J Transplant* 2012; 12: 820-828
9. Roy F., Dhadda S., Croy R. New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT): An Evaluation of Definitions in Clinical Trials. *Transplantation* 2013;96: 58-64
10. Aasebo W, Midtvedt K, T Valderhaug. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1289-1293
11. Osorio J., Bravo J., Pèrez A., Magnasemia in Renal Transplant Recipients: Relation With Immunosuppression and Posttransplant Diabetes.
12. Hecking M, Haidinger M, Doller K. Early Basal Insulin Therapy Decreases New-Onset Diabetes After Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 739-749.
13. Amer Diabet, Assoc (2007) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care,* 30: S42-S47
14. Palepu S., Prasad R., New-Onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes* 2015; 6(3):445-455

ANEXO I. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION:

“FACTORES DE RIESGO EN LA PRESENTACIÓN DE DIABETES MELLITUS POSTRASLANTE EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN UMAE 14 VERACRUZ”

RECEPTOR

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad: _____ años Género: 1. Masculino 2. Femenino. Peso: _____ kgs, Talla _____ mts, IMC: _____

Etiología ERC: 1. Nefroangioesclerosis 2. GMN primaria, 3. Tubulointersticial, 4. Poliquistosis, 5. Enfermedad no determinada 6. Otra

Tipo Terapia de sustitución de la función renal: 1. DPCA 2. DPA 3. Hemodiálisis

Historia familiar DM 1. Si 2. No Familiares afectados _____

Infección por CMV 1. Si 2. No

DONADOR

Edad: _____ Género: 1. Masculino 2. Femenino Peso: _____ Talla _____ IMC: _____ Trasplante anticipado o predialisis. 1 Si 2. No

Creatinina sérica: 1. 0 a 1 2. 1.1 a 2 3. 2.1 a 3 4. 3.1 o más

Depuración de creatinina (ml/min) 1. >90 2. 60-89 3. 30 a 59 4. 15 a 29 5. 14 o menos

Infección por CMV 1. Si 2. No

Panel Reactivos de Anticuerpos (PRA) Clase I: _____% Clase II: _____%

Tipo de Donador: 1. DVR 2. DVNR 3. DC

Niveles Mg en sangre: 1. Alto 2. Normal 3. Bajo Cifra _____ mg

Uso diurético Asa durante y post trasplante: 1. Si 2.No

Terapia de inducción: 1. Basiliximab 2. Timoglobulina

Terapia mantenimiento: 1. Ciclosporina, 2. Tacrolimus, 3. Sirolimus, 4 Esteroides

Infección hepatitis C post traplante: 1. Si 2. No

Dosis esteroide a las 10 semanas: 1. <4 mg 2. 5 a 10 mg 3. 11 a 15 mg
4. 16 a 20 mg 5. 21 a 25 mg 6. 26 a 30 mg
7. >31mg

Rechazo a los 12 meses: 1. Si 2. No
BANFF: _____

Tratamiento Rechazo: 1. Inmunoglobulina G, 2. Timoglobulina, 3. Plasmaferesis,
4 Rituximab

Diagnóstico Diabetes postrasplante: 1. Si, 2. No, 3. Tiempo de diagnóstico_____ meses

Tratamiento Diabetes postrasplante: 1. Insulina 2. Biguanidas 3. Sulfonilureas
4. DPP4 5. GLP 1 6. Otros

Sobrevida del injerto: 1. Un año o menos 2. Dos a tres años 3. Cuatro a cinco años
4. Seis a siete años, 5. Más de ocho años

Sobrevida del paciente: 1. Once meses o menos 1. Uno a tres años 2. Cuatro a seis
años 3. Siete a nueve años 4. Diez años o más

AGRADECIMIENTOS

A Dios, en primer lugar por la vida y por permitirme llegar hasta este punto, rodeada de personas maravillosas.

A mi madre, mi mayor apoyo, la persona que siempre ha creído en mí y ha sido ejemplo constante de fortaleza ante las adversidades. A mi padre, que en paz descanse, quien a pesar de no estar aquí, sé que me sigue acompañado y guiando en este camino. A mis hermanos y cuñado por su cariño y palabras de aliento cuando más las he necesitado.

A mi esposo, mi mejor amigo y confidente; gracias por ayudarme a sobrellevar estos cinco años con tanto amor, paciencia y comprensión; se que no ha sido fácil. A mi hijo, mi más grande amor y alegría, eres el motor de mi vida.

A mis compañeras de residencia, más que mis amigas, han sido mis hermanas lejos de casa.

Al Dr. Luis Budar, por su invaluable apoyo desde el inicio de esta carrera. Al Dr. Martínez Mier, por su paciencia durante la realización de este proyecto. A los Dres. Méndez y Corral por sus consejos y conocimientos compartidos.

Y finalmente a mis amigas Yara, Paulina y Emma, por brindarme toda su ayuda durante los momentos más complicados de esta residencia.