



Artículo original

Factores de riesgo en la presentación de diabetes mellitus postrasplante en pacientes receptores de trasplante renal en la Unidad Médica de Alta Especialidad 14, Veracruz

Blanca Estela Carranza-Ruelas,* Gustavo Martínez-Mier,† Alma Yrani Escobar-Ríos†

* Departamento de Nefrología.

† Departamento de Investigación.

Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 «Adolfo Ruíz Cortines», Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus postrasplante (PTDM) es una complicación poco estudiada en los pacientes receptores de injerto renal y sus causas siguen siendo objeto de controversia. **Objetivo:** Identificar y definir los factores de riesgo de desarrollar PTDM en pacientes receptores de trasplante renal en la UMAE 14, Veracruz, México. **Material y métodos:** Se llevó a cabo un protocolo de estudio observacional y ambispectivo en pacientes receptores de trasplante renal en UMAE 14 en el periodo de marzo de 2015 a diciembre de 2016. **Resultados:** Participaron 496 pacientes receptores de trasplante renal con edades entre los 18 a 66 años, con una media de 33.02, 58.7% fueron hombres, 70% contaban con un IMC en rango normal, 79% con etiología de enfermedad renal no determinada, de los cuales 120 receptores y 93 donadores presentaban citomegalovirus (CMV). 68% de los trasplantes fueron de donador vivo relacionado, 76% de los pacientes recibieron inducción al trasplante con basiliximab y 55% continuaron tratamiento con ciclosporina. Se encontró relación de la presentación de PTDM con factores de riesgo como género masculino, IMC en sobrepeso, rango de edad de 50 a 59 años, poliquistosis renal, CMV en el receptor y en el donador, así como el uso combinado de inducción a trasplante con basiliximab y tratamiento inmunosupresor con tacrolimus. **Conclusión:** Se observó una incidencia de DM postrasplante de 3.2% y se logró identificar los factores más comúnmente asociados.

Palabras clave: Trasplante renal, diabetes mellitus postrasplante, citomegalovirus, tratamiento inmunosupresor.

ABSTRACT

Introduction: Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) is a little studied complication in renal graft recipients, and its causes are still controversial. **Objective:** To identify and define the risk factors in the presentation of PTDM in patients receiving renal transplantation in UMAE 14 Veracruz, Mexico. **Material and methods:** An observational and ambispective study protocol was carried out to patients receiving kidney transplants in UMAE 14, in the period from March 2015 to December 2016. **Results:** 496 renal transplant patients with ages between 18 and 66 years participated, with an average of 33.02 years. 58.7% were men, 70% had a BMI in the normal range, 79% with an etiology of undetermined kidney disease, of which 120 of the recipients and 93 of the donors with cytomegalovirus (CMV) were found. 68% of the transplants were from a live donor, 76% of the patients received induction to transplant with basiliximab and 55% continued treatment with cyclosporine. We found a relation to the presentation of PTDM of risk factors such as male gender, BMI in overweight, age range of 50 to 59 years, polycystic kidney disease, CMV in the recipient and in the donor, as well as the combined use of induction to transplant with basiliximab and immunosuppressive treatment with tacrolimus. **Conclusion:** An incidence of DM after transplant of 3.2% was found and we were able to identify the most commonly associated factors.

Key words: Kidney transplant, posttransplant diabetes mellitus, cytomegalovirus, immunosuppressive treatment.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la diabetes mellitus posterior a trasplante renal atribuido al uso de esteroides fue descrito por primera vez por Starzl en 1964¹ y posteriormente en la década de los 60 fue reconocido como una complicación del trasplante renal.² En el año 2003 expertos en los campos de trasplante renal y de diabetes crearon las guías del Consenso Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes de nuevo inicio posterior a trasplante, conocido por sus siglas en inglés como NODAT (*New Onset Diabetes After transplantation*).³

En 2013 se realizó una junta de consenso en Viena que dio origen a un conjunto de recomendaciones para los retos terapéuticos que incluyó: cambio de la terminología NODAT a diabetes mellitus postrasplante (PTDM por sus siglas en inglés), exclusión de hiperglucemia transitoria postrasplante para el diagnóstico (primeras semanas), expansión de las estrategias diagnósticas para incorporar el uso de la glucosa postprandial y HbA1C y el uso de la terapia farmacológica.⁴

El término PTDM es un desorden metabólico asociado a la alteración de la función del injerto a largo plazo, a la disminución del tiempo de vida del receptor y al aumento de complicaciones cardiovasculares e infecciosas, fue adoptado para reconocer las consecuencias fisiopatológicas del trasplante en el metabolismo de la glucosa, excluyendo la diabetes previa al trasplante.^{5,6}

Se considera que hasta 50% de los pacientes postrasplantados desarrollan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, entre ellos de 5 a 22% presentarán PTDM.^{2,4,5,7}

Para su diagnóstico la Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud aceptó tres criterios diagnósticos: síntomas de hiperglucemia con una glucosa plasmática al azar > 200 mg/dL (> 11.1 mmol/L) o glucosa en ayuno > 126 mg/dL (> 7 mmol/L), mínimo ocho horas de ayuno o prueba de tolerancia oral a la glucosa dos horas después 75 g > 200 mg/dL (> 11.1 mmol/L).⁸⁻¹³

Se espera que los cambios adicionales a las estrategias diagnósticas de la diabetes mellitus postrasplante incluyan medidas adicionales de la glucemia como HbA1c y medición capilar de la glucosa en sangre. La PTOG se considera útil antes y después del trasplante. Aunque durante el periodo de dosis máximas de esteroides la interpretación puede confundirse con la hiperglucemia inducida hasta ocho horas postadministración de prednisona, este argumento es atractivo para incluir la medición de glucosa capilar vespertina como una herramienta de medición en este periodo temprano de postrasplante.⁸

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

Glucocorticoides

Los glucocorticoides inducen a diabetes mellitus postrasplante, principalmente y de manera predominante al aumentar la resistencia a la insulina y alterar las funciones de las células beta. Incrementan 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 diabetogénicos que otros inmunosupresores, evitarlos o retirarlos para reducir la diabetes mellitus postrasplante aumenta el riesgo potencial de rechazos agudos e incrementa la incidencia de patología crónica del injerto.^{3,6-8}

Inhibidores de la calcineurina

La calcineurina es crucial 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.^{4,7} Los inhibidores de calcineurina contribuyen a la diabetes mellitus postrasplante 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 se usan los ICN en combinación con prednisona, micofenolato y basiliximab (anticuerpo del receptor de IL-2), el riesgo de desarrollar alteraciones de la glucosa o diabetes mellitus postrasplante es de 33% con tacrolimus y 26% con ciclosporina.⁸⁻¹⁰

Otros factores específicos a trasplante

Diferencias en el HLA, riñón poliquístico, infección por CMV y trasplante de donador vivo no relacionado se asocian a un riesgo aumentado para PTDM.⁸⁻¹⁴ Se ha encontrado también en los pacientes postrasplantados la presencia de hipomagnesemia como una alteración frecuente relacionada al uso de inhibidores de la calcineurina.¹¹

Manejo

La elección entre insulina y agentes hipoglucemiantes depende de la severidad, tiempo y duración esperada

de la hiperglicemia. En el periodo más temprano (cinco días postrasplante) con el estrés físico, altas dosis de glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina, hasta un 65% de los receptores renales presentarán niveles anormales en la prueba de tolerancia a la glucosa oral, aunque no todos requirirán tratamiento farmacológico. Se sugiere el uso de secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas y las glinidas, ya que su mecanismo es la hiposecreción de insulina mediada por ICN. 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, aunque se necesitan nuevos estudios para recomendar su uso en pacientes con PTDM.^{7,8,12}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y ambispectivo en el Hospital de Especialidades No. 14 Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines» en el periodo comprendido de marzo de 2015 a diciembre de 2016. Se excluyeron pacientes embarazadas, pacientes trasplantados de otro órgano y aquéllos con expediente incompleto.

Se registraron edad, género, índice de masa corporal, creatinina sérica, depuración creatinina en orina de 24 horas, etiología de la enfermedad renal crónica, estatus de CMV, tipo de tratamiento sustitutivo, historia familiar de antecedentes de DM, panel reactivo de anticuerpos (PRA), niveles de magnesio (Mg) prequirúrgico, manejo inmunosupresor y tipo de trasplante.⁸⁻¹⁰

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con medidas de tendencia central (media, mediana y moda) según el caso, medidas de dispersión, frecuencias absolutas y relativas. Estadística inferencial con prueba χ^2 . Se empleará un nivel de significancia estadística $p < 0.05$. El análisis se llevará a cabo con software SPSS v. 22.

RESULTADOS

Características de la población

Se analizaron las características generales de la población estudiada de receptores renales y se encontraron 496 pacientes con rangos de edad de 18 a 66 años, con una media de 33.02, de los cuales 291 fueron del 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. Hubo 121 pacientes en rango de sobrepeso y obesidad con 24.4%. Respecto al tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal previo a trasplante se observaron 21 pacientes en etapa prediálisis (4.2%), 357 pacientes en diálisis peritoneal (72%) y 118 pacientes en hemodiálisis (23.8%). Acerca de la etiología de la enfermedad se hallaron 24 pacientes con nefropatía diabética (4.8%), 22 con nefroangioesclerosis (4.4%), 40 pacientes con glomerulopatías primarias (8.1%), nueve con tubulointersticial (8.1%), 12 con poliquistosis renal (2.4%), 385 pacientes con etiología no determinada (77.6%) y cuatro pacientes con otras etiologías (0.8%). En cuanto a la historia familiar de diabetes mellitus se encontraron 423 pacientes con familiares de primer grado portadores de la misma (85.3%) y 73 pacientes sin familiares con diabetes mellitus (14.7%). Hubo 105 pacientes con estatus positivo para citomegalovirus (21.2%) y 391 pacientes con estatus negativo (78.8%). Referente al panel reactivo de anticuerpos se detectaron 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 prequirúrgico con un mínimo de 0.9 y un máximo de 3.0 con una media estadística de 1.762.

Características de los donadores

Se analizaron a su vez las características generales de los donadores renales y se observó un mínimo de 17 años y un máximo de 65, con una media estadística de 38.59 años. Predominó el género femenino con 261 pacientes (52.6%) y el masculino con 223 (45%) y 12 pacientes de quienes no se consiguieron los datos (2.4%). En cuanto al índice de masa corporal de donador se detectó 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, un mínimo de 0.7 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%). En el tratamiento de inducción a trasplante 369 pacientes recibieron basiliximab (74.4%) y 127 pacientes recibieron timoglobulina (25.6%). En el tratamiento inmunosupresor a largo plazo se comprobó el uso de ciclosporina A en 262 pacientes (52.8%), de tacrolimus en 125 (25.2%), de sirolimus en 80 (15.1%) y 29 pacientes (5.8%) sin este tipo de medicamento.

Evolución

Durante la evolución postquirúrgica sólo un paciente (0.2%) presentó diagnóstico de hepatitis C, 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 postrasplante

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

Análisis univariado de los factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus postrasplante

Al aplicar el análisis univariado no se encontró una asociación significativa de la diabetes mellitus postrasplante con la edad del donador ($p = 0.91$), el magnesio prequirúrgico ($p = 0.47$), 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 postquirúrgicas ($p = 0.78$), 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 fue posible apreciar una asociación significativa de la diabetes mellitus postrasplante 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 citome-

galovirus tanto para receptor como para donador y el diagnóstico de hepatitis C postrasplante (Cuadro 1).

Análisis múltiple binario de los factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus postrasplante

En el análisis múltiple binario sólo se detectó asociación significativa de la diabetes mellitus postrasplante con el sexo masculino en el receptor y el estatus positivo para citomegalovirus en el donador y en el receptor (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Se observó una incidencia de 3.8% de diabetes mellitus postrasplante, la cual se ubica por debajo de los rangos esperados internacionalmente que van desde 5 hasta

Cuadro 1. Resultados del análisis univariado en diabetes mellitus postrasplante.

Variables	Diabetes mellitus postrasplante (n = 19)	No diabetes mellitus postrasplante (n = 477)	p = 0.02
Edad	38.79 ± 2.5	32.79 ± 0.48	0.015
Receptor (media)			
Índice de masa corporal	24.63 ± 0.41	23.68 ± 0.07	0.013
Receptor (media)			
Sobrepeso obesidad	11 (57.9)	110 (23.1)	0.001
Receptor (N) (%)			
Sexo masculino	16 (84.2)	275 (57.7)	0.021
Receptor (N) (%)			
CMV	11 (57.9)	94 (19.7)	0.000
Receptor positivo (N) (%)			
CMV Donador	8 (42.1)	76 (15.9)	0.003
Positivo (N) (%)			
Diagnóstico hepatitis C postrasplante (N) (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	0.000

Cuadro 2. Resultados del análisis múltiple binario en diabetes mellitus postrasplante.

Variables	Exp (B)	IC 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
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

22%.^{2,4,5,7} 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 sus tres criterios diagnósticos aceptados en 2007 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 postrasplante (la que se utiliza 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 son los más utilizados en nuestra unidad).¹³

Respecto a las características de los receptores se observaron como factor de riesgo de desarrollar diabetes mellitus postrasplante la edad del receptor, mayor de 38 y un índice de masa corporal mayor de 24, a su vez 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 en lo que se refiere a la edad y al índice de masa corporal como factores de riesgo comunes, tanto de diabetes mellitus postrasplante y diabetes mellitus tipo 2, mismos que reportan en receptores mayores de 40 años al momento del trasplante un doble riesgo de presentar esta patología en comparación con sus contrapartes más jóvenes, así como en pacientes con sobrepeso un incremento de riesgo de hasta 1.5 veces y en pacientes con obesidad dos veces mayor. Respecto al género se detectó mayor incidencia en el receptor masculino, al igual que en algunos de los artículos consultados, aunque esta relación no ha quedado aún explicada.

Se constató una asociación significativa de la diabetes mellitus postrasplante con el diagnóstico de hepatitis C postrasplante, así como el estatus positivo para citomegalovirus del receptor y donador. Se ha asociado el virus de hepatitis C al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general, así como a la presentación en el postrasplante renal, lo anterior probablemente aunado al uso de esteroides como parte del tratamiento inmunosupresor. Se ha considerado la infección por citomegalovirus factor de riesgo de diabetes mellitus postrasplante debido a que genera deterioro en la liberación de insulina. A diferencia del virus de hepatitis C el citomegalovirus se trata más fácilmente en el postrasplante y aunque está documentado, ha recibido menos atención como 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 se encontró 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 descrito en la literatura, el más común es el tratamiento farmacológico, pero no se observó una asociación significativa en nuestra población: ni el uso de glucocorticoides a las 10 semanas de postrasplante, ni el uso de inhibidores de calcineurina.^{6,8,9} Es posible que la causa sea que en nuestro hospital estos medicamentos suelen ser de diferentes marcas y laboratorios, lo cual genera 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 que la esperada.

Comprobamos como factores de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus 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 en receptor como en donador y el diagnóstico de hepatitis C postrasplante, todos ellos previamente descritos. Dentro de las variables analizadas no se detectaron nuevos factores de riesgo a describir.

REFERENCIAS

1. Starzl T, Holmes J. Experience in renal transplantation. Philadelphia: Saunders; 1964. p. 111.
2. Pham PT, Edling KL, Chakkera HA, Pham PC, Pham PM. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012; 5: 379-387.
3. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003; 75 (10 Suppl): S3-S24.
4. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014; 14 (9): 1992-2000.
5. Kaposztas Z, Gyurus E, Kahan BD. New-onset diabetes after renal transplantation: diagnosis, incidence, risk factors, impact on outcomes, and novel implications. *Transplant Proc.* 2011; 43 (5): 1375-1394.
6. Santos L, Rodrigo E, Piñera C, Quintella E, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G et al. New-onset diabetes after transplantation: drug-related risk factors. *Transplant Proc.* 2012; 44 (9): 2585-2587.

7. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care*. 2013; 36 (9): 2763-2771.
8. Yates CJ, Furlanos S, Hjelmessaeth J, Colman PG, Cohn SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant*. 2012; 12 (4): 820-828.
9. First MR, Dhadda S, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE. New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. *Transplantation*. 2013; 96 (1): 58-64.
10. Aasebø W, Midtvedt K, Valderhaug TG, Leivestad T, Hartmann A, Reisaeter AV et al. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (4): 1289-1293.
11. Osorio JM, Bravo J, Pérez A, Ferreyra C, Osuna A. Magnesemia in renal transplant recipients: relation with immunosuppression and posttransplant diabetes. *Transplant Proc*. 2010; 42 (8): 2910-2913.
12. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (4): 739-749.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30 Suppl 1: S42-S47.
14. Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes*. 2015; 6 (3): 445-455.

Correspondencia:

Gustavo Martínez-Mier

Corporativo San Gabriel,

Alacio Pérez 928,

consultorios 313 y 314,

entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre.

Fraccionamiento Zaragoza. Veracruz, Ver.

CP: 91910. Teléfono: +52(229)9327782;

fax: +52(229)9232990.

E-mail: martinez.gustavo@transplantver.com.mx

gmtzmier@hotmail.com