

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN**



**FRECUENCIA DE DIABETES DE RECIENTE INICIO POS TRASPLANTE
(NODAT) EN PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE HEPÁTICO ENTRE 2010-2015 EN EL INNSZ**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ARIADNA IRAÍS RAMÍREZ POLO

ASESORES:

DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
CLÍNICA DE TRASPLANTES
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN

DR. JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ ÁVILA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
CLÍNICA DE HEPATITIS VIRALES
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO DF. 28 DE FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

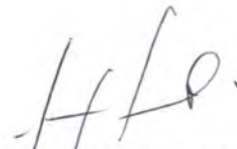
FRECUENCIA DE DIABETES DE RECIENTE INICIO POST TRASPLANTE
(NODAT) EN PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE HEPÁTICO ENTRE 2010-2015 EN EL INNSZ

Se autoriza el presente trabajo a la *Dra. Ariadna Iraís Ramírez Polo*
con carácter de *tesis* para obtener el título de *Especialista en*
Gastroenterología.



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Profesor titular del curso de
Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Ignacio García Juárez
Tutor de tesis

Médico adscrito al Departamento de
Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Francisco Sánchez Ávila
Co-tutor de tesis

Médico adscrito al Departamento de
Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México bajo la Dirección del Dr. Ignacio García Juárez

TRABAJO DE TESIS PRESENTADO POR LA ALUMNA **ARIADNA IRAÍS RAMÍREZ POLO**, SE PRESENTA EN FORMA CON VISTO BUENO POR EL TUTOR PRINCIPAL DE LA TESIS DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ Y CON FECHA DEL 28 DE FEBRERO DE 2017 PARA SU IMPRESIÓN FINAL.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de la Clínica de Trasplantes, quienes han dedicado su vida a cambiar la el destino de estos pacientes.

A mis amigos y compañeros, con quienes crecí y aprendí más sobre lo que amo hacer.

Al Dr. Ignacio García Juárez y al Dr. Francisco Sánchez Ávila, quienes con su conocimiento, apoyo, asesoría y amistad, guiaron mi formación académica y personal así como la realización de este trabajo.

A mis padres, quienes con su ejemplo y apoyo invaluable han impulsado mi crecimiento personal y profesional, con todo mi amor.

A Dios, porque siempre Está guiando mi camino.

Ariadna I. Ramírez Polo

ÍNDICE

	Página
Abreviaturas	6
Relación de tablas y figuras	7
Resumen	8
Abstract	9
1. Antecedentes y marco de referencia	10
2. Planteamiento del problema	20
3. Justificación	20
4. Objetivo	20
5. Hipótesis	21
6. Diseño	21
7. Materiales y métodos	21
7.1 Universo de estudio	
7.2 Tamaño de la muestra	
7.3 Criterios de selección	
7.3.1 Criterios de inclusión	
7.3.2 Criterios de exclusión	
7.3.3 Criterios de eliminación	
7.4 Definición de las variables	
7.5 Descripción de procedimientos	
7.6 Calendario	
7.7 Recursos	
7.7.1 Recursos humanos	
7.7.2 Recursos materiales	
7.7.3 Recursos financieros	
8. Validación de datos	25
8.1 Presentación de resultados	
9. Consideraciones éticas	25
10. Resultados	25
11. Discusión	28
12. Conclusiones	28
13. Perspectivas	29
14. Referencias bibliográficas	29

ABREVIATURAS

ADA, American Diabetes Association
ATP, adenosine triphosphate
CKD, chronic kidney disease
CHAN, cirrhosis hepatica alcoholic-nutricional
CMV, citomegalovirus
CNI, inhibidores de calcineurina
Cr, creatinina
CTOG, curva de tolerancia oral a la glucosa
CyS, ciclosporina
DPP-4, dipeptidyl peptidase-4
eGFR, estimated glomerular filtration rate
FDA, Food and Drug Administration
FK450, tacrolimus
FPG, fasting plasma glucose
GK, glucokinase
GLP-1, glucagon-like peptide 1
GLUT-2, glucose transporter 2
HbA1c, hemoglobina glucosilada a1C
HLA, human leucocyte antigen
HR, hazard ratio
IFG, impaired fasting glucose
IL28B, interleucina 28B
ILTS, International Liver Transplantation Society
KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Mg²⁺, magnesio
mTOR, mammalian Target of Rapamycin
NASH, non-alcoholic steato-hepatitis
NODAT, New-Onset Diabetes After Transplantation
NPH, neutral protamine hagedorn
OGTT, oral glucose tolerance test
OPTN, Organ Procurement and Transplantation Network
RPG, random plasma glucose
RVS, respuesta viral sostenida
SGK-1, serum and glucocorticoid inducible kinase-1
SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2
THO, trasplante hepático ortotópico
TMP-SMX, trimetoprim con sulfamexazol
UNOS, United network for Organ Sharing
VHC, virus de hepatitis C

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Tablas		Página
Tabla 1.	10
Tabla 2.	12
Tabla 3.	14
Tabla 4.	15
Tabla 5.	15
Tabla 6.	17
Tabla 7.	18
Tabla 8.	20
Tabla 9.	26
Figuras		
Figura 1.	13
Figura 2.	25
Figura 3.	26
Figura 4.	27
Figura 5.	27

FRECUENCIA DE DIABETES DE RECIENTE INICIO POS TRASPLANTE (NODAT) EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO ENTRE 2010-2015 EN EL INNSZ

RESUMEN

Introducción. El trasplante hepático constituye la última opción terapéutica para los pacientes con hepatopatía descompensada. La evolución y mejoría en las técnicas quirúrgicas e inmunosupresión, han permitido que la supervivencia de estos pacientes sea mayor, con el incremento de complicaciones crónicas. Hoy en día, éstas constituyen la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes.

Objetivos: *Primario:* Determinar la frecuencia de NODAT en una cohorte de pacientes latinoamericanos. *Secundarios:* Determinar si existe algún factor de riesgo asociado a la presencia de NODAT en esta población (sexo, edad, etiología, tipo de inmunosupresión, presencia de rechazo, presencia de infección por CMV).

Métodos: Cohorte retrospectiva. Revisión de expedientes clínicos de pacientes pos trasplantados de hígado entre enero de 2010 y junio de 2015 en el INNSZ. Se incluyeron pacientes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus (sin excluir prediabetes). Se capturaron variables demográficas, etiología de hepatopatía, grado de descompensación y/o MELD, tipo de inmunosupresión y presencia de complicaciones (rechazo, infección por CMV, muerte). Se consideró como diagnóstico de NODAT el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: la presencia de hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor o igual a 6.5%; ó el requerimiento de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina por descontrol glucémico. En todos los casos se documentó la fecha de inicio de tratamiento o la fecha del resultado de HbA1c, como momento de diagnóstico.

Análisis: Se empleó estadística descriptiva para las variables cuantitativas y estadística analítica, mediante análisis multivariados, para variables cualitativas. El paquete estadístico SPSS v21 (SPSS Inc. Chicago, IL) fue usado para analizar los resultados. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Conclusiones: Se revisaron 141 expedientes, 119 pacientes fueron incluidos en el análisis (22 tenían diagnóstico de DM2 previo al trasplante). La prevalencia de NODAT en nuestra cohorte fue del 23%. Sólo se identificó como factor de riesgo el sexo del receptor (22% hombres, $p=0.048$). El resto de variables, como etiología y tipo de inmunosupresión, no representaron un riesgo para desarrollo de esta comorbilidad metabólica.

FREQUENCY OF NEW-ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION (NODAT) IN PATIENTS SUBJECTED TO LIVER TRANSPLANTATION BETWEEN 2010-2015 IN A LATIN-AMERICAN COHORT

ABSTRACT

Background. Liver transplantation is the last therapeutic option for patients with decompensated liver disease. In recent years, the improve in surgery and immunosuppression regimens has allowed a higher survival with an increase in long-term complications. Today, those are the mayor mortality cause in this patients.

Endpoint. Primary: To establish the frequency of NODAT in Latin-American patients cohort. Secondary. To determine the risk factors for NODAT in this population (sex, age, etiology, immunosuppression, rejection, CMV infection).

Methods. Retrospective cohort. We reviewed the clinical data from patients who needed liver transplantation between 2010 January and 2015 June in INNSZ. We included patients without previous diagnosis of diabetes mellitus (prediabetes not included). Demographic data, liver disease etiology, Child Score (or MELD), immunosuppression type and complications (rejection, CMV infection, death), were collected. We considered NODAT diagnosis when anyone of following criteria was fulfilled: HbA1c $\geq 6.5\%$ or use of antihyperglycemic agents (oral drug or insulin), due to glycemic uncontrol. In all cases, we documented the date of treatment start or date of HbA1c result, as the diagnosis date.

Analysis. Descriptive statistics for quantitative variables was used and analytic statistics by multivariate analysis for qualitative variables. The SPSS statistical package v21 (SPSS Inc. Chicago, Il) was used to analyze the results. Statistical significance was established at a P value < 0.05 .

Conclusions. We reviewed 141 medical records, 119 patients was included in the final analysis (22 were TDM2 diagnosis, prior liver transplantation). NODAT prevalence in our cohort was 23%. Only graft-receptor sex (22% male, p value =0.048) was identified as risk factor for NODAT. Other variables, like etiology or immunosuppression regimen, were not recognized as risk factor for development of this metabolic comorbidity.

1. ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA.

El trasplante hepático es una opción terapéutica disponible para el tratamiento de los pacientes con una hepatopatía descompensada. En las últimas décadas, el número de médicos y hospitales capaces de realizar este procedimiento, se ha incrementado notablemente, con lo que ha aumentado la cantidad de pacientes trasplantados. Así mismo, la inmunosupresión empleada ha evolucionado, desde tratamientos más agresivos, hasta esquemas que permiten disminuir al mínimo la dosis de inmunosupresores con mayor número de efectos adversos. Por otro lado, al mejorar la técnica y cuidados post trasplante, se ha prolongado la sobrevida de estos pacientes y, por lo tanto, las complicaciones crónicas asociadas a este procedimiento.

La diabetes de reciente inicio post trasplante o *New-Onset Diabetes After Transplantation* (NODAT, por sus siglas en inglés) se refiere al diagnóstico de diabetes mellitus después del trasplante de cualquier órgano, en pacientes sin diagnóstico previo (ó conocido) de diabetes mellitus(1). Su reconocimiento ha sido fundamental, ya que está asociada a menor sobrevida por complicaciones a corto y largo plazo (infecciones, rechazo y morbi/mortalidad cardiovascular respectivamente). No existen información de cohortes de población latinoamericana, por lo que esta información refleja el conocimiento obtenido en predominantemente en población asiática, caucásica y afroamericana. Algunas cohortes de EUA, han proporcionado información sobre población hispana, pero no se ha analizado una cohorte completa de estos pacientes.

Definición

Existe mucha controversia en su definición. En 2003, en un intento por lograr un consenso en ello, la Sociedad de Trasplantes junto a la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático, publicaron guías al respecto(2), donde se decidió usar la misma definición que utiliza la ADA para diagnosticar diabetes mellitus. Dicha definición fue modificada en 2010, agregando a los criterios la presencia de HbA1c alterada(3). Actualmente es la única definición aceptada por la ADA y por la Sociedad de Trasplantes y la ILTS (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de NODAT (2003, modificados 2010)^a
<ul style="list-style-type: none">• Glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dL, en dos determinaciones FPG• Glucosa a las 2 hr en una curva de tolerancia a la glucosa ≥ 200 mg/dL OGTT• Hemoglobina glucosilada A1c ≥ 6.5 HbA1c• Glucosa al azar, ≥ 200 mg/L RPG asociada a síntomas (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable)

Si bien, estos criterios son frecuentemente usados y fáciles de aplicar, también han demostrado su utilidad para predecir complicaciones a largo plazo en pacientes no trasplantados (por ejemplo la GluF y la HbA1c); sin embargo no se ha corroborado dicho rendimiento en esta forma tan particular de diabetes. En los pacientes pos trasplantados existen diversos periodos donde la exposición a medicamentos o la probabilidad de complicaciones infecciosas es mayor. Algunos de los medicamentos inmunosupresores pueden afectar el metabolismo de la glucosa en forma directa (esteroides) o indirecta (inhibidores de calcineurina).

Se reconoce que la evolución de cada grupo de pacientes, según el órgano trasplantado, es diferente. No sólo al respecto del tipo de órgano, sino también al tipo de donador(4). Aunque se ha intentado generalizar la información de estudios realizados con pacientes post trasplantados renales (de quienes existen más información), se sabe que esto en realidad no es posible. Incluso, la prevalencia de NODAT en cada tipo de injerto varía, lo que permite suponer la influencia no sólo de factores genéticos, sino también del

^a El diagnóstico se realiza con la presencia de cualquiera de ellos.

tipo y dosis de la inmunosupresión empleada, así como de la etiología asociada al daño inicial del órgano trasplantado.

En un intento por lograr un consenso, en el 2013, First MR(5) *et al* publicaron un estudio donde propusieron el uso de una definición más “extensa” de NODAT, para propósitos de investigación; ésta define el diagnóstico como:

La presencia del desenlace compuesto, conformado por aparición de alguno de los siguientes parámetros (cualquiera que fuese el primero)

1. Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL en dos ocasiones, con ≥ 30 días de diferencia.
2. Uso de un agente hipoglucemiante oral, por ≥ 30 días consecutivos.
3. Uso de terapia con insulina por ≥ 30 días consecutivos.
4. HbA1c $\geq 6.5\%$.

El uso de esta definición parece bastante apropiada, ya que permite analizar mejor la dinámica del control glucémico en estos pacientes, aunque aún no ha sido validada.

Epidemiología

La prevalencia a nivel mundial de DMT2 es del 9.8% en hombres y 9.2% en mujeres(6). En estudios epidemiológicos realizados en México en el 2006 se encontró una prevalencia del 14.4%(7). Se ha demostrado, de acuerdo a la base UNOS(8), realizada en pacientes trasplantados en Estados Unidos, que la principal causa de muerte a largo plazo, en este grupo de pacientes es la enfermedad cardiovascular.

Como se mencionó previamente, la prevalencia de NODAT en cada tipo de trasplante varía. Se ha reportado que puede ocurrir entre 4-25% en trasplante renal, 4-40% en trasplante de corazón, 30-35% en trasplante de pulmón y 9-21% en trasplante de hígado(9). En la tabla 2 se resumen algunos estudios que han reportado la prevalencia de NODAT en trasplante hepático. En México no existe ningún estudio previo que busque la prevalencia de esta alteración metabólica en pacientes post trasplantados, de cualquier órgano.

Tipos de NODAT

Aunque no está incluido en las Guías del ILST del 2003(2), algunos autores reconocen tres tipos de NODAT(10):

- De inicio temprano (antes o al cumplir el primer año del pos-trasplante)
- De inicio tardío (después del primer año)
- Transitoria (diagnosticada durante el primer año del pos-trasplante, pero con recuperación eventual al estado de tolerancia normal a la glucosa)

Esta división, utilizada en pacientes pos trasplantados renales, refleja con certeza el metabolismo altamente variable que tiene la glucosa en el primer año del pos trasplante, principalmente en el primer semestre, donde el riesgo de infecciones es mayor y las dosis de inmunosupresores también.

Otra división empleada, que no usa el punto de corte de los 12 meses pos-trasplante, es la siguiente:

- Transitoria (suspensión del tratamiento antes de los 6 meses después del diagnóstico)
- Permanente (requerimiento de tratamiento por más de 6 meses)

El valor de la segunda clasificación radica en dar importancia al empleo de medicamentos para control glucémico durante un tiempo definido, lo que ayuda a reflejar claramente un trastorno metabólico subyacente.

Tabla 2. Prevalencia de NODAT en trasplante hepático en diferentes estudios

Autor, año, tipo de estudio y referencia	Prevalencia	N ^a	País	Tipo de trasplante hepático	Definición usada
Navasa M <i>et al</i> 1996 Cohorte(11)	27% ^b	102	España	Cadavérico	No ADA ^c
Tueche SG <i>et al</i> 2003 Cohorte retrospectiva(12)	18.1%	167 ^d	Francia	Cadavérico	No ADA ^e
Heisel O <i>et al</i> 2004 Metanálisis(13)	15.9% y 4.9% ^f	NS	Varios ^g	Vivo y cadavérico	Múltiples
Driscoll CJ <i>et al</i> 2006 Cohorte retrospectiva(14)	20%	115	EUA	****	****
Kuo HT <i>et al</i> 2010 Cohorte retrospectiva(8)	26.4%	20,172	EUA	Vivo y cadavérico	Múltiples
Honda M <i>et al</i> 2013 Cohorte retrospectiva(15)	13.7%	161	Japón	Vivo y cadavérico	ADA modificada ^h
Algarem N <i>et al</i> 2014 Cohorte retrospectiva(1)	25%	40	Egipto	Cadavérico	No especificado
Hartog H, <i>et al</i> 2014 Cohorte retrospectiva(4)	19%	430	Reino Unido	Cadavérico	Según First ⁱ
Lv C <i>et al</i> 2015 Cohorte retrospectiva(16)	25.17% ^a	438	China	Vivo (7.5%) y cadavérico	ADA (Glucosa en ayuno)

Es importante señalar que en una misma población, si se busca el diagnóstico de NODAT en diferentes momentos (por ejemplo, a los 3, 6, 12 y 24 meses post trasplante), la prevalencia cambia en cada uno de ellos, con una tendencia notable hacia la disminución según es mayor el tiempo de pos trasplante. Esto plantea muchas interrogantes sobre el impacto de la inmunosupresión en las alteraciones del metabolismo de la glucosa.

Fisiopatología

Se ha demostrado que el trasplante hepático tiene diversos efectos en la glucemia. Se piensa que el metabolismo de la glucosa en el pos-trasplante debe ser diferenciado de

^a Número de pacientes.

^b A los 12 meses.

^c Requerimiento de insulina o antidiabéticos orales para control de nivel de glucemia en ayuno > 126 mg/dL en tres ocasiones.

^d Número de pacientes en análisis final: 143.

^e Hiperglucemia persistente a los 6 meses con requerimientos de tratamiento.

^f En pacientes tratados con tacrolimus y ciclosporina, respectivamente.

^g Multicéntrico; 16 estudios incluidos.

^h ADA ó el requerimiento de tratamiento con insulina o antidiabéticos orales después del primer mes del pos THO.

ⁱ Glucosa en ayuno según la ADA, ó

las alteraciones preexistentes en el paciente, así como en las alteraciones originadas por el uso de esteroides(17). Sin embargo, lo controversial de este aspecto está claramente reflejado en la falta de consenso en relación a la definición e identificación de los diferentes tipo de NODAT.

Existe un consenso en relación al papel fundamental que juegan la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta, en el desarrollo de NODAT. Se cree que la disfunción de las células beta es fundamental para que el trastorno de control de glucosa sea permanente. Se piensa que esta disfunción es el defecto predominante en NODAT de inicio temprano mientras que la resistencia a la insulina es la principal alteración en NODAT de inicio tardío(18). Esto es particularmente importante en este grupo de pacientes, porque se sabe que existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en el post trasplante.

El descontrol glucémico asociado al uso de esteroides en los primeros 6 meses del post trasplante juega un papel fundamental en la aparición de NODAT transitoria. Es muy probable que esta presentación esté asociada a trastornos en los mecanismos de control de glucosa que existían previamente en el paciente, pero que se vieron atenuados durante la descompensación de la hepatopatía. Por ello, el papel de la glucosa en ayuno pre-trasplante refleje cuál será la evolución del paciente en el post trasplante, en relación al control de la hiperglucemia(19).

Los glucocorticoides(20) tienen un efecto directo sobre las células beta, al inducir su disfunción. Reducen la expresión de GLUT2 y de glucocinasa (GK), lo que provoca una reducción en la recaptura de glucosa y en la fosforilación, disminuyendo la síntesis de ATP y la entrada de Ca^{2+} , disminuyendo la secreción de insulina. También pueden estimular la transcripción de SGK-1 (*serum and glucocorticoid inducible kinase-1*), incrementando la actividad del canal de K^+ controlado por voltaje, provocando la reducción de la entrada de Ca^{2+} y disminuyendo la liberación de insulina.

Los glucocorticoides también disminuyen la activación de la PKC (*protein kinase C*) mediante la inhibición de la vía de diacilglicerol-fosfolipasa C, reducen el nivel de cAMP y la actividad de PKA (*protein kinase A*), a través del incremento de la expresión de receptores alfa 2 adrenérgicos, con lo que disminuyen la secreción de insulina. El efecto de los glucocorticoides puede ser mediado por los efectos en la transcripción del complejo del receptor nuclear subfamilia 3, grupo C, miembro de 1-glucocinasa (NR3C1:GC), o por los efectos de este complejo en las proteínas citoplasmáticas que reglan la función de las proteínas claves mencionadas previamente, tales como GLUT-2, GK, SGK-1, entre otras.

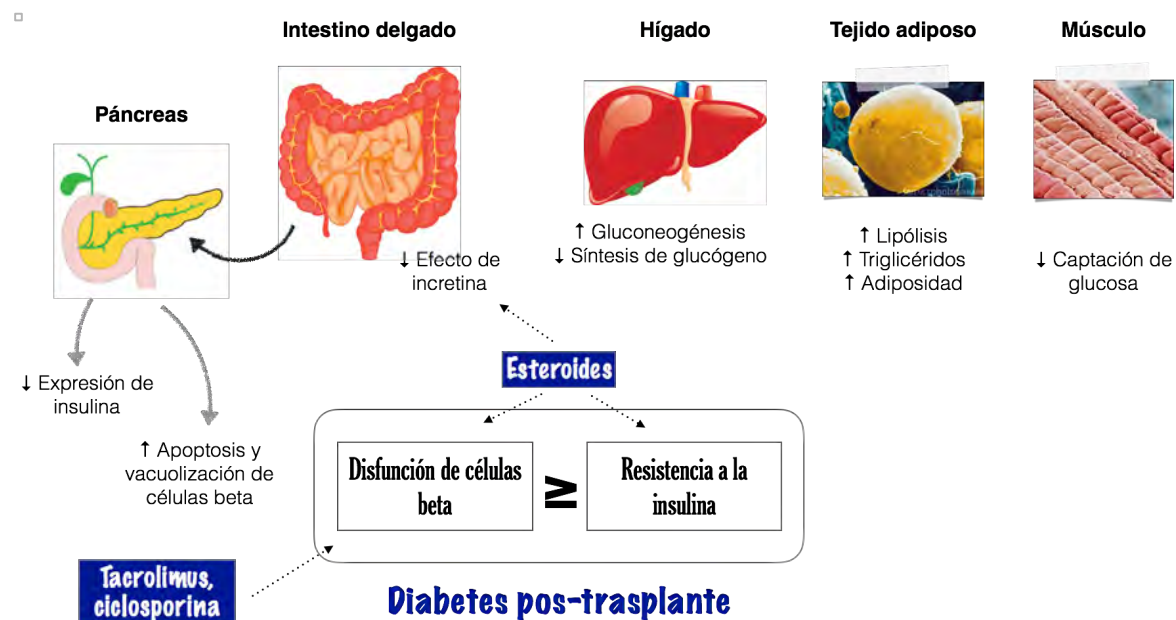


Figura 1. Fisiopatología de NODAT (tomado de referencia 18).

Continuando con los inmunosupresores, se ha intentado asociar el uso de inhibidores de calcineurina a la presencia de NODAT, aunque esto no ha sido del todo corroborado. La principal causa de que estos medicamentos sean considerados “diabetogénicos” tiene que ver con su efecto sobre múltiples receptores y/o vías de señalización, involucradas (o probablemente relacionadas) en la sensibilidad a la insulina y la excreción de magnesio(21), como se resume en Tabla 3.

La calcineurina es expresada en las células pancreáticas beta, secretoras de insulina, donde se han descrito dos blancos moleculares:

1. El coactivador transcripcional de la proteína de unión del elemento respondedor a cAMP^a (CREB)
2. La familia de factores de transcripción del factor nuclear de células T activadas (NFAT)

Tabla 3. Efectos de la inhibición de calcineurina en los factores relacionados a la secreción y sensibilidad a la insulina (Tomada de Chakkeri HA)

Molécula/vía blanco	Secreción de insulina	Sensibilidad a la insulina
IRS2	La reducción de IRS2 produce apoptosis de células beta cAMP promueve la supervivencia de células beta pancreáticas, por la inducción de IRS2 mediada por CREB	Posible en el hígado
MEF2	NA	Delección de MEF2 provoca la pérdida de fibras musculares sensibles a insulina
PGC-1	Desconocido	El incremento de su expresión se ha observado en músculo esquelético sensible a insulina
PI3K	Inhibición de calcineurina resulta en la reducción de la fosforilación de los sustratos de Akt en islotes de humanos y roedores	Posible, pero no examinado directamente

La calcineurina activada defosforila NFAT; el NFAT defosforilado se trasloca al núcleo para activar genes involucrados en el remodelamiento muscular. El NFAT activado provoca cambios en otros factores de transcripción, incluyendo el factor potenciador de miocitos (MEF) 2, PGC-1, GATA-2 y FHL1.

También se ha encontrado que múltiples receptores involucrados en la homeostasis del magnesio están relacionados con el control de la insulina. A nivel del túbulo contorneado distal de la nefrona, la reabsorción de Mg está regulada vía transcelular por el canal TRPM6 (*transient receptor potential channel melastatin*); sin embargo, también han sido implicadas hormonas como el glucagón y la insulina, con diferentes receptores para cada una de ellas. Se piensa que la insulina incrementa la recaptura de Mg intracelular mediante la vía de tirosin cinasa. Además, la insulina puede estimular la producción de cAMP y potenciar la recaptura de Mg²⁺ a través de otras hormonas cAMP dependientes, incluyendo PTH. También se ha encontrado que el receptor sensible a Ca²⁺/Mg²⁺, ubicado en la membrana basolateral, puede modular el transporte de Mg²⁺ estimulado hormonalmente, a través de la unión a la proteína G.

En relación al aspecto genético, se ha intentado relacionar diversos polimorfismos con la presencia de NODAT. Entre ellos, el polimorfismo de IL28B en el receptor de injerto con hepatitis C crónica(22, 23). Se ha propuesto que la IL28B actúa en los genes estimulados por interferón a través de la vía JAK-STAT, la cual está relacionada con la

^a cAMP, Monofosfato de adenosina cíclico

resistencia a la insulina. Duca A(24) *et al* encontraron que el genotipo CC en la posición rs12979860 de IL28B es un factor protector para NODAT en pacientes sometidos a THO por cirrosis secundaria a infección crónica por VHC. Este genotipo se asocia a mayores tasas de éxito a diversos tratamientos como interferón pegilado más ribavirina (78% vs 26% del genotipo TT) y simeprevir/sofosbuvir/ribavirina ó sofosbuvir/ledipasvir (en ambos 100% vs 83% en genotipo TT).(25)

Tabla 4. Tasas de respuesta al tratamiento para virus de hepatitis C según el genotipo rs12979860 de la interleucina-28B

Genotipo	Tasas de respuesta virológica sostenida			
	Peg-INF + RVB	IP + Peg-INF + RBV	Simeprevir + sofosbuvir + RBV	Sofosbuvir + ledipasvir
IL28B CC	78%	82-90%	100%	100%
IL28B CT	38%	72%	100%	100%
IL28B TT	26%	57%	83%	98%

Peg-INF, interferón pegilado
RBV, ribavirina
IP, inhibidor de proteasa

Factores de riesgo

Pham PT(9) *et al* los ha dividido en factores de riesgo modificables, potencialmente modificables y no modificables. No todos han sido determinados sólo para trasplante hepático. Pueden resumirse en la siguiente tabla:

Tabla 5. Factores de riesgo para NODAT

Modificables	Individualización del tratamiento inmunosupresor (tacrolimus, ciclosporina, corticoesteroides, mTOR, antiCD25 mAB), obesidad y otros componentes del síndrome metabólico.
Potencialmente modificables	Infección por VHC, infección por CMV, prediabetes (intolerancia a la glucosa o glucosa en ayuno alterada) previa al trasplante, proteinuria (en duda), hipomagnesemia (en duda).
No modificables	Raza (Afroamericanos, Hispanos), edad (>45-40 años), sexo masculino del donador, historia familiar de diabetes, HLA A30, B27, B42; acoplamiento erróneos de HLA, historia de rechazo agudo, donador cadavérico, donador masculino, riñones poliquísticos.

La mayor parte de los estudios que analizaron este aspecto, incluyeron a pacientes sin DMT2 diagnosticada y con HbA1 normales, previo al trasplante.

En un estudio realizado con 176 pacientes trasplantados de hígado en el Massachusetts General Hospital(26) se encontró que la infección por VHC y la administración de bolos de metilprednisolona representaban un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NODAT con HR 2.5 (p=0.001) y HR 1.09 (p=0.02), respectivamente.

LV C(16) *et al* en China analizó a 483 pacientes sometidos a trasplante hepático, sin diagnóstico previo de DMT2. Encontraron que los niveles preoperatorios de glucosa plasmática en ayuno y la esteatosis del donador, son factores de riesgo independientes para NODAT. La administración de antagonistas del receptor de IL-2, redujo este riesgo.

En otro estudio(15), realizado en pacientes japoneses sometidos a trasplante hepático de donador vivo, se identificaron como factores de riesgo la tasa hígado / bazo del donador (HR = 0.022, IC 95%: 0.001-0.500, p = 0.017) y el tratamiento con esteroides dosificado en pulsos para rechazo agudo (HR = 3.320, IC 95%: 1.365-8.075, p = 0.008). Sin embargo, al revisar los datos obtenidos, identificamos el primero como un factor protector.

En una cohorte de Egipto (n=40) (1), no pudo demostrarse que la edad, sexo, índice de masa corporal, glucosa en ayuno pos trasplante, tipo de inmunosupresión,

requerimiento de pulsos de esteroides y la etiología del trasplante (VHC en la mayor parte de ellos), representaran un factor de riesgo.

La serie mas grande(27) de pacientes publicada hasta ahora (20,172 pacientes pos trasplantados de hígado en EUA, según la base OPTN/UNOS), logró identificar como factores de riesgo independientes: edad del receptor (≥ 50 años, HR 1.2), raza afroamericana (HR 1.1), IMC (>25 , HR 1.1), infección por VHC (HR 1.1), receptor con historia de cirrosis (HR 1.1), edad del donador (>60 años, HR 1.1), donador diabético (HR 1.1), uso de tacrolimus (versus ciclosporina HR 1.2) y uso de esteroide al momento del egreso (HR 1.5). Como factores protectores, se identificó trasplante de donador vivo (HR 0.6) y terapia de inducción (HR 0.8).

Herramientas para el diagnóstico

Debido a que el diagnóstico se realiza con los mismos parámetros considerados para DM en pacientes no trasplantados, las herramientas disponibles para realizar el diagnóstico son las mismas: medición de glucosa plasmática en ayuno, glucosa plasmática al azar, curva de tolerancia oral a la glucosa y determinación de hemoglobina glucosilada(3).

Curva de tolerancia oral a la glucosa

Se considera que el estándar de oro para realizar el diagnóstico de NODAT es la prueba de tolerancia a la glucosa oral, utilizando únicamente la medición de la glucosa a las 2 hr. Esta prueba está estandarizada, debe emplearse 75 gr de glucosa anhidra para su realización.(3)

Además, se ha corroborado la utilidad de esta prueba para predicción de desarrollo de NODAT en el pos-trasplante inmediato; como lo demostró Kuypers DR(28) *et al*, al realizar la prueba en pacientes pos-trasplantados renales al quinto día del pos-operatorio. Encontró que aquellos pacientes con CTOG normales tenían menor riesgo de presentar NODAT (OR 0.003, $p = 0.0002$, sensibilidad 93.4%, especificidad 71.9%, VPN 97.6%, VPP 47.2%), en comparación con los que tenían una prueba alterada. Esto aún no es válido para población latina ya que en este estudio no se incluyeron pacientes hispanos.

Glucosa en ayuno

Requiere la determinación de la glucosa plasmática en ayuno, este último definido como la ausencia de ingesta de alimentos en por lo menos 8 hr, en por lo menos dos determinaciones. Este método permite predecir complicaciones crónicas, además, permite seleccionar a los pacientes que deben ser sometidos a CTOG, es decir, aquéllos que no cumplen el criterio de diagnóstico por glucosa en ayuno, como lo demuestra claramente el estudio de Valderhaug TG(29) *et al*. Se ha empleado un tiempo de 30 días entre las determinaciones en numerosos estudios, aunque esto no está considerado en las guías.

Hemoglobina glucosilada

Este parámetro está incluido en las guías de la ADA desde el 2010, para diagnóstico de diabetes mellitus en la población general. El empleo de HbA1c para el diagnóstico de NODAT fue validado en un estudio realizado en pacientes pos-trasplantados renales. Shabir S(30) *et al* encontraron que el punto de corte para realizar el diagnóstico a los 3 meses basados en la glucosa en ayuno es de 7.35 (AUC 1.00; sensibilidad 100%, especificidad 100%, $p = 0.004$) y basado en la glucosa posprandial es 6.20 (AUC 0.98; sensibilidad 100%, especificidad 89.9%, $p = <0.001$). Para realizar el diagnóstico a los 12 meses, el punto de corte basado en la glucosa en ayuno y en la posprandial fue de 6.45 (AUC 0.92; sensibilidad 100%, especificidad 87.5%, $p = 0.048$ y AUC 0.84 sensibilidad 75%, especificidad 89.5%, $p = 0.026$, respectivamente). En conclusión, se determinó que la HbA1c $>6.5\%$ es útil para realizar el diagnóstico de NODAT, después del tercer mes del pos-trasplante; sin embargo la CTOG se mantiene como el estándar de oro para el diagnóstico.

Tratamiento

Existen tres opciones(18): Tratamiento no farmacológico (modificación del estilo de vida), modificación/ajuste de la inmunosupresión o inicio de medicamentos específicos (insulina o metformina).

El objetivo del tratamiento es igual al de diabetes mellitus en la población general. Es decir, HbA1c menor de 6.5%, FPG menor de 140 mg/dL y RPG menor de 200 mg/dL, sin eventos de hipoglucemia asociados.

Las Guías de la ILTS(2) resumen el tratamiento en una serie de 5 pasos (*step-wise approach*) para manejo de estos pacientes, el cual debe ser adoptado en todos los pacientes que desarrollen NODAT pos trasplante (ver Tabla 6). Debe avanzarse en cada uno de estos puntos (en forma progresiva), si no se consigue el control glucémico.

Tabla 6. Abordaje terapéutico de NODAT, por pasos

1. Tratamiento no farmacológico	<ul style="list-style-type: none">• Modificación del estilo de vida• Educación
2. Monoterapia con agentes orales	La elección del tratamiento debe ser ajustada en forma individual con cada paciente <ul style="list-style-type: none">• Inhibidor de alfa-glucosidasa• Biguanida• Meglitinida• Sulfonilurea• Tiazolidinediona
3. Terapia oral combinada	Si no se ha alcanzado la glucosa objetivo, una combinación de de los agentes mencionados arriba, a dosis máximas
4. Insulina más agentes orales	<ul style="list-style-type: none">• La insulina puede ser aplicada como una inyección única de insulina de acción intermedia a la hora de dormir, y puede ser usada en combinación con agentes orales (descritos arriba)• Puede alcanzarse un mejor control glucémico con dosis bajas de insulina más un agente oral
5. Monoterapia con insulina	<ul style="list-style-type: none">• Las dosis de insulina deben ser administradas y ajustadas de acuerdo a las metas de tratamiento.• Los agentes orales pueden ser añadidos al régimen de insulina empleado.

Sharif A(31) *et al*, demostró que las modificaciones del estilo de vida pueden ser benéficas en los receptores de trasplante con alto riesgo de presentar NODAT y que tienen intolerancia a la glucosa. Además, estas modificaciones pueden disminuir e incluso revertir el descontrol glucémico y/o el desarrollo de diabetes.

En relación al ajuste de la inmunosupresión, este está basado en lo realizado en pacientes pos-trasplantados renales, según las guías KDIGO(32):

- a. Reducir la dosis de tacrolimus, ciclosporina A o esteroides
- b. Suspender tacrolimus
- c. Reemplazar tacrolimus con ciclosporina A, mofetil de micofenolato (MMF) o azatioprina (AZA)
- d. Reemplazar ciclosporina A con MMF o AZA. El cambios a sirolimus no está recomendado debido a que éste puede empeorar la resistencia a la insulina.

Las opciones farmacológicas disponibles son las utilizadas en el tratamiento de diabetes mellitus. Se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 7. Fármacos disponibles para el tratamiento de NODAT, ajuste según función renal y dosis sugeridas (modificada de referencia (33))

Tipo de medicamento	CKD etapa 3-5	Uso en trasplante hepático
Insulinas		
Glargina, detemir, NPH, regular, aspart, lispro, glulisina	Sin ajuste específico La disminución de la dosis depende la respuesta del paciente	Todas son aceptables
Sulfonilureas		
Glipizida	eGFR <30, usar con precaución	Aceptable, interacción con TMP-SMX
Glimepirida	eGFR <60, usar con precaución eGFR <30, evitar uso	Aceptable, bien tolerada
Gliburida	eGFR <60, evitar uso	Evitar uso
Glinidas		
Repaglinida Nateglinida	eGFR <60, usar con precaución eGFR <30, evitar uso (puede usarse si se realiza diálisis)	Metabolizadas por CYP3A4, reducir dosis si se usa CyS/FK450, pero no afecta el nivel del fármaco
Biguanida		
Metformina	Para FDA: No usar si Cr ≥ 1.5 mg/dL en hombres y ≥ 1.4 mg/dL en mujeres Considerar (controversial, no aprobado por FDA): eGFR 45-59, usar con precaución, vigilar función renal cada 3-6 meses eGFR 30-44, dosis máxima 1000 mg/d, vigilar función renal cada 3-6 meses. No comenzar como nuevo tx eGFR <30, evitar uso	Efectos adversos GI Acidosis láctica muy poco frecuente con función renal alterada
Tiazolidinedionas		
Pioglitazina, rosiglitazona	No requieren ajuste de dosis	Bien tolerada Precaución por retención de líquidos, falla cardíaca y fracturas Ambas han sido usada en trasplantes
Inhibidores de alfa-glucosidasa		
Acarbosa, miglitol	Cr >2 mg/dL, evitar su uso	Sin experiencia de uso en trasplante Efectos adversos GI pueden limitar su empleo
Inhibidores de DDP-4		
Sitagliptina	eGFR ≥ 50 , 100 mg al día eGFR 30-49, 50 mg al día eGFR <30, 25 mg al día	Múltiples estudios pequeños muestran que es bien tolerada en trasplante
Saxagliptina	eGFR >50, 2.5-5 mg al día eGFR <50, 2.5 mg al día	Metabolizada por CYP3A4 Reducir la dosis si se usa CyS/FK450, pero no afecta el nivel del fármaco Precaución por falla cardíaca
Alogliptina	eGFR >60, 25 mg al día eGFR 30-59, 12.5 mg al día eGFR <30, 6.25 mg al día	---
Linagliptina	No requiere ajuste de dosis	Ha sido usada en trasplante
Inhibidores de SGLT2		
Canagliflozina	eGFR 45-60, dosis máxima 100 mg al día eGFR <45, evitar su uso	Sin interacción con dosis de CyS
Dapagliflozina	eGFR <60, evitar su uso	
Empagliflozina	eGFR <45, evitar su uso	
Agonistas de GLP-1		
Exenatida	eGFR <30, evitar su uso	Sin interacción con CyS o FK450 en estudios pequeños (trasplante de páncreas)
Liraglutida, dulaglutida, albiglutida	No requiere ajuste de dosis	

Hasta el momento, los únicos fármacos orales empleados (y aceptados) en el tratamiento de NODAT son la metformina y los inhibidores de DPP-4 (V. gr. sitagliptina)(34). Haldinger M(35) *et al*, realizaron una evaluación de las diferentes estrategias de tratamiento en pacientes pos-trasplantados de riñón y encontraron que las sulfonilureas no fueron efectivas para alcanzar el control glucémico. Los inhibidores de

DPP-4 demostraron ser seguros y efectivos en este tipo de pacientes. Un estudio similar no ha sido realizado en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Prevención

No se ha validado ninguna escala de riesgo para NODAT en pacientes post trasplantados de hígado. Así mismo, no se ha profundizado en el efecto del metabolismo del injerto hepático *per se* en la presencia de NODAT, dislipidemia o hipertensión post trasplante. Pham PT(36) *et al* han propuesto realizar tamizaje (en búsqueda de NODAT) en estos pacientes, según el siguiente esquema:

Método	Frecuencia
Determinación de FPG	<ul style="list-style-type: none"> • Semanas 1-4, al menos una vez cada semana • Semanas 5-8, al menos cada dos semanas • Después, a los 3, 6, 9 y 12 meses • Después, cada año
Determinación de HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 3 a 6 meses

Existen modelos diseñados para predecir el riesgo de NODAT en pacientes sometidos a trasplante renal(36). Chakkeri HA(37) *et al*, demostró la utilidad de un modelo simple, basado en la suma de 7 factores de riesgo pre-trasplante dicotomizados. Un puntaje de 0-7, calculado a partir de la evaluación de la edad pre-trasplante, historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, IMC, FPG y triglicéridos, uso de medicamentos para hiperuricemia, y el uso predicho de esteroides (por indicación no asociada al trasplante o inmunológica); fue predictivo de la incidencia de NODAT pos-trasplante (antes del año de pos THO). El riesgo varió entre 13% para un puntaje de 0 a 1, hasta el 56% para un puntaje ≥ 4 . Otros modelos, como el Framingham Offspring Study-Diabetes Mellitus (FOSDM) y el San Antonio Diabetes Prediction Model (SADPM), usados para predecir el riesgo de diabetes en la población general, han sido estudiados para pronosticar el riesgo de NODAT después del primer año pos-trasplante. Rodrigo E(38) *et al*, en el 2012 demostró su utilidad en pacientes pos-trasplantados de riñón.

Impacto

Diversos grupos han analizado el impacto del desarrollo de NODAT en la evolución de los paciente y del injerto mismo. En el estudio del Baid S(26) *et al*, mencionado previamente, se demostró que el desarrollo de NODAT es un factor independiente de mortalidad (HR 3.7, $p < 0.0001$), la cual aumenta si el paciente tiene además infección por VHC. Es importante señalar que esta se ha modificado debido al descubrimiento en los últimos años de los antivirales de acción directa (*V. gr.* Sofosbuvir/ledispavir), que logran tasas de RVS mayores del 90%. En otro estudio, el grupo de Morbitzer KA(39) *et al*, investigó el impacto de la presencia de DM preexistente, NODAT y control glucémico en la fibrosis, en pacientes pos-trasplantados de hígado por VHC. Se encontró que la diabetes está fuertemente asociada con un incremento del riesgo de fibrosis relacionada a infección por VHC y que el control glucémico puede reducir el riesgo y la severidad de la recurrencia.

Lv C(16) *et al*, al respecto, encontraron que los pacientes con NODAT presentaban una mayor incidencia de sepsis e insuficiencia renal crónica. Las causas de muerte más significativas fueron infecciones pulmonares y falla orgánica múltiple. En este estudio se incluyeron pacientes de donador vivo (menor proporción, 7.5%) así como de cadavérico. Esto permite suponer el impacto del control glucémico en la presencia de infecciones, como ocurre en los pacientes con DM convencional.

En la tabla 8, se resume el impacto clínico de NODAT en la mortalidad, morbilidad y sobrevida del injerto en pacientes sometidos a trasplante de hígado:

Tabla 8. Impacto clínico de NODAT en trasplante hepático (tomada de Rákel A(40) et al)

Mortalidad	Morbilidad	Sobrevida del injerto
Mortalidad global: HR 3.6 (1.99-6.27)	Complicaciones cardiacas: 48 vs 24% (P = 0.05)	Fibrosis pos-trasplante en pacientes trasplantados por VHC: NODAT HR 3.28 (P=0.004)
Mortalidad relacionada a infección: HR 7.18 (2.04- 25.19) con NODAT	Infecciones graves: 41 vs 25% (P =0.07)	
Mortalidad relacionada a VHC: HR 6.5 (1.48-28.5) con NODAT	Infecciones menores: 28 vs 5% (P=0.01)	

Complicaciones a largo plazo

No existen estudios al respecto. Se ha demostrado que la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes pos-trasplantados son las causas cardiovasculares, esto ha cambiado en los últimos años debido al reconocimiento y modificación de los factores de riesgo(18). Se recomienda realizar tamizaje de complicaciones crónicas en forma similar al realizado en diabetes mellitus no asociada a trasplante.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En los últimos 5 años, el número de pacientes pos trasplantados de hígado se ha incrementado en forma notable, con mortalidad baja al año y 5 años pos trasplante. El INNSZ es el centro nacional que realiza el mayor número de procedimientos cada año, por lo tanto, tiene la mayor cohorte de pacientes. Por otro lado, aunque es bien conocido que la población mexicana tiene un riesgo incrementado de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, no se ha determinado la prevalencia de NODAT en población mexicana.

3. JUSTIFICACIÓN.

Existe mucha información sobre NODAT en pacientes sometidos a trasplante renal, a diferencia del trasplante hepático, donde los estudios son escasos. Esto incluye los trabajos hechos para el análisis de factores de riesgo, de los cuales principalmente se han publicado trabajos retrospectivos.

No hay estudios descriptivos ni ensayos clínicos, que analicen el comportamiento de esta enfermedad en pacientes latinoamericanos.

El INNSZ es de los pocos centros en Latinoamérica que realiza más de 40 trasplantes al año, esto, aunado a la baja tasa de mortalidad del post trasplante, hace que esta cohorte sea altamente representativa para el análisis de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Se sabe que dichas complicaciones constituyen la principal causa de muerte a largo plazo en este grupo de pacientes.

4. OBJETIVO.

PRIMARIO

1. Determinar la frecuencia de NODAT en pacientes sometidos a THO entre enero 2010 y junio 2015 en el INNSZ.

SECUNDARIOS

1. Realizar un análisis de los probables factores de riesgo para NODAT en población mexicana.

2. Determinar la frecuencia y severidad de hipomagnesemia en pacientes con NODAT.
3. Determinar la frecuencia de deficiencia/insuficiencia de vitamina D3 pretrasplante en pacientes con NODAT.
4. Determinar la asociación del nivel de tacrolimus y la presencia de NODAT.

5. HIPÓTESIS.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, no requiere hipótesis.

6. DISEÑO.

6. 1. Número de muestras a estudiar

a) Descriptivo. Cohorte retrospectiva.

6.2. Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.

a) Abierto.

6.3. Participación del investigador.

a) Observacional.

6.4. Tiempo en que suceden los eventos.

a) Retrospectivo.

6.5. Relación que guardan entre sí los datos.

a) Transversal.

7. MATERIALES Y MÉTODO.

7.1. Universo de estudio.

Base de datos de pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico, entre el 01 enero 2010 a 15 junio 2015, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

7.1.1. Población de estudio: Expedientes de pacientes post trasplantados de hígado en forma ortotópica que cumplan con los criterios de inclusión. Incluyendo defunciones.

7.2. Muestra no probabilística.

7.3. Criterios de selección:

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Expedientes de pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico entre enero 2010 y junio 2015, en el INNSZ.

7.3.1. Criterios de Inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes >18 años.
- Exoedientes de pacientes con diagnóstico previo de prediabetes o uso de hipoglucemiantes orales (metformina) a dosis de tratamiento para resistencia a la insulina (menor o igual a 1000 mg/día).

7.3.2. Criterios de exclusión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus (tipo 2 ó 1), previo al trasplante, consignado en notas o en historia clínica previa.
- Uso de medicamentos hipoglucemiantes (metformina) mayores a 1000 mg/día.
- Seguimiento menor a un año.

7.3.3 Criterios de eliminación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Información incompleta en expediente clínico.

7.4. Definición de variables

Variables de interés		Variables generales	
Variable	Escala	Variable	Escala
NODAT	Nominal, presente o ausente Dicotómica	Edad	Continua Años cumplidos
Hipomagnesemia	Nominal, presente o ausente Disotómica	Género	Nominal Hombre/Mujer
HbA1c	Continua Porcentaje (%)	Colesterol LDL	Continua mg/dL
Glucemia en ayuno	Continua mg/dL	Triglicéridos	Continua mg/dL
Nivel de vitamina D3	Continua ng/mL		
Infección por VHC	Nominal, presente o ausente Dicotómica		

Descripción de variables (definiciones)

- NODAT, diabetes de reciente inicio post trasplante. De acuerdo a la definición de la ADA 2003 (modificada 2010).
- Hipomagnesemia: Magnesio sérico <1.8 mg/dL. Rango normal 1.8-2.5 mg/dL.
- HbA1c (Hemoglobina glucosilada A1c): Porcentaje de saturación de hemoglobina por glucosa, que permite valorar el control glucémico durante los últimos 3 meses y con ello, estimar el efecto del tratamiento para DMT2. Normal: <5.7%.
- Glucemia en ayuno: Glucemia sérica determinada en una muestra en ayuno en condiciones basales (en pacientes ambulatorios) o, en algunas excepciones), durante hospitalización.
- Nivel de vitamina D3: Nivel sérico de colecalciferol (hidroxi-25 vitamina D). Rango normal: 30-40 ng/mL.
- Infección por VHC: Diagnosticada por determinación de presencia de anticuerpos contra VHC, genotipo y carga viral; y reconocido como causa de la cirrosis hepática descompensada tributaria del trasplante.
- Edad: Número de años cumplidos al momento del trasplante.
- Género: Definido por los caracteres sexuales secundarios al nacimiento.

7.5. Descripción de procedimientos.

1.- Obtención de la información: 4 meses

- Revisión de expedientes de los pacientes de la consulta externa de Trasplante Hepático, que hayan sido sometidos a trasplante entre enero de 2010 y junio 2015 en el INNSZ y que cuenten con expediente completo y seguimiento de por lo menos 12 meses.
- Elaboración base de datos del protocolo (expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión), con llenado de hoja de captura de datos.

2.- Procesamiento y análisis de los datos. 2 meses

- Comparación entre datos: Análisis de características demográficas de cohorte mexicana, análisis de prevalencia de NODAT, análisis de factores de riesgo para NODAT en pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico.

7.6. Calendario.

1.- Revisión bibliográfica 1 semana (2015)

2.- Elaboración del protocolo: 1 mes (diciembre 2015)

3.- Obtención de la información: 4 meses (enero a junio 2016)

4.- Procesamiento y análisis de los datos: 2 semanas (junio 2016)

5.- Elaboración del informe técnico final: 2 semanas (junio 2016)

6.- Divulgación de los resultados: 3 meses (septiembre a noviembre 2016)

Fecha de inicio: 01 de Noviembre 2015.

Fecha de terminación: 30 de Junio 2016.

Duración total: 34 semanas.

7.7. Recursos.

7.7. 1. Recursos Humanos.

Investigador: Dr. Ignacio García Juárez

Actividad: Revisor, investigador responsable

Número de horas por semana 1 hora por semana (4 horas por mes)

Actividades específicas:

- *Encargado de revisión de bibliografía para antecedentes, marco de referencia y justificación.*
- *Corrección de redacción.*
- *Análisis estadístico.*

Investigador: Dr. Francisco Sánchez Ávila

Actividad: Revisor, investigador secundario

Número de horas por semana 1 hora por semana (4 horas por mes)

Actividades específicas:

- *Asesoría en conformación de la base.*
- *Análisis de datos obtenidos (análisis complementario).*
- *Revisión de escrito final.*

Investigador: Dra. Ariadna Iraís Ramírez Polo

Actividad: Investigador principal, diseño del protocolo, captura y análisis de datos, divulgación de resultados

Número de horas por semana 8 horas por semana.

Actividades específicas:

- Encargada de redacción de protocolo completo, incluyendo antecedentes, marco de referencia y justificación.
- Encargada de asistir a citas de revisión y corrección del protocolo en el Departamento de investigación.
- Estructuración de lista de expedientes.
- Publicación de resultados.

7.7.2. Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son:

Material (Descripción)	Costo	Proveedor
Material de papelería para registro de datos	\$ 1000.00	Office Max

7.7.3. Recursos financieros.

Desglose la cantidad erogada para cada uno de los siguientes rubros:

Cargo	Sueldo * Neto mensual	Sueldo por hora /160	Multiplique por núm hr a la semana ⁽¹⁾	Multiplique por núm de semanas ⁽²⁾
Especialista	28, 509.0	178.1	44.5	2, 670.0
Especialista	28, 509.0	178.1	44.5	2, 670.0
Residente III	14, 078.0	87.9	175.8	10, 548.0
				Total Recursos humanos
				\$ 15, 888.0

*Sueldo a octubre 2009

(1) Número de horas a la semana que dedica al protocolo

(2) Número de semanas que durará el protocolo

Total de Recursos Humanos	Materiales, reactivos y procedimientos	Equipo	Mantenimiento	Servicios generales	Total
15, 888.0	1, 000	0.00	0.00	2, 533.2	16, 888.0

Los recursos se obtendrán del investigador principal. El presente estudio no requiere recursos adicionales, ya que emplea estudios solicitados previamente en la consulta externa y hospitalización, por lo que no representa un costo extra.

8. VALIDACIÓN DE DATOS.

Se utilizará estadística descriptiva:

- Para las variables cuantitativas: rango, media, mediana, moda, desviación estándar.
- Para las variables ordinales y nominales: proporciones o porcentajes.

Se utilizará estadística analítica:

- Análisis multivariado (factores de riesgo).

8.1 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

Se usarán tablas y/o gráficas (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos).

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

10. RESULTADOS.

Se revisaron 141 expedientes de pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático entre enero 2010 y junio 2015. Se excluyeron 35 pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus. Para el análisis final se consideraron 106 pacientes.

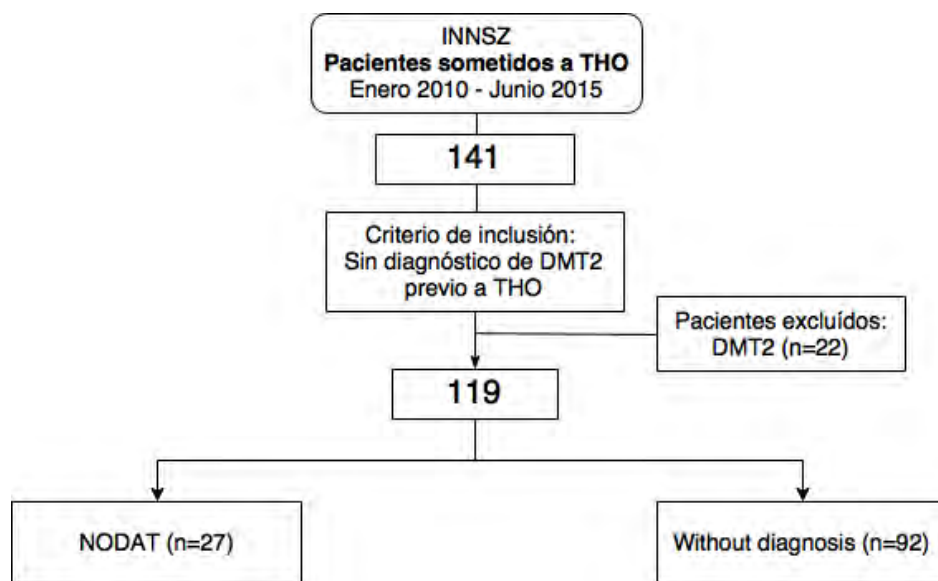


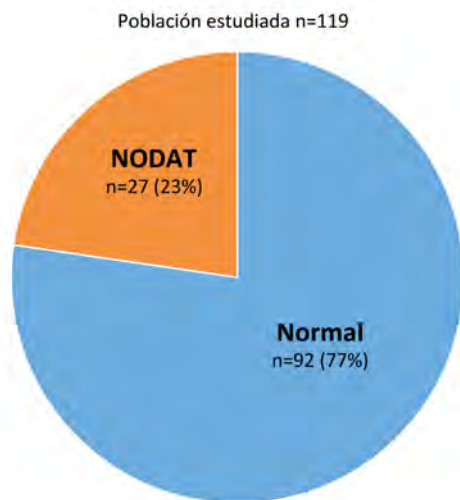
Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.

La mayor parte de pacientes fueron mujeres (n=65, 54.6%), sin embargo, en el grupo que cumplió con los criterios diagnósticos de NODAT, la mayoría fueron hombres (n=17, 62.9%). En relación a la etiología (**Tabla 9**), la causa más frecuente de hepatopatía fue cirrosis secundaria a infección crónica por virus de hepatitis C (n=30, 30%), seguido por hepatopatías autoinmunes (n=20, 17%) y etiología criptogénica (n=14, 12%).

En relación al grado de descompensación, 9 pacientes fueron trasplantados por hepatopatía no cirrótica. Del resto, 13 eran Child A (11.8%), 38 Child B (34.5%) y 59 Child C (53.6%). El promedio de puntaje de MELD fue 21 puntos (rango entre 6 y 42). Del total, sólo 66 pacientes tenían determinación de vitamina D3 previa al trasplante; el 92% (n=61) tenían menos de 21 ng/mL. El IMC promedio fue de 24 (RI 15-35).

Tabla 9. Características generales.

Variable	Valores
Genero Hombres (%)	54 (45.4)
Mujeres (%)	65 (54.6)
Etiología (%)	
VHC	30 (30)
Autoinmunes	20 (17)
Criptogénica	14 (12)
Otras	54 (41)
Child P	
MELD (RI)	21 (6-42)
Vitamina D3 (%)	
Mayor a 20	5 (8)
Menor a 20	61 (92)
IMC (RI)	24 (15-36)



La prevalencia de NODAT (**Figura 3**), de acuerdo a la definición que empleamos, fue del 23% (n=27). Del total de hombres y mujeres, el 22% y 15%, respectivamente desarrollaron NODAT, con una p estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.048$), como se muestra en la **figura 4**.

Figura 3. Prevalencia de NODAT.

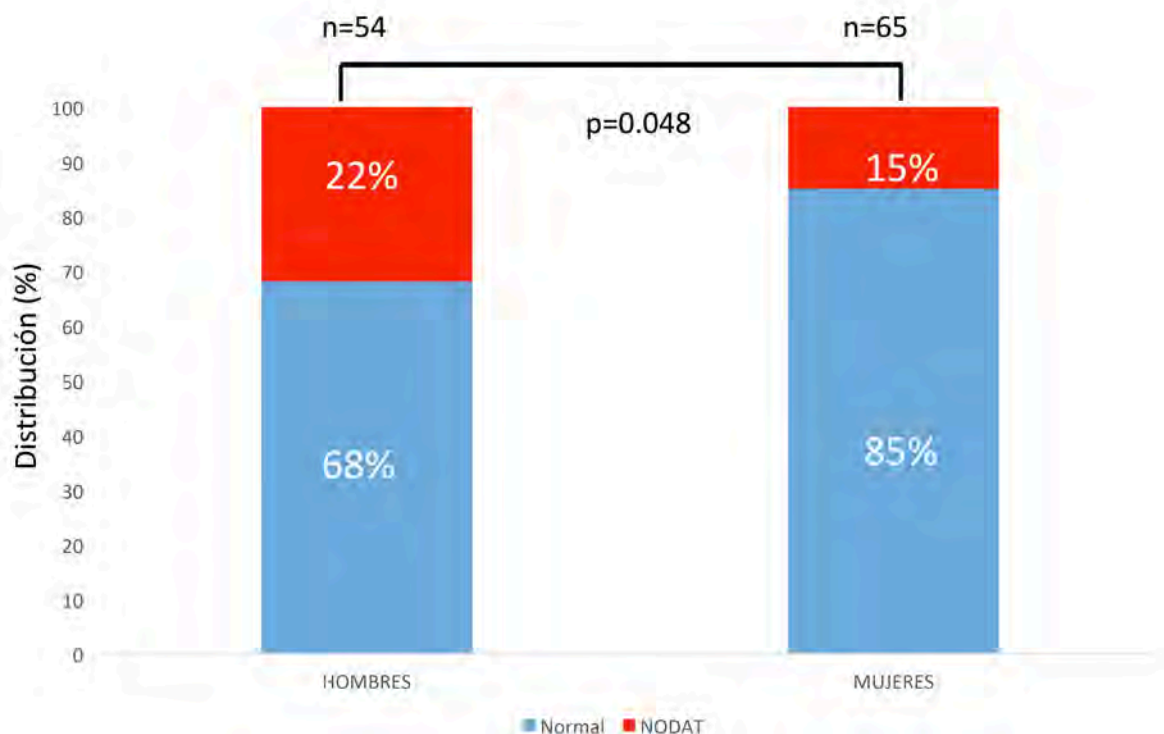


Figura 4. Distribución de NODAT según el sexo.

En relación a la etiología (**Figura 5**), los grupos que presentaron una mayor proporción de NODAT fueron NASH (50%), CHAN (33%) y VHC (32%). La etiología autoinmune fue la que obtuvo una menor proporción (12%).

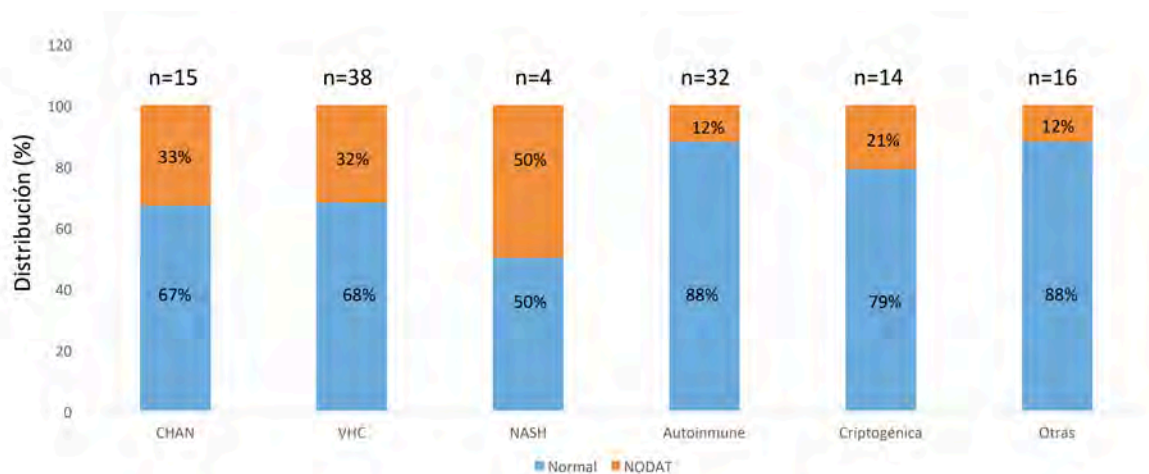


Figura 5. Distribución de NODAT según el sexo.

El 98.3% de los pacientes seguían un régimen de inmunosupresión a base de tacrolimus. Sólo 8 pacientes requirieron ciclosporina dentro del esquema. Todos usaron esteroides en el régimen de inducción y en los primeros 6 meses del pos trasplante. Existieron 5 defunciones antes del sexto mes del pos trasplante, del resto (n=114) 107 pacientes aún usaban prednisona (93.8%). A los 12 meses, existió una defunción más y 72 pacientes aún requerían alguna dosis de prednisona (63.8%). Sólo 14 pacientes en nuestra cohorte usaron sirolimus.

Ninguna de las defunciones estaba relacionada a rechazo o complicaciones cardiovasculares.

Se documentó el cambio de peso entre el día del trasplante y un año después del procedimiento quirúrgico, con una media de pérdida de 253 mg (mínimo -2650 mg, máximo 1790 mg).

Se analizó la frecuencia de uso de infusión de insulina en las primeras 48 horas del pos trasplante (en Terapia Intensiva). Del total de pacientes que desarrollaron NODAT, 19 (70.3%) requirieron esta infusión como tratamiento del descontrol glucémico, a diferencia del grupo que no desarrollo NODAT, donde sólo 35 (38%) pacientes requirieron dicho manejo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.003$).

11. DISCUSIÓN.

Existe gran controversia sobre la definición más útil para realizar el diagnóstico de NODAT. El objetivo final del uso de una definición "útil" es impactar en aspectos clínicos así como en el pronóstico. Con este estudio, identificamos las fallas en el diagnóstico oportuno y seguimiento de trastornos metabólicos. Un seguimiento más estructurado permitirá un diagnóstico y tratamiento oportunos. La principal desventaja de la definición que empleamos es que considera la HbA1c diagnóstica en cualquier momento del pos trasplante, incluyendo el tiempo del pos quirúrgico inmediato así como los primeros 6 meses de exposición a esteroides. La ventaja es que omitimos el uso de la glucemia en ayuno, la cual es fácilmente modificable por estas mismas razones y sobrediagnosticaría este trastorno metabólico. Como sabemos, el estrés quirúrgico y el efecto directo de los esteroides sobre el control glucémico, altera la homeostasis de la glucosa. Lo importante es identificar en forma oportuna qué pacientes permanecerán con dicha alteración y desarrollarán NODAT persistente, la cuál definitivamente puede desarrollar todas las complicaciones crónicas de diabetes mellitus.

12. CONCLUSIONES.

Es indispensable demostrar la presencia y permanencia de descontrol glucémico en los pacientes pos trasplantados de hígado. Esto puede realizarse mediante la vigilancia puntual de la glucosa en los primeros 3 meses del pos trasplante y con determinaciones de HbA1c a partir del tercer mes (como medición inicial) y posteriormente a los 6, 12 y 24 meses (y a partir de ahí, anualmente) . En el caso de corroborar un nivel diagnóstico en cualquiera de las mediciones, deberá repetirse la prueba 3 meses después de la inicial. En el caso de pacientes con riesgo de presentar NODAT, como aquéllos con prediabetes, es necesario ajustar el esquema de inmunosupresión, evitando los inhibidores de calcineurina o reduciendo la dosis al mínimo necesario.

Para ello, es indispensable realizar diagnóstico oportuno de trastornos del control de la glucosa en fases previas al trasplante, para así definir el riesgo y tener un seguimiento más estrecho de las comorbilidades metabólicas en estos pacientes. Es claro que existe un mayor número de pacientes con NODAT en el grupo de hepatopatía por VHC, por lo que el tratamiento de esta infección viral con las nuevas moléculas existentes, impactará en forma positiva en la evolución y desarrollo de NODAT. Aún es necesario investigar la asociación de ciertos polimorfismos, como el de interleucina 28b, con la presencia de NODAT.

13. PERSPECTIVAS.

Realizaremos un protocolo para detección y diagnóstico oportuno de alteraciones metabólicas en los pacientes pos trasplantados. Es necesario llevar a cabo estudios prospectivos en nuestra población, para generar evidencia más sólida e identificar los factores de riesgo que existen en nuestra población, donde existe una mayor prevalencia de NODAT, en comparación a otras.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Algarem N, Sholkamy A, Alshazly M, Daoud A. New-onset diabetes and hypertension as complications of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(3):870-2.
2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez 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):SS3-24.
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1:S4-5.
4. Hartog H, May CJ, Corbett C, Phillips A, Tomlinson JW, Mergental H, et al. Early occurrence of new-onset diabetes after transplantation is related to type of liver graft and warm ischaemic injury. *Liver Int.* 2015;35(6):1739-47.
5. 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.
6. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noveron N, Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, et al. Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med.* 2015;81:445-50.
7. Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, Avila MA, Gaona B, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Publica Mex.* 2010;52 Suppl 1:S19-26.
8. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation.* 2010;89(9):1134-40.
9. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:175-86.
10. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3289-97.
11. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, Gonzalez E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol.* 1996;25(1):64-71.
12. Tueche SG. Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. *Transplantation Proceedings.* 2003;35(4):1466-8.
13. 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(4):583-95.
14. Driscoll CJ, Cashion AK, Hathaway DK, Thompson C, Conley Y, Gaber O, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Prog Transplant.* 2006;16(2):110-6.
15. Honda M, Asonuma K, Hayashida S, Suda H, Ohya Y, Lee KJ, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in living-donor liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 2013;27(3):426-35.
16. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes.* 2015;7(6):881-90.

17. Kim SH, Kim JM, Lee KA, Park TS, Baek HS, Yu HC, et al. Effect of liver transplantation on glucose levels in patients with prediabetes or type 2 diabetes. *Transplant Proc.* 2014;46(1):225-9.
18. Sharif A, Cohn S. Post-transplantation diabetes—state of the art. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2016;4(4):337-49.
19. Carey EJ, Aqel BA, Byrne TJ, Douglas DD, Rakela J, Vargas HE, et al. Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:614781.
20. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, Basu A, Cosio FG, Kudva YC. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med.* 2012;29(7):e1-12.
21. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):366-73.
22. Duarte-Rojo A, Deneke MG, Charlton MR. Interleukin-28B polymorphism in hepatitis C and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(1):49-58.
23. Veldt BJ, Duarte-Rojo A, Thompson AJ, Watt KD, Heimbach JK, Tillmann HL, et al. Recipient IL28B polymorphism is an important independent predictor of posttransplant diabetes mellitus in liver transplant patients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant.* 2012;12(3):737-44.
24. Duca AM, de la Fuente S, Citores MJ, Cuenca AB, Cisneros E, Escamilla N, et al. CC genotype at rs12979860 of IL28B is associated with lower risk of new-onset diabetes after transplantation in adult patients with liver transplantation for hepatitis C cirrhosis. *Transplant Proc.* 2014;46(9):3114-6.
25. Parungao JM, Hanouneh IA, John B, Alkhouri N, Zein NN. Genetics and hepatitis C: it's good to be 'CC'. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(2):97-104.
26. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation.* 2001;72(6):1066-72.
27. Yadav AD, Chang YH, Aqel BA, Byrne TJ, Chakkera HA, Douglas DD, et al. New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database. *J Transplant.* 2013;2013:269096.
28. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(6):2033-42.
29. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation.* 2009;88(3):429-34.
30. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrows R, Sharif A. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(3):315-21.
31. Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(7):415-23.
32. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35.
33. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes Care After Transplant: Definitions, Risk Factors, and Clinical Management. *Med Clin North Am.* 2016;100(3):535-50.
34. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, et al. New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(6):2177-80.

35. Haidinger M, Antlanger M, Kopecky C, Kovarik JJ, Saemann MD, Werzowa J. Post-transplantation diabetes mellitus: evaluation of treatment strategies. *Clin Transplant*. 2015;29(5):415-24.
36. Pham PT, Edling KL, Chakkerla 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;5:379-87.
37. Chakkerla HA, Chang YH, Ayub A, Gonwa TA, Weil EJ, Knowler WC. Validation of a pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2881-6.
38. Rodrigo E, Santos L, Pinera C, Millan JC, Quintela ME, Toyos C, et al. Prediction at first year of incident new-onset diabetes after kidney transplantation by risk prediction models. *Diabetes Care*. 2012;35(3):471-3.
39. Morbitzer KA, Taber DJ, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, Bratton CF, et al. The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. *Clin Transplant*. 2014;28(8):862-8.
40. Rakel A, Karelis AD. New-onset diabetes after transplantation: risk factors and clinical impact. *Diabetes Metab*. 2011;37(1):1-14.