



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

• • •

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

TESIS

FRECUENCIA DE ADECUADO CONTROL GLUCÉMICO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y TRASPLANTE RENAL
EN TRATAMIENTO CON INSULINA NPH VERSUS INSULINA
GLARGINA

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

Dr. Andrés David Litardo Mosquera

ASESORES

Dr. Juan Carlos Garnica Cuéllar
Dra. Catalina del Rosario García Ramírez
Dr. Alejandro Sosa Caballero



Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



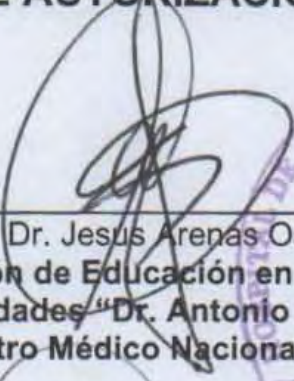
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

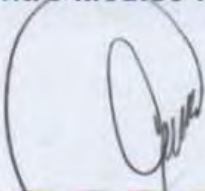
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dr. Jesus Arenas Osuna

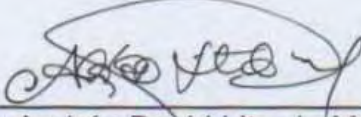
Jefe de la División de Educación en Salud del Hospital de
Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza





Dr. Andrés Muñoz Solís

Titular del Curso Universitario en Endocrinología del Hospital de
Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza



Dr. Andrés David Litardo Mosquera

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología del
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza

No. Protocolo:

R-2018-3501-075

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. SUMMARY	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	11
5. RESULTADOS	13
6. DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIONES	21
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
9. ANEXOS	25

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus (DM), previa o posterior al trasplante de un órgano sólido, es un factor de riesgo cardiovascular y está fuertemente asociada con menor sobrevida del injerto. La insulina es el tratamiento de elección de la DM e hiperglucemia durante la hospitalización, sin embargo, no existe al momento, comunicado oficial por las agencias internacionales para el tratamiento ambulatorio de elección. Asimismo, tampoco existe una recomendación exclusiva para meta de hemoglobina glucosilada (A1c) en pacientes postrasplantados renales con DM.

Material y métodos. Cohorte retrospectiva, observacional y longitudinal. El desenlace primario fue detectar la frecuencia de adecuado control glucémico en ambos grupos en tratamiento (insulina NPH versus glargina). Para el análisis estadístico se empleó SPSS 22.0. Para comparar los grupos se aplicó t de Student o U de Mann-Whitney. Para evaluar el control adecuado global se empleó test de Fisher.

Resultados. Se encontraron 42 casos con DM y trasplante renal, de los cuales 16 cumplieron los criterios de inclusión. No se demostró significancia estadística entre los pacientes en tratamiento con NPH (n=10) versus glargina (n=6), para obtener éxito o adecuado control glucémico de acuerdo a A1c, con una $p=0.307$.

Conclusiones. Dado que la muestra poblacional de nuestro estudio es muy pequeña, se requieren más estudios para poder identificar cuáles son los mejores esquemas de tratamiento en este grupo vulnerable. Al no haber publicaciones mexicanas sobre este tema, sugerimos ampliar a un abordaje multicéntrico y prospectivo.

Palabras clave: diabetes mellitus, trasplante renal, insulina.

SUMMARY

Introduction. Diabetes mellitus (DM), before or after transplantation of a solid organ, is a major cardiovascular risk factor and is strongly associated with lower graft survival. Insulin is the treatment of choice for DM and hyperglycaemia during hospitalization, however, there is not an official report by international agencies for outpatient treatment of choice. Likewise, there is also no exclusive recommendations for the goal of glycated hemoglobin (A1c) in post-renal transplantation patients with DM.

Material and methods. Retrospective cohort, observational and longitudinal study. The primary outcome was to detect the frequency of adequate glycemic control in both treatment groups (NPH insulin versus glargine). SPSS 22.0 was used for the statistical analysis. To compare the groups Student's t test or Mann-Whitney U test were applied. To evaluate the overall adequate control, Fisher's test was used.

Results. We found 42 cases with DM and kidney transplantation, of which 16 met the inclusion criteria. No statistical significance was shown between patients on NPH treatment (n = 10) versus glargine (n = 6) to obtain adequate glycemic control or success according to A1c, with p value = 0.307.

Conclusions. Given that the population sample of our study is very small, more studies are needed to identify the best treatment schemes in this vulnerable group. In the absence of Mexican publications on this topic, we suggest expanding to a multicentric and prospective approach.

Key words: diabetes mellitus, renal, kidney transplantation, insulin.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se estima al 2015 una población en México de 119,938,473 habitantes; según la Encuesta Nacional en Salud (ENSANUT) a medio camino del año 2016, se refleja que la prevalencia de diabetes en México es del 9.4%. En el mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anuncia una prevalencia global (normalizada por edades) del 8.5% en la población adulta. México se encuentra situado como el quinto país a nivel mundial con mayor número de personas con DM, dato arrojado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés), en su reporte anual de septiembre de 2017. Por otro lado, el Registro Mundial de Trasplantes, que depende de la OMS, eleva a 126670 el total de órganos trasplantados en todo el mundo en el año 2016, y de ellos, 84347 fueron de riñón (41% de donante vivo). Asimismo, la incidencia de diabetes como causa primaria de enfermedad renal fue del 24% en el año 2016. El Centro Nacional de Trasplantes de México (CENATRA), en su informe anual del 2017, reporta un total de 3150 trasplantes renales (56% de ellos efectuados en el IMSS), de los cuales 2222 fueron de donador vivo y 928 de donador cadavérico. De acuerdo al reporte anual del Registro de la Asociación Renal Europea y la Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes, la probabilidad de sobrevida de un paciente con trasplante renal y diabetes mellitus a un año es del 87.3% y a los dos años es del 75.9%.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, asociada a deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o acción de la insulina (resistencia), acompañada de alteración en el metabolismo de otros carbohidratos, lípidos y proteínas¹. Se diagnostica como diabetes de nuevo inicio después del trasplante (NODAT por sus siglas en inglés *new-onset diabetes after transplantation*) a todos los pacientes que desarrollan diabetes mellitus después de haber recibido un trasplante de órgano sólido^{1,3,7,9,14,15,16}, excluyendo a todos los sujetos que tenían diabetes mellitus antes del trasplante y que no habían sido diagnosticados, así como aquellos que presentan

hiperglucemia del postrasplante, que se resuelve al egreso hospitalario^{1,7,14,16}. Por otra parte, el término diabetes mellitus del postrasplante (PTDM por sus siglas en inglés *posttransplantation diabetes mellitus*) describe la presencia de diabetes mellitus en el escenario de un paciente postrasplantado, sin especificar el momento en el que se documentó la misma^{1,7,9,14,16,25}. Sin embargo, se ha propuesto a éste último como el término adecuado en la actualidad^{7,9,25}. Hasta antes de 2003, estos términos eran sinónimos y se empleaban de forma indistinta^{6,7,10,13,16}.

Se ha reportado que al menos 15-30% de los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido pueden desarrollar PTDM, cuya incidencia se incrementa de 2-6 veces durante el primer año, sobre todo en los primeros seis meses; tras este lapso, la incidencia anual es del 4-6%^{2,5,8,10,15,16}. Aunque las distintas prevalencias publicadas varían de acuerdo a las definiciones operacionales de diabetes en el postrasplante y los diseños de estudio^{6,8,15,16,17,21}.

Se incluyen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus del postrasplante como la edad (mayores de 40 años) y la historia familiar de diabetes, así como el tipo de agentes inmunosupresores^{1,5,6,15}. Otros descritos son: origen étnico, infección por virus de hepatitis C y citomegalovirus, hipertensión arterial, riñón poliquístico, hipomagnesemia, intolerancia a la glucosa y antropometría (obesidad) previas al trasplante^{3,4,5,6,14,15,18}. Por otra parte, la DM es un factor de riesgo cardiovascular y está fuertemente asociada a mayor morbimortalidad, junto con menor sobrevida del injerto^{2,3,7,8,13,14,16,17,23}. Dado que un factor importante es la hiperglucemia del postrasplante, para el diagnóstico de la diabetes mellitus del postrasplante se requiere estabilidad en el tratamiento inmunosupresor y ausencia de proceso infeccioso^{1,14,15}. Recientemente se ha relacionado como factor de riesgo a la fuente o donador del injerto renal. Se ha referido que hay más riesgo de hiperglucemia y diabetes mellitus, si el donador es cadavérico⁷.

Se considera como estándar de oro para el diagnóstico a la prueba de tolerancia a la glucosa oral, no obstante los criterios diagnósticos para diabetes mellitus se aplican en este concepto de igual manera a la glucemia de ayuno ≥ 126 mg/dl, glucemia al azar ≥ 200 mg/dl con poliuria, polidipsia o pérdida de peso no explicada o 2 horas posteriores a carga oral de glucosa con 75 gramos, hemoglobina glicosilada (A1c) $\geq 6.5\%$ ^{1,3,6,7,8,9,11,14,17}. Se debe tener en cuenta que para valorar A1c, es necesario esperar al menos tres meses después del trasplante, porque su valor puede afectarse por la hiperglucemia inmediata al trasplante (infecciones, estrés, fármacos) y las transfusiones peri o post procedimiento^{3,7,8,10,14,15}. Aún existe controversia en las definiciones y criterios mencionados^{6,8,13,15,16}. Hay autores que han propuesto que no se realice el diagnóstico hasta que el paciente no reciba una dosis diaria de glucocorticoide equivalente a 10 mg o menos de prednisona, puesto que se mejora la tolerancia a la glucosa^{3,6,14,19}.

Al respecto de los fármacos inmunosupresores, se dice que contribuyen hasta en 74% en la incidencia de diabetes mellitus de reciente inicio en el postrasplantado^{4,14}. Los usualmente empleados son los corticosteroides, los agentes antiproliferativos (azatioprina y micofenolato de mofetilo), los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) y los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus)^{3,4,5,14}. Los esteroides se asocian a mayor riesgo de diabetes por mecanismos como resistencia a la insulina y toxicidad de célula beta pancreática (con consiguiente reducción en la secreción de insulina), dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, regulación hacia arriba de enzimas favorecedoras de gluconeogénesis hepática (como la glucocinasa), y obesidad^{3,4,5,7,14,15,17,22}. De acuerdo a un metaanálisis entre el año 2004 y 2009, se estimó un odds ratio de 1.42 (CI 95% 1.27-1.58) para desarrollar diabetes por esteroides, sobre todo con una dosis mayor de 0.01 mg/Kg/día de metilprednisolona o equivalente; la incidencia acumulada es del 17.7% en régimen con esteroides¹⁹. Mientras que, en términos generales, los antiproliferativos y sirolimus (sobre todo en uso corto y agudo), no se han asociado a hiperglucemia^{3,6,8,14}. Tacrolimus, por su parte, se asocia en menor grado respecto de ciclosporina de riesgo de hipertensión,

alteraciones en el perfil de lípidos y rechazo agudo del injerto; pese a que confiere mayor riesgo de diabetes mellitus, sobre todo cuando se combinan con esteroides, con odds ratio 1.25 (CI 95% 1.08-1.45)^{3,4,8,14,15,16,19,22,24}. Esto último, por afectar la secreción y sensibilidad a la insulina, al inhibir su transcripción génica, inducir daño directo a las células de los islotes pancreáticos, desencadenado por hipomagnesemia y liberación de calcio iónico citosólico en la célula beta y previenen la desfosforilación del factor nuclear de linfocitos T activados^{3,4,5,7,14}.

Se recomienda la insulina como el tratamiento de elección de la hiperglucemia y diabetes en el medio hospitalario^{1,5,7,9,14,15}. Tras el alta hospitalaria, el paciente puede regresar al esquema farmacológico previo al trasplante si ya tenía diabetes mellitus, siempre y cuando haya estado controlado con el mismo^{1,5,14}. Aquellos con hiperglucemia persistente o con mal control, deben tratarse con insulina y llevar monitoreo continuo de glucemias para el ajuste de dosis, con la finalidad de evitar los episodios de hipoglucemia^{1,9,14,23}. En caso de reducirse la dosis, se puede recurrir a otros antidiabéticos no insulínicos^{7,9,17}. La elección de un antidiabético (oral o no) se realiza con base al perfil del régimen inmunosupresor, sus posibles interacciones y a la tasa de filtrado glomerular^{1,3,7,14,15}. Se ha publicado al respecto de metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidildipeptidasa tipo 4 (DPP-4) y agonistas del receptor de GLP-1, sin llegar a un consenso firme sobre el esquema con mayor grado de recomendación en la práctica^{3,6,7,9,12,14,15}. Las medidas generales (dieta, ejercicio, pérdida de peso, cese de tabaquismo, control de la tensión arterial) siguen siendo la piedra angular de la prevención en diabetes mellitus^{6,7,9,14,15}.

Se consideran aceptadas todas las insulinas (glargina, detemir, NPH, regular, aspart, lispro, glulisina) tanto por FDA (Food and Drug Administration) como por EMA (European Medicine Agency) en el manejo crónico de la diabetes mellitus^{3,7,10,14,15}, sin embargo, no existe una aprobación o comunicado por FDA ni por EMA para el uso de insulinas en población con trasplante renal. Ante un evento de rechazo agudo, la terapia con insulina debe iniciarse para controlar la

hiperglucemia hospitalaria, ya que éste se trata con dosis altas o bolos de glucocorticoides; una vez que se resuelve el rechazo agudo, se reduce la dosis de esteroide y, por tanto, el requerimiento de insulina es mucho menor^{10,14}. Se ha llegado a proponer el inicio temprano de un esquema de insulina basal (con o sin correcciones con bolos) para reducir el impacto en la intolerancia a la glucosa, previniendo a los islotes pancreáticos inmediatamente después del trasplante; es decir, si se administra en los tres meses inmediatos a la cirugía (en estado de hiperglucemia aguda)^{5,7}, así como lo publicaron Manfred Hecking y colaboradores en un ensayo clínico aleatorizado, en el que se redujo con OR 0.23 para el desarrollo de diabetes del postrasplante²⁶. Kathie Hermayer y colaboradores, en un ensayo clínico, no demostraron significancia estadística al respecto del manejo intensivo versus el convencional con insulina para evitar retraso en inicio de función del injerto²⁷. Se ha sugerido que si la dosis total es menor o igual a 0.25 UI/Kg/día, se administre sólo esquema basal con o sin antidiabético oral y, si es mayor a 0.25 UI/Kg/día, se reparta en esquema basal con bolos, tanto para manejo intrahospitalario, en transición y de manera inicial ambulatoria, sin que haya un consenso establecido sobre una molécula y/o un esquema ideal estándar¹⁴.

Las recomendaciones de meta de control glucémico en el paciente con enfermedad renal crónica, definida por tasa de filtración menor a 60 ml/min/1.73m², varían de acuerdo con las diferentes sociedades médicas internacionales. Se recomienda A1c < 8% de acuerdo a ADA 2018 (American Diabetes Association), entre 7-7.5% según KDIGO 2009 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), >7% según KDOQI 2012 (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), entre 7 a 8% según la AACE 2016 (American Association of Clinical Endocrinologists), siempre evitando A1c ≤6%, especialmente cuando haya frecuentes eventos de hipoglucemia^{1,7,14,20,28,29}. No obstante, al día de hoy carecemos de una recomendación para meta de control por A1c en pacientes postrasplantados renales con diabetes mellitus.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional transversal de cohorte retrospectiva, descriptivo y analítico que se realizó en el Departamento Clínico de Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, en la Ciudad de México. Con el objetivo principal de determinar la frecuencia de adecuado control glucémico en pacientes con diabetes mellitus y trasplante renal en tratamiento con insulina NPH versus insulina glargina, en seguimiento por la Unidad de Trasplante Renal (UTR) de nuestra UMAE.

La población de estudio seleccionada incluyó todos aquellos pacientes que recibieron trasplante de riñón entre enero de 2013 y diciembre de 2017, que tienen diagnóstico de diabetes mellitus (previa al trasplante o posterior al trasplante) y que están en tratamiento con insulina NPH o insulina glargina; además, para ser incluidos, debían tener determinación de A1c de más de tres meses después del trasplante renal, ser mayores de 17 años de edad y estar en seguimiento por la UTR en la consulta externa de nuestro hospital. No fueron incluidos los sujetos que hayan perdido vigencia de derechos en la institución, así como los pacientes fallecidos o que hayan cursado con procesos infecciosos en el periodo de estudio (2013 a 2017) y los que no fueron trasplantados en nuestro hospital; tampoco fueron incluidos los casos que tuvieron modificaciones en la dosis o esquema de insulina en menos de tres de meses de cada determinación de A1c. Quedaron fuera del estudio los sujetos sin reporte de A1c en sus expedientes y los que, de manera simultánea, tuvieron indicación de insulina glargina e insulina NPH en el periodo de estudio (enero de 2013 a diciembre de 2017).

Se revisaron los expedientes y se tomaron los siguientes datos: sexo, edad, tipo de diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2, posterior al trasplante), tiempo de evolución o diagnóstico de diabetes mellitus, presencia o no de complicaciones crónicas, reporte o no de eventos de hipoglucemia y si padece hipertensión arterial o

hipercolesterolemia. En cuanto a la enfermedad renal crónica se tomó en consideración: causa de la misma, fecha de trasplante renal, si el donador fue vivo o cadavérico y antecedente de rechazo agudo o crónico al injerto. En relación al tratamiento de la diabetes, se anotó la siguiente información: tipo de insulina basal y si está en tratamiento o no con insulina preprandial. Se calculó la dosis total diaria de insulina a los reportes más cercanos a cada A1c reportada, la fecha de esas indicaciones, el peso registrado en esas consultas, y se estimó la tasa de filtrado glomerular con base a la creatinina más cercana a cada una de las A1c reportadas, por la fórmula de Cockcroft-Gault. Se tomaron datos del tratamiento inmunosupresor, como glucocorticoides, tacrolimus y ciclosporina, las dosis y fechas más cercanas a cada A1c reportada. Para la evaluación antropométrica (peso y talla), se consideraron las mediciones reportadas a la A1c más reciente para la evaluación del tratamiento.

Para el análisis descriptivo de los datos se utilizó el Statistical Package for Social Science versión 22.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 22.0 para Windows, Armonk, NY). Las variables nominales se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en medias o medianas (con rango intercuartil), según su distribución. Al comparar dos grupos de pacientes, se aplicó t de Student para valorar si las medias son estadísticamente significativas entre sí en el supuesto de que la distribución sea normal, en caso contrario, se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar el control adecuado global como SÍ o NO para uno u otro esquema, se utilizó el test exacto de Fisher. De manera secundaria, se estableció el grado de correlación (valor r) entre la glucosa de ayuno con la A1c de cada grupo de pacientes, mediante la prueba de Pearson.

RESULTADOS

Se revisaron en total 513 expedientes correspondientes a todos los trasplantes renales que se realizaron en nuestra UMAE entre enero de 2013 y diciembre de 2017, de los cuales se encontraron 42 casos con diagnóstico de diabetes mellitus (previa o posterior al trasplante). Con base en los criterios de eliminación, se rechazaron 23 por no contar con reporte de A1c en el periodo de estudio. Se excluyeron 2 que no estaban en tratamiento con insulina basal y 1 porque en el periodo de estudio estuvo simultáneamente tanto con NPH como con glargina. Se incluyeron un total de 16 casos. Al ser un estudio retrospectivo, no se realizaron intervenciones. Se dividieron en dos grupos: el grupo en tratamiento con insulina basal NPH (10 sujetos) y el grupo en tratamiento con insulina basal glargina (6 sujetos). Las variables demográficas se expresan en la tabla 1 (ver Anexos).

La media de edad de los pacientes (N=16) fue de 45.13 años, sin diferencia significativa entre los grupos a comparar (NPH con 45.9 años y glargina con 43.83 años). El total de individuos incluyó 50% sujetos de sexo masculino y 50% de sexo femenino. En cuanto a la antropometría, la mediana del peso general fue de 66.7 Kg, sin embargo, el peso fue mayor en los pacientes con insulina NPH (76.75 Kg) en comparación con los que recibieron insulina glargina (59 Kg), siendo estadísticamente significativa, lo cual se reflejó en el índice de masa corporal.

Con respecto al tipo de diabetes mellitus, encontramos que el 31.25% de los pacientes tienen DM de reciente inicio posterior al trasplante y el 68.75% restante tenían DM preexistente. Con una duración variable del diagnóstico desde 1 hasta 26 años. En relación a las complicaciones microvasculares se encontró 2 casos con diagnóstico de retinopatía y neuropatía diabética y sólo 1 reportaba el antecedente de evento vascular cerebral como complicación macrovascular.

En cuanto a la enfermedad renal crónica, el 68.75% de los pacientes (11 de 16) tenía como causa a la nefropatía diabética, no obstante se reportaron otras

causas: hipoplasia renal, nefropatía lúpica, nefroangioesclerosis por hipertensión arterial sistémica, reflujo vesicoureteral y otra con causa desconocida. La enfermedad renal crónica fue diagnosticada a los 39 años en promedio, y el trasplante renal se realizó a los 42.31 años como media, sin diferencia significativa entre ambos grupos. El donador de los injertos renales fue vivo en el 93.75% de los casos (la mayoría de ellos no relacionados por consanguinidad), resultando ser sólo 1 de donador fallecido.

Con relación al tratamiento farmacológico de la DM, la dosis basal estándar fue de 0.42 UI/Kg para los pacientes con insulina NPH y de 0.57 UI/Kg para insulina glargina. Del total de casos, el 50% estaba en tratamiento con esquema intensivo basal (NPH) con bolos (insulina lispro o regular), mientras que el grupo con insulina glargina se reportó con que el 83.3% estaba con basal-bolo.

Por otro lado, sobre el empleo de medicamentos con acción inmunosupresora para el mantenimiento del injerto, todos los pacientes estaban en tratamiento con prednisona con una mediana de 5 mg diarios para ambos grupos (rango 3-12.5 mg para NPH, sin rango para glargina), resaltando el caso particular de un paciente que requiere 12.5 mg por antecedente de hiperplasia suprarrenal congénita. De igual manera, todos estuvieron en tratamiento con tacrolimus, con una mediana general de 4 mg de dosis diaria. Sólo dos individuos estaban en tratamiento con ciclosporina A, ambos con insulina glargina.

Sobre los resultados de laboratorio, detectamos una mediana de A1c de 8.4% en la población general (N=16). La mediana de A1c en los sujetos en tratamiento con insulina NPH fue del 7.6%, mientras que en los sujetos en tratamiento con insulina glargina fue del 8.9%. La distribución de las medianas y sus rangos intercuartiles se ve expresada además en el Gráfico 1 (ver Anexos). Respecto a las glucosas de ayuno, no hubo diferencias significativas, reportando medianas de 146 mg/dl para el grupo en tratamiento con NPH y 143 mg/dl para el grupo en tratamiento con glargina. Como parte de la definición operacional de A1c de control adecuado o

éxito en el tratamiento, se ajustó con el estimado de tasa de filtrado glomerular (TFGR), el cual fue de 65.98 ml/min/1.73m² para la población general, 70.95 ml/min/1.73m² para el grupo en tratamiento con NPH y 46.13 ml/min/1.73m² para el grupo en tratamiento con glargina, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p=0.032).

Como desenlace primario del estudio, comparamos la media de A1c a lo largo del periodo de estudio de los pacientes en tratamiento con insulina glargina o insulina NPH y se catalogó como éxito en el tratamiento si cumplía con la siguiente definición operacional: Si la TFGR > 60 ml/min: 6-7%; Si TFGR 30-60 ml/min: 6-7.5%; si TFGR < 30 ml/min: 6-8%. Los resultados se expresan en la tabla 2 (ver Anexos). De los 16 casos, tan sólo el 37.5% llegó a tener A1c dentro de meta para su TFGR, lo cual se catalogó como éxito glucémico en tratamiento o adecuado control glucémico, no obstante, 5 de los 6 individuos estaban en el grupo tratado con insulina NPH (siendo el 50% de su subgrupo) y 1 de los 6 estaban tratados con insulina glargina (16.7% de su subgrupo). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con una p = 0.307.

Como desenlace secundario, se valoró la frecuencia con la que se presentaron eventos de hipoglucemia en ambos grupos. Los resultados se expresan en la tabla 3 (ver Anexos). Detectamos que el 56.25% de los sujetos con trasplante renal en tratamiento con insulina ha presentado al menos un evento de hipoglucemia, tanto usuarios de NPH como de glargina. Todos ellos requirieron ajuste de la dosis total de insulina en distintos grados y sólo 1 paciente presentó hipoglucemia severa que ameritó hospitalización, mismo que se encontraba en tratamiento intensivo con insulina glargina y preprandial. Finalmente se obtuvo un valor *r* de Pearson de 0.173 entre las medias de glucosas de ayuno y la media de A1c y un valor ρ de Spearman de -0.123 entre las mismas variables.

DISCUSIÓN

La DM representa la principal causa de enfermedad renal terminal crónica en México y ésta última, a su vez, es la principal causa de muerte en el paciente con DM. En CENATRA no consta la causa más común de enfermedad renal crónica que lleva al trasplante a las personas que resultaron candidatas, pero a nivel mundial y en nuestro estudio, la incidencia fue del 31% y 68%, respectivamente. El descontrol glucémico es un factor per se de deterioro de la sobrevida y función del injerto renal e incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular^{3,7,8,13,14,16,17,23}. Debido a que la insulina es la más eficaz¹ en la reducción de A1c, este fue el tratamiento que se eligió para ser evaluado.

Existen varios estudios en los que se compara eficacia y seguridad de tratamientos con insulina NPH versus insulina glargina en pacientes con DM, sobre todo tipo 1^{30,31}. Philip Raskin y colaboradores, en un estudio aleatorizado multicéntrico, compararon la tasa de reducción de A1c, de glucosas de ayuno y de los eventos de hipoglucemia, entre ambos grupos de tratamiento, en los que unos tenían basal bolo con NPH y lispro y los otros sólo basal con glargina³⁰. En ambos se reportó un descenso muy similar y sin significancia estadística entre sí, con A1c $7.7 \pm 1.2\%$ versus $7.6 \pm 1.2\%$. No obstante, la reducción de la glucosa de ayuno fue estadísticamente significativa en el 29.6% de los sujetos con insulina glargina, contra un 16.8% de los sujetos con insulina NPH, asimismo la variabilidad glucémica fue mucho menor tras 16 semanas de tratamiento con insulina glargina (previamente con NPH). De manera paralela, Robert E. Ratner y colaboradores, en un estudio contemporáneo al ya citado, de similar metodología, llevado a 28 semanas, demostraron no haber diferencia significativa en la reducción de A1c, con una media de reducción de 0.16% para el grupo con glargina y de 0.21% en el grupo con NPH³¹. También obtuvieron mejoría significativa en glucosas de ayuno, llegando a la meta propuesta (80-120 mg/dl) en el 28.3% de casos con insulina glargina contra un 24% de casos con NPH. En ambos, se excluyeron individuos con falla renal. Al momento no contamos con estudios en los que se compare el

tratamiento crónico de la DM posterior al trasplante renal, con las distintas insulinas.

Se han publicado múltiples revisiones en las que se concluye que la insulina es el tratamiento de elección para la hiperglucemia aguda del postrasplante o de la DM descontrolada en un paciente hospitalizado con trasplante^{3,9}. Pero actualmente no hay consenso sobre cuál es el mejor tratamiento farmacológico a largo plazo en las personas con trasplante renal y DM^{3,6,7,9,12,14,15}.

En nuestro estudio no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las glucosas de ayuno, siendo muy similares en ambos grupos. Sin embargo, llama la atención que hasta el 50% de los pacientes con insulina basal NPH llegó a tener A1c dentro de meta (entre 6 y 8%, según su tasa de filtrado glomerular, como parte de la definición operacional), en contraste con menos del 20% de los del grupo que se trata con insulina glargina; siendo estos últimos los que más requirieron intensificar el manejo con insulina preprandial. La diferencia de este resultado no fue estadísticamente significativa. Si bien esto puede ser motivo de otros estudios, proponemos que una explicación sea que el pico de acción de la insulina NPH pueda controlar de manera más pronta la variabilidad generada por las dosis matutinas o matutina y vespertina de los inmunosupresores vinculados a hiperglucemia, como lo son la prednisona y el tacrolimus^{3,4,5,7,14}.

Como objetivo secundario, hemos detectado que la mayoría de los casos con trasplante renal en tratamiento con insulinas, presentó al menos un evento de hipoglucemia, tanto usuarios de NPH como de glargina. En las publicaciones clásicas descritas^{30,31}, se propuso como hipótesis que la insulina glargina, al tener un perfil más estable en su farmacocinética y farmacodinamia, reduciría los eventos de hipoglucemia; aunque en un artículo, al no obtener resultados estadísticamente significativos, se concluyó que fue un estudio de no inferioridad³⁰. En otro análisis hubo diferencia notable en la reducción de eventos de hipoglucemia nocturna y de hipoglucemia severa en el grupo con insulina

glargina³¹. Nosotros identificamos similar incidencia de eventos de hipoglucemia con ambos tratamientos (60% con NPH versus 50% con glargina); a todos se les realizó ajuste en el esquema de insulina, pero sólo uno de éstos fue severo, lo que ameritó hospitalización para su manejo.

Por otro lado, hay múltiples publicaciones en que el promedio de glucosas de ayuno se correlaciona en menos del 16% con el valor de A1c, pero sí en un 92% ($r = 0.92$) con el promedio de un monitoreo continuo de glucosa¹. En esta tesis, corroboramos que la correlación en nuestros pacientes con DM y trasplante renal, entre A1c y promedio de glucosas de ayuno, fue del 17%. En la revisión de expedientes no encontramos ningún reporte de monitoreo o bitácora de glucosas ambulatorias en los sujetos incluidos.

Actualmente no hay reportes del estado de nuestra población mexicana con DM y trasplante renal en cuanto a características basales ni tampoco del control glucémico. Aquí radica la principal fortaleza de nuestro estudio que, si bien su objetivo no fue centrarse en la descripción de la demografía de los individuos, arroja datos interesantes y alarmantes.

De acuerdo a ENSANUT 2016, tan sólo el 15.2% de todos los pacientes de 20 años o mayores, con diagnóstico de DM a nivel nacional, reportaron haber tenido una medición de A1c en los últimos 12 meses y no más del 4.7% una medición de microalbuminuria. De igual forma, la encuesta publicó que el 11.1% está únicamente en tratamiento con insulina, el 67.9% exclusivamente con antidiabéticos orales, el 8.8% con ambos esquemas y hasta el 12.2% sin ningún tratamiento farmacológico para el control de la DM. En nuestro estudio, describimos que el 8.2% de los sujetos trasplantados de riñón en los últimos 5 años (42 de 513) cuentan con DM. El 100% de los casos con DM y trasplante ($n = 42$) de los últimos cinco años tiene control y monitoreo de microalbuminuria y proteinuria de 24 horas por la UTR de nuestro hospital. No obstante, 23 individuos (54.8%) quedaron eliminados del estudio por no contar con reporte de A1c en el

periodo de estudio. En las guías internacionales^{1,9,11} se recomienda tener mínimo dos mediciones anuales de A1c en pacientes con DM controlada y checar A1c, al menos cada tres meses, en quienes están en descontrol o que hayan recibido ajuste a la dosis de insulina en la consulta previa. Sin embargo, detectamos que sólo 6 sujetos, es decir, el 14.3% de todos los casos con DM y trasplante renal de los últimos 5 años, tenían dos determinaciones de A1c en el periodo de estudio, mientras que el 38.1% (16 pacientes) tuvo una sola determinación de A1c en el mismo lapso. Ninguno de ellos tenía reporte de monitoreo ambulatorio de glucosas. Todo esto nos obliga a mejorar la calidad del control subsecuente en nuestra población.

La misma encuesta nos informa que únicamente el 25.6% de las personas con DM a nivel nacional tienen A1c <7% (DM controlada) y hasta el 50.3% se encuentra con A1c >9% (catalogada como hiperglicemia severa). Como ya lo hemos expuesto en la Introducción de este trabajo, se han hecho múltiples revisiones del tema y en ninguna de ellas establece una meta definida de A1c para un paciente con trasplante renal y DM, sólo se sugiere ajustar objetivos terapéuticos y dosis de fármacos, de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular; todo esto en contexto de enfermedad renal crónica previa a la terapia sustitutiva de la función renal^{1,3,7,9,14,15,20,28,29}.

En conjunto, por lo ya expuesto, resulta imperativo identificar todas las debilidades del manejo actual y combatirlas, para mejorar el control glucémico y el estado global de este grupo vulnerable de pacientes y, de esta manera, disminuir las complicaciones y costos en salud.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son que la población que cumplió con los criterios de inclusión es muy pequeña, por lo que no es posible generalizar nuestros resultados con el resto de hospitales del Sistema Nacional de Salud. Por otra parte, al ser una cohorte retrospectiva, no nos permitió realizar intervenciones

ni controlar otras variables como el régimen dietético o el seguimiento con A1c en la frecuencia adecuada.

Para finalizar, consideramos que sería interesante replicar estudios como este a mayor escala, de forma multicéntrica y prospectiva, inclusive de eficacia y seguridad. Como resultado de esto, se podrá generar un panorama más certero del estado actual de nuestros pacientes, para encaminar las directrices a mejorar la calidad de atención de sus padecimientos.

Recalcamos que, pese a no tener aprobación explícita y particular del tratamiento crónico con insulinas en las personas con trasplante renal y DM, eso no debe limitarnos a los médicos para indicar todas las medidas necesarias para llegar al adecuado control metabólico.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que aborda la problemática de establecer cuál es el mejor tratamiento para el control de la diabetes mellitus en los pacientes con trasplante renal en México, comparando dos insulinas basales entre sí. Nuestro trabajo demostró, a pequeña escala, que más sujetos en tratamiento con NPH llegan a meta de A1c respecto de los tratados con glargina, sin que implique diferencia estadísticamente significativa. Además, reportamos una similar frecuencia de eventos de hipoglucemia no severa en ambos grupos.

No existe evidencia publicada en México sobre metas individualizadas de A1c en este grupo especial, lo cual es preocupante, ya que se desconoce esta valiosa información que repercutiría en mayor medida en mejorar la calidad de la atención y los costos que conlleva la morbilidad de estos pacientes. Los estudios locales acerca de trasplante renal se han centrado en identificación de factores de riesgo para descontrol metabólico, disfunción del injerto o desarrollo de diabetes mellitus posterior al evento.

Proponemos que se necesitan más estudios nacionales e internacionales a mayor escala, enriquecer el estado del arte, difundir los resultados y socializarlos con los servidores de salud y la población general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riddle M C, Bakris G, Blonde L, Boulton A JM, D'Alessio D, de Groot M et al. *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2018*. *Diabetes Care* 2018;41:S24–S25.
2. Säemann MD, Krebs M. *Thiazolidinediones in the treatment of patients with Post-Transplant-Hyperglycemia or new-onset diabetes mellitus after renal transplantation (NODAT) - A new therapeutic option?* *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122:198-202.
3. Therasse A, Wallia A, Molitch ME. *Management of post-transplant diabetes*. *Curr Diab Rep.* 2013;13:121-9.
4. Bamgbola O. *Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation*. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7:110-27.
5. Chakkera HA, Weil EJ, Pham PT, Pomeroy J, Knowler WC. *Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented?* *Diabetes Care* 2013;36:1406-12.
6. Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, Zadrazil J. *New-onset diabetes mellitus after renal transplantation*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160:195-200.
7. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. *Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes*. *Endocrine Reviews* 2016;37: 37–61.
8. Peev V, Reiser J, Alachkar N. *Diabetes mellitus in the transplanted kidney*. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:141.
9. Galindo R J, Fried M; Breen T; Tamler R. *AACE Hyperglycemia management in patients with posttransplantation diabetes*. *Endocr Pract.* 2016;22:454-465.
10. Lane JT, Dagogo-Jack S. *Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT)*. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3289-97.
11. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowes R, Sharif A. *Validity of glycosylated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation*. *Transpl Int.* 2013;26:315-21.
12. Sharif A. *Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation?* *Am J Transplant.* 2011;11:1376-81.
13. Suarez O, Pardo M, Gonzalez S, Escobar-Serna DP, Castaneda DA, Rodriguez D et al. *Diabetes mellitus and renal transplantation in adults: is there enough*

- evidence for diagnosis, treatment, and prevention of new-onset diabetes after renal transplantation?* Transplant Proc. 2014;46:3015-20.
14. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. *Diabetes Care After Transplant: Definitions, Risk Factors, and Clinical Management.* Med Clin North Am. 2016;100:535-50.
 15. Palepu S, Prasad GV. *New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions.* World J Diabetes. 2015 15;6:445-55.
 16. Langsford D, Dwyer K. *Dysglycemia after renal transplantation: Definition, pathogenesis, outcomes and implications for management.* World J Diabetes. 2015 25;6:1132-51.
 17. Yates CJ, Furlanos S, Hjelmesaeth J, Colman PG, Cohny SJ. *New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges.* Am J Transplant. 2012;12:820-8.
 18. Marrero D, Hernandez D, Tamajón LP, Rivero M, Lampreabe I, Checa MD et al. For the Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. *Pre-transplant weight but not weight gain is associated with new-onset diabetes after transplantation: a multi-centre cohort Spanish study.* NDT Plus. 2010;3:ii15-ii20.
 19. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. *New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression.* Transplantation 2011;91:334-41.
 20. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.* Am J Transplant 2009;9:S1-155.
 21. 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 15;96:58-64.
 22. Nagaraja P, Ravindran V, Morris-Stiff G, Baboolal K. *Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation.* Transpl Int. 2013;26:273-80.
 23. Park SC, Yoon YD, Jung HY, Kim KH, Choi JY, Park SH et al. *Effect of transient post-transplantation hyperglycemia on the development of diabetes mellitus and transplantation outcomes in kidney transplant recipients.* Transplant Proc. 2015;47:666-71.

24. Pirsch JD, Henning AK, First MR, Fitzsimmons W, Gaber AO, Reisfield R et al. *New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial*. *Am J Transplant*. 2015;15:1982-90.
25. Sinangil A, Celik V, Barlas S, Koc Y, Basturk T, Sakaci T et al. *The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience*. *Nefrologia (Madr.)* 2017;37:181-8.
26. 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: 739–749.
27. Hermayer KL, Egidi MF, Finch NJ, Baiga P, Lin A, Kettinger L et al. *A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effect of Glycemic Control on Renal Transplantation Outcomes*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012; 97:4399-4406.
28. Nelson RG, Tuttle KR, Bilous RW, Gonzalez-Campoy JM, Mauer M, Molitch ME et al. *National Kidney Foundation. KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update*. *Am J Kidney Dis*. 2012, 60:850–886.
29. Hahr AJ, Molitch ME. *Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease*. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2015 1:2.
30. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. *A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2000; 23: 1666–1671.
31. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. *Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.

ANEXOS

Tabla 1. Variables demográficas y generales de la población de estudio.

TABLA 1: Variables demográficas y otras variables del estudio				
	General (n=16)	NPH (n=10)	Glargina (n=6)	p =
Edad (años)	45.13 ± 12.39	45.9 ± 12.64	43.83 ± 13.03	0.756 €
Sexo femenino	8 (50)	4 (40)	4 (66.7)	0.608 ¥
Peso actual (Kg)	66.7 (40.5-88.6)	76.75 (40.5-88.6)	59 (44-70.5)	0.031 £
IMC (Kg/m ²)	25.35 (18.5-39.7)	27.05 (18.5-39.7)	21.42 (18.8-25.6)	0.056 £
Tipo de diabetes mellitus				0.605 *
<i>Tipo 1</i>	4 (25)	2 (20)	2 (33.3)	
<i>Tipo 2</i>	7 (43.75)	4 (40)	3 (50)	
<i>Posterior al trasplante</i>	5 (31.25)	4 (40)	1 (16.7)	
Duración de la DM (años)	15 (1-26)	10 (1-22)	21.5 (3-26)	0.073 £
Complicaciones crónicas				
<i>Retinopatía diabética</i>	2 (12.5)	2 (20)	0	0.500 ¥
<i>Neuropatía diabética</i>	2 (12.5)	1 (10)	1 (16.7)	0.359 *
<i>Nefropatía diabética</i>	11 (68.75)	6 (60)	5 (83.3)	0.588 ¥
<i>Macrovasculares</i>	1 (6.25)	0	1 (16.7)	0.375 ¥
Enfermedad renal crónica				
<i>Edad de diagnóstico (años)</i>	39 ± 12.51	39.2 ± 13.59	38.67 ± 11.69	0.935 €
<i>Edad en que se trasplantó (años)</i>	42.31 ± 12.54	42.8 ± 12.87	41.5 ± 13.13	0.849 €
Tipo de donador				0.379 *
<i>Vivo relacionado</i>	4 (25)	3 (30)	1 (16.7)	
<i>Vivo no relacionado</i>	11 (68.75)	7 (70)	4 (66.6)	
Tratamiento antidiabético				
<i>Con insulina preprandial</i>	8 (50)	3 (30)	5 (83.3)	0.119 ¥
<i>Dosis insulina basal (UI/Kg)</i>	0.43 (0.28-0.85)	0.42 (0.30-0.61)	0.57 (0.28-0.85)	0.313 £
<i>Dosis total de insulina (UI/Kg)</i>	0.49 (0.31-1.0)	0.47 (0.31-0.71)	0.77 (0.31-1.0)	0.263 £
Tratamiento inmunosupresor				
<i>Dosis diaria de Prednisona (mg)</i>	5 (3-12.5)	5 (3-12.5)	5	0.562 £
<i>Dosis diaria de Tacrolimus (mg)</i>	4 (2-11)	4 (2-11)	6 (3-10)	0.635 £
<i>Dosis diaria de Ciclosporina A (mg)</i>	2.2 (1.8-2.6)	0	2.2 (1.8-2.6)	NA
Analítica de laboratorio				
<i>Promedio de A1c (%)</i>	8.4 (6.1-14.1)	7.6 (6.1-10.5)	8.9 (6.2-14.1)	0.263 £
<i>Glucemias de ayuno (mg/dl)</i>	146 (96-371)	146 (96-166)	143 (97-371)	0.713 £
<i>Tasa de filtrado glomerular TFG (mg/ml/1.73m²)</i>	65.98 (36.3-97.5)	70.95 (55.4-97.5)	46.13 (36.3-95.4)	0.032 £
Media ± DE; Mediana (mín-máx); n (%); * χ^2 ; € t de Student; ¥ test de Fisher; £ U-Mann Whitney				

Tabla 2. Tasa de éxito glucémico o frecuencia de adecuado control.

TABLA 2: Tasa de éxito glucémico o de adecuado control glucémico				
	General (n=16)	NPH (n=10)	Glargina (n=6)	p = 0,307 ¥
Adecuado control o éxito	6 (37.5)	5 (50)	1 (16.7)	
Control no adecuado o fracaso	10 (62.5)	5 (50)	5 (83.3)	

Tabla 3. Presencia de eventos de hipoglucemia.

TABLA 3: Presencia de hipoglucemia	General (n=16)	NPH (n=10)	Glargina (n=6)	p =
Eventos de hipoglucemia (%)	9 (56.25)	6 (60)	3 (50)	1.000 ¥
Ameritó hospitalización por hipoglucemia (%)	1 (6.25)	0	1 (16.7)	0.319 *

Gráfico 1. Distribución de A1c en los grupos de estudio.

