



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ.

FRECUENCIA DE PREDIABETES Y DIABETES  
MELLITUS Y LOS FACTORES ASOCIADOS EN  
NIÑOS POSTRASPLANTADOS DE RIÑÓN EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO  
GOMEZ (2004-2011)

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. SHIRLEY FERNANDEZ FLORES

TUTOR DE TESIS:

DRA. ANA LILIA RODRÍGUEZ VENTURA



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

México, D. F.

FEBRERO 2012





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.



"2011, Año del Turismo en México"

**DR. PELAYO VILAR PUIG**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.**  
**Presente**

Por medio del presente, se hace constar que él (la)  
Dr. (a):

**SHIRLEY FERNANDEZ FLORES**

Realizó la Tesis Titulada:

**FRECUENCIA DE PREDIABETES Y DIABETES MELLITUS Y LOS FACTORES ASOCIADOS EN NIÑOS POSTRASPLANTADOS DE RIÑÓN EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ (2004-2011)**

Para obtener el Título de Especialista en:

**ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

Dicha Tesis es original y se encuentra terminada, revisada, aprobada por el Director (a) de la misma.

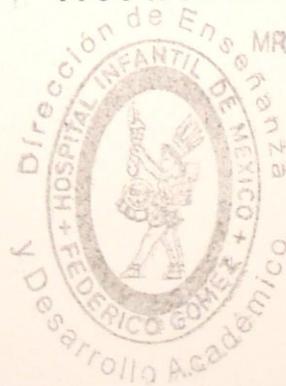
**DRA. ANA LILIA RODRÍGUEZ VENTURA**

Se extiende el presente para los fines que al interesado (a) convengan en la Ciudad de México, D.F.; a 28 de julio de 2011.

**DR. JAIME NIETO ZERMEÑO**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y**  
**DESARROLLO ACADÉMICO**

JNZ\*/lob.

**Atentamente,**



**DRA. ANA LILIA RODRÍGUEZ VENTURA**  
**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Márquez No. 162 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc México, D.F. 06720  
Tel. 52289917 www.himfg.edu.mx

## ÍNDICE

I. ANTECEDENTES .....	3
II. MARCO TEÓRICO .....	5
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
IV. JUSTIFICACIÓN .....	18
V. OBJETIVOS .....	19
VI. METODOLOGÍA .....	20
VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	23
VIII. DISCUSIÓN .....	31
IX. CONCLUSIONES .....	34
X. RECOMENDACIONES.....	34
XI. BIBLIOGRAFÍA .....	35

## **I. ANTECEDENTES**

Posterior a la implementación de programas de trasplantes de órganos en México, el número de pacientes sometidos a dichos trasplantes incrementó a 695% de 1990 a 2003 (1). La introducción de nuevas terapias inmunosupresoras ha tenido un beneficio importante en la disminución de la incidencia de rechazos (2).

A pesar de que ha mejorado notablemente la supervivencia del paciente y del injerto en los últimos años, las comorbilidades han aumentado y afectan la supervivencia del paciente (1).

La diabetes mellitus post- trasplante (DMPT) es una complicación del trasplante de órganos sólidos, tanto en adultos como en niños identificado como uno de los más importantes, afectando al injerto, favoreciendo el rechazo y pérdida del injerto, infección además de afectación de la calidad de vida del paciente, con aumento el riesgo de mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad cardiovascular (3).

En general, la prevalencia de la DMPT varía de 2 a 53%, dependiendo del órgano trasplantado, de la definición de diabetes y de la terapia de inmunosupresión utilizada (3,4,5), mientras que la prevalencia de la diabetes en la población general es de 4% (6). El desarrollo de DMPT en niños con trasplante renal es poco frecuente, aunque los datos publicados se limitan. Se supone que la incidencia en la población pediátrica debe ser menor en comparación con los adultos. El reporte de la NAPRTCS informó una incidencia de 2,6% en 1365 niños sometidos a trasplante renal (7,8). Varios estudios sugieren que la incidencia ha incrementado notablemente en los últimos años hasta un 20% (9).

Esta variación depende del tipo de población estudiada y del órgano trasplantado. En Hungría la incidencia reportada en la población pediátrica fue de 16% para la DMPT y 17% para la intolerancia a la glucosa (10) mientras que en Tokio fue de 33% y 1% respectivamente.

Respecto al trasplante de corazón esta fue también variable de 1,8 a 17% en población americana (5,11).mientras que en el trasplante hepático la incidencia fue de 13% (12).

El aumento del riesgo de la DMPT puede deberse en gran parte a los inmunosupresores utilizados en los pacientes trasplantados, tales como los corticoides y los inhibidores de la calcineurina (ICN) (6).

De los inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus se han asociado con un mayor riesgo para la DMPT, siendo el tacrolimus hasta cinco veces más diabético que la ciclosporina, tal como lo confirman varios estudios. (5, 4,8)

En el análisis del Medicare en los EE.UU. de trasplantes de riñón entre 1996 y 2000 encontró al tacrolimus como un factor de riesgo independiente para la diabetes de nueva aparición después del trasplante (RR 1.53,  $p < 0.0001$ ). La incidencia acumulativa de la DMPT a los 3, 12 y 36 meses para los pacientes tratados con tacrolimus fueron 13.5, 22.1, y 31.8%, respectivamente, en comparación con 7.8, 14.2, y 21.9% para aquellos que no recibieron tacrolimus. (6, 8,13).

La frecuencia de la DMPT varía de acuerdo al inmunosupresor utilizado, tal como lo demostró Hathout en una cohorte de 385 niños con trasplante de corazón la incidencia del tacrolimus incrementó a 8,8% en comparación al uso de ciclosporina, identificándose los niveles de tacrolimus la edad y el uso de corticoides como los principales factores de riesgo (11) pero no todos los estudios lo confirman (5). En otro estudio retrospectivo el tacrolimus y los antecedentes familiares se identificaron como factor de riesgo (10). La modificación de la inmunosupresión pos trasplante de acuerdo a la identificación de pacientes de alto riesgo puede minimizar el desarrollo de nueva aparición de DMPT (8).

La DMPT se ha asociado además con otros factores de riesgo, tales como edad y raza (afroamericana o latina). Se han realizado varios intentos para desarrollar índices para predecir DMPT o reconocer a los individuos de alto riesgo, pero al momento no se ha logrado (14).

En México está descrito un solo estudio descriptivo retrospectivo, una revisión de pacientes pediátricos trasplantados de riñón en el lapso de 1990 a 2002 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se incluyeron 215 pacientes con trasplante renal y se encontró una frecuencia de 10,6%, siendo el inmunosupresor más utilizado la ciclosporina (15).

## II. **MARCO TEORICO**

Históricamente se describe el trasplante de tejidos desde el año 35000 AC, en civilizaciones como la egipcia y la hindú, pero sólo se habla de trasplante de órganos viable a partir de la segunda mitad del siglo XX, gracias al desarrollo de técnicas quirúrgicas depuradas y medicamentos moduladores. El primer trasplante reportado fue de riñón y se realizó en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston en 1951, a ese, siguió un gran número de ensayos para trasplante de: diente, córnea, hígado y glándulas endocrinas (16).

En 1967 se realizó el primer trasplante renal pediátrico de Latinoamérica en el HIMFG, a tres años después de que se iniciaran los trasplantes renales de adultos en México. Las primeras terapias utilizadas fueron inmunosupresores en base a radioterapia y dosis masivas de esteroides (7,17).

En el periodo post-trasplante, las complicaciones de mayor prevalencia son en orden descendente: osteoporosis, dislipidemia, diabetes y obesidad (16). De estas complicaciones destaca la Diabetes Mellitus post trasplante (DMPT) (18), su prevalencia ha sido muy subestimada en la literatura debido a la falta de una definición estándar de la enfermedad que se realizó recién hasta el año 2003 (4,6), existiendo una amplia variabilidad de 2 a 53%, de los cuales 25.4% se produjeron después de un trasplante de riñón (18). En el análisis retrospectivo de los beneficiarios de Medicare en los Estados Unidos, la incidencia acumulada de la DMPT entre 11.659 pacientes fue de 9,1%, 16% y 24% a los 3 meses, 12 meses y 36 meses, respectivamente (4,19).

Mientras que en la población pediátrica la incidencia es variable, considerándose que existió un incremento de esta en los últimos 20 años hasta alcanzar un 20%.

## **1. DEFINICION.-**

El Comité Internacional de Consenso de Trasplantes recomienda que el diagnóstico deba ser sobre la base de la definición de la diabetes y la intolerancia a la glucosa definida recientemente por la American Diabetes Association (ADA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), Federación Internacional de Diabetes (FID), y el Colegio Americano de Endocrinología (ACE). (3, 4, 22,23).

La DMPT se puede definir como la diabetes mellitus que se desarrollo en cualquier paciente sin antecedentes de diabetes antes del trasplante que desarrolla hiperglucemia sostenida y que cumpla con los criterios diagnósticos actuales de la ADA o la OMS.

Los pacientes con un nivel de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de un valor de 126 mg / dl o más se define como diabetes, los que tienen valores entre 100 y 125 mg / dl se definen como con alteración de la glucosa en ayunas (AGA). Cuando la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) se utiliza, una glucosa plasmática de 2 h de entre 140 y 199 mg / dl es diagnóstico de intolerancia a la glucosa. En cada caso, en ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, los criterios deben ser confirmados por pruebas repetidas en un día diferente (4,8).

El desarrollo de la DMPT implica dos fases distintas: el mayor riesgo inicialmente es durante los primeros 6 meses después del trasplante y el número de pacientes con DMPT aumenta progresivamente con el tiempo a partir de entonces. En un estudio de 2078 beneficiarios de trasplante renal, el 5,9% desarrolló diabetes en los primeros 6 meses después del trasplante, pero el porcentaje de casos aumentó linealmente con el tiempo, con porcentajes acumulados a 1, 3, 5, 10 y 15 años de 7,1%; 10,4%; 13,2%; 20,5% y 29,8%, respectivamente (4).

## **2. IMPACTO DE LA DMPT.-**

La DMPT tiene graves consecuencias para los trasplantados, aumentando el riesgo de complicaciones relacionadas con el injerto, tales como su rechazo o pérdida, e infecciones (6).

Se asocia con deterioro progresivo de la función del injerto (riñón) a largo plazo y la supervivencia de pacientes con trasplante renal (4).

Se ha considerado a la diabetes como factor de riesgo de ECV (enfermedad cardiovascular) ya que la incidencia de infarto de miocardio es entre tres y cinco veces más común en los pacientes trasplantados que en la población general. La DMPT tiene un impacto significativo en el riesgo de muerte por complicaciones cardiovasculares (4,6).

Del mismo modo, el riesgo de ECV es considerablemente mayor en los pacientes trasplantados que desarrollan DMPT en comparación con aquellos que no desarrollan la enfermedad (22).

## **3. FACTORES DE RIESGO.-**

Aunque actualmente no existen factores de riesgo claramente establecidos para la DMPT, una serie de características han sido identificadas que parecen predisponer a los pacientes al desarrollo de la enfermedad (3,4,24).

Estos factores podrían ser clasificados en factores de riesgo no modificables, potencialmente modificables y modificables (18). Los no modificables corresponden al grupo étnico, edad mayor a 40 años, género del receptor y del donador, antecedentes familiares de diabetes, HLA ,tipo de donador – cadavérico-, historia de rechazo agudo. Los potencialmente modificables son las infecciones (HCV, CMV) e intolerancia a la glucosa pre trasplante, así como componentes del síndrome metabólico pre trasplante. Y los modificables son los inmunosupresores y sus dosis (tacrolimus, ciclosporina, corticoides, sirolimus) y la obesidad.

### **3.1. EDAD**

La incidencia de la diabetes después del trasplante parece ser mayor en pacientes de mayor edad, parece aumentar en los pacientes mayores de 40 años (4). Respecto a la población pediátrica la edad si constituye un factor de riesgo (11).

### **3.2. ORIGEN ÉTNICO**

La URSD identifico como factor de riesgo el origen étnico afroamericano origen étnico afroamericano (RR 1,68); hispano (RR 1,35). (24). Hay pruebas sólidas de que los afro americanos e hispanos tienen un riesgo mayor de diabetes post trasplante en comparación con la población blanca.

En comparación con los blancos, los afroamericanos requieren dosis 37% más alta de tacrolimus para alcanzar concentraciones comparables de sangre (3,4), estudios que fueron realizados en adultos no existiendo aun en la población pediátrica

### **3.3. ANTECEDENTES FAMILIARES**

Existen algunos informes de que una historia familiar de diabetes puede ser un predictor para el desarrollo de la diabetes después del trasplante renal, con un estudio que muestra un aumento de siete veces en el estado en pacientes con antecedentes familiares positivos. Del mismo modo, los pacientes con trasplante de corazón que desarrollaron diabetes tenían un historial familiar de diabetes en familiares de primer grado en comparación con aquellos que se mantuvieron libres de la enfermedad (46% vs 15%, respectivamente,  $p < 0.05$ ).

### **3.4. HLA**

La incidencia de la DMPT es mayor en personas con ciertos fenotipos de antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA), sin embargo los resultados de estos estudios son contradictorios y afectan sólo a un pequeño número de pacientes (4,8).

### **3.5. SOBREPESO, OBESIDAD Y AUMENTO DE PESO.**

La obesidad troncal es también un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina. El peso corporal se ha demostrado que se asocia con el desarrollo de la DMPT en la mayoría de los estudios (4,5). Datos de los USRDS reveló que los pacientes obesos ( $IMC \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) tienen un RR para DMPT de 1,73. Siendo, junto con la edad, uno de los factores de riesgo más consistente.

El riesgo de DMPT aumenta de forma lineal por cada 1 kg por encima de 45 kg. Así como la obesidad en pacientes con sobrepeso ( $IMC 25$  a  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) también están en riesgo de desarrollar DMPT (19,26). Sin embargo, algunos estudios han encontrado que la asociación entre la DMPT y el peso corporal o índice de masa corporal (IMC) es débil. Sin embargo, la obesidad es un factor de riesgo conocido para la diabetes tipo 2 y es posible que otros índices tales como grasa intra-abdominal o cintura / cadera pueden ser factores de riesgo más importante para la diabetes después del trasplante que el peso corporal o IMC (4,8).

### **3.6. HEPATITIS C.**

El desarrollo de la DMPT en el trasplante hepático parece estar asociada con un diagnóstico pre trasplante del virus de la hepatitis C (VHC). La Infección por el VHC es también una importante comorbilidad en los pacientes con trasplante de riñón, que ocurre en el 10% a 40% de los pacientes, y otra vez se asocia con un riesgo más elevado de fracaso del injerto y mortalidad.

La incidencia acumulativa a los 3, 12 y 36 meses para la DMPT renal en los pacientes que fueron positivos para el VHC en el trasplante fue del 15,6%, 25,6% y 35,4% en comparación con el 8,8%; 15,4%; y 23,4 % para los pacientes que fueron negativos al VHC en el trasplante, respectivamente (4,6).

### **3.7. OTROS FACTORES.**

La presencia de otros componentes del síndrome metabólico (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipertensión, hiperuricemia) pueden también ser útiles predictores de la enfermedad, aunque el papel exacto de estos marcadores es difícil de definir debido a la presencia de falla orgánica antes del trasplante (4,5, 26).

### **3.8. TIPO DE DONADOR.**

Con el trasplante de un riñón de cadáver, en comparación con un riñón de donante vivo, también pueden aumentar el riesgo de desarrollar diabetes después del trasplante (4), pero no todos coinciden con estos resultados (26).

### **3.9. TIPO DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA.**

La evidencia de estudios publicados sugiere que la terapia con inmunosupresores aumenta el riesgo de desarrollar diabetes después del trasplante.

## **GLUCOCORTICOIDES**

La primera descripción de la DMPT por esteroides fue hecho por Ingle en 1941 y la primera descripción en seres humanos es el informe de Bookman en 1953 (27).

Los glucocorticoides son esteroides, en su mayoría sintéticos, con acciones biológicas similares al glucocorticoide natural (cortisol), que afecta por tanto a los diferentes principios inmediatos y al metabolismo hidromineral.

Los corticoides son lipofílicos y atraviesan la membrana de la célula para unirse a su receptor en el citoplasma. El complejo corticoide - receptor se une a una proteína de 90 kDa llamada HSP90 (heat shock protein, proteína de estrés) que le sirve de transporte en su recorrido por el citoplasma y que abandona antes de entrar al núcleo (27).

El complejo corticoide-receptor estimula la síntesis de I $\kappa$ B. Esta proteína, probablemente induce la disociación de NF- $\kappa$ B (factor de transcripción) de los lugares  $\kappa$ B de los genes diana y favorece su desplazamiento al citoplasma.

El complejo corticoide-receptor se une a la subunidad p65 de NF- $\kappa$ B y bloquea su efecto sobre los genes de citocinas inflamatorias. Los glucocorticoides también inhiben la emigración hacia el núcleo del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B), factor de transcripción principal en la inducción de genes que codifican un amplio espectro de citocinas (28).

Los efectos de los esteroides sobre el metabolismo de la glucosa se han examinado exhaustivamente y la disminución de la utilización de la glucosa y/o el aumento de la producción de glucosa hepática han sido documentados como los defectos primarios (27). Otros mecanismos han sido propuestos como la disminución del número y de la afinidad de los receptores de insulina, la captación periférica de glucosa en el músculo, la supresión de la producción endógena de insulina y la activación del ciclo glucosa/ácidos grasos libres, entre otros (28).

El efecto diabetogeno de los corticosteroides parece estar relacionada con la dosis, en los primeros años del trasplante, las dosis más altas de corticosteroides se han utilizado y la incidencia de DMPT se informó a ser tan alta como 46%. (4,26). La dosis de prednisona > 1,3 mg / kg / día se asoció con un mayor riesgo de DMPT renal (25).

La reducción progresiva de la dosis de corticosteroides ha llevado a una reducción paralela en la incidencia DMPT. En el estudio de Boots el metabolismo de la glucosa mejora después del retiro de corticosteroides a 10 mg de prednisolona, disminuyendo la resistencia a la insulina. La reducción de la dosis adicionales de 5 mg / d no se ha relacionado con una clara mejoría en el metabolismo de la glucosa (26).

Los aumentos graduales de dosis de 0,01 mg / kg / día de prednisolona se asocian con un 5% más de riesgo de la diabetes después del trasplante y un 4% más de riesgo de intolerancia a la glucosa (24).

Grandes y prospectivos estudios multicéntricos han demostrado también la importancia de la duración de la terapia. Mientras que la retirada de esteroides a los 3 meses no redujo la incidencia de DMPT significativamente, el evitar los corticosteroides desde el primer día resultó en una reducción significativa de DMPT (26).

El retiro o reducción de la dosis de corticosteroides para reducir la incidencia de la diabetes después del trasplante se ha asociado con un mayor riesgo de rechazo del injerto, que a su vez puede incrementar los requerimientos de esteroides y, potencialmente, la incidencia de la diabetes. (2,4). Después de la introducción de la ciclosporina, el uso de esteroides siguen siendo un factor de riesgo para el desarrollo de la hiperglucemia tras el trasplante, especialmente en dosis altas (27).

### **INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA.-**

#### **A. Ciclosporina (CsA)**

El efecto diabetogénico de la ciclosporina lo comunicaron por primera vez en 1984. Después de la introducción de la ciclosporina, la incidencia comunicada de DMPT disminuyó significativamente, y esta reducción se relacionó con la tendencia a disminuir la dosis de glucocorticoides necesaria para la profilaxis y el tratamiento del rechazo agudo del trasplante. Sin embargo, la ciclosporina también tiene efectos diabetogénicos, de forma que las primeras estimaciones de las tasas de incidencia de DMPT eran de un 11 a un 19%, a pesar de la reducción en las dosis de esteroides (28).

#### **Mecanismo de acción.-**

La ciclosporina es un inmunodepresor que se une a un grupo de inmunofilinas y a los tejidos, siendo la más importante la ciclofilina A. Los complejos CsA-inmunofilina se unen a la calcineurina, fosfatasa activada por calcio que permite entrar en el núcleo a las proteínas reguladoras nucleares, factores de transcripción que promueven la activación de citocinas. Al bloquear la producción de citocinas se inhibe la proliferación y diferenciación de las células T.

Tras el tratamiento con ciclosporina, la biosíntesis de proinsulina y la liberación de insulina se reducen. Este último efecto parece estar localizado en los pasos distales del acoplamiento estímulo-secreción de la glucosa-la liberación de insulina inducida. En este sentido, el fármaco es capaz de poner en peligro el transporte intracelular de la hormona de los sitios de la síntesis de los gránulos de secreción. A nivel molecular, el medicamento actúa a través de las vías de calcio y dependiente de cAMP, que implica la fosfodiesterasas de calcio dependientes de modulina y las proteínas reguladoras Gs y Gi. La droga parece ser capaz de inhibir la transcripción de genes de insulina, que conduce a una disminución de los niveles de ARNm de la insulina y la síntesis de insulina. Gunnarsson et al (28) en pacientes en quienes la azatioprina se reemplazó por ciclosporina. Reid et al (28) demostraron que la ciclosporina se concentra en el páncreas, lo cual podría llevar a la disfunción de las células beta, efecto que se ha comprobado posteriormente in vitro sobre islotes de rata y que afecta la producción de insulina por afectación del ADN de la célula beta, aunque para otros autores se afectaría sólo la liberación de insulina (26).

Existe una interacción entre prednisona y ciclosporina que podría resultar en más efectos adversos que con cualquiera de los agentes solos. La ciclosporina tiene el potencial de inhibir el metabolismo de esteroides por el sistema P-450. Además de la interacción potencial de la ciclosporina con los esteroides y el aumento de la resistencia a la insulina, ya hemos mencionado que la ciclosporina afecta directamente a la producción de insulina, inhibiendo su secreción y reduciendo el volumen de las células beta. En muchas ocasiones los efectos diabetogénicos relacionados con la ciclosporina han sido reversibles después de suspender el fármaco; pero no siempre ocurre así (28).

Los efectos adversos son nefro y hepatotoxicidad, neoplasias, hirsutismo, alteraciones gastrointestinales, hipercaliemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, trastornos neurológicos, cardiovasculares, hematológicos e infecciones oportunistas.

## **B. TACROLIMUS**

El tacrolimus en pacientes con trasplante renal demostró ser más eficaz que la ciclosporina respecto a la prevención del rechazo agudo durante el primer año postrasplante. (24). Es aislada de la de fermentación de *Streptomyces tsukubaensis* (29).

### **Mecanismo de acción.-**

Aunque existen diferencias estructurales, la participación de la ciclosporina y el tacrolimus, tienen un mecanismo de acción celular similar, pero el tacrolimus, es 10 a 100 veces más potente a nivel molecular (29).

El Tacrolimus y sirolimus forman complejos con «proteínas vinculantes al FK- 506» (FKBP) inhibiendo distintos estadios de la activación de las células T. El complejo tacrolimus - inmunofilina se une a la calcineurina inhibiendo su acción.

### **Efecto del tacrolimus en la reducción de las enfermedades cardiovasculares**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte entre los pacientes sometidos a trasplante renal con un injerto funcionante. El efecto del tacrolimus en pacientes con trasplante renal a lo largo de los cinco años de seguimiento, es reducir el colesterol sérico total, lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos en comparación al uso de la ciclosporina, además de requerir antihipertensivos para el control de la presión arterial (24,26).

El tacrolimus se asocia con un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa y la diabetes que la ciclosporina trasplantado de riñón, hígado, páncreas, células madre alogénicas, y trasplante pulmonar. Siendo hasta cinco veces superior con tacrolimus menos 1 año después del trasplante renal en comparación con la ciclosporina (4,24).

El mecanismo responsable para el desarrollo de DMPT se ha estudiado tanto en animales como en estudios clínicos. Se ha descrito una reducción de la secreción de insulina en las células b pancreáticas trasplantadas en animales. En estudios clínicos, un aumento de la resistencia a la insulina se propuso como un mecanismo adicional para el desarrollo de DMPT (29).

Los efectos del tacrolimus en la función de células B se ha priorizado en estudios in vitro y que los estudios in vivo han dado resultados controvertidos. Los efectos perjudiciales de la ciclosporina y el tacrolimus en las células B se caracteriza morfológicamente por degranulación, vacuolización, hinchazón del retículo endoplasmático, aparato de Golgi y mitocondrias (27).

### **Similitudes en la B-célula del páncreas y de células T, rutas de señalización para la activación de genes.-**

Hay una notable similitud entre las vías de señalización en las células inmunes y las células B del páncreas, que puede proporcionar un posible mecanismo de secreción de insulina alterada en la maquinaria de las células B cuando estos fármacos se administran con el objetivo de alterar las vías similares en el T-vías de señalización celular (25).

El tacrolimus, por su unión a FK506BP, hace que esta proteína último menos disponibles para la asociación con cíclica de ADP-ribosa, que es un segundo mensajero para la movilización de calcio. Esto reduciría la cantidad de calcio citosólico, que es esencial para la liberación de insulina (27,29).

En la célula T, uno de los más importantes sitios de acción es la inhibición de la calcineurina, mediado por tanto ciclosporina o tacrolimus tras la unión con las proteínas correspondientes (ciclofilina de ciclosporina y tacrolimus para FBKP), que a su vez detiene el proceso de internalización de NFAT (factores nucleares T de activación de las células) en el núcleo, que es el proceso de iniciación de la síntesis de interleucina - 2. La inhibición del promotor de la interleucina-2 es el sitio de acción de los glucocorticoides (29).

A su vez, la interleucina-2, a través de su receptor en la célula presentadora de antígeno, modifica aún más el proceso de señalización que regulan la síntesis de novo de purinas, lo que representa el sitio de acción de sirolimus, azatioprina, micofenolato y en diferentes etapas (26).

La reducción progresiva de los niveles objetivos de la CNI ha dado lugar a una menor incidencia de DMPT. Las concentraciones de tacrolimus de <10 ng / ml se asocian tanto con un máximo beneficio en la supervivencia del injerto y un riesgo mínimo para DMPT (26).

**Efectos adversos.-** Nefro y hepatotoxicidad, neoplasias, alopecia, alteraciones gastrointestinales, hiperglucemia, insomnio, temblor, cefalea y anemia (28).

### **C.- OTROS MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES**

El uso de micofenolato y azatioprina se ha asociado con un menor riesgo de DMPT, probablemente debido a la posibilidad de reducir las dosis de otros agentes inmunosupresores más diabetógeno. Los pacientes que están en tratamiento con azatioprina y el micofenolato tienen un 16 y un 22% la incidencia más baja de DMPT. El papel de sirolimus en el metabolismo de la glucosa en la actualidad es objeto de controversia. Las pruebas iniciales no han mostrado un aumento en la tasa de diabetes cuando se agregan o sirolimus en comparación con la ciclosporina (revisado en la referencia). Análisis retrospectivo no se encontró ninguna influencia de sirolimus en la incidencia de DMPT o encontrar una mejora del metabolismo de la glucosa. Una mayor incidencia de DMPT en pacientes que recibieron sirolimus en combinación con tacrolimus sugiere la posibilidad de que el metabolismo de sirolimus alteración de la glucosa (26).

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La DMPT es una de las complicaciones más graves del trasplante de órganos sólidos con una incidencia muy variable, dependiendo del tipo de estudio, población, definición e inmunosupresión utilizada y el órgano trasplantado. Se ha establecido la asociación que tiene la DMPT con otras comorbilidades (ECV, hiperlipidemias, etc.) y la disminución en la supervivencia del paciente.

Diversos factores de riesgo han sido reconocidos en su desarrollo, destacando el tacrolimus que resulta ser el principal inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados en el Hospital Federico Gómez por los efectos benéficos que tiene como inmunomodulador al disminuir el rechazo agudo al injerto, mejorar la supervivencia y disminuir el riesgo cardiovascular, pero con un poder diabetogénico mayor a otros inmunosupresores.

El desarrollo de la DMPT en pacientes que reciben tacrolimus ha sido ampliamente investigado sin embargo aun no es claro los factores de riesgo que favorecen a su desarrollo. Este efecto diabetógeno ha sido relacionado con la dosis y el tiempo utilizado. Aunque también se ha relacionado con el uso de otros inmunosupresores como los esteroides y la presencia de otros factores de riesgo.

Siendo necesario establecer que factores de riesgo están asociados en el desarrollo de la DMPT en la población pediátrica que recibe tacrolimus. Al momento existen pocos estudios en la población pediátrica.

#### **PREGUNTA DE INVESTIGACION.-**

¿Cuál es la frecuencia de Prediabetes y Diabetes Mellitus y sus factores asociados en niños post-trasplantados de riñón del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Es importante establecer la frecuencia de Prediabetes y diabetes, así como los factores de riesgo asociados en su presentación, posterior al trasplante de riñón en población pediátrica ante la mayor indicación de tacrolimus en la última década, pues antes del 2002 prácticamente no se utilizaba y se desea investigar si su implementación ha repercutido en la frecuencia de estas comorbilidades en pacientes pos trasplantados de riñón.

Así mismo, el detectar de forma temprana los principales factores de riesgo en pacientes de pos trasplante renal para desarrollar Prediabetes o diabetes, nos permitirá tomar acciones oportunas de prevención, diagnóstico temprano y terapéutica inmediata.

La meta final sería, una vez reportando los hallazgos de este estudio, establecer un protocolo prospectivo que nos permita identificar a tiempo todos los factores de riesgo para evaluar de forma más intensiva a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar la DMPT, lo cual nos ayudaría a prevenir, detectar y tratar de forma temprana para disminuir las complicaciones y preservar de mejor manera el órgano trasplantado y la supervivencia del paciente.

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

- Determinar la frecuencia de Prediabetes y Diabetes Mellitus y sus factores asociados posterior al trasplante renal en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2004-2011

### **Objetivo Específicos**

- Describir la frecuencia y características de la población pediátrica con diabetes secundaria.
- Relacionar el IMC con la presencia de Diabetes pos trasplante
- Relacionar la presencia de antecedentes familiares de diabetes con el desarrollo de DMPT
- Relacionar el número de rechazo agudos con el desarrollo de diabetes
- Comparar la relación de las características de inmunosupresión en los pacientes que presentaron diabetes secundaria con el grupo control

## **VI. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN**

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio descriptivo retrospectivo analítico.

**UNIVERSO.-** Pacientes del Hospital Federico Gómez con trasplante renal.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Haber recibido un trasplante renal en la Institución con y sin desarrollo diabetes durante el periodo evaluado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Presentar diagnostico previo de Diabetes Mellitus antes del trasplante, incluyendo Alteración De glucosa en ayuno o intolerancia a carbohidratos.
- Antecedente de medicación en base a glucocorticoides previo al trasplante.
- Información en expediente clínico incompleto.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Muerte antes del primer año del trasplante

### **LIMITACIONES:**

Estudio retrospectivo.

### **VARIABLE DEPENDIENTE:**

Factores asociados: terapia inmunosupresora, obesidad y antecedentes familiares.

### **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Desarrollo de diabetes secundaria

## VARIABLES DE INTERES.-

### CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS.-

Nombre	Tipo	Indicador	Escala
Edad	Cuantitativa continua	Número de años	1 - 6 años 6-12 años 12-18 años
Sexo	Cualitativa categórica	Genero	Femenino/ masculino
Antecedente familiar de diabetes	Cualitativa categórica	Antecedente previo de diabetes en familiares de primer y segundo grado	Si/no

### CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS

Nombre	Tipo	Indicador	Escala
Peso	Cuantitativa discreta	medición kg y clasificarlos por percentiles para la edad	continua
Talla	Cuantitativa discreta	Medición en centímetro y	continua
IMC	Cualitativa ordinal	Medición de kg/talla	Normal, sobrepeso, obesidad

### CARACTERISTICAS DEL TRASPLANTE

NOMBRE	TIPO	INDICADOR	ESCALA
Tipo de donante	Cualitativa ordinal	Vivo/cadavérico	Vivo/cadavérico
Tiempo de evolución del trasplante	Cuantitativa continua	Años de trasplante	1-3 años 4-7 años >8 años

### CARACTERISTICAS METABOLICAS

NOMBRE	TIPO	INDICADOR	ESCALA
Glucemia pre y post trasplante	Cuantitativa discreta	Miligramos de glucosa por milímetro de plasma	< 100 mg/dl 101-125 >126mg/dl

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR RECIBIDO

NOMBRE	TIPO	INDICADOR
Prednisona	Cuantitativa continua	Dosis kg peso y en base a cortisol
metilprednisolona	Cuantitativa continua	Dosis kg peso y en base a cortisol
Tacrolimus dosis inicial	Cuantitativa continua	Dosis kg peso
Ciclosporina	Cuantitativa continua	Dosis kg peso
sirolimus	Cuantitativa continua	Dosis kg peso

## **TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La recolección de la información se llevara cabo por la investigadora directamente, mediante la utilización de una plantilla prediseñada en formato Excel, que incluya los datos de identificación de cada paciente registrado por el número de historia clínica asignado en la Institución, sexo, edad y los correspondientes a la variables a evaluar con sus respectivas unidades de evaluación y escala. Las variables cualitativas se presentaron con las categorías predeterminadas y las variables numéricas se presentaron en dígitos de acuerdo con la escala pre-estipulada.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó la consulta en el Servicio de Estadística del Hospital Federico Gómez, realizado durante el periodo comprendido entre 1 enero de 2004 y 31 de diciembre de 2011

Con la identificación del total de pacientes mediante los números de historia clínica, se evaluó individualmente cada historia, verificando en primer lugar su correspondencia con el diagnostico y procedimiento, posteriormente se detectaron los registros correspondientes a las variables en estudio enumeradas previamente y se consignaron en el formato correspondiente. Una vez recolectada la totalidad de los datos, se procedió a codificar la información en cada variable para su posterior análisis estadístico.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión).

Se realizó chi cuadrada para variables dicotómicas y análisis de regresión logística binaria.

## VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se realizó la revisión retrospectiva de los expedientes de niños que recibieron trasplante renal en el Hospital Federico Gómez durante la gestión 2004-2010, fueron 210 niños que cumplían criterios de inclusión.

La tabla no.1 describe las características generales de la población evaluada, siendo más frecuente el trasplante renal en el sexo masculino, el tipo de donante más utilizado fue el vivo relacionado que el de cadavérico, la presencia de antecedentes familiares de primer y segundo grado con Diabetes Mellitus fue de 19 y 35% respectivamente, los rechazos agudos estuvieron en un 11.9%

**TABLA No.1**  
**CARACTERISTICAS DESCRIPTIVAS DE**  
**NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL 2004-2011**

		No. Casos	%
<b>SEXO</b>	MASCULINO	136	64,8
	FEMENINO	74	35,2
<b>AHF DE DM 1ER GRADO</b>	SI	40	19
	NO	170	81
<b>AHF DE DM 2DO GRADO</b>	SI	74	35,2
	NO	136	64,8
<b>PRESENCIA DE RECHAZOS AGUDOS</b>	SI	25	11,9
	NO	185	88,1
<b>TIPO DE DONANTE</b>	CADAVERICO	62	29,5
	VIVO	148	70,5
<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO</b>		<b>35,4 (2-120m ) ±21</b>	

AHF: ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

DM: DIABETES MELLITUS

El seguimiento de los pacientes fue hasta establecer el diagnostico de diabetes/Prediabetes o hasta el último control en el servicio de nefrología.

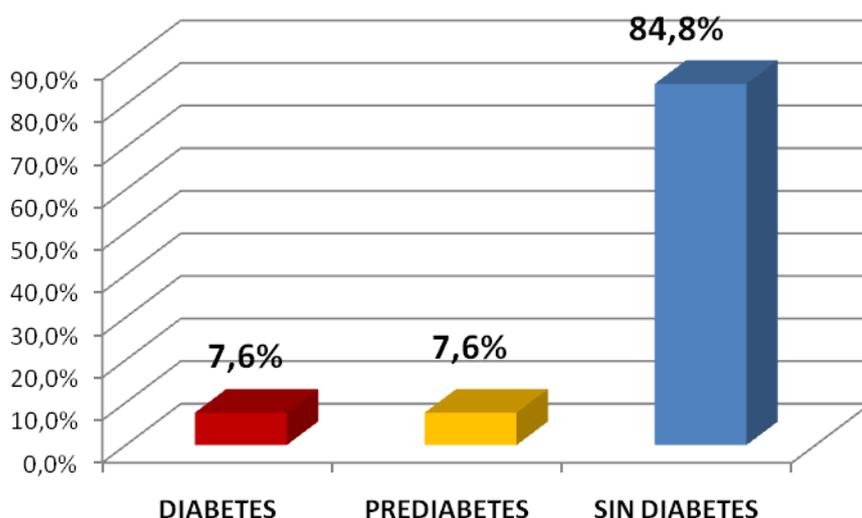
Siendo la media de seguimiento en meses de 35. 4 (2-120 m) ± 21.

De los 210 niños con trasplante renal el 7.6% fue diagnosticado de Diabetes Mellitus pos trasplante de acuerdo a criterios del ADA (consenso 2003); 7,6% de Prediabetes (intolerancia a carbohidratos por curva de tolerancia oral a la glucosa y/o alteración de la glucosa en ayuno). Tabla no. 2 y grafica no.1

**TABLA No.2**  
**FRECUENCIA DE DIABETES/PREDIABETES**  
**EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL.**

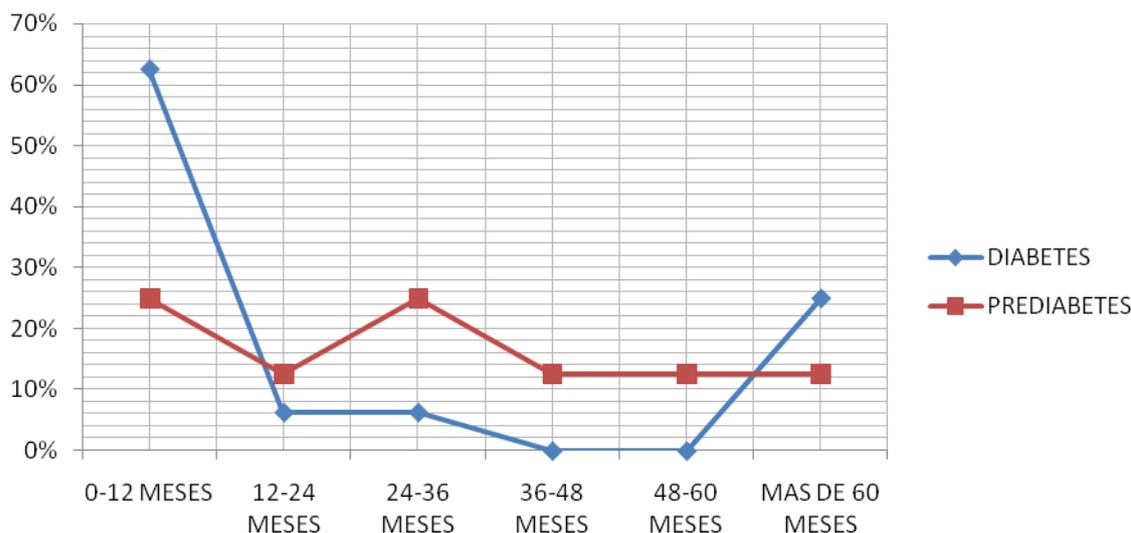
	TOTAL	PORCENTAJE
<b>DIABETES</b>	16	7,6
<b>PREDIABETES</b>	16	7,6
<b>SIN DIABETES</b>	178	84,8

**GRAFICO No. 1**  
**FRECUENCIA DE DIABETES Y PREDIABETES**  
**EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL.**



La aparición de la diabetes durante el seguimiento después del trasplante renal tuvo dos picos, fue mayor durante los primeros 12 meses y después de los 48 meses de seguimiento. Mientras que la aparición de la Prediabetes fue mayor en los primeros 12 meses de seguimiento. Grafico No. 2

**GRAFICO NRO. 2**  
**APARICION DE LA DIABETES Y PREDIABETES RESPECTO**  
**AL TIEMPO DE EVOLUCION DEL TRASPLANTE RENAL**



Se observo que la media de la edad antes del trasplante fue de 13 ( $\pm 2$ ) presentado la diabetes o Prediabetes a los 29 meses ( $\pm 28$ ) con una edad media pos trasplante de 15,4 ( $\pm 2,3$ ), mientras que el seguimiento de los pacientes que no presentaron la diabetes fue de 35 ( $\pm 19$ ).

No hubo diferencia entre la edad media pre ni pos trasplante entre los grupos que desarrollaron diabetes/Prediabetes y aquellos que no la desarrollaron. Pero si el diagnostico se realizo entre los primeros 29 meses ( $\pm 28$ ) de seguimiento.

El promedio de la glucemia fue igual en ambos grupos antes del trasplante.

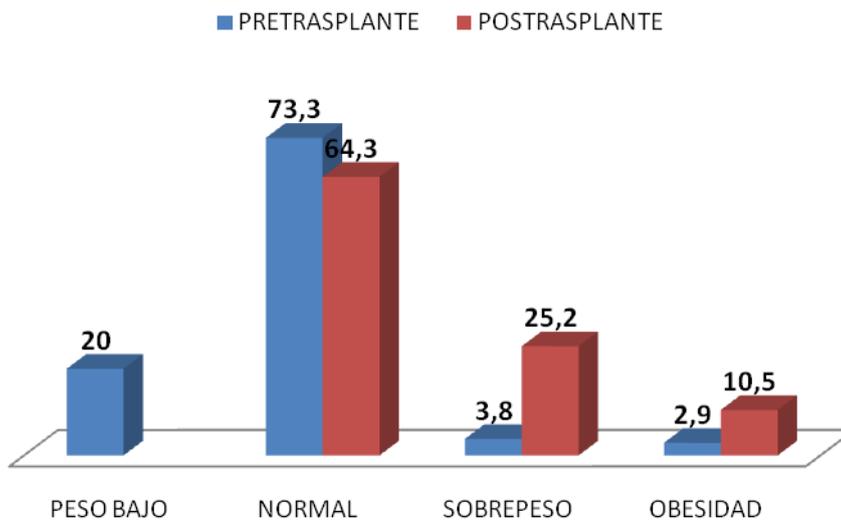
Tabla No. 3

**TABLA No. 3 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION  
CON TRASPLANTE RENAL CON DIABETES/PREDIABETES**

	<b>DIABETES/PREDIABETES</b>	<b>SIN DIABETES</b>	<b>p</b>
	Media (DS)	Media (DS)	
<b>EDAD PRETRASPLANTE</b>	13 ( $\pm$ 2)	12 ( $\pm$ 4)	p=0.12
<b>EDAD POSTRASPLANTE</b>	15,4 ( $\pm$ 2,3)	15,1 ( $\pm$ 4)	p=0.73
<b>SEGUIMIENTO EN MESES</b>	29 ( $\pm$ 28)	35 ( $\pm$ 19)	p=0.24
<b>IMC PRETRASPLANTE</b>	20,6 ( $\pm$ 4,3)	17,8 ( $\pm$ 3,1)	p=0.0009
<b>IMC POSTRASPLANTE</b>	26,5 ( $\pm$ 3,8)	21,7 ( $\pm$ 3,6)	p=0.0000007
<b>GLUCEMIA PRE TRASPLANTE</b>	89 ( $\pm$ 7)	87 ( $\pm$ 6)	p=0.33
<b>GLUCEMIA POS TRASPLANTE</b>	176 ( $\pm$ 65)	88 ( $\pm$ 7)	p=0.00000019

No existió diferencia entre el IMC entre los grupo de diabetes/prediabetes antes del trasplante pero si existió un incremento marcado después del trasplante en el grupo que desarrollo diabetes/prediabetes, con aumento de la frecuencia en el sobrepeso y obesidad en este grupo Tabla No. 3 y grafico no. 3

**GRAFICO 3  
RELACION DEL INDICE DE MASA CORPORAL  
ANTES Y DESPUES DEL TRASPLANTE**



**TABLA No 4**  
**COMPARACION DE VARIABLES EN EL GRUPO CON**  
**DIABETES/PREDIABETES Y EL GRUPO CONTROL**

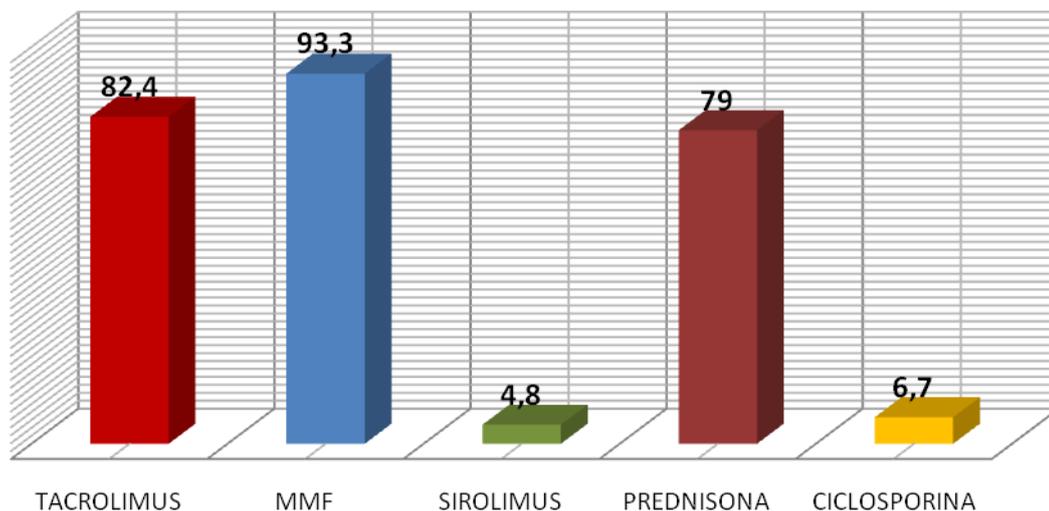
		DIABETES/PREDIABETES		SIN DIABETES		
		No. Casos	%	No. casos	%	P
<b>SEXO MASCULINO</b>		20	62,5	116	65,2	0,771
<b>AHF DM 1er. Grado</b>		<b>18</b>	<b>56,3</b>	<b>22</b>	<b>12,4</b>	<b>0,0001</b>
<b>AHF DM 2º. Grado</b>		18	43,8	118	33,7	0,274
<b>AHF DE 1ER Y 2DO</b>	1Y 2DO G	10	31,5	13	7,3	<b>0,0001</b>
	<b>ALGUN FAMILIAR</b>	12	37,5	56	<b>31,4</b>	<b>NS</b>
	NINGUN FAMILIAR	10	31,5	109	61,2	NS
<b>IMC PRE</b>	PESO BAJO	12	37,5	30	16,8	NS
<b>TRASPLANTE</b>	<b>NORMAL</b>	16	50	138	<b>77,5</b>	<b>0,013</b>
	SOBREPESO	2	6,2	6	3,3	NS
	OBESIDAD	2	6,2	4	2,2	NS
<b>IMC POSTRASPLANTE</b>	PESO BAJO	0	0	0	0	NS
<b>LANTE</b>	NORMAL	6	18,7	129	72,4	NS
	SOBREPESO	16	50	37	20,7	NS
	<b>OBESIDAD</b>	10	18,7	12	<b>6,7</b>	<b>0,0001</b>

NS no significativo

El sexo masculino no es un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de diabetes/prediabetes, sin embargo la presencia de familiares de primer grado es un factor importante para el desarrollo de diabetes/prediabetes ( $p= 0,0001$ ). Se realizó el análisis de aquellos paciente que tenían familiares de primer y segundo grado con diabetes, algún familiar con diabetes y sin ningún familiar, se demostró asociación de que la presencia del antecedente de algún familiar es estadísticamente significativo par el desarrollo diabetes/prediabetes ( $p=0001$ ).

Respecto al IMC pretrasplante el grado de normalidad estaba presente en la mayoría del grupo en forma significativa ( $p=0,013$ ); existió asociación de la obesidad con el desarrollo de diabetes/prediabetes ( $p=0,0001$ ).

**GRAFICO No. 4**  
**FRECUENCIA DE EL USO DE INMUNOSUPRESORES**  
**EN LA POBLACION CON TRASPLANTE RENAL**



El inmunosupresor utilizado con mayor frecuencia fue el micofenolato (93,3%), seguido por el tacrolimus (82,4%), prednisona (79%) y menos frecuente la ciclosporina (6,7%) y el sirolimus (4,8%). Grafico 4

Los inmunosupresores fueron utilizados en diferentes combinaciones cuya frecuencia es establecida en la tabla No. 4

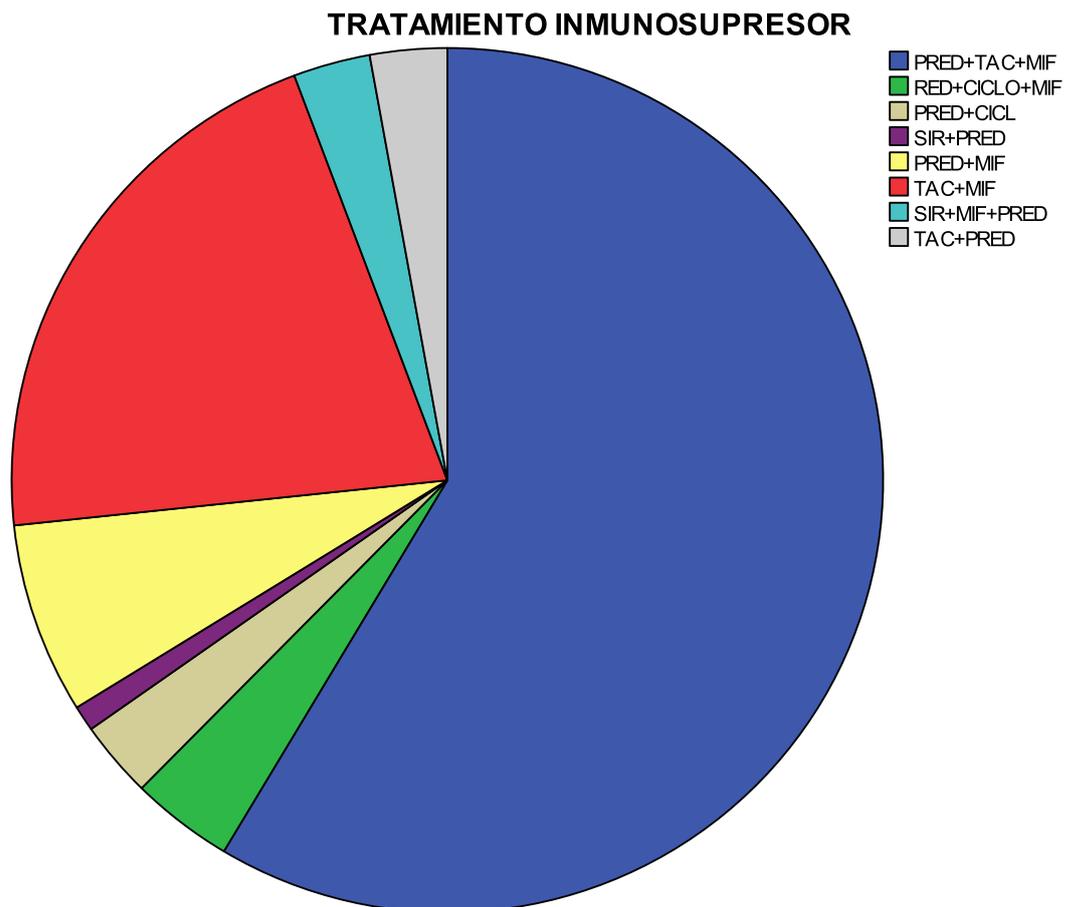
**TABLA 4 TERAPIA INMUNOSUPRESORA COMBINADA**

	No. casos	%
<b>PRED+TAC+MIF</b>	123	58,6
<b>RED+CICLO+MIF</b>	8	3,8
<b>PRED+CICL</b>	6	2,9
<b>SIR+PRED</b>	2	1,0
<b>PRED+MIF</b>	15	7,1
<b>TAC+MIF</b>	44	21,0
<b>SIR+MIF+PRED</b>	6	2,9
<b>TAC+PRED</b>	6	2,9

La combinación de prednisona, tacrolimus y micofenolato fue la más utilizada (58,6%) y la menos utilizada fue la combinación de prednisona y sirolimus (1%) de los niños con trasplante renal.

**GRAFICA No. 5**

**FRECUENCIA DE COMBINACIÓN INMUNOSUPRESORA UTILIZADA**



**TABLA No. 5**  
**REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE LAS VARIABLES EN EL**  
**DESARROLLO DE LA DIABETES/PREDIABETES**

	p	OR	IC
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE 1er GRADO</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,053</b>	<b>0,011- 0,2</b>
ANTECEDENTES FAMILIARES 2do GRADO	0,619	1,413	0,362-5,5
RECHAZOS AGUDOS	0,660	0,672	0,115 - 3,9
TIPO DE DONANTE CADAVERICO	0,979	0,982	0,257-3,7
USO PREDNISONA	0,312	0,377	0,057-2,5
<b>USO METILPREDNISOLONA</b>	<b>0,016</b>	<b>0,127</b>	<b>0,024 -0,6</b>
USO MICOFENOLATO	0,206	0,091	0,002-3,7
USO TACROLIMUS	0,247	6,900	0,262-182
<b>USO SIROLIMUS</b>	<b>0,063</b>	<b>15,811</b>	<b>0,862-29</b>
USO CICLOFOSFAMIDA	0,597	0,420	0,017-10,5
PRED+TAC+MIF	0,115	4,231	0,705- 25,4
PRED+CICLO+MIF	0,733	1,500	0,146-15,4
PRED+CICL	<b>0,009</b>	<b>0,004</b>	<b>0,5-1</b>
SIR+PRED	0,999	1	0,5-100
PRED+MIF	1,000	1	0,134- 7,4
TAC+MIF	<b>0,037</b>	<b>10,500</b>	<b>1,149- 95,9</b>
SIR+MIF+PRED	1,000	1,000	0,091-11

En el análisis de regresión logística binaria el antecedente de familiar de 1er grado con diabetes fue estadísticamente significativo estableció (p=0,0001; OR 0,053IC 95%; 0,011- 0,2). Tabla no. 5

Respecto a la terapia inmunosupresora se analizó el uso de los inmunosupresores en forma aislada y posteriormente en las combinaciones utilizadas en los niños con trasplante renal, de acuerdo al análisis el uso de metilprednisolona es un factor de riesgo para la diabetes/prediabetes (p=0,016; OR 0,127; IC 95%: 0,024 -0,6), mientras que el uso de sirolimus demostró ser un factor protector para el desarrollo de diabetes/Prediabetes

## VIII. DISCUSIÓN

DMPT es un efecto adverso grave de la terapia inmunosupresora y que incrementa la morbilidad y mortalidad tras el trasplante renal.(3) La incidencia global de DMPT en todo el mundo varía entre 2% y 53% dependiendo de los centros, las definiciones y población de estudio (3,4,5). En nuestro estudio, DMPT se ha desarrollado en 16 pacientes (7,6%), mientras que la prediabetes (intolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayuno) tiene 16 pacientes (7,6%), con la frecuencia global de trastornos del metabolismo de glucosa de 15,2,5% en el trasplante renal pediátrico. Confirmando que la DMPT es una complicación relativamente frecuente en este tipo de pacientes.

Se realizó la descripción de los trastornos del metabolismo de la glucosa en dos grupo de diabetes y prediabetes (intolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayuno), no descrito en otros estudios, considerando que la diabetes post-trasplante es fisiopatológicamente similar a la diabetes tipo 2, la detección temprana de la intolerancia a la glucosa como estado pre diabético, ocupa un papel relevante en el manejo del paciente con trasplante, para la prevención de su progresión a diabetes post-trasplante y el mayor riesgo cardiovascular.

El seguimiento de los pacientes en este estudio fue importante de una media de 35. 4 (2-120 m) comparados con otros estudios, que permite realizar un mejor análisis en comparación a otros estudios.

La DMPT tiene dos fases en su presentación: la primera en los 6 meses post-trasplante iniciales y la segunda es progresivamente a largo plazo, el tiempo de seguimiento en el trabajo permitió reconocer esta tendencia (16), mientras que la aparición de la prediabetes no ha sido descrita en estudios previos.

Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes post-trasplante varían según los diferentes estudios, se reportan con frecuencia historia familiar de diabetes en primer grado (16). A continuación, se analiza lo encontrado en el presente estudio para cada uno de estos aspectos.

Respecto al antecedente familiar de diabetes los datos de hasta el momento son contradictorios encontrándose en el estudio de Prokai mayor incidencia de diabetes en la historia familiar ( $p = 0,002$ ) (10), mientras que otros no la encontraron (16).

En nuestro estudio el antecedente familiar fue dividido de acuerdo a primer y segundo grado, observándose mayor frecuencia de DMPT en pacientes con familiares de primer grado con diabetes ( $p=0,0001$ ; OR 0,053; IC 95% 0,011-0,2) lo que plantea la posibilidad de predisposición genética como factor adicional en el desarrollo del trastorno de la glucosa.

El IMC elevado es un factor de riesgo descritos para el desarrollo de DMPT en los niños (13). El estudio de Bonato (28) demostró que el sobrepeso representa un factor de riesgo mayor para el desarrollo de DMPT, con el seguimiento de 250 pacientes trasplantados renales durante 32 meses, se encontró una prevalencia de 12.2% para diabetes post-trasplante, con sobrepeso y obesidad, mientras los pacientes que no desarrollaron alteración en la glucosa presentaron IMC normal ( $p=0.002$ ) y ( $p=0.004$ ) respectivamente. En nuestro estudio se identificó como factor de riesgo la obesidad, presentando mayor frecuencia de DMPT ( $p=0,0001$ ).

Llama la atención el incremento del IMC después del trasplante (grafica 3) incrementando los grupos de obesidad y sobrepeso, que consideramos sea secundario a la mejora en el estado de salud del paciente así como el uso de corticoides.

No se encontró relación entre el tipo de donante cadavérico/vivo y el desarrollo de DMPT como en otros estudios (26). Al igual que otros estudios (25) el rechazo agudo (representado en el estudio por el uso de metilpredisolona) es un factor importante para el desarrollo de DMPT ( $p=0,016$ ). El efecto diabetogénico de varios medicamentos inmunosupresores utilizados en el trasplante renal es bien conocida (4-6,11) y nuestros resultados apoyan otros informes incluidos aquellos en los que los esteroides y / o tacrolimus son utilizados como principales inmunosupresores.

Un estudio reciente de la NAPRTCS reporta un alto uso de Tac (45%) en los niños DMPT (7). En el estudio el inmunosupresor más frecuentemente utilizado es el micofenolato seguido por el tacrolimus (82,4%) seguido de la prednisona. Y la terapia inmunosupresora más frecuentemente utilizada fue de prednisona/tacrolimus/micofenolato.

En contraste, se encuentran los estudios de Baltar que identificó el uso de tacrolimus como factor de riesgo para diabetes con RR 1,68. (29), y de Greenspan et al. que demostraron el uso de Tacrolimus como un factor de riesgo independiente de DMPT (9, 10). En el presente estudio los resultados sobre el esquema inmunosupresor muestran falta de asociación con el desarrollo de DMPT para tacrolimus al igual que para micofenolato y sirolimus, probablemente debido a que el uso de micofenolato tiene menor riesgo de DMPT debido a la posibilidad de reducir las dosis de otros agentes inmunosupresores más diabetógenos (26) y que el efecto diabetógeno del Tacrolimus ha demostrado ser reversible y dependiente de la dosis (10).

La asociación diabetes y corticoesteroides fue descrita desde 1964 (23) en trasplantados renales, desde entonces, se ha encontrado el mismo efecto en otros trasplantes de órganos sólidos. El efecto diabetogénico es dosis dependiente, los posibles mecanismos incluyen incremento en la producción hepática de glucosa, reducción en la producción de insulina y sensibilidad periférica a esta (3, 4,7). Mientras que la ciclosporina también tiene efectos diabetogénicos, de forma que las primeras estimaciones de las tasas de incidencia de DMPT eran de un 11 a un 19%, a pesar de la reducción en las dosis de esteroides. (28). En el presente estudio se demostró una asociación entre la terapia asociada de prednisona y ciclosporina con el desarrollo de DMPT estadísticamente significativo.

Los efectos de las dosis, especialmente la exposición acumulada de esteroides, no pudieron ser analizados en el contexto de este estudio, pero se aspectos importantes a considerar en el futuro posibles análisis.

## **IX. CONCLUSIONES**

- Las alteraciones de los carbohidratos (diabetes y prediabetes) no se asocio con el uso de tacrolimus, incluso en combinación con micofenolato, parece dar un efecto protector. Si hubo asociación con la terapia combinada de ciclosporina A y prednisona, así como metilprednisolona.
  - El aumento del IMC y de los porcentajes del sobrepeso/obesidad posterior al trasplante se asocian con el desarrollo de diabetes y prediabetes, al igual que los antecedentes familiares principalmente de primer grado.
  - Por lo anterior, en futuros estudios de pacientes con trasplante renal, se deberá evaluar minuciosamente a pacientes con familiares de primer grado con diabetes y a los que aumenten de forma importante su IMC ubicándolos en sobrepeso/obesidad, pues junto con la terapia inmunosupresora combinada de ciclosporina y prednisona, así como metilprednisolona, resultaron ser los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de alteraciones en los carbohidratos.
- La principal limitación del estudio es el hecho de ser retrospectivo y por ende de contar con información completa sobre a otros factores de riesgo, tales como peso al nacer, lactancia materna, hábitos de alimentación y actividad física; así como una evaluación metabólica completa, sin embargo, los datos obtenidos son suficientes para recomendar mayor vigilancia en los pacientes con las características comentadas.

## **RECOMENDACIONES.-**

- Continuar el análisis de pacientes trasplantados con prediabetes para evaluarlos de forma estrecha, así como a los pacientes con ciclosporina/prednisona, metilprednisolona, familiares con diabetes de primer grado y sobrepeso u obesidad.
  - Establecer un programa de dieta y ejercicio en todos los pacientes trasplantados para evitar en la medida de lo posible el desarrollo del sobrepeso u obesidad.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Kuri AD, Morales S, Álvarez A. Trasplantes de órganos y tejidos en México. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 163-169.
2. Medeiros-Domingo M, et al. Trasplante renal en pediatría. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 230-236.
3. Wilkinson A, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 291–298.
4. Davidson J et al. New onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation*. 2003. Vol. 75, SS3–SS24, No. 10.
5. Paolillo J et al. Posttransplant Diabetes Mellitus in Pediatric thoracic organ recipients receiving Tacrolimus – based immunosuppression. *Transplantation* 2001 Vol. 71, 252–256, No. 2
6. Davidson J et al. New-Onset Diabetes after Transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care*, 2004 Vol 27, No 3.
7. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report.
8. Shishido S, Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2006; 10: 67–73.
9. Greenspan LC et al. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatr Nephrol*. 2002 Jan;17(1):1-5.
10. Prokai A, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 643–649.
11. Hathout E, Pediatric Post-Transplant Diabetes: Data From a Large Cohort of Pediatric Heart-Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 994–998
12. Hathout E, Post-transplant diabetes mellitus in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2009; 13:599–605

13. Giordano M et al. A study on glucose metabolism in a small cohort of children and adolescents with kidney transplant. *J Endocrinol. Invest.* 2006 29:330-336.
14. Pablo F. Mora Post-Transplantation Diabetes Mellitus *The American Journal of the medical sciences* 2005 Feb. Vol 239. No 32: 86-94.
15. Castro Martinez C. Diabetes en pacientes que reciben trasplantes de órganos (tesis doctoral). Bogota. Universidad del Rosario 2010
16. Scientific Registry of Transplant Recipients National Transplant Statistics, USA 2006.
17. Gomes M et al. Post - transplant diabetes mellitus *Diabetology y Metabolic Syndrome* 2009, 1:14.
18. Roy First M. Improving long-term renal transplant outcomes with tacrolimus: speculation vs evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2004. 19 [Suppl 6]: vi17–vi22
19. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA: Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998. 65:380–384.
20. Friedman EA, Shyh T-P, Beyer MM, Manis T, Butt KMH: Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985. 5:196–202.
21. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996. 7:158–165.
22. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, Van Der Woude FJ, Wheeler D: Diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003. 75:SS3–SS24.
23. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: Risk Factors. *J Am Soc Nephrol* 2006. 17: S291–S295.
24. Rivera J, Zugasti A, Jara A. Diabetes mellitus postrasplante y su relación con los inmunodepresores actuales. *Medicina Clinica* 2001. Vol. 117. No. 9.

25. Elly M. Van Duijnhoven, Boots M. Influence of Tacrolimus on Glucose Metabolism before and after Renal Transplantation: A Prospective Study. *J Am Soc Nephrol* 2001. 12: 583–588.
26. Backman. Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2004. 19 [Suppl 6]: vi13–vi16
27. Bonato V, Barni R, Cataldo D, et al. Analysis of Post transplant Diabetes Mellitus Prevalence in a Population of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2008. 1888-1890.
28. Baltar J, Ortega T, Ortega F, et al. Post transplantation Diabetes Mellitus: Prevalence and Risk Factors. *Transplantation Proceedings* 2005. 37: 3817-3818
29. Phuong-Thu T, Phuong-Chi T, Lipshytz GS, Wilkinson AH. New Onset Diabetes Mellitus after Solid Organ Transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 2007. 873-890.