



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO**

**DIABETES Y PREDIABETES EN NIÑOS CON  
FACTORES DE RIESGO  
POSTRASPLANTADOS DE RIÑÓN EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO  
GOMEZ**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA**

**EN:**

**ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. CAROLINA RAMIREZ LEAL**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. ANA LILIA RODRIGUEZ VENTURA**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. CLAUDIA GUTIERREZ CAMACHO**

**MÉXICO, D. F.**

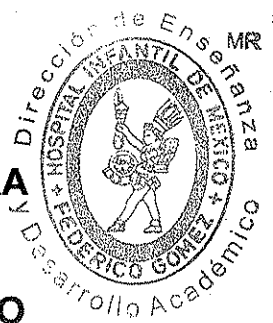
**FEBRERO 2013**



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

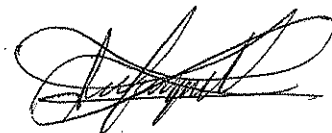
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

DIABETES Y PREDIABETES EN NIÑOS CON FACTORES DE RIESGO  
POSTRASPLANTADOS DE RIÑÓN EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GÓMEZ

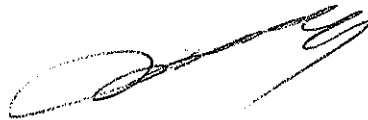
Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Aarón Pacheco Ríos  
Subdirector de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Director de tesis

Dra. Ana Lilia Rodríguez Ventura.  
Médico Endocrinóloga Pediatra



Dra. Claudía Gutiérrez Camacho  
Asesor de tesis



Presentada por

Dra. Carolina Ramírez Leal

Para obtener el título de:  
Especialista en Endocrinología Pediátrica.

“Estoy convencido de que la mitad de lo que separa a los emprendedores exitosos de los que no triunfan es la perseverancia.”

"No tenemos la oportunidad de hacer muchas cosas, por lo que cada cosa que hagamos debe ser excelente. Porque esta es nuestra vida".

(Steve Jobs)

## **D E D I C A T O R I A S Y A G R A D E C I M I E N T O S**

### **A DIOS.**

Por haberme permitido llegar hasta este punto; Por darme la fortaleza y la entereza para llevar a cabo cada una de las tareas que me ha confiado a lo largo de mi vida. Por encomendar a sus ángeles para que me cuiden en todos mis caminos y me lleven en sus alas para que no tropiece contra ninguna piedra. Por día a día, reparar mis fuerzas, guiarme por el recto sendero por amor de su nombre.

### **A MI MADRE OLINDA.**

Por el gran amor y la devoción, por el apoyo ilimitado e incondicional que siempre me has dado, por tener siempre la fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos, por haberme formado como una mujer de bien, y por ser la mujer que me dio la vida y me enseñó a vivirla. Porque tus brazos siempre se abrían cuando quería un abrazo. Tu corazón comprendía cuando necesitaba una amiga. Tus ojos tiernos se endurecían cuando me hacía falta una lección. Tu fuerza y tu amor me guiaron y me dieron alas para volar.... No hay palabras en este mundo para agradecerte, y hacerte saber cuanto te amo, mama.

### **A MI HERMANA MONICA.**

Por haber sido bendecida por tu amada presencia, tu valor, tu amor, tu fidelidad y tus palabras que tienen un valor incalculable. Bendito el día que Dios decidió que tu fueras mi hermana.

### **A MI SOBRINA CATALINA.**

Por el amor que me has dado y por tan bellas palabras en el momento indicado; jamás olvidare que a lo lejos hubo una hermosa personita, un ángel que me dejó saber cual especial siente su amor hacia mi y viceversa, por que mas que mi sobrina, siempre has tenido en mi corazón el lugar de una hija. Te amo mi bebe.

### **A MI NOVIO JOHON.**

Por el amor que recibí y recibo de un hombre que solo ha sabido darme lo mejor de sí, su amor, sin dobleces, ni egoísmos, con alegría, compañerismo, dulzura, y por sobre todas las cosas: ese estar siempre ahí, con su mano tendida y su corazón abierto. Quien con su apoyo moral me ayudo a no abandonar la batalla contra la adversidad.

### **A MI FAMILIA**

La familia proporciona unos valores que quedan para toda tu vida. Una familia unida y llena de amor es un lujo difícil de conseguir, el vínculo que une a tu auténtica familia no es de sangre, sino de amor, respeto y goce mutuo.

### **A LAS DRAS. ANA LILIA RODRIGUEZ VENTURA Y CLAUDIA GUTIERREZ CAMACHO.**

Por su gran ayuda, paciencia, por su trato personal hacia mí, su esfuerzo e interés en todo momento de forma desinteresada, gracias de todo corazón, sin su ayuda no hubiera sido capaz de realizarlo.

# DIABETES Y PREDIABETES EN NIÑOS CON FACTORES DE RIESGO POSTRASPLANTADOS DE RIÑÓN EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

## INDICE

Contenido

ANTECEDENTES .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
Estrategia de búsqueda revisión de literatura:.....	10
MARCO TEÓRICO .....	10
Definición de Diabetes Mellitus .....	10
Incidencia de diabetes mellitus post trasplante renal.....	11
Impacto clínico de la Diabetes Post - Trasplante .....	15
OBJETIVOS. ....	20
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	20
METODOLOGIA DE INVESTIGACION .....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
METODOLOGIA Y ANALISIS ESTADÍSTICO .....	22
DISCUSION .....	30
CONCLUSIONES.....	32

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1</b> Tiempo y proporción de sobrevida libre de Diabetes post Trasplante, número total de pacientes, IC 95%(18) .....	11
<b>Gráfico 2</b> Incidencia de diabetes antes y después del trasplante en pacientes que recibieron Tacrolimus(19).....	12
<b>Gráfico 3</b> Variables que se correlacionaron de manera importante con la aparición de Diabetes Mellitus post trasplante.....	12
<b>Gráfico 4</b> Comparación entre los pacientes con obesidad frente a la población general posterior al trasplante renal en población de Estados Unidos.....	13
<b>Gráfico 5</b> Mecanismo Fisiopatogénico de la producción de Hiperglicemia en pacientes post trasplante renal (21).....	14
<b>Gráfico 6</b> Algoritmo resumido de manejo para pacientes con diabetes post trasplante renal, propuesto por el consenso internacional de 2003 .....	17
<b>Gráfico 7.</b> Boxplot para comparación de edad por sexo para los niños antes de trasplante de riñón. ....	24
<b>Gráfico 8</b> Detalle de los antecedentes heredofamiliares para los pacientes trasplantados en el Hospital Infantil Federico Gómez en 2004 – 2011 seleccionados para este estudio.....	25
<b>Gráfico 9</b> Grafico circular proporción de pacientes con uno, dos o tres antecedentes Diabetes, Hipertensión y Obesidad, incluye frecuencias.....	26
<b>Gráfico 10</b> Grafico de la proporción de Prediabetes en la población de pacientes postrasplantados. ....	27
<b>Gráfico 11</b> Proporciones de antecedentes comparados entre población general, Evento (Prediabetes - Diabetes) y no evento que fueron los pacientes que con antecedentes no desarrollaron la enfermedad.....	28
<b>Gráfico 12</b> Boxplot comparación entre el promedio de percentil de peso para la edad previo y posterior al trasplante. ....	30



## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Características de la población antes del trasplante de riñón .....	23
<b>Tabla 2</b> Descripción edad y tiempo de seguimiento para los pacientes estudiados .....	24
<b>Tabla 3</b> Dosis de Prednisolona y tiempo de administración para los pacientes post trasplantados como parte de su manejo.....	26
<b>Tabla 4</b> Valores de la evaluación metabólica realizada a los pacientes del estudio, incluyó glucosa basal, a las 2 horas y hemoglobina glicosilada.....	27
<b>Tabla 5</b> Antecedentes de los pacientes estudiados y diferencia de proporciones entre los que presentaron los antecedentes y los que desarrollaron el evento (Prediabetes - Diabetes).....	28
<b>Tabla 6</b> Diferencias de proporciones agrupadas por la existencia de uno, dos o tres antecedentes en el mismo paciente, respecto a los que presentaron y no presentaron el evento.....	29
<b>Tabla 7</b> Test de T para Índice de Masa corporal y percentiles de peso ajustados para la edad .....	29

## ANTECEDENTES

Los trasplantes de órganos en México cada vez son más comunes, es así como en el periodo de 1990 a 2003 la frecuencia se incrementó hasta un 69,5% (1). Las nuevas terapias inmunosupresoras han disminuido la incidencia de rechazos con las consecuentes mejoras en la sobrevida tanto del órgano como de los pacientes (2) Sin embargo, a la par con la mejoría de la expectativa de éxito en los trasplantes renales, la incidencia de comorbilidades ha incrementado de manera importante (1).

La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) es una de las complicaciones más importantes del trasplante de órganos sólidos, en adultos y en niños que favorece la aparición de infecciones, el deterioro de calidad de vida por las complicaciones y por la enfermedad en sí, como también el aumento del riesgo cardiovascular (3).

En general, la prevalencia de la DMPT varía de 2 a 53%, dependiendo del órgano trasplantado y de la literatura consultada (3)(4). El reporte de la NAPRTCS establece una incidencia de 2,6% en un estudio en el que 1365 niños fueron sometidos a trasplante renal (5)(6) siendo menor que en adultos, se ha identificado un incremento de la incidencia en los últimos años con reportes de incidencia hasta de 20%. En Hungría, la incidencia reportada en la población pediátrica fue de 16% para la DMPT y 17% para la intolerancia a la glucosa (7) mientras que en Tokio fue de 33% y 1% respectivamente(8).

El aumento del riesgo de la DMPT puede relacionarse en gran medida a los inmunosupresores utilizados en los pacientes trasplantados, tales como los corticoides e inhibidores de la calcineurina (ICN).(9)

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 diabetógeno que la ciclosporina.

Un estudio llevado a cabo en E.U. en pacientes beneficiarios de Medicare en los pacientes trasplantados 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. (9)(5)(10). 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 de DMPT con 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), siendo consistente el tacrolimus con el estudio de Hathout, quien además reportó los antecedentes familiares (12).

La modificación de la inmunosupresión postrasplante de acuerdo a la identificación de pacientes de alto riesgo puede minimizar el desarrollo de nueva aparición de DMPT (5). 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.

En México está descrito un 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 donde se incluyeron 215 pacientes post trasplante renal y se encontró una frecuencia de 10,6%, en estos pacientes el inmunosupresor más utilizado fue la ciclosporina.

Un segundo estudio, realizado en este hospital, en el cual se hizo una revisión de 2004 a 2011 sobre diabetes secundaria en niños con trasplante renal se observó que los factores de riesgo asociados fueron antecedentes familiares de diabetes, incremento del índice de masa corporal y el uso de esteroides como inmunosupresores. La prevalencia de diabetes secundaria fue de 7.6% y de prediabetes fue 7.6%, 15.2% de diabetes y prediabetes (13).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La DMPT es una de las complicaciones más graves del trasplante de órganos sólidos con una incidencia muy variable, la cual ha aumentado en los últimos años. Se han reportado diversos factores de riesgo sin una total concordancia entre los diferentes autores que la han estudiado, sin embargo, en este hospital los principales factores de riesgo asociados en un estudio previo, fueron los antecedentes familiares de diabetes, el incremento del índice de masa corporal y el uso de esteroides. Por lo anterior, se decidió identificar pacientes trasplantados de riñón con por lo menos 2 de los factores de riesgo mencionados para la detección oportuna de diabetes y prediabetes.

## **JUSTIFICACIÓN**

Ante la trascendencia que implica el desarrollo de diabetes en estos pacientes, por el aumento de infecciones, rechazo del órgano y deterioro en la calidad de vida, es necesario identificar tempranamente a los pacientes con prediabetes o diabetes mediante los estudios convencionales incluyendo la hemoglobina glucosilada A1c, recientemente recomendada como herramienta diagnóstica de diabetes y prediabetes.

Es importante establecer la frecuencia de diabetes o prediabetes en los pacientes llevados a trasplante renal con factores de riesgo para optimizar recursos y por la trascendencia que hay en su calidad de vida y en la sobrevida del órgano trasplantado. Mientras más oportuna sea la detección de estados prediabéticos o diabetes, mejor será la evolución del paciente y mayores serán las posibilidades de revertir el problema

Son escasos los estudios reportados en niños acerca de la diabetes y prediabetes postrasplante renal y ninguno, a pesar de los factores de riesgo ya identificados en diferentes series, ha establecido la frecuencia de estas entidades en los niños postrasplantados que los presentan.

## **Estrategia de búsqueda revisión de literatura:**

Se diseñó y se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura en las principales bases de datos disponibles con el fin de identificar los estudios elegibles para el tema que estudiamos, las bases de datos utilizadas fueron: MEDLINE, EMBASE, LILACS. Se emplearon los siguientes términos "Kidney Transplantation"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]), adicionalmente, se realizó una búsqueda en las mismas bases de datos incluyendo el termino [Mesh] Prednisolone; esto para estudios clínicos, revisiones de literatura, y guías de práctica clínica comprendidas entre 1990 con fecha de corte mayo de 2012.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definición de Diabetes Mellitus**

La Diabetes Mellitus es una alteración metabólica, de múltiples etiologías que se caracteriza por presencia de hiperglucemia crónica, alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, y resistencia o deficiencia de insulina.

En 1985 la OMS, define diabetes mellitus como una determinación plasmática de glucosa en ayuno mayor de 140mg/dl, o determinación en sangre total mayor de 120 mg/dl; haciéndose necesario realizar curva de tolerancia oral a la glucosa cuando los valores de glucosa basal caen en rangos de incertidumbre (110-140mg/dl).

En 1997 la ADA, define diabetes mellitus como glucosa plasmática mayor de 200mg/dl, con presencia de síntomas, o glucosa en ayuno por más de 8 hrs mayor o igual a 126 mg/dl, o con curva de tolerancia oral a la glucosa a las 2 hrs post estímulo, con nivel de glucosa igual o mayor a 200 mg/dl.

En 1999 incluye la definición de intolerancia a los hidratos de carbono como niveles de glucosa menor a 126mg/dl en ayunas, o entre 140-200mg/dl 2 hrs post estimulo.

En 2006 plantean probabilidad de riesgo de desarrollar diabetes con glucosas entre 100-126mg/dl, siendo la mitad del riesgo, cuando estas se encuentran entre 100-110mg/dl el riesgo es la mitad, en comparación que cuando se encuentran entre 110-126mg/dl.

En 2010, la ADA, agrega la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) para diagnóstico de diabetes mellitus y plantea un rango equivalente de intolerancia de hidratos de carbono; definiendo prediabetes con rangos de HbA1c entre 5,7 y 6,4%, y diabetes con un valor igual o mayor a 6.5%. En el 2011 la OMS, también define diabetes mellitus con una HbA1c mayor de 6,5%.(14)

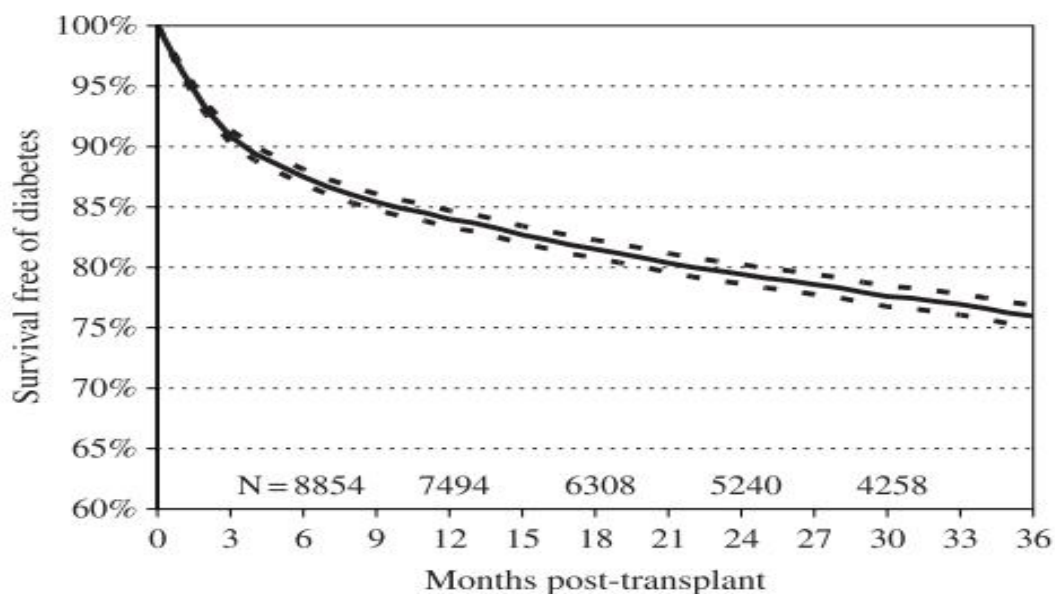
El consenso internacional sobre la definición de diabetes mellitus desarrollada después del trasplante (3)(15), utiliza el estándar de la OMS y los criterios de la ADA para el

diagnóstico de diabetes mellitus, así como intolerancia a la glucosa. Es importante destacar que el uso de hemoglobina glucosilada (HbA1c), no se recomienda antes de los tres meses posteriores al trasplante, ya que la prueba puede no ser válida hasta que la nueva hemoglobina se ha sintetizado y glucosilada en el periodo diabetogénico post trasplante, pero posterior a ese lapso sí es de utilidad la determinación de la HbA1c (16,17).

### **Incidencia de diabetes mellitus post trasplante renal**

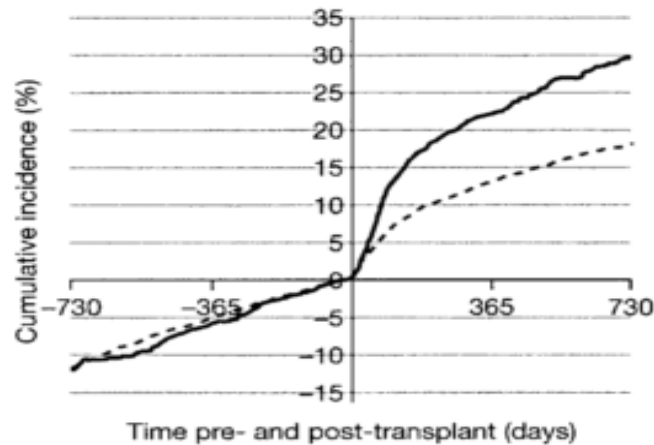
Ya que existen diversas definiciones de Diabetes Mellitus Postrasplante, es muy difícil determinar su incidencia. Adicionalmente en los últimos años han cambiado además de las definiciones de diabetes, los regímenes de inmunosupresión utilizados de acuerdo a los pacientes.

En 1979, tasas altas de diabetes mellitus secundarias a esteroides, hasta del 46%, se presentaron hasta en 20 meses después del trasplante.(12)



**Grafico 1** Tiempo y proporción de sobrevida libre de Diabetes post Trasplante, número total de pacientes, IC 95%(18)

Posteriormente se ha demostrado que la diabetes mellitus se desarrolló entre aproximadamente 9, 16, y 24%, a los 3, 12 y 36 meses posterior al trasplante renal, respectivamente. (18)



**Grafico 2** Incidencia de diabetes antes y después del trasplante en pacientes que recibieron Tacrolimus(19)

La obesidad se relaciona de manera independiente con el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes no trasplantados como en los trasplantados de riñón, (18)(21)(22)(23), siendo el segundo factor de riesgo más importante para desarrollo de DMPT, cuando cursan con un IMC mayor o igual a 30 (24)

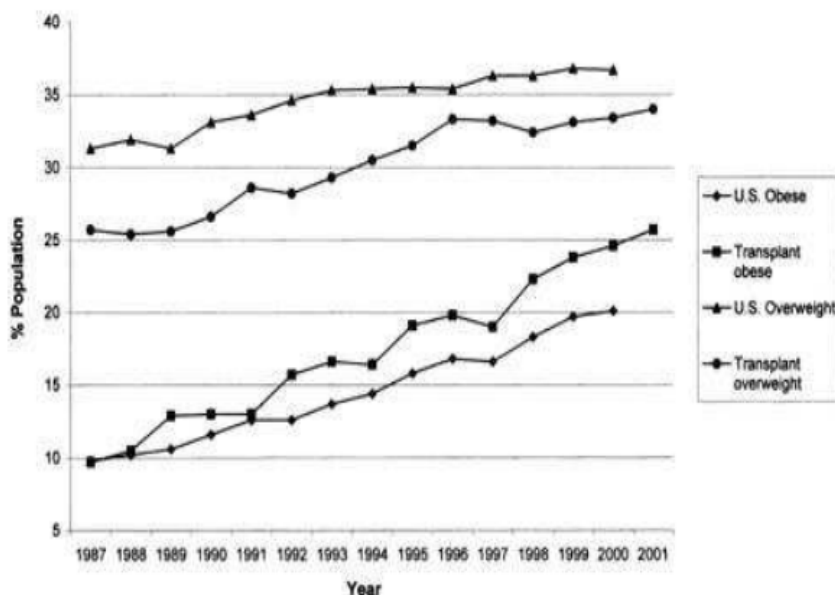
**Table 2:** Independent clinical correlates of post-transplant diabetes

Characteristic	Number with characteristic (%)	Relative risk for diabetes (95% CI)	p-value
<b>Age</b>			
0–17 years	551 (4.7%)	0.39 (0.28–0.56)	<0.0001
18–44 years	5378 (46.1%)	1.00 = reference	–
45–59 years	3618 (31.0%)	1.90 (1.73–2.09)	<0.0001
60+ years	2112 (18.1%)	2.60 (2.32–2.92)	<0.0001
<b>Race</b>			
African American	3646 (31.3%)	1.68 (1.52–1.85)	<0.0001
Other/unknown	677 (5.8%)	1.51 (1.26–1.81)	<0.0001
White	7336 (62.9%)	1.00 = reference	–
<b>Ethnicity</b>			
Hispanic	1437 (12.3%)	1.35 (1.19–1.54)	<0.0001
Non-Hispanic/unknown	10222 (87.7%)	1.00 = reference	–
<b>Donor gender</b>			
Female	5199 (44.6%)	1.00 = reference	–
Male	6460 (55.4%)	1.12 (1.03–1.21)	0.0090
<b>HLA mismatches</b>			
0	1275 (10.9%)	1.00 = reference	–
6	816 (7.0%)	1.30 (1.07–1.58)	0.0085
<b>Obesity</b>			
Body mass index $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	2008 (17.2%)	1.73 (1.57–1.90)	<0.0001
Body mass index < 30 kg/m <sup>2</sup>	9651 (82.8%)	1.00 = reference	–
<b>Hepatitis C</b>			
Negative/unknown	11 001 (94.4%)	1.00 = reference	–
Positive	658 (5.6%)	1.33 (1.15–1.55)	<0.0001
<b>Education</b>			
College degree	1077 (9.2%)	0.78 (0.67–0.90)	0.0011
No college degree/unknown	10 582 (90.8%)	1.00 = reference	–
<b>Immunosuppression</b>			
Tacrolimus	2785 (23.9%)	1.53 (1.29–1.81)	<0.0001
No tacrolimus	8874 (76.1%)	1.00 = reference	–
Azathioprine	1739 (14.9%)	0.84 (0.72–0.97)	0.0160
No azathioprine	9920 (85.1%)	1.00 = reference	–
Mycophenolate mofetil	8228 (70.6%)	0.78 (0.69–0.88)	<0.0001
No mycophenolate mofetil	3431 (29.4%)	1.00 = reference	–
<b>Cause of disease</b>			
Glomerulonephritis	3659 (31.4%)	0.80 (0.73–0.88)	<0.0001
Nondiabetes/unknown	10 544 (68.6%)	1.00 = reference	–

Results of the Cox proportional hazards analysis, where numbers greater or less than 1.00 indicate an increased or reduced risk of developing post-transplant diabetes, respectively. Each characteristic was adjusted for all other characteristics shown in the table, including those with  $p > 0.05$  (transplant year, donor age, donor source, donor race, recipient gender, cold ischemia time, panel reactive antibody status, employability, pre-emptive transplantation, and other immunosuppressive agents; data not shown).

**Grafico 3** Variables que se correlacionaron de manera importante con la aparición de Diabetes Mellitus post trasplante.

La población de trasplante es cada vez más obesa, aumentando de esta manera el riesgo en este grupo de pacientes, en relación con el tiempo. Un análisis de todos los receptores de trasplantes de riñón de estados unidos desde el año de 1987, descubrió un aumento en la prevalencia del sobrepeso, con un aumento paralelo de la obesidad en la población general (25), las dos terceras partes de la población general, tienen un índice de masa corporal mayor o igual a 25.

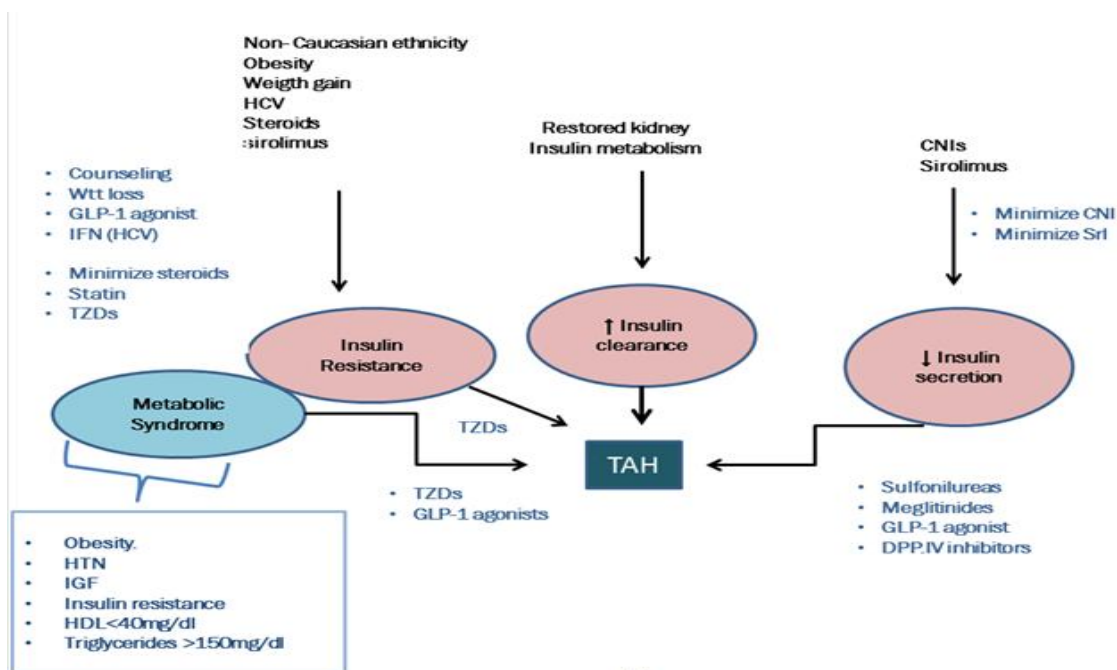


**Grafico 4** Comparación entre los pacientes con obesidad frente a la población general posterior al trasplante renal en población de Estados Unidos

Los afroamericanos e hispanos tienen un mayor riesgo de DMPT. Un estudio mostró una incidencia de DMPT mucho mayor en los negros (20%), e hispanos (21%), que en los estadounidenses de origen asiático (5%) y blancos (4%). Otro estudio ha informado un aumento en el riesgo de manera similar para los afroamericanos (18)(22)(25). La asociación entre los hispanos y el aumento del riesgo de DMPT, ha sido menos observada, pero se ha desarrollado incluso en interrupción temprana de terapia de esteroides

Los afroamericanos son especialmente sensibles a presentar DMPT, cuando son tratados con tacrolimus; un estudio informó una incidencia de 37% y 8% entre los tratados con tacrolimus y ciclosporina respectivamente. Esto puede tener respuesta en la exigencia de los afroamericanos a utilizar dosis relativamente más altas de tacrolimus que los no afroamericanos para alcanzar niveles terapéuticos en sangre; siendo estas dosis más altas las que contribuyen al aumento del riesgo. (26) Al igual que en la diabetes mellitus en pacientes no trasplantados, una historia familiar de diabetes, ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMPT (20)(27) Aunque el papel de los medicamentos inmunosupresores en el desarrollo de DMPT se ha estudiado por décadas, su importancia ha sido destacada en el aumento de las tasas de DMPT y existen más opciones de inmunosupresores disponibles. Por lo tanto, una consideración terapéutica es importante para lograr equilibrar el riesgo de

rechazo con el riesgo de uso de medicamentos diabetogénicos. Los glucocorticoides tienen una variedad de acciones que conducen a la hiperglucemia. Por lo general, la glucemia en ayunas se encuentra elevada sólo por encima de la línea de base, mientras que la glucemia postprandial se encuentran mucho más afectadas (21).



**Grafico 5** Mecanismo Fisiopatológico de la producción de Hiperglicemia en pacientes post trasplante renal (21)

Un estudio de Medicaid en pacientes que no habían sido trasplantados, trató de cuantificar el riesgo de desarrollar diabetes inducida por esteroides. Los pacientes tratados con dosis menores de 10mg/día de prednisona (o equivalente) tenían un riesgo de 1,8 veces mayor de iniciar terapia hipoglucemiante, el riesgo aumenta proporcionalmente con la dosis de corticoides. Un estudio de 173 pacientes consecutivos, tanto en análisis de regresión lineal univariado y multivariado reveló una relación significativa entre el nivel de glucosa de 2 horas y la dosis de prednisona (20)(27). El riesgo de desarrollar DMPT fue de 5% con un aumento de 0,01mg/kg/día de la dosis de prednisona.

El ajuste de la terapia inmunosupresora destinada a mejorar la tolerancia a la glucosa debe ser sopesado contra el riesgo de rechazo del injerto. La reducción de la dosis de esteroides a 5mg/día por año, se ha asociado con una disminución de la intolerancia de la glucosa de 55% a 34% (27). Los pulsos de esteroides a altas dosis, para el rechazo agudo, también parece ser un factor de riesgo particularmente fuerte para DMPT. El tacrolimus en comparación con los inhibidores de la calcineurina, ha sido observado de manera consistente a ser más diabetógeno (18)(28). Un metanálisis en 2004, que comparó tacrolimus, con ciclosporina encontró que la diabetes mellitus depende de los receptores de insulina en el 9,8%, en los pacientes trasplantados de riñón en el grupo de tacrolimus, comparado con 2,7% de los regímenes basados en ciclosporina. En el estudio ELITE, fueron más altas las tasas de DMPT desarrolladas al año, en los



pacientes que recibieron dosis más bajas de tacrolimus (8,4%), en comparación con aquellos que recibieron la dosis estándar de ciclosporina (6%), dosis bajas de ciclosporina (4,2%), y sirolimus a dosis bajas (6,6%). En un estudio prospectivo y randomizado de 682 pacientes trasplantados de riñón, la incidencia de diabetes mellitus, o glucosa alterada en ayunas, a los seis meses del trasplante, fue significativamente mayor entre los asignados a tacrolimus comparado con el grupo tratado con ciclosporina (34% frente a 26%). El aumento de los niveles de tacrolimus tiene asociación especialmente sólida con la intolerancia a la glucosa y la DMPT. En un estudio, niveles superiores a 15 ng/ml se asociaron significativamente con el desarrollo de intolerancia a la glucosa al año (15%) y la DMPT (32%). Un aumento en la incidencia de DMPT se observó después de la introducción de la fórmula de ciclosporina, y sugiere que una mayor exposición a este medicamento, también tiene efectos clínicos aparentes sobre la tolerancia a la glucosa. Los inhibidores de la calcineurina causan toxicidad reversible de las células de los islotes y puede afectar directamente la regulación transcripcional de la expresión de la insulina (29). Evidencia sugiere que el tacrolimus causa inflamación más severa y vacuolización de las células de los islotes. El sirolimus, parece ser diabetogénico (30). La conversión a sirolimus de tacrolimus o ciclosporina, se ha asociado a una mejora en la resistencia a la insulina. Otros agentes como la azatioprina, el micofenolato mofetil no tienen efectos diabetogénicos independientes. En un estudio retrospectivo grande, el uso de azatioprina y micofenolato mofetil se asocia con un menor riesgo de DMPT (16% y 22%, respectivamente) (18). Este beneficio puede ser debido a la capacidad de permitir el uso de dosis más bajas de corticosteroides, aunque no se ha comprobado.

En comparación, aunque con evidencia débil, la administración de estatinas y el uso de bloqueadores de receptores de angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, puede ser asociado con un menor riesgo de DMPT (2). Se han comparado los efectos diabetogénicos, de los regímenes combinados de inmunosupresores; en al menos dos estudios, la combinación de tacrolimus o ciclosporina con micofenolato mofetil. En otro estudio, los pacientes tratados con tacrolimus y micofenolato mofetil (14%) tenían tasas más bajas de DMPT, en comparación con aquellos tratados con aquellos tratados con tacrolimus y sirolimus (17%) o ciclosporina y sirolimus (33%). Un estudio retrospectivo de 8839 pacientes, encontró un riesgo significativamente mayor de DMPT con tacrolimus comparado con ciclosporina cuando estos agentes se utilizan con diferentes dosis de corticosteroides (31)(32).

## **Impacto clínico de la Diabetes Post - Trasplante**

El desarrollo de diabetes mellitus postrasplante tiene un efecto adverso sobre la supervivencia de los pacientes (18)(27)(29)(33). Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. (6). En un estudio, se observó un año de supervivencia, que fue de 83% y 98% en aquellos pacientes con y sin DMPT respectivamente (32). Un informe posterior determinó 5 años de supervivencia en pacientes con DMPT, 87%, frente a 93% en los pacientes sin DMPT. Otros investigadores, han reportado que la supervivencia media de los

pacientes post trasplante fue menor con DMPT (8,1 frente a 11 años) (12). El desarrollo de DMPT se correlaciona con una mayor mortalidad cardiovascular, que es la causa más frecuente de mala supervivencia a largo plazo con DMPT (18)(23)(31)(32)(34). El aumento del riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular varía desde 1,5 hasta 3, entre los que desarrollan DMPT en comparación con aquellos sin diabetes (18)(24). El exceso de riesgo se asocia con la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular, sobre todo el aumento de edad y la dislipidemia (24). Sin embargo, el efecto de la aparición de diabetes post trasplante sobre la mortalidad cardiovascular global, puede no ser tan grande como la diabetes mellitus pre trasplante, por lo menos 1,5 años. Esto fue sugerido por un estudio de cohorte de gran tamaño en el que se examinaron los resultados de 37,488 beneficiarios que habían sobrevivido durante más de un año con un trasplante funcionando (35). Los beneficiarios fueron estratificados de acuerdo a la ausencia o presencia de diabetes y la aparición de rechazo agudo en el trasplante al año siguiente. En el seguimiento de 1,5 años, la diabetes antes del trasplante, pero no de aparición después del trasplante, se asoció con una mayor mortalidad cardiovascular. La diabetes afecta negativamente a largo plazo, la supervivencia del injerto. En un estudio, la supervivencia del injerto a los 12 años fue del 48% y 70% en aquellos con y sin DMPT, respectivamente (32), lo que se asoció con un riesgo relativo de pérdida de 3,72. La recidiva de la nefropatía diabética puede contribuir a este aumento de la tasa de pérdida del injerto. Los esfuerzos para disminuir la terapia inmunosupresora diabetógena y por lo tanto la diabetes o las complicaciones infecciosas sin darse cuenta puede aumentar las tasas de rechazo (32). Sin embargo, el efecto de la diabetes en la muerte causada por la pérdida del injerto es menor que la del rechazo agudo.

Se ha encontrado mayor riesgo de infección y sepsis, con la hiperglucemia, posiblemente, por causa de la alteración de la respuesta inmune (36) (32). Se han reportado infección del tracto urinario, neumonía, y citomegalovirus en el aumento de las tasas de diabetes (36).

Las complicaciones observadas en la diabetes mellitus, en los pacientes no trasplantados, son observadas también en los pacientes trasplantados que desarrollan DMPT. Esto fue demostrado en un estudio retrospectivo de 4105 pacientes que desarrollaron DMPT en tres años post trasplante (32).

## **Tratamiento**

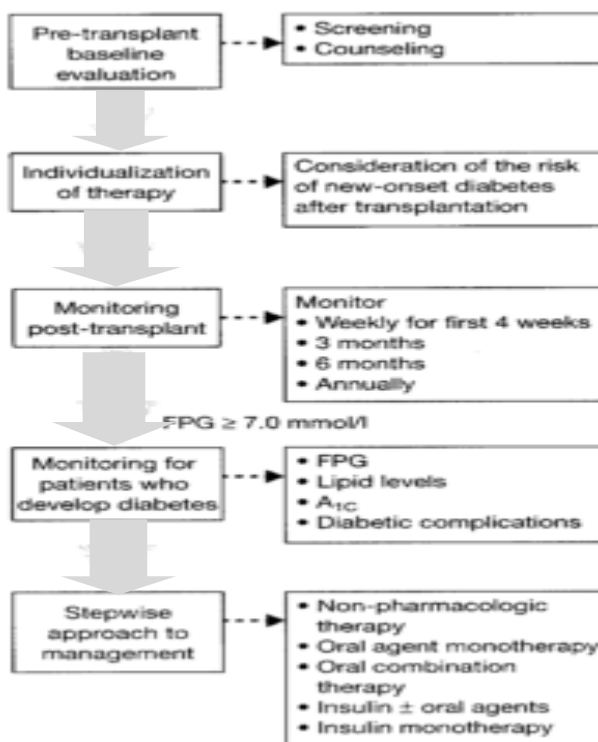
El tratamiento incluye la evaluación pretrasplante, el seguimiento periódico de todos los pacientes después del trasplante, la consideración de modificaciones de la terapia inmunosupresora basada en la tolerancia alterada a la glucosa y la terapia de la diabetes mellitus (14). La evaluación pretrasplante debe incluir la detección de factores de riesgo de DMPT, y de antecedente de diabetes gestacional. Los pacientes deben ser examinados con niveles de glucosa plasmática en ayunas, detectar evidencias de síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes deben ser asesorados sobre el riesgo de modificaciones del estilo de vida encaminadas a reducir el riesgo de DMPT. Los individuos con alto riesgo deben ser remitidos a un especialista en nutrición. Todos los pacientes, con o sin factores de riesgo, deben tener una glucosa

en ayunas, medida semanalmente durante las primeras cuatro semanas posteriores al trasplante, y luego cada 3 a 6 meses postrasplante, seguida de una evaluación anual con glucosa en ayunas. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa puede ser más predictiva de riesgo cardiovascular y mortalidad.

Cuando se identifica una alteración en la tolerancia a la glucosa o DMPT, los cambios en el estilo de vida, son aún más importantes, entre ellos aumentar el ejercicio y seguir una dieta adecuada. La hemoglobina glucosilada A1c se debe comprobar cada tres meses con un objetivo menor de 6,5% (14)(37). Los pacientes deben ser instruidos en la automonitorización de la glucosa y debe realizarse una revisión regular de la retinopatía y neuropatía (14). Pruebas de detección regulares oftalmológicas y cuidado de los pies, también están indicados.

Los pacientes con intolerancia a la glucosa también deben tener intervenciones agresivas, dirigidas a disminuir el riesgo cardiovascular, tales como lípidos y control de la presión arterial. Hay algunos datos que asocian el uso de estatinas y bloqueadores de receptores de angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, con una menor incidencia de la DMPT (2).

El uso prolongado de trimetropim-sulfametoxazol para la profilaxis para la neumonía y las infecciones bacterianas también pueden reducir la DMPT a través de la acción como una sulfonil urea. La aspirina puede estar indicada para reducir aún más el riesgo cardiovascular.



**Grafico 6** Algoritmo resumido de manejo para pacientes con Diabetes post trasplante renal propuesto por el Consenso Internacional de 2003.(19)

Para el tratamiento específico de la DMPT, se recomienda iniciar con terapia no farmacológica, seguida de monoterapia oral, la terapia de combinación oral, y luego insulina, siempre y cuando no exista una descompensación metabólica que requiera un inicio más temprano de insulina (14). Glucosa en sangre en ayunas de más de 200mg/dl, son menos propensos a ser controlados sin tratamiento con insulina (38)

La reducción de la dosis de corticosteroides a 5mg/día, durante un año se ha asociado con una disminución de la intolerancia a la glucosa de 55% a 34% (27). A pesar de que la suspensión completa de esteroides, puede reducir la incidencia de DMPT, un porcentaje significativo de pacientes sufren un episodio de rechazo y requieren de reinstauración del tratamiento con esteroides. Un estudio encontró una mejoría nula a la sensibilidad a la insulina, cuando al pasar de 5mg/día de Prednisolona a la suspensión completa (20). Actualmente se recomienda que la dosis de esteroides se disminuya, tan pronto como sea posible, pero la suspensión de esteroides por completo no se recomienda (14). En comparación con la ciclosporina, el uso de tacrolimus se asoció con mayores tasas de DMPT, sobre todo en los niveles de tacrolimus mayores a 15ng/ml, en el primer mes post trasplante. Por lo tanto, en pacientes afectados, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de tacrolimus o el cambio a ciclosporina. El efecto del tacrolimus en la tolerancia a la glucosa puede ser reversible, incluso si el agente no se interrumpe. En un estudio, en el 70% de los pacientes de raza blanca y 20% de los afroamericanos se logró suspender la insulina, sin la interrupción definitiva de tacrolimus y esteroides (39). Sin embargo algunos datos en pacientes con trasplante hepático sugieren que el cambio de tacrolimus con la ciclosporina puede mejorar el control de la glucosa y volver a la normalidad la tolerancia a la glucosa, mientras que la disminución de tacrolimus, simplemente no era beneficioso (40). Por lo tanto, el cambio a ciclosporina puede ser considerado, especialmente, si la diabetes es difícil de controlar (14). Sin embargo, una revisión informó una mayor supervivencia del injerto con el tratamiento con tacrolimus, a pesar del aumento de la tasa de DMPT, visto con tacrolimus y la asociación de DMPT con una menor supervivencia del injerto (18). La conversión a la rapamicina no es recomendable. De hecho, puede empeorar la resistencia a la insulina

Para la selección de medicamentos orales, se debe considerar la eficacia, los efectos secundarios y los costos. La diabetes mellitus inducida por glucocorticoides, incluso con terapia a dosis bajas, se caracteriza por glucemia en ayunas solo ligeramente por encima de la línea de base, pero un aumento más marcado en la glucosa plasmática postprandial y la sensibilidad a la insulina (41).

Las sulfonilureas son los más antiguos agentes utilizados, son relativamente económicos, y son normalmente el primer agente que se va a utilizar para controlar la DMPT (42). La gliptina y glimepirida se prefieren a la gliburida, cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 50 ml/min, debido a que la glibenclamida se excreta por vía renal y puede acumularse con insuficiencia renal y llevar a la hipoglucemia. Por lo general, comienzan con glipizida a 5 mg vía oral todos los días. Con el uso de sulfonilureas se puede esperar un descenso de HbA1c del 0,8% al 2% y puede haber un aumento del peso corporal.

Las meglitidas, como la nateglinida o repaglinida, son agentes relativamente nuevos. Un estudio de seis meses encontró que la repaglinida reduce significativamente los niveles medios de HbA1c (7,6% a 5,8%) en 14 a 23 pacientes con DMPT, y el resto con

el tiempo requiere uso de insulina (21), una tasa de éxito similar se observó con un grupo control que recibió rosiglitazona.

Las tiazolidinedionas mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina y suprimen la producción hepática de glucosa. Por lo general requieren de tres a seis semanas de tratamiento para que surta efecto. Ninguno de los agentes disponibles en la actualidad, la rosiglitazona o pioglitazona, altera significativamente el metabolismo inhibitorio de la calcineurina. Un estudio retrospectivo encontró que la administración de pioglitazona de 10 pacientes con DMPT no modificó significativamente los niveles de tacrolimus después de un seguimiento medio de 242 días (21). En un estudio no controlado, un grupo de 40 pacientes que inicialmente fueron controlados con insulina NPH y regular tuvo complemento con rosiglitazona. Pocos meses después de iniciar esta terapia de combinación, fue posible suspender la insulina en el 91% de los pacientes. Estos agentes, sin embargo se asocian con la formación de edema, que puede requerir el uso de diuréticos y pueden predisponer a la toxicidad de la calcineurina. El uso de estos agentes también está contraindicado en insuficiencia hepática y se requiere de vigilancia de función hepática. Además, los resultados de las meta-análisis de la rosiglitazona para el tratamiento de la diabetes en el contexto de trasplante no muestra evidencia adversa, ni efectos positivos sobre el miocardio, ni otros resultados adversos (morbilidad, mortalidad, calidad de vida).

La metformina, es el único miembro de la clase de las biguanidas. No debe usarse este agente ya que la insuficiencia renal aumenta el riesgo de presentar acidosis láctica.

Los inhibidores de la alfa glucosidasa como la acarbosa o miglitol, son menos eficaces para reducir la glucemia en comparación con otros medicamentos antidiabéticos. Ellos no causan aumento de peso. Sin embargo, son relativamente costosos y su uso puede estar limitado por los efectos secundarios gastrointestinales. Hay riesgo reducido de hipoglucemias (41)

La exenatida, una incretina, que se administra por vía subcutánea, aumenta la fase I de respuesta a la glucosa oral, y ha sido aprobado por la Food and Drug Administration, como tratamiento adyuvante para pacientes diabéticos tipo 2, que no han sido adecuadamente controlados con antidiabéticos orales.

De igual manera, la sitagliptina, un agente oral que inhibe la dipeptidil peptidasa 4, la enzima responsable de la degradación de incretina, puede ser utilizado. Este agente aumenta la síntesis y liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón. La dosis debe ser ajustada por insuficiencia renal. No existen datos para el uso de exenatida, sitagliptina o saxagliptina en receptores de trasplante renal.

Muchos pacientes requerirán el manejo con insulina, especialmente aquellos con glucemias en ayunas mayores de 200mg/dl (38). El uso de NPH en la mañana es particularmente útil en el control de la hiperglucemia asociada con esteroides administrados en la mañana.

La insulina glargina en la noche, es útil para controlar la glucosa en ayunas de la mañana. Antes de las comidas la insulina aspart de acción corta, o la insulina lispro, para mantener la glucosa basal antes de las comidas y según la ingesta prevista de carbohidratos. Alternativamente, la bomba de infusión de insulina, puede ser utilizada.

## **OBJETIVOS.**

### **General:**

Determinar la frecuencia de diabetes y prediabetes en niños postransplantados de riñón con 2 o más factores de riesgo de los 3 identificados en esta población (antecedentes familiares de diabetes, uso de esteroides y aumento de la centila del índice de masa corporal -2 o más desviaciones estándar con respecto a su basal-)

### **Específicos**

1. Identificar los casos de diabetes y prediabetes mediante curva de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glucosilada A1c
2. Determinar el principal factor de riesgo asociado, el de mayor fuerza de asociación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la frecuencia de diabetes y prediabetes en pacientes pediátricos trasplantados de riñón con 2 o más factores de riesgo (antecedentes familiares de diabetes, uso de esteroides y aumento de la centila del índice de masa corporal -2 o más desviaciones estándar a la basal), mediante curva de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glucosilada A1c?

## **METODOLOGIA DE INVESTIGACION**

TIPO DE ESTUDIO: Transversal descriptivo tipo serie de casos

UNIVERSO.- Pacientes del Hospital Federico Gómez con trasplante renal entre 2004-2011 con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Obesidad, incremento de 2 o más centilas en el índice de masa corporal y/o uso de esteroides.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Se incluyeron pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, post trasplantados de riñón, entre 2004-2011, que cumplen con 2 de las siguientes 3 características:

- Inmunosupresión con esteroides
- Aumento de IMC más de 2 centilas con respecto al basal
- Presencia de antecedentes familiares con diabetes mellitus, obesidad o HTA.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los siguientes pacientes:

- Pacientes con diagnóstico previo de Diabetes mellitus, en manejo con insulina
- Pacientes a quienes sus padres o responsables legales dieron una respuesta negativa para participar en el estudio.
- Pacientes a los que no se les pudo contactar telefónicamente para realizar screening de HbA1c y curva de tolerancia oral a la glucosa.
- Pacientes dados de alta del Hospital infantil de México Federico Gómez.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

1. Diabetes: De acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, se considera el diagnóstico de diabetes como tal, cuando en 2 determinaciones aisladas con 8 hrs. de ayuno, la glucosa se encuentra en 126mg/dl o más; cuando en una curva de tolerancia oral a la glucosa a las 2 hrs. pos estímulo, el nivel de glucosa es igual o mayor a 200 mg/dl; cuando el valor de la HbA1c es de 6.5% o mayor o bien, cuando se obtiene una determinación de glucosa en 200 mg/dl o más en cualquier momento con síntomas característicos de diabetes.
2. Prediabetes consta de 2 entidades: Glucosa anormal o alterada en ayuno, cuando con 8 hrs. de ayuno, la glucosa se ubica entre 100 y 125 mg/dl y la Intolerancia a la glucosa, cuando a las 2 hrs. pos estímulo, la glucosa se encuentra entre 140 y 199 mg/dl.
3. Índice de masa corporal (IMC): Es la relación del peso en kg entre la talla en metros cuadrados; en niños, es vital se utilicen gráficas con las centilas del IMC de acuerdo al sexo y por edad, pues de esa manera, se puede diagnosticar sobrepeso u obesidad y se puede observar en qué centila está un paciente y hasta dónde puede aumentar o bajar en un momento dado.
4. Antecedentes familiares de diabetes: Tanto en parientes de primer grado como de segundo grado.
5. Esteroide: Tratamiento inmunosupresor utilizado, especificando dosis, tiempo de administración y coadministración de otros inmunosupresores

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS:

1. Tiempo de evolución posterior al trasplante: Días transcurridos entre el día del trasplante y el día de la evaluación metabólica y antropométrica.
2. No. de rechazos: El número de rechazos que ha presentado, pues esa condición genera bolos importantes de esteroides y puede contribuir al desarrollo de diabetes o prediabetes.
3. Peso al nacer: RN con alto y bajo peso para edad gestacional, están predispuestos a desarrollar diabetes y otras complicaciones metabólicas.
4. Seno materno: Menos de 6 meses de recibir leche materna, predispone a sobrepeso y obesidad desde pequeños por la tendencia a la sobrealimentación

## **METODOLOGIA Y ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se hizo una revisión de la base de datos de los pacientes pos trasplantados estudiados en el periodo 2004-2011 y se citaron a los pacientes con factores de riesgo para desarrollar diabetes o prediabetes, con factores de riesgo identificados anteriormente o con aumento de IMC en 2 desviaciones estándar, para evaluar metabólicamente con determinación de niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), y curva de tolerancia oral a la glucosa.

La prueba se realizó como se describe por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua cuando rebasaban la cantidad de 1.75gr por kg de peso de cada participante; la recolección de la información fue llevada a cabo por la investigadora directamente, mediante la utilización de una plantilla prediseñada en formato Excel, que incluía los datos de identificación de cada paciente registrado por el número de historia clínica asignado en la Institución, sexo, edad, fecha del trasplante, antecedentes familiares de diabetes, HTA, obesidad, inmunosupresión utilizada, peso, talla, IMC y centila, presión arterial.

Se usó el programa estadístico SPSS versión 18. Las variables nominales se reportaron en frecuencia y las cuantitativas en promedios o medianas, según la distribución de los datos.



## RESULTADOS

Características de la población:

Se trata de una población de niños que fueron sometidos a trasplante renal entre 2004 y 2011 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, quienes tenían antecedentes heredofamiliares de Hipertensión arterial, obesidad o

Diabetes Mellitus y quienes recibieron manejo inmunosupresor con Prednisolona.

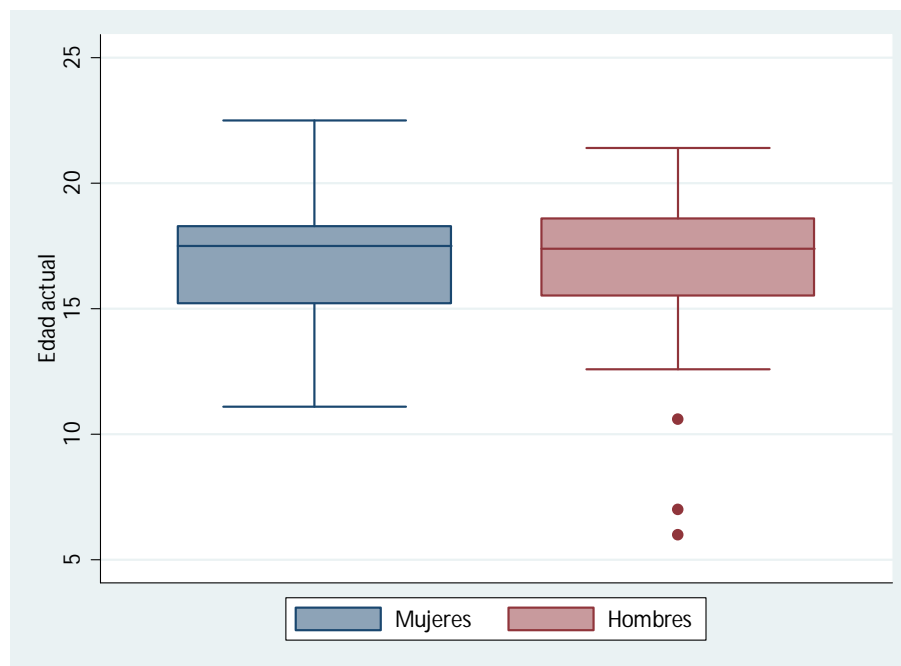
Para este estudio el 69% fueron hombres y el 31% mujeres con 22 y 10 pacientes respectivamente, la edad promedio de los pacientes al trasplante fue de 13,27 años, con un promedio de tiempo de evolución de 4,51 años [IC 95% 3,49 – 5,54], se evaluó el IMC al momento del trasplante, el cual fue en promedio de 18,19 Kg/Mt<sup>2</sup> como también se evidenció un promedio de Percentil para peso de 5,72 como consta en la tabla 1.

El sobrepeso pretrasplante estuvo presente sólo en el 9.3% (ninguno era obeso) y postrasplante aumentó a 25% (7 pacientes con sobrepeso y 1 con obesidad). El 50% de los pacientes aumentó su IMC 2 o más desviaciones estándar sobre su IMC pretrasplante. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre el IMC pretrasplante vs. postrasplante, así como también en las desviaciones estándar ( $p < 0.05$ ), la diferencia entre la frecuencia de sobrepeso/obesidad pre vs. postrasplante no fue estadísticamente significativa, pero clínicamente si fue importante porque incrementó más del 100% (de 9 a 25%), casi se triplicó.

Variable	Media	IC 95%	DS	Mínimo	Máximo
Edad trasplante (años)	13,27	[15,02 – 17,65]	3,64	1,2	18,2
Evolución trasplante (años)	4,51	[3,49 -5,54]	2,84	0,5	11
IMC al trasplante (Kg/Mt <sup>2</sup> )	18,19	[16,9 - 19,48]	3,58	12	27,9
Percentil peso al trasplante	5,72	[4,38 - 7,06]	3,72	1	13

**Tabla 1.** Características de la población antes del trasplante de riñón

No se encontraron diferencias significativas entre sexos al comparar la edad como se puede apreciar en la gráfica 1, donde el promedio de edad es de 16 años para los hombres y 17,07 para las mujeres (P: 0,75)



**Grafico 7.** Boxplot para comparación de edad por sexo para los niños antes de trasplante de riñón.

En promedio la edad previa al trasplante fue de 16,33 años  $\pm$ 3,65 y la edad al momento de la recolección de datos era de 16,33  $\pm$  3,84 con un promedio de tiempo de evolución de 4,51 años  $\pm$ 2,84 como consta en la tabla; los datos son consistentes con el tiempo promedio de seguimiento, dentro de la serie de pacientes encontramos pacientes mayores de 18 años por el tiempo de seguimiento, los mismos que sesgan el valor medio hacía valores más altos.

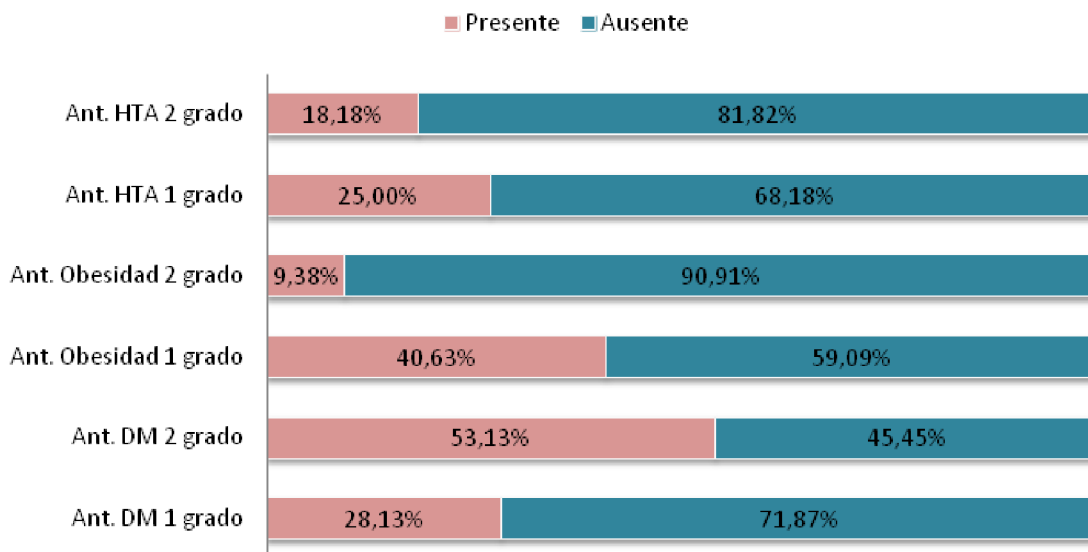
	Media	DS	Mínimo	Máximo
Edad_actual	16,33	3,65	6	22,5
Edad_al_trasplante	13,27	3,84	1,2	18,2
Tiempo de evolución	4,51	2,84	0,5	11

**Tabla 2** Descripción edad y tiempo de seguimiento para los pacientes estudiados

La HbA1c fue normal (menor o igual a 5.6%) sólo en el 12.5% de los pacientes, y su valor para diagnóstico de prediabetes (5.7-6.4%) se observó hasta el 81.25%; sólo hubo 2 pacientes (4.3%) con valores diagnósticos de diabetes: 6.7% y 9.5%, pero sólo en un paciente correlacionó con la curva de tolerancia oral a la glucosa el diagnóstico de diabetes.

En lo referente a los antecedentes heredofamiliares, para este estudio se tomó como criterio de inclusión la existencia de factores para Diabetes, cuando realizamos un análisis agrupado, encontramos la presencia de antecedentes de Diabetes en primer lugar en el 71,88% de la población, Hipertensión arterial como segundo antecedente de importancia en el 46,88% y obesidad en tercer lugar en el 37,04%, al discriminar de acuerdo a los grados del antecedente tenemos que el más prevalente fue el antecedente de Diabetes en segundo grado, seguido por el antecedente en primer grado

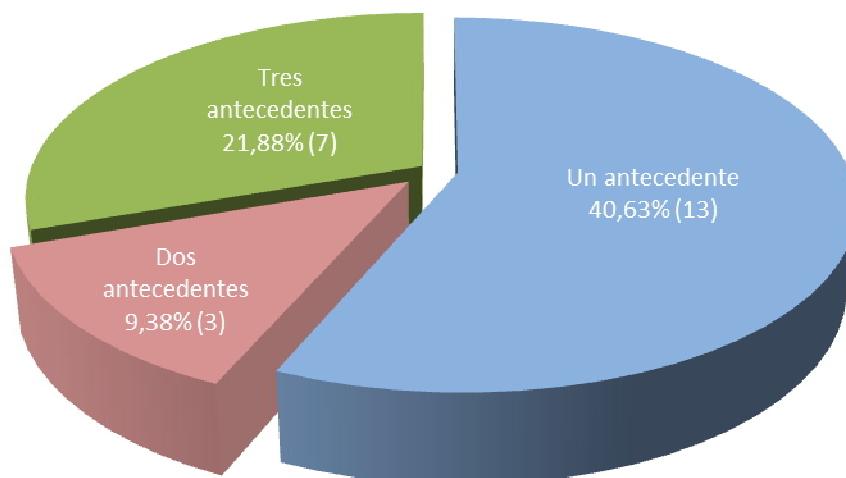
### Antecedentes Heredofamiliares Generales por Sexo



**Grafico 8** Detalle de los antecedentes heredofamiliares para los pacientes trasplantados en el Hospital Infantil Federico Gómez en 2004 – 2011 seleccionados para este estudio.

En muchos de los casos los antecedentes no se presentaron aislados, se presentaron dos o inclusive estuvieron presentes todos los factores de riesgo en el mismo paciente como se detalla en el siguiente gráfico.

## Proporción por número de antecedentes



**Gráfico 9** Gráfico circular proporción de pacientes con uno, dos o tres antecedentes Diabetes, Hipertensión y Obesidad, incluye frecuencias.

Los pacientes de este estudio recibieron manejo con Prednisolona para prevención de rechazo del trasplante, la dosis fue variable y estuvo alrededor de  $5,98 \text{ mg} \pm 2,02$  aunque se apreció una variación importante con un rango que fue desde 2 hasta 10 mg/dosis que puede estar explicado por el peso o la superficie corporal del paciente, la dosis por superficie corporal fue en promedio de  $15,59 \text{ mg/m}^2 \pm 1,4$  con un rango más amplio todavía, el cual estuvo entre 1,4 y  $25 \text{ mg/m}^2$ ; el tiempo de administración tuvo una relación explicativa con el tiempo de seguimiento al trasplante.

	Media	DS	Mínimo	Máximo
Prednisolona dosis	5,98	2,02	2	10
Prednisolona dosis $\text{mg/m}^2$	15,59	4,82	1,4	25
Tiempo Prednisolona	4,38	2,60	0,5	11

**Tabla 3** Dosis de Prednisolona y tiempo de administración para los pacientes post trasplantados como parte de su manejo

En la valoración metabólica de los pacientes, se realizó una medición de Glucosa basal la cual su valor promedio fue de 80,66 [IC 95% 73,52 - 87,8] sólo un paciente tuvo un valor por encima del que se puede considerar Diabetes con un valor de 172, en la valoración de Glucosa a las dos horas hubo un incremento esperado hasta 90,16 [IC

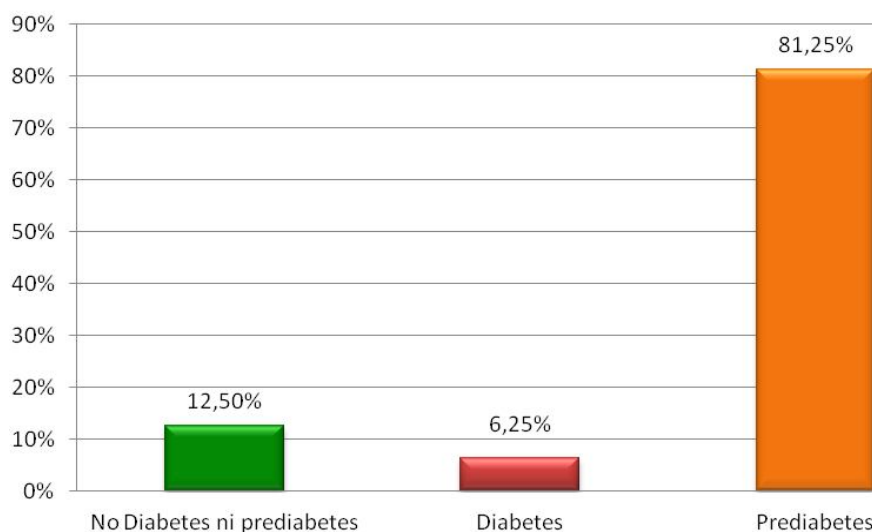
95% 73 - 353], donde hubo un paciente con valores de glucosa en 353 que correspondió con el mismo paciente con cifras elevadas en la glucosa basal. En referencia a la Hemoglobina glicosilada el valor promedio se encontró en 6,11 [IC 95% 5,85 – 6,36] para el paciente con alteraciones en la glucosa basal y a las dos horas correspondió un valor de 9,5, con estos tres parámetros se pudo realizar el Dx de Diabetes, fue el único paciente diagnosticado con Diabetes de esta serie de casos.

	Media	DS	Mínimo	Máximo	[IC 95%]	
HbA1c	6,11	0,70	5,3	9,5	5,85	6,36
Glucosa basal	80,66	19,80	56	172	73,52	87,8
Glucosa a las 2hrs	98,16	48,31	73	353	80,73	115,57

**Tabla 4** Valores de la evaluación metabólica realizada a los pacientes del estudio, incluyó glucosa basal, a las 2 horas y hemoglobina glicosilada

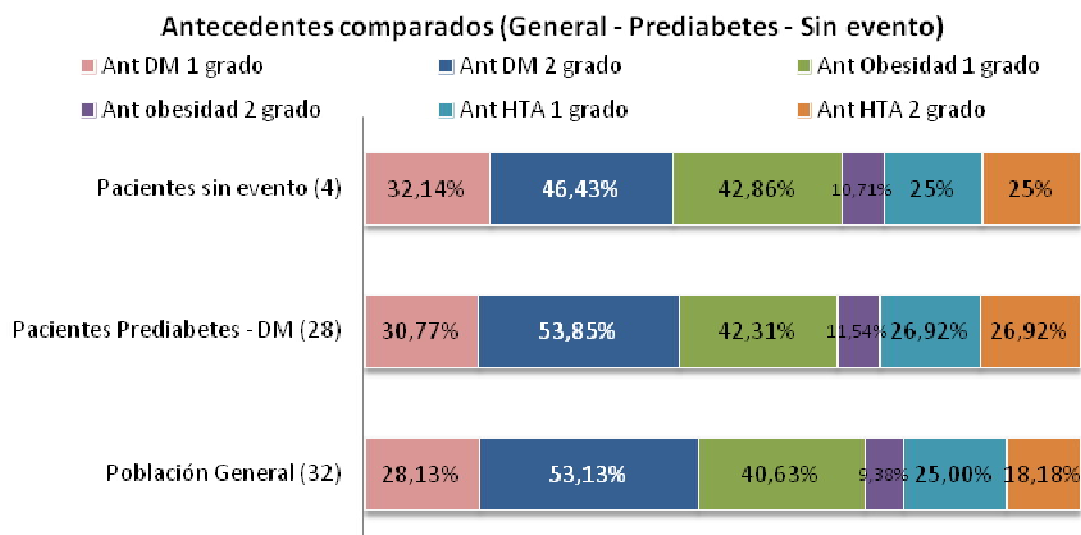
De la totalidad de los pacientes el 81,25% desarrolló prediabetes y el restante 18,75% no lo desarrolló como se puede evidenciar en el gráfico, para el evento Diabetes Mellitus sólo evidenciamos un caso que correspondió con esta.

### Proporción de pacientes con Prediabetes, Diabetes y Sin evento



**Grafico 10** Grafico de la proporción de Prediabetes en la población de pacientes postrasplantados.

Al comparar los antecedentes de los pacientes que presentaron el evento (Prediabetes, Diabetes) con los pacientes que no presentaron dicho evento y la población general, podemos evidenciar que existen diferencias sutiles en las proporciones de antecedentes que se pueden corroborar mediante test estadísticos que se encuentran en la tabla número



**Grafico 11** Proporciones de antecedentes comparados entre población general, Evento (Prediabetes - Diabetes) y no evento que fueron los pacientes que con antecedentes no desarrollaron la enfermedad.

Al realizar diferencias de proporciones en los antecedentes agrupados obtenemos resultados confusos aunque con valores significativos, los cuales pueden estar sesgados por la presencia de otros antecedentes, dado que cada paciente puede presentar hasta 3 antecedentes como se mostró en el gráfico 3, fue por esa razón que se calculó pruebas de  $\chi^2$  para proporciones como se evidencia en la tabla 6, para 1, 2 y 3 antecedentes, las diferencias de proporciones no fueron significativas, por lo cual no es posible relacionar los antecedentes con los eventos para esta serie de pacientes.

	Si	No	Valor de p
Antecedente de DM	91,30%	77,78%	1,082
Antecedente de HTA	86,67%	88,24%	0,0179
Antecedente Obesidad	90%	88,24%	0,0199

**Tabla 5** Antecedentes de los pacientes estudiados y diferencia de proporciones entre los que presentaron los antecedentes y los que desarrollaron el evento (Prediabetes - Diabetes)

	Si	No	Valor de <i>p</i>
Un antecedente	92,31%	84,21%	0,46
Dos antecedentes	66,67%	89,66%	1,3136
Tres antecedentes	100%	84%	1,28

**Tabla 6** Diferencias de proporciones agrupadas por la existencia de uno, dos o tres antecedentes en el mismo paciente, respecto a los que presentaron y no presentaron el evento.

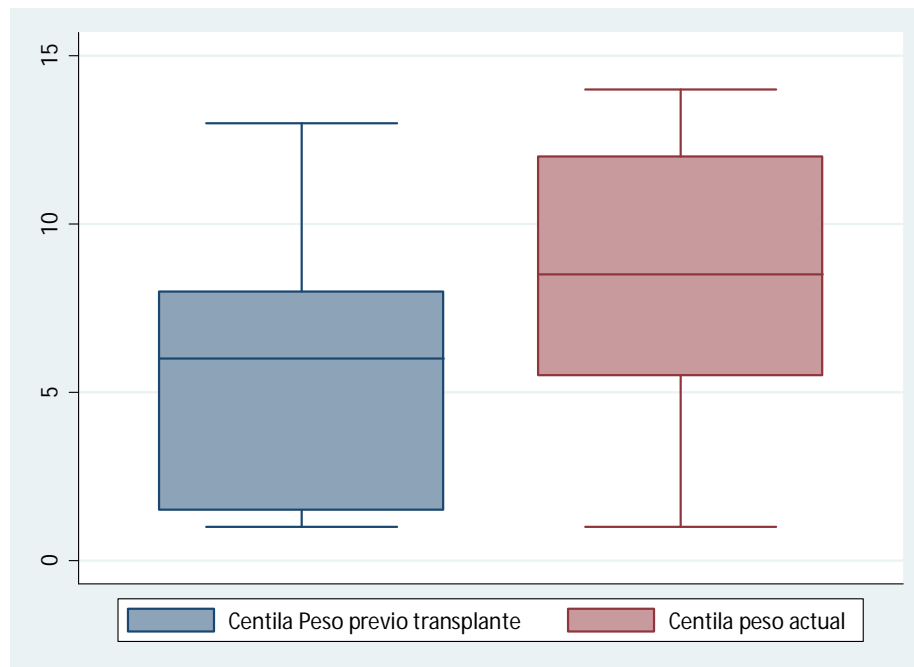
El valor de la HbA1c se dicotomizó en normal (5.6% o menos) y prediabetes o diabetes (5.7% o más) para buscar su asociación mediante Chi cuadrada con los antecedentes heredofamiliares de diabetes, obesidad e hipertensión, de primer, segundo grado o ambos. No hubo asociación con ninguno de los rubros de antecedentes familiares ni con sobrepeso/obesidad.

Analizando el comportamiento del IMC previo y posterior al trasplante encontramos que existe un valor medio de 18,19 kg/mt<sup>2</sup> previo al trasplante y de 21,55 kg/mt<sup>2</sup> en una medición posterior con una P significativa (P: 0,0000) aunque estas diferencias muy posiblemente estén dadas por el crecimiento y desarrollo natural de los pacientes y su correspondiente incremento de su peso y talla por lo cual tomamos el promedio de la estimación de los percentiles que realiza un ajuste de acuerdo a la edad y encontramos que el promedio fue de 5,72 previo al trasplante y 8,18 en medición posterior con una P: 0,001 con lo cual podemos concluir que los pacientes incrementaron en promedio en 2,46 el percentil en el que se encontraban antes del trasplante lo cual en si puede considerarse como un factor de riesgo para la aparición de Diabetes.

	Previo	Posterior	Valor de <i>p</i>
IMC	18,19	21,57	0,0000
Percentil	5,72	8,18	0,001

**Tabla 7** Test de T para Índice de Masa corporal y percentiles de peso ajustados para la edad

De manera grafica se puede apreciar con claridad el incremento de los valores en los percentiles tanto en su valor medio como en toda la distribución de los datos.



**Grafico 12** Boxplot comparación entre el promedio de percentil de peso para la edad previo y posterior al trasplante.

## DISCUSIÓN

Con las mejoras en la supervivencia del paciente y del injerto después del trasplante en la última década, cada vez más atención se ha puesto en los resultados no inmunológicos que contribuyen a la morbilidad y la mortalidad. Entre las principales causas de muerte en pacientes con trasplante renal son las enfermedades cardiovasculares y la infección.

La nueva aparición de la diabetes mellitus post-trasplante se ha relacionado con mayores tasas de enfermedades cardiovasculares y la infección, y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Dado que las tasas de obesidad están aumentando en México en conjunto con una mayor incidencia de diabetes en pacientes no trasplantados, podemos anticipar tendencias similares en receptores de trasplante renal, con independencia de trasplante de variables específicas.

Los factores de riesgo para la diabetes mellitus post-trasplante (DMPT) en receptores de trasplante renal son similares a los de la población no-trasplante. Las consecuencias de la diabetes también son los mismos, tales como aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, las infecciones, la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía. La contribución de medicamentos inmunosupresores, y, por tanto, la oportunidad de modificar el riesgo difiere.



Existe limitada información en la población pediátrica, acerca de la diabetes mellitus postrasplante renal (DMPTR), como una complicación que puede reducir la supervivencia del paciente y del injerto. La prevalencia de la DMPTR varía de 2 a 53%. Recientemente, un estudio en 210 niños trasplantados del Hospital Infantil, 15.2% presentaron diabetes y prediabetes (7.6% y 7.6% respectivamente) y los principales factores de riesgo fueron el sobrepeso/obesidad o aumento de 2 desviaciones estándar de su índice de masa corporal (IMC), los antecedentes familiares de diabetes y el uso de prednisona.

En el tratamiento de los pacientes que son llevados a trasplante renal, incluye la evaluación pretrasplante, seguimiento periódico después del trasplante, consideración de modificaciones de la terapia inmunosupresora basada en la tolerancia alterada a la glucosa y la terapia de la diabetes mellitus. La evaluación pretrasplante debe incluir la detección de factores de riesgo de DMPT, y de antecedentes de diabetes gestacional. Los pacientes deben ser examinados con niveles de glucosa plasmática en ayunas, detectar evidencias de síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes deben ser asesorados sobre el riesgo de modificaciones del estilo de vida encaminadas a reducir el riesgo de DMPT. Los individuos con alto riesgo deben ser remitidos a un especialista en nutrición. Todos los pacientes, con o sin factores de riesgo, deben tener una glucosa en ayunas, medida semanalmente durante las primeras cuatro semanas posteriores al trasplante, y luego cada 3 a 6 meses postrasplante, seguida de una evaluación anual con glucosa en ayunas. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa puede ser más predictiva de riesgo cardiovascular y mortalidad.

Cuando se identifica una alteración en la tolerancia a la glucosa o DMPT, los cambios en el estilo de vida, son aún más importantes, entre ellos aumentar el ejercicio y seguir una dieta adecuada. La hemoglobina glucosilada A1c se debe comprobar cada tres meses con un objetivo menor de 6,5%. Los pacientes deben ser instruidos en la automonitorización de la glucosa y debe realizarse una revisión regular de la retinopatía y neuropatía. Pruebas de detección regulares oftalmológicas y cuidado de los pies, también están indicados.

Se debe detectar diabetes y prediabetes oportunamente en niños con trasplante renal y factores de riesgo, en especial, el correspondiente al aumento en su IMC. Es necesario continuar una vigilancia estrecha para evitar que evolucionen a diabetes y determinar otros factores pronósticos y el mecanismo de su desarrollo (citotoxicidad del páncreas o resistencia a la insulina).

De acuerdo a los hallazgos del presente estudio, podemos concluir que los pacientes incrementan su peso de manera significativa posterior al trasplante, lo cual incrementa la probabilidad de presentar Diabetes como se ha concluido en muchos estudios; esta conclusión permite plantear la necesidad del manejo multidisciplinario de este tipo de pacientes y de la necesidad de este tipo de pacientes de un seguimiento y gestión estrecha por profesionales de la Nutrición y psicología, estas intervenciones debería ser llevadas a cabo antes del trasplante para el entendimiento y la adherencia de los pacientes a los manejos o medidas alimentarias que se instaure.

El seguimiento con valores de Hemoglobina glucosilada, como también el seguimiento de IMC y los percentiles de peso ajustado por edad pueden ser una buena estrategia para el seguimiento estrecho y constante de este tipo de pacientes. Idealmente se debería contar con un equipo multidisciplinario y con un programa establecido que utilice parámetros clínicos como paraclínicos y que logre enfocar a los esfuerzos a la prevención, el seguimiento, detección y tratamiento de la Diabetes post trasplante.

Dado que esta es una serie de casos, no tenemos un grupo control con el que podamos comparar para sacar conclusiones de causalidad o riesgo, por otro lado por tratarse de un evento relativamente poco frecuente, es necesario adelantar otros estudios, ampliar la muestra y elegir un grupo control.

## **CONCLUSIONES**

1. La frecuencia de diabetes y principalmente prediabetes es notablemente mayor que la reportada en estudios previos por ser pacientes con factores de riesgo, por lo que es urgente implementar un programa en el cual no se permita un aumento del IMC mayor a 2 centilas con respecto al IMC pretrasplante
2. En este grupo, los antecedentes familiares y el uso de esteroide no fueron asociados a la presencia de prediabetes ni diabetes.
3. Se debe dar seguimiento a estos pacientes con alto riesgo para el desarrollo potencial de diabetes.
4. Se debe evaluar la utilidad de la HbA1c en estudios posteriores, así como otros factores pronósticos para el desarrollo de diabetes, tales como insulina, índice HOMA y péptido C, en estudios de seguimiento y comparativos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dib-kuri A, Aburto-morales S, Espinosa-álvarez A, Sánchez-ramírez O. Trasplantes de órganos y tejidos en México. 2005;:163–9.
2. Reyes-pérez MCH, Medeiros-domingo DM. Artemisa. :276–85.
3. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clinical transplantation 2005 Jun
4. Aolillo JOAP, Oyle GEJB, Aw YUKML, Iller SUAM, Awrence KAL. THORACIC ORGAN RECIPIENTS RECEIVING. 1998;71(2):252–6.
5. Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, Hataya H, Ishikura K, et al. Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. Pediatric transplantation [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Jun 20];10(1):67–73.
6. American N, Renal P, Studies C. Collaborative Studies NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report. 2010;
7. Prokai a, Fekete a, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner a, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. Pediatric transplantation. 2008 Sep.
8. High Incidence of Tacrolimus-Associated Posttransplantation Diabetes in the Korean Renal Allograft Recipients. 2003;26(4).
9. Davidson JA. La diabetes tras transplante: las recomendaciones. 2005;:25–7.
10. Giordano M, Colella V, Dammacco A, Torelli C, Grandaliano G, Teutonico A, et al. 2006;(8):330–6.
11. Hathout EH, Chinnock RE, Johnston JK, Fitts J a, Razzouk AJ, Mace JW, et al. Pediatric post-transplant diabetes: data from a large cohort of pediatric heart-transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [Internet]. 2003 Aug;3(8):994–8.
12. Prokai a, Fekete a, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner a, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. Pediatric transplantation [Internet]. 2008 Sep.

13. Shirley Fernandez Flores; , Julio 2011, 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).
14. Joslin on Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1928 Apr 12;198(8):415–415.
15. Ransplantation T. *New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International*. 2004;27(3).
16. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clinical transplantation [Internet]*. 2005 Jun [cited 2012 Mar 16];19(3):291–8.
17. Driskell OJ, Holland D, Hanna FW, Jones PW, Pemberton RJ, Tran M, et al. Inappropriate Requesting of Glycated Hemoglobin (Hb A1c) Is Widespread: Assessment of Prevalence, Impact of National Guidance, and Practice-to-Practice Variability. *Clinical chemistry [Internet]*. 2012 May [cited 2012 May 12];58(5):906–15.
18. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [Internet]*. 2003 Feb;3(2):178–85.
19. Ransplantation T. *New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International*. 2004;27(3).
20. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN [Internet]*. 2004 Dec [cited 2012 Jun 20];15(12):3233–9.
21. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN [Internet]*. 2008 Mar [cited 2012 Jun 20];3 Suppl 2:S38–48.
22. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney international [Internet]*. 2002 Oct;62(4):1440–6.
23. Journal S, Mellitus P-transplantation D, Risk R. Original Article. 2010;21(5):842–5.
24. Statements P. *Posttransplantation Diabetes*. 2002;25(3).

25. Company S, United JM. MD Consult - Demographics and trends in overweight and obesity in patients at tim... Página 1 de 12. 2009;41(2):1–12.
26. Transplantation. Transplantation. 1974 Apr;17(4):404.
27. Hjelmessaeth J, Hartmann a, Kofstad J, Egeland T, Stenstrøm J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association [Internet]. 2001 Apr;16(4):829–35.
28. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [Internet]. 2004 Nov [cited 2012 Jun 20];4(11):1876–82.
29. Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, Jacob CK. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association [Internet]. 2003 Jan;18(1):164–71.
30. Kari J a, Trompeter RS. What is the calcineurin inhibitor of choice for pediatric renal transplantation? Pediatric transplantation [Internet]. 2004 Oct;8(5):437–44.
31. Burroughs TE, Swindle JP, Salvalaggio PR, Lentine L, Takemoto SK, Bunnapradist S, et al. NIH Public Access. 2010;88(3):367–73.
32. Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, Swindle J, Machnicki G, Hardinger K, et al. Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN [Internet]. 2007 May [cited 2012 Jun 20];2(3):517–23.
33. Gomes MB, Cobas R a. Post-transplant diabetes mellitus. Diabetology & metabolic syndrome [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Jun 20];1(1):14.
34. Burroughs TE, Swindle JP, Salvalaggio PR, Lentine KL, Takemoto SK, Bunnapradist S, et al. Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. Transplantation [Internet]. 2009 Aug 15 [cited 2012 Jun 20];88(3):367–73.
35. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. Diabetes care [Internet]. 2007 Mar [cited 2012 Jun 28];30(3):609–15.

36. Dunn TB, Asolati M, Holman DM, Raofi V, Jovanovic B, Pollak R, et al. Long-term outcome of a prospective trial of steroid withdrawal after kidney transplantation. *Surgery* [Internet]. 1999 Feb;125(2):155–9.
37. Education S-management. Third-party reimbursement for diabetes care, self-management education, and supplies. *Diabetes care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Mar 21];35 Suppl 1:S99–100.
38. Cauvin V, Bellizzi M. Management of insulin therapy in special situations. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* [Internet]. 2005 Jan;76 Suppl 3:55.
39. Chatterji P, Joo H, Lahiri K. Racial/ethnic- and education-related disparities in the control of risk factors for cardiovascular disease among individuals with diabetes. *Diabetes care* [Internet]. 2012 Feb [cited 2012 Jun 26];35(2):305–12.
40. Agarwal D, Singh U. Post Transplant Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients [Internet]. *Apollo Medicine*. 2008 Dec;5(4):338–44.
41. Hoogwerf B, Danese RD, Foundation CC. CORTICOSTEROID-RELATED DIABETES MELLITUS GLUCOCORTICOID-INDUCED HYPERGLYCEMIA. 1.
42. Growth P, Growth E, Proliferative W, Retinopathy D.  $\epsilon$  0.0328). Intravitreal PIGF levels significantly correlated with intravitreal VEGF levels in both PDR patients ( $r \epsilon$  0.824,. 2002;25(12):575–83.