



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**RESISTENCIA A LA INSULINA, PREDIABETES Y DIABETES DE NUEVO  
INICIO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**

TESIS

PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL PERALTA LEON

TUTORES:

DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

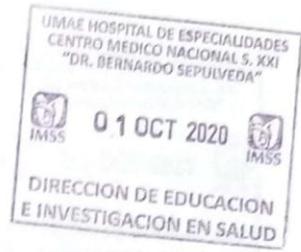


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

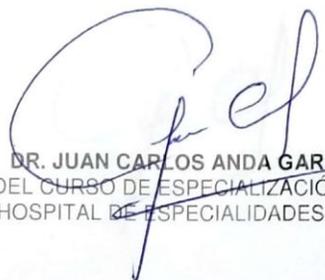
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

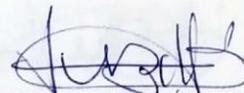
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



  
**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

  
**DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

  
**DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ**  
TUTOR PRINCIPAL  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

<b>1. Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/ Especialidad No. de Cuenta Correo electrónico Matrícula	Peralta León Miguel Ángel 5586115612 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Cirujano 411554574 <a href="mailto:angel_92pl@hotmail.com">angel_92pl@hotmail.com</a> 97380996
<b>2. Datos de los Asesores</b>	
<b>Investigador principal:</b> Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Balcázar Hernández Lourdes Josefina ludab_2@hotmail.com 98385549 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
<b>Investigadores asociados:</b> Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Vargas Ortega Guadalupe gvargas_ortega@hotmail.com 99379784 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	González Virla Baldomero José Gregorio baldogonzal@hotmail.com 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700.
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
Título  No de páginas  Año  Número de registro	RESISTENCIA A LA INSULINA, PREDIABETES Y DIABETES DE NUEVO INICIO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL 55 2020 R-020-3601-084

**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 11 de junio de 2020**

**Mtra. LOURDES JOSEFINA BALCAZAR HERNANDEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESISTENCIA A LA INSULINA, PREDIABETES Y DIABETES DE NUEVO INICIO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-084

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por permitirme llegar hasta este momento, punto en el cual me encuentro cumpliendo un sueño más en mi vida profesional.

A mis padres que me apoyaron durante este camino tanto en lo económico como en lo afectivo, enseñándome a no desfallecer ni rendirme ante un “no” y siempre perseverar a pesar de la adversidad.

A la Dra. Balcázar por darme la oportunidad de realizar este trabajo de tesis tan novedoso, por su valiosa guía y asesoramiento a la realización de la misma.

A mis compañeros de tesis Abel Villanueva, Andres Pineda, por su trabajo, paciencia y serenidad para poder realizar la base de datos con la que fue posible la realización de esta tesis.

## ÍNDICE

TÍTULO	Página
Resumen	5
Marco Teórico	8
Planteamiento del problema	22
Pregunta de Investigación	23
Justificación	23
Hipótesis de Investigación	24
Objetivos	24
Material y métodos	25
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	25
Descripción de variables	26
Metodología	29
Análisis estadístico	30
Cálculo de la muestra	30
Factibilidad	31
Aspectos éticos	31
Discusión	37
Conclusiones	44
Referencias	44
Anexos	51

## RESUMEN

**Antecedentes:** El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con un efecto positivo sobre la función cardiovascular, supervivencia, calidad de vida y disminución de la morbilidad. A pesar de ello, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se presentan en los receptores de trasplante renal, esto debido a múltiples factores como uso de esteroides, inmunosupresores, y factores relacionados con cambios en estilo de vida (transgresión de dieta, sedentarismo), entre otros, lo que condiciona un aumento en la presencia de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes mellitus de nuevo inicio en esta población, promoviendo un aumento en la morbilidad, empeorando el pronóstico a largo plazo y aumentando costos en materia de salud.

**Objetivo:** Se determinó la incidencia de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en pacientes con trasplante renal, así mismo, se identificaron los factores asociados con resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en esta población.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal, prospectivo, clínico, no aleatorizado en pacientes receptores de trasplante renal, atendidos en la Clínica de metabolismo óseo y trasplante del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre mayo del 2018 y mayo del 2020. Se explicó el protocolo y se incluyeron a aquellos pacientes que decidieron participar, previa firma de consentimiento informado. Se recolectaron los datos clínicos y bioquímicos (glucosa, insulina, Hb A1c, HOMA) durante la consulta de seguimiento establecidas en la clínica, detectando la presencia de resistencia a la insulina, diabetes y prediabetes. Se registró la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexos). Con dichos datos, se realizó la base de datos y su análisis estadístico con programas STATA v.21 y SPSS v.13

**Resultados:** La incidencia de resistencia a la insulina dentro del primer año postrasplante fue del 57%, con tiempo de presentación de 3 meses. Incidencia de prediabetes el primer año fue de 25%, con tiempo de presentación de tres meses. La incidencia de diabetes de nuevo inicio dentro del primer año postrasplante fue del 7%, con media tiempo de presentación de 6 meses. Los factores asociados fueron los siguientes: resistencia a la insulina se correlacionó con glucosa pre-trasplante, HOMA a los 3, 6 y 9 meses y las concentraciones de a los 6 meses postrasplante. La prediabetes al primer año postrasplante con IMC, glucosa en ayuno a los 3 y 6 meses, HOMA a los 9 meses y dosis de prednisona a los 12 meses. Diabetes se asocio con la edad, IMC, glucosa en ayuno a los 3 y 9 meses pos-trasplante, HbA1c a los 3, 6 y 9 meses y HOMA a los 3 meses. No se encontró ninguna correlación con dosis de fármacos inmunosupresores.

**Conclusiones:** Las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos son frecuentes en pacientes con trasplante renal, predominando la incidencia de resistencia a la insulina. La presentación de resistencia a la insulina y prediabetes durante la evolución post-trasplante es evidente desde etapas tempranas, siendo necesario el establecimiento de protocolos de escrutinio, detección, tratamiento oportuno y seguimiento a largo plazo de manera mediata al trasplante renal. Factores como la edad, IMC, resistencia a la insulina y concentraciones elevadas de glucosa y HbA1c durante la evolución post-trasplante, principalmente en etapas tempranas, están relacionados con el desarrollo de diabetes de nuevo inicio al primer año post-trasplante.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Generalidades del trasplante renal**

Los riñones regulan procesos cruciales de soporte vital en nuestro cuerpo. Determinan el estado de líquidos, filtran la sangre, eliminan productos de desecho, regulan el estado ácido base de la sangre y el metabolismo óseo mediante la actividad de la vitamina D, además producen varias hormonas que regulan la presión arterial y el transporte de oxígeno. La diabetes, obesidad y la hipertensión se enlistan dentro de nuestra sociedad como comorbilidades asociadas al envejecimiento y que afectan la función renal. La disminución progresiva de la capacidad de filtración renal se denomina enfermedad renal crónica (ERC).<sup>4</sup>

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es considerada una pandemia, que afecta a un 10% de la población adulta a nivel mundial. En México, la incidencia de ERC en tratamiento sustitutivo de la función renal se ha calculado en 466 casos por millón de habitantes. En México existen aproximadamente nueve millones de personas con enfermedad renal crónica en etapas iniciales 130,000 personas en etapa terminal, bajo tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea en diálisis o hemodiálisis.<sup>1</sup> Si bien, estos tratamientos pueden prolongar la vida de los pacientes, los costos asociados llegan a ser considerables a largo plazo. Otra de las opciones de tratamiento, es el trasplante renal, el cual ha demostrado en numerosos estudios, que mejora a largo plazo la supervivencia del paciente cuando es comparado con otros tratamientos. El primer trasplante exitoso, fue un trasplante de riñón entre gemelos idénticos, el cual se realizó en Boston en 1954, anunciando una nueva era para pacientes con ERC terminal.<sup>5,6</sup> Con adecuada indicación, es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, ya que ofrece una mejor evolución y un menor costo. La supervivencia de los pacientes con trasplante renal a los 5 años es de 85 al 90% y a 10 años de 70 a 80%. De acuerdo a la

información del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) existen 12,741 pacientes en lista de espera para trasplante renal, de lo que 30% se estima están sensibilizados.<sup>1,2</sup>

Es importante destacar la clasificación de los trasplantes renales de acuerdo al tipo de donador: trasplante de donador vivo relacionado (TRDVR), donde existe consanguinidad (hermano, padre, hijo), trasplante renal de donador cadavérico (TRDC) cuando el donador es un paciente con muerte encefálica y el trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER), donde no existe consanguinidad, pero si un compromiso emocional para llevar a cabo la donación (esposos, altruista y legal). La elección de los pacientes candidatos a TR debe realizarse de acuerdo a consideraciones médicas y quirúrgicas, evitando la discriminación por género, estatus social, raza, religión o preferencia política. Existen pocas contraindicaciones absolutas para el TR, tales como, infección activa, neoplasia activa, abuso de sustancias tóxicas, nula adherencia al tratamiento o comorbilidades que disminuyan la expectativa de vida o el beneficio a mediano plazo después del trasplante.<sup>3</sup> Los candidatos a TR deben referirse al programa de trasplante, en los siguientes 12 meses a partir de determinar el inicio de la terapia sustitutiva de la función renal. Los pacientes que ya se encuentran en diálisis deben estabilizar primero su condición médica y después ser referidos.<sup>2</sup>

### Inmunobiología del trasplante

Karl Landstainer a principios del siglo XX ganó el premio Nobel, fue el descubridor de los grupos sanguíneos y quien sugirió que podían existir antígenos tisulares relacionados al rechazo a órganos trasplantados. En 1958 Jean Dausset describió el complejo mayor de histocompatibilidad actualmente denominado Human Leucocyte Antigens (HLA), formado por proteínas cuyo loci se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6. Las variantes de estos loci, codifican proteínas que se expresan en la membrana celular, donde su

principal función es presentar antígenos al linfocito T. En pacientes con trasplante, el rechazo del injerto consta de tres señales principales, la primera constituye la presentación de la célula presentadora de antígenos (CPA) al linfocito T por medio del HLA. La segunda señal, en ella participan moléculas coestimuladoras cuyo resultado incrementa la actividad intracelular de la activación de las cinasas y calcineurinas, dando como resultado una mayor transcripción de IL2. En la tercera señal se presenta la unión de IL2 al receptor de membrana CD25 y posteriormente activación de vías intracelulares dependientes de JAK2, que culminarán en la replicación de linfocitos T e incremento de la respuesta inmunológica.<sup>6</sup>

#### Selección del donador

Esta fase está formada por tres pasos en general, el primero donde el donador debe tener el mismo grupo sanguíneo, el segundo que consiste en realizar pruebas cruzadas en búsqueda de anticuerpos preformados contra los glóbulos rojos del donador. El tercer lugar, la búsqueda intencionada de anticuerpos preformados contra el HLA del donador. Esta prueba es denominada también como panel reactivo de anticuerpos (PRA). La PRA consiste en cuantificar en la sangre del receptor los anticuerpos contra HLA I y II. Se considera que un receptor está altamente sensibilizado contra el donador cuando los anticuerpos contra HLA son mayores a 20%, por lo que en ese momento se sugiere la búsqueda de otro donador.<sup>5,6,8</sup>

#### Selección del receptor

Esta se lleva a cabo al mismo tiempo que la evaluación de donador. Además de los estudios de evaluación inmunológica, es valorado por un equipo multidisciplinario, la primera intención es descartar una infección crónica que con el tratamiento inmunosupresor pueda reactivarse (tuberculosis, hepatitis), se evalúa el perfil psicológico

del receptor y la probabilidad de que lleva a cabo una adecuada adherencia al tratamiento en caso de recibir el injerto.<sup>8</sup>

#### Desventajas de trasplante renal

Si bien un trasplante exitoso mejora la calidad de vida de quien lo recibe y reduce su riesgo de morir, el trasplante renal es un procedimiento quirúrgico importante, tiene riesgos durante y después de la cirugía. Dentro de los riesgos se presentan la infección, hemorragia, daño a órganos circundante e incluso la muerte. Posterior al trasplante es indispensable continuar con una serie de medicamentos durante toda la vida, los cuales pueden tener efectos secundarios importantes, como aumento del riesgo de infecciones graves, diabetes y algunas neoplasias.<sup>7</sup>

#### Comorbilidades asociadas a trasplante renal

Diversos estudios de cohorte han demostrado un aumento de la mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con TR comparado con la población general con sexo y edad similares. La mortalidad en pacientes con TR, posiblemente se debe a la interacción de comorbilidades cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas, ya que comparten factores causales en común, el tratamiento inmunosupresor.<sup>9</sup> Del 50 al 60% de las muertes posteriores al TR se atribuyen a la enfermedad cardiovascular.<sup>11</sup> El riesgo cardiovascular entre los receptores de TR que no tienen ERC relacionada a diabetes, es mayor y se debe a un aumento en los factores de riesgo presentes en población general por los fármacos inmunosupresores y la presencia de factores de riesgo no tradicionales, por ejemplo reducción en la función renal post trasplante, diálisis previa al trasplante, rechazo, hiperhomocisteinemia, niveles elevados de proteína C e IL6, proteinuria y actividad física disminuida.<sup>10</sup> La enfermedad cardiovascular incluye la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía. El desarrollo de infarto de miocardio se asocia significativamente al

diagnóstico de diabetes postrasplante y fallo de aloinjerto. La incidencia de insuficiencia cardiaca va del 10% hasta casi 18% a los 12 y 36 meses posterior al trasplante, los factores de riesgo más relacionados son la obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), el tabaquismo y la pérdida del injerto o función subóptima del injerto.<sup>11</sup>

Aproximadamente del 50-80% de los receptores de trasplante renal, tienen hipertensión arterial, la cual se asocia a peores resultados del injerto a largo plazo, incluidas en esta la pérdida del injerto. Fármacos como glucocorticoides e inhibidores de calcineurina contribuyen al empeoramiento de la hipertensión al causar vasoconstricción y retención de sal, aumento de peso y del efecto mineralocorticoide. La dislipidemia es otro problema asociado al paciente postrasplantado renal, importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular como de la supervivencia del injerto renal. Su empeoramiento se asocia al tratamiento con sirolimus inhibidores de calcineurina y glucocorticoides. Los aumentos de la LDL, hipertrigliceridemia y el colesterol total elevado, son las normalidades más comúnmente asociadas. Se tiene en cuenta que hasta un 10% hasta 60% de los receptores de TR, presentan hiperparatiroidismo. El hiperparatiroidismo es un factor de riesgo independiente y remediable, de pérdida de injerto renal y mortalidad en pacientes con TR. Se realizó un análisis multivariado de 1,614 pacientes receptores de TR, identificados en el ensayo de evaluación en trasplante renal (estudio ALERT), donde los valores de PTH (hormona paratiroidea) >65 pg/ml, se asociaron a un aumento de la mortalidad por todas las causas.<sup>13</sup>

### **Metabolismo de los carbohidratos**

La transición de la ERC en etapa terminal al trasplante renal, genera un desafío metabólico, debido a cambios hormonales, variación del gasto energético, trastornos metabólicos asociados a terapia farmacológica de inmunosupresión.

En pacientes con enfermedad renal crónica se encuentran anomalías del metabolismo de los carbohidratos en diferentes niveles de la cascada de insulina-glucosa. Los defectos importantes que subyacen a la intolerancia a la glucosa en la enfermedad renal crónica son, la resistencia a la acción periférica de la insulina y alteración de la secreción de insulina. Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen casi siempre resistencia a la acción periférica de insulina, debido a que la vida media de la insulina se prolonga como consecuencia de la eliminación retardada de la insulina por el riñón dañado y por los órganos extrarrenales.<sup>14</sup> Desde una visión global, el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos después de un trasplante renal, debe ser abordado multidisciplinariamente. La diabetes mellitus y otros trastornos prediabéticos se presentan hasta en un 30% de los pacientes en los primeros años posteriores al trasplante renal y tiene impacto negativo sobre la supervivencia del paciente y el injerto renal. La inmunosupresión, principalmente por esteroides, tacrolimus, predisponen al desarrollo de alteraciones en la glucemia, secundario a resistencia o disminución de la insulina. La glucemia basal en ayuno, el test de tolerancia a la glucosa y la hemoglobina glucosilada, constituyen los aspectos para descartar o no los trastornos asociados a alteración en el metabolismo de la glucosa.<sup>15</sup>

### **Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en el paciente con trasplante**

Probablemente la elevada morbimortalidad cardiovascular en pacientes pos trasplante renal se debe a la confluencia de factores de riesgo cardiovascular, entre ellos, la diabetes mellitus de novo posterior a trasplante y otras alteraciones en el metabolismo de glucosa desempeñen un papel importante en el desarrollo de ateromatosis prematura durante el tratamiento inmunosupresor. Las alteraciones macrovasculares y microvasculares que se asocian a hiperglucemia crónica, condicionan que el 50% de los pacientes con diabetes mellitus de novo desarrollen alguna complicación durante los

primeros tres años de seguimiento. Es por ello que se debe profundizar en el diagnóstico precoz e inicio de tratamiento de estas complicaciones.

La hiperglucemia es el resultado del desequilibrio entre la producción de insulina de las células beta pancreáticas y la insulina requerida para regular eficazmente la producción de glucosa en ayunas y la eliminación de glucosa postprandial. La alta incidencia de hiperglucemia asociada a trasplante refleja la superposición de nuevos factores específicos del trasplante en el entorno metabólico basal de individuos predispuestos. El aumento del metabolismo de insulina con la restauración de la función renal postrasplante puede contribuir a la hiperglucemia. La insulina inicialmente es secretada en la circulación portal y pasa a través del lecho vascular hepático, aproximadamente el 50% de la insulina secretada se extrae en el primer paso a través del hígado, pero se informa que esta fracción en un hígado enfermo disminuye, aumentando la insulina periférica que entrega. Los riñones también contribuyen de forma significativa a la degradación de insulina. Este efecto se destaca por la marcada disminución de la concentración de insulina arteriovenosa renal y la disminución de los requerimientos de insulina observados clínicamente a medida que la enfermedad renal progresa en pacientes con diabetes. Por lo tanto, la restauración del metabolismo de insulina hepática y renal puede aumentar notablemente la demanda secretora de insulina y representan consecuencias diabetógenas no modificables de la restauración de la función del órgano trasplantado.<sup>17</sup>

La hiperglucemia es común entre pacientes después de trasplante de órganos sólidos sin diabetes mellitus preexistente. La hiperglucemia postrasplante puede presentarse una o varias veces, sin embargo, si esta continúa genera diabetes de nueva aparición. La hiperglucemia es una complicación ampliamente descrita después del trasplante de órganos. La diabetes de nuevo inicio y la hiperglucemia en pacientes pos trasplantados,

son fuertes predictores de falla del injerto y mortalidad cardiovascular que ocurre comúnmente después del trasplante de órganos sólidos.<sup>18</sup>

El consumo excesivo y persistente de carbohidratos, causa un mayor riesgo para desarrollar dislipidemia, síndrome metabólico y diabetes de nuevo inicio postrasplante. en un análisis retrospectivo, realizado en la Clínica Mayo por Bolori et al donde se estudiaron 407 pacientes, se encontró que su edad, nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) y el nivel de tacrolimus, fueron factores para hiperglucemia después del trasplante. De forma similar, los predictores de hiperglucemia recurrente incluyeron edad, HDL y el uso de glucocorticoides.<sup>19</sup> De manera contraria, otro estudio retrospectivo más amplio, encontró que la incidencia de diabetes de nuevo inicio después de trasplante, dependía del régimen de inmunosupresión y que los regímenes sin glucocorticoides disminuyeron las probabilidades de desarrollar diabetes después del trasplante hasta en un 42% después del trasplante.<sup>18,19</sup>

### **Resistencia a la insulina en el paciente con trasplante renal**

La insulina es la hormona anabólica y anticatabólica más importante en el ser humano, secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas en respuesta a incremento de niveles séricos principalmente de glucosa y aminoácidos. Esta hormona, estimula el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas en un enlace entre vías metabólicas. De manera que influye en el metabolismo de glucosa de distintas formas; induciendo producción hepática de glucosa durante el ayuno, ingresa la glucosa a la célula para utilización y síntesis de glucógeno, actúa en el metabolismo de lípidos, favorece la síntesis de triglicéridos a nivel hepático y de tejido adiposo, inhibe la lipólisis y la cetogénesis. Estimula la captación de aminoácidos para la síntesis proteica en hepatocitos y células musculares. Así también, tiene funciones "no clásicas" como

favorecer la vasodilatación, por el aumento de producción de óxido nítrico, favorece la antiagregación por inhibición de factor activador del plasminógeno tipo I, lo que hace de esta hormona un elemento clave en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

La uremia grave se ha establecido como una causa de resistencia a la insulina, que es clínicamente evidente por la incidencia tan alta de intolerancia a la glucosa en pacientes que esperan por un trasplante renal. La resistencia a la insulina se ha caracterizado mediante técnicas con trazadores de isótopos y se ha demostrado que afecta tanto la captación periférica como la producción endógena de glucosa. Curiosamente la resolución de la uremia post trasplante renal, parece aumentar en lugar de disminuir el riesgo de desarrollar diabetes.<sup>20</sup>

Las consecuencias de la resistencia a la insulina en el trasplante renal no están claramente establecidas. Ekstrand et al, observaron en un estudio que pacientes con trasplante renal presentaban más resistencia a la insulina que sujetos sanos comparables en edad y sexo. Oterdoom et al, en un estudio transversal, observaron que la edad, el sexo masculino, el índice de masa corporal, la dosis de prednisona y la función renal eran factores asociados a una menor sensibilidad a la insulina.

Podemos clasificar las causas de resistencia a insulina (RI) en pacientes con trasplante renal, como farmacológicas, por disfunción renal entre otras. Dentro de las farmacológicas se mencionan los glucocorticoides, clásicamente este grupo de fármacos se han asociado a una mayor incidencia de RI, siendo uno de los efectos secundarios el desarrollo de diabetes. Su mecanismo de RI, probablemente este asociado a la disminución de la actividad del glucógeno sintetasa en músculo esquelético y a la disminución de los receptores de insulina. Cabe mencionar que dosis equivalentes a 10 mg de prednisona,

son capaces de inducir un 200% de la demanda de insulina. En cuanto a la disfunción renal, hay una relación entre la ERC y la IR. La RI es un factor de riesgo para la aparición de enfermedad renal y proteinuria.<sup>21</sup> En pacientes con trasplante renal se observan niveles más bajos de adiponectina, probablemente secundario al tratamiento estándar de glucocorticoides a dosis elevadas para los rechazos en fase aguda. La adiponectina es una hormona derivada del tejido celular subcutáneo, producida exclusivamente por los adipocitos y se correlaciona inversamente con la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que bajos niveles de adiponectina previo a trasplante se asocian a un mayor riesgo de diabetes post trasplante.<sup>22</sup> Los glucocorticoides y beta bloqueadores parecen tener un efecto contraproducente sobre los niveles bajo de adiponectina circulante.<sup>23</sup> En el trasplante renal existe una alta prevalencia de obesidad, ya que el incremento de peso durante el primer año del trasplante es una característica frecuentemente encontrada y por razones previamente mencionadas existe una disminución de la secreción de adiponectina por mayor producción de TNF alfa e IL-6. La infección por citomegalovirus previa a TR, se asocia a resistencia a la insulina, aunque el mecanismo se desconoce.<sup>21,22</sup>

### **Prediabetes en el paciente con trasplante renal**

La prediabetes posterior al trasplante afecta del 20 al 30% de los pacientes. La resistencia a la insulina, así como la deficiencia de secreción de insulina, preceden temporalmente a la diabetes y se asocian con estados prediabéticos. Los estados prediabéticos se definen como:

- Glucemia alterada en ayuno (GAA): glucosa basal mayor de 100 mg/dl y menor de 125 mg/dl en ayuno.
- Intolerancia a la glucosa (IG): glucemia después de 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa mayor a 140 mg/dl y menor de 200 mg/dl o ambas.

En la GAA existe una mayor resistencia a la insulina a nivel hepático y en la IG mayor resistencia a nivel periférico.<sup>23,24</sup>

Entonces la prediabetes puede definirse como un metabolismo intermedio entre la normoglucemia y la diabetes. La fisiopatología de la prediabetes no se encuentra completamente definida. La relación entre prediabetes y enfermedad cardiovascular no se ha dilucidado por completo, sin embargo, la prediabetes se ha relacionado con RI, hipertensión, obesidad y dislipidemia. Por lo tanto, la prediabetes puede representar un estado pro aterogénico que promueve la enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal.<sup>24</sup>

### **Diabetes de nuevo inicio en el paciente con trasplante renal**

La diabetes fue descrita como complicación del trasplante renal en 1964 por Starzl, después de realizar un estudio en la Universidad de Colorado en 45 pacientes con trasplante renal, con el fin de describir los factores de éxito de supervivencia posterior a un trasplante.<sup>31</sup> Pese a que ya había sido mencionada la hiperglucemia posterior al trasplante, no existía una definición estándar durante décadas. Hasta el 2003 donde se realizó un consenso internacional y se estableció el término diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT), para describir las consecuencias del trasplante sobre el metabolismo de la glucosa. Esta descrito que la diabetes de nueva aparición promueve la enfermedad cardiovascular y la falla del injerto. Las cifras de incidencia de NODAT en diferentes estudios oscila entre el 2 y el 53%, esta cifra varía debido a que no existía una definición estricta. Sin embargo, hasta el momento la mayoría de los expertos utilizan la definición de la OMS y ADA, con el fin de definir con mayor precisión la prevalencia e historia natural de la enfermedad.

### Factores de riesgo asociados a NODAT

La NODAT se considera el resultado de la combinación del aumento de la resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina. Dentro de los factores considerados se encuentra la raza afroamericana e hispana con una incidencia de 3.6% y 21% respectivamente. En cuanto al peso, como se mencionó anteriormente, es un factor que puede presentarse con frecuencia posterior al trasplante, el riesgo de desarrollar NODAT aumenta en un factor de 1.4 veces por cada 10 kg de aumento de peso en pacientes que pesan más de 60 kg. En pacientes con enfermedad poliquística autosómica dominante se tiene una incidencia de 13% respecto a 5.2% la incidencia de NODAT respecto a pacientes sin enfermedad poliquística dominante. Factores genéticos, la NODAT tiene predisposición a la diabetes influenciada por factores ambientales. En pacientes con trasplante renal, el 26% desarrollan diabetes cuando existe antecedente heredofamiliar de diabetes en comparación de aquellos sin antecedentes heredofamiliares donde sólo el 13% la desarrollan. Lo anterior puede deberse a polimorfismos genéticos asociados a la diabetes mellitus tipo 2 (SCL30A8, TCF7L2) que se han estudiado en pacientes post trasplante, los cuales se relacionan al defecto en la secreción de insulina y el aumento de riesgo para desarrollar NODAT, respectivamente. El estado seropositivo de virus de hepatitis C, se asocia a 3.75 veces mayor riesgo de NODAT en trasplante renal, secundario a efecto citopático directo sobre las células beta, aumento de resistencia a la insulina mediada por receptor de insulina y disminución de la captación de glucosa hepática y glucogénesis. El citomegalovirus también se ha incriminado como factor de riesgo para NODAT, en pacientes con trasplante renal y hepático. Los mecanismos considerados son alteración en la secreción de insulina y liberación mediada por citocinas proinflamatorias de CMV que conducen a la apoptosis.<sup>24,26</sup>

### Medicamentos inmunosupresores y diabetes de nueva aparición después del trasplante

Algunos medicamentos inmunosupresores tienen efecto significativo sobre metabolismo de la glucosa y un papel importante en la fisiopatología de NODAT.

#### Glucocorticoides

La IG es una complicación de la terapia con estos medicamentos. Estos compuestos inducen un estado de RI y a gluconeogénesis hepática. Los efectos diabetogénicos se asocian a la dosis. El riesgo en el desarrollo de NODAT aumenta 5% por cada 0.01 mg/kg por día de dosis equivalente a prednisolona. Sin embargo, en estudios como Astella, FREEDOM y CARMEN no se ha demostrado que la abstinencia de glucocorticoides disminuya la incidencia de NODAT, sin embargo, si se observó menor requerimiento de insulina para corrección de hiperglucemia. Otro factor en pro de la aparición de NODAT es el uso de esteroides a dosis de pulsos, los cuales son considerados un factor de riesgo fuerte.

#### Inhibidores de la calcineurina

La administración de ciclosporina se relaciona con la disminución de insulina pancreática y del volumen de las células beta de páncreas en estudios animales. La ciclosporina puede inducir un estado de RI. Tacrolimus causa NODAT por disminución de la secreción de insulina de las células beta pancreáticas por inhibición de la transcripción de insulina por ARNm, en estudios animales y humanos. Ambos inhibidores de calcineurina causan toxicidad reversible a las células beta pancreáticas y pueden afectar directamente la regulación transcripcional de la expresión de insulina. La conversión de tacrolimus o ciclosporina a sirulimus se ha asociado a un empeoramiento en la resistencia a insulina, esto puede ser secundario a la supresión de producción hepática de glucosa mediada por insulina, la resistencia a insulina debido al depósito de triglicéridos o toxicidad directa de

las células beta del páncreas.<sup>27</sup>La hipomagnesemia se ha asociado al uso de inhibidores de calcineurina y un efecto negativo sobre la sensibilidad periférica a la insulina. También se ha considerado un factor independiente para el desarrollo de NODAT.<sup>28</sup>

#### Anticuerpos Anti CD25

Basiliximab es un anticuerpo dirigido contra receptor de IL-2 (CD25) que suprime a los linfocitos T CD4. En pacientes que reciben este tratamiento se ha experimentado una mayor incidencia de NODAT a las 10 semanas posterior al trasplante. El efecto puede ser explicado por una respuesta negativa hacia las células beta secundaria a la supresión de linfocitos T.<sup>24</sup>

#### **Diagnóstico de diabetes de nuevo inicio posterior al trasplante**

Para el diagnóstico es necesario excluir la hiperglucemia transitoria, muy común en 90% de los pacientes, resultado de las dosis altas de glucocorticoides administradas o por estrés postquirúrgico. Esta resuelve en las primeras semanas posterior al trasplante, por lo que no debe realizarse diagnóstico de NODAT en las primeras 6 semanas posteriores al trasplante.

Criterios para diagnóstico de NODAT (criterios ADA).<sup>23</sup> En aquel paciente estable con su régimen de inmunosupresión de mantenimiento, con función de aloinjerto renal, sin infección o situación de estrés metabólico con:

- Síntomas de diabetes más glucosa sérica al azar mayor de 200 mg/dl.
- Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl, con ayuno previo de 8 horas.
- Glucosa plasmática mayor a 200 mg/dl después de una prueba de sobrecarga oral de glucosa.
- Hemoglobina glucosada mayor a 6.5% después de los primeros 3 meses al trasplante renal.

### **Tratamiento de diabetes de nuevo inicio después del trasplante**

Las opciones del tratamiento para NODAT son múltiples, debe tenerse en cuenta que no existen muchos estudios sobre tratamiento antidiabéticos para pacientes con trasplante. El enfoque tradicional del uso de hipoglucemiantes orales se recomienda como primera línea, sin embargo, en caso de trasplante deben tomarse en cuenta las interacciones farmacológicas con el tratamiento inmunosupresor, esto significa que la metformina debe utilizarse con precaución debido a la mínima posibilidad de riesgo de acidosis láctica, se sugiere su inicio con una tasa de filtración glomerular de  $>45\text{ml/min}$  con una dosis al 50%. En cuanto a las tiazolidinedionas, no se ha informado interacciones entre inhibidores de calcineurina y rosiglitazona o pioglitazona, sin embargo, se asocian a edema y están contraindicados en pacientes con falla cardíaca. Deben usarse con precaución ya que aumentan el riesgo de fracturas al igual que la dosis dependiente de esteroides. Los análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1) aún no se ha probado del todo en pacientes con trasplante, del mismo modo que los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina).<sup>24</sup>

Muchos pacientes requieren tratamiento con insulina desde el inicio, con mayor precisión los que cursan con glucemias mayores a 200 mg/dl. Se observan picos de glucosa en sangre al final de la tarde o noche, por lo que la insulina NPH de acción intermedia por la mañana es útil para controlar los niveles de glucosa al final de la tarde o noche. Si la glucosa no se controla, debe agregarse insulina de acción corta, ya sea aspart o lispro. Si la glucosa por la mañana aumenta debe administrarse insulina NPH de acción intermedia, glargina o detemir por la noche.<sup>24,30</sup>

## **Pronóstico**

En cuanto al pronóstico, la diabetes de nuevo inicio posterior al trasplante afecta la supervivencia del injerto hasta en un 63% de los pacientes con trasplante renal. La supervivencia del injerto en pacientes con trasplante renal y NODAT versus los pacientes con trasplante renal sin diabetes fue de 54% vs 83% a los cuatro años y de 48% vs 70% a los 12 años.<sup>29</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos está presente en un 30% aproximadamente en la población que se somete a trasplante renal, misma que modifica la evolución y función del aloinjerto renal; es importante conocer en nuestra población la incidencia de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de reciente inicio en estos pacientes, ya que cuentan con diversos factores de riesgo para su desarrollo y condicionan un empeoramiento del pronóstico, aumentan la morbimortalidad y los costos en materia de salud. La detección oportuna de estas alteraciones permite crear estrategias de prevención y tratamiento con el objetivo final de una mejor función renal y un mayor tiempo de funcionamiento del injerto.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

### **Pregunta principal**

- ¿Cuál es la incidencia de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en pacientes con trasplante renal?

### **Pregunta secundaria**

- ¿Cuáles son los factores asociados con resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en pacientes con trasplante renal?

## **JUSTIFICACIÓN**

En la clínica de metabolismo óseo y trasplante del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 70 pacientes post-operados de trasplante renal. De acuerdo al reporte anual de trasplante y donación del CENATRA-2018, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo SXXI, se realizó un total de 172 trasplantes renales. La mayoría de pacientes atendidos en la clínica presentaron alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, relacionándose con el uso de fármacos inmunomoduladores y esteroides requeridos para evitar el rechazo, aunado a las modificaciones en el estilo de vida, condicionando la aparición de resistencia a la insulina, prediabetes o diabetes, lo que aumentó la morbimortalidad, los costos en materia de salud y limitó los beneficios esperados del trasplante renal. El conocer las alteraciones bioquímicas del metabolismo de los carbohidratos después del trasplante renal, permitirá su detección y tratamiento oportuno, y con ello, el empleo de los recursos de manera más adecuada, optimización de costos en salud y mejoría del pronóstico en este grupo prioritario de pacientes.

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.**

La incidencia resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio es mayor al 15% en pacientes con trasplante renal.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la incidencia de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en pacientes con trasplante renal.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Identificar los factores asociados con resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en pacientes con trasplante renal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

- Por finalidad del estudio: Analítico
- Por control del factor de estudio: Observacional
- De acuerdo a la medición de variables en la secuencia del tiempo: Longitudinal
- De acuerdo a la cronología: Prospectivo
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- Aleatorización: Ninguna.

**Universo de trabajo.** Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Metabolismo óseo y trasplante.

**Población blanca.** Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años, receptores de trasplante renal, atendidos en la Clínica de metabolismo óseo y trasplante del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre mayo del 2018 y mayo del 2020.

**Población de estudio.** Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, post operados de trasplante renal, que iniciaron su seguimiento en nuestro servicio con este diagnóstico en el periodo de estudio.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión:**

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 60 años.

- Pacientes post operados de trasplante renal (donador vivo o fallecido) por nefropatía crónica de etiología no diabética.
- Evolución post trasplante renal mayor a 1 mes y menor a 1 año.
- Pacientes con Tasa de Filtrado Glomerular post trasplante renal mayor a 60 ml/min/SC.
- Pacientes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes con antecedente de prediabetes y diabetes antes del trasplante renal.
- Paciente sin expediente clínico completos para obtención de datos.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que decidieron abandonar el estudio.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Años	Expediente clínico.
Género	Cualitativa Nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres.	sexo: masculino o femenino.	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico.

Procedencia del trasplante	Cualitativa Politómica	Procedencia del trasplante renal, ya sea de donador vivo, sea relacionado o no, y de donador cadavérico.	Procedencia del trasplante renal, ya sea de donador vivo relacionado, donador vivo no relacionado y de donador cadavérico.	0= donador vivo relacionado 1= donador vivo no relacionado 2=donador cadavérico.	Expediente clínico.
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa continua	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos.	Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros.	kg/m <sup>2</sup>	Expediente clínico.
Glucosa	Cuantitativa continua	Es una hexosa, es decir, contiene 6 átomos de carbono, y es una aldosa, esto es, el grupo carbonilo está en el extremo de la molécula (es un grupo aldehído). Es una forma de azúcar que se encuentra libre en las frutas y en la miel.	Valor obtenido mediante estudio de laboratorio que determina nivel de glucosa en sangre.	mg/dL	Expediente clínico.
Insulina	Cuantitativa continua	Es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes	Valor obtenido mediante prueba de laboratorio que determina el nivel de insulina en sangre.	U/L	Expediente clínico.

		de Langerhans del páncreas.			
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa continua	Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.	Valor obtenido mediante prueba de laboratorio que determina el porcentaje de glucosa unido a Hb en HbA1c.	%	Expediente clínico.
HOMA	Cuantitativa continua	El acrónimo HOMA-IR representa las siglas en inglés del modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment").	Marcador de resistencia a la insulina calculado a través de la fórmula $HOMA = \frac{\text{glucosa} \times \text{insulina}}{405}$	Índice	Expediente clínico.
Resistencia a la insulina	Cualitativa dicotómica	Es una condición en la cual los tejidos presentan una respuesta disminuida para disponer de la glucosa circulante ante la acción de la insulina; en especial el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y el cerebro.	Presencia de HOMA por arriba de 2.5.	0= No 1= Si	Expediente clínico.
Prediabetes	Cualitativa dicotómica	Se refiere a niveles de glucosa en sangre por encima de los valores	Presencia de glucosa en ayuno entre 100 a 125 mg/dl en ayuno. Glucosa	0= No 1= Si	Expediente clínico.

		normales, pero no son tan altos como para llamarse diabetes mellitus un nivel entre el normal y el de la diabetes.	post carga de glucosa a 2 hrs entre 141-199 mg/dL y HbA1c entre 5.7 y 6.4%.		
Diabetes	Cualitativa dicotómica	Es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas.	Definido por valor en sangre de glucosa en 126 mg/dl en ayuno, concentración de HbA1c > 6.5%, glucosa al azar >200 mg/dl o curva de tolerancia a la glucosa con un resultado > 200 mg/dl a las 2 horas.	0= No 1= Si	Expediente clínico.
Esquema de inmunosupresión	Cualitativa nominal politómica	Es una sustancia química que produce la inmunosupresión del sistema inmunitario.	Fármacos utilizados para mantener viabilidad del injerto renal como el tacrolimus, prednisona.	mg/día	Expediente clínico.

## METODOLOGÍA

Se realizó la valoración clínica y bioquímica de los pacientes que acudieron a consulta en la clínica de metabolismo óseo y trasplante. Se explicó el protocolo y se incluyó aquellos pacientes que decidieron participar, previa firma de consentimiento Informado. Se

recolectaron los datos clínicos y bioquímicos (glucosa, insulina, HB A1c, HOMA) durante la consulta de seguimiento establecidas en la clínica, se detectó la presencia de resistencia a la insulina, diabetes y prediabetes. En caso de la falta de estudios de laboratorios, se solicitaron para la siguiente consulta, de acuerdo al protocolo habitual de abordaje y manejo de los pacientes en esta clínica, evitándose así la toma de muestras y laboratorios extraordinarios. Se registró la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexos). Con dichos datos, se realizó la base de datos y su análisis estadístico

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizaron la prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t o U de Mann-Whitney, según su distribución. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o spearman para establecer asociaciones, con su respectivo análisis de regresión. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico STATA v.21 y SPSS v.13

### **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se determinó el siguiente cálculo del tamaño de la muestra para el presente estudio:

$$x = Z(\alpha/100)^2 r(100-r)$$

$$n = N \times \left[ \frac{1}{((N-1)E^2 + x)} \right]$$

$$E = \text{Sqrt} \left[ \frac{(N-n)x}{n(N-1)} \right]$$

Tamaño de muestra estimado:

Ho:  $p = 0.16$ , donde  $p$  es la proporción de la población asumida.

alfa = 0.0500 (dos colas)

poder = 0.9000                       $p$  alterna = 0.1500

Tamaño de muestra estimado:         $n = 43$

## **FACTIBILIDAD**

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con un registro hasta el momento de más de 70 pacientes en la clínica de Metabolismo óseo y trasplante renal cuyos expedientes pudieron estudiarse. Se contó con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta del servicio de Endocrinología por métodos bioquímicos y clínicos que permitieron la realización y evaluación del metabolismo de los carbohidratos en pacientes receptores de trasplante renal. Aunque no existen guías especiales para el manejo y abordaje de las alteraciones del metabolismo de la glucosa, sin embargo, se realizó una evaluación seriada de estos pacientes a partir del primer mes del trasplante renal, estableciendo un equipo multidisciplinario con la estrecha colaboración y comunicación con la Unidad de Trasplante renal, por lo que no se realizó intervenciones o protocolos adicionales a los establecidos. El grupo de investigadores trabajó en conjunto para la evaluación de todos los pacientes.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El protocolo no implicó un riesgo para los pacientes. La toma de estudios de laboratorio y gabinete, así como la toma de decisiones sobre la necesidad de tratamiento dirigido a la presencia de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos se llevó a cabo en los tiempos indicados por la clínica, de manera que se evitaron costos adicionales en el

transporte y riesgo adicional por la punción. Se consideró como un estudio con riesgo menor al mínimo, el cual fue ampliamente informado al paciente antes de su inclusión. Este protocolo se apegó en forma estricta a los principios vertidos en la Declaración de Helsinki, así mismo, se sometió a revisión por el comité de ética de forma independiente y libre de conflicto de intereses.

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 56 pacientes receptores de trasplante renal. El 52% (n=29) fueron hombres; la edad fue de 32 años (RIC 27-41). Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 1.

Género; %(n=)	Mujer: 48 (27) Hombres: 52 (29)
Edad (años); M(RIC)	32 (27-41)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ); M(RIC)	23.9 (21.3-26.7)
Clasificación de acuerdo a IMC; %(n=)	
Peso normal	67.9 (38)
Sobrepeso	19.6 (11)
Obesidad grado 1	10.7 (6)
Obesidad grado 2	1.8 (1)
Tabaquismo; %(n=)	Antes del trasplante renal: 20 (11) Después del trasplante renal: 0
Consumo de alcohol; %(n=)	Antes del trasplante renal: 18 (10) Después del trasplante renal: 0
Hipertensión Arterial Sistémica; %(n=)	Antes del trasplante renal: 80 (45) 1 años después del trasplante renal: 55 (31)
Etiología de Enfermedad Renal Crónica; %(n=)	Hipoplasia renal: 80.2 (45) Idiopática: 12.5 (7) Glomerulonefritis (Membranosa, proliferativa, focal y segmentaria): 5.3 (3) Cistinosis: 2 (1)
Estadio según clasificación KDIGO; %(n=)	Estadio 4: 9 (5)

	Estadio 5: 91 (51)
Recibieron tratamiento sustitutivo de la función renal antes del trasplante; %(n=)	91 (51)
Tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal antes del trasplante; %(n=)	Diálisis peritoneal: 14 (8) Hemodiálisis: 34 (19) Diálisis peritoneal antes previa a hemodiálisis: 52 (29)
Tiempo de evolución de ERC pre trasplante renal (años); M(RIC)	5 (3-10)
Tipo de trasplante renal; %(n=)	Donador vivo relacionado: 41 (23) Donador vivo no relacionado: 12.5 (7) Donador fallecido: 46.5 (26)
Terapia de inducción; %(n=)	Basiliximab: 53.5 (30) Timoglobulina: 46.5 (26)

IMC= índice de masa corporal; M= mediana; RIC= rango intercuantílico

Evaluando las características bioquímicas tanto de la función renal como del metabolismo de carbohidratos, se evidenció la reducción estadísticamente significativa en las concentraciones de urea y creatinina pos-trasplante renal, aunado al aumento en la tasa estimada de filtrado glomerular. En cuanto a las concentraciones de glucosa en ayuno y HBA1c no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas después del trasplante (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Características bioquímicas de la función renal y del metabolismo de carbohidratos antes y después del trasplante renal (n=56)</b>			
	Antes del trasplante renal	Después del trasplante renal (3 meses)	p
Urea (Referencia: 10-50 mg/dL)	132 (104-175)	38.6 (32-51)	0.001
Creatinina (Referencia: 0.40-1.2 mg/dL)	11.2 (7.4-14)	1.1 (0.9-1.5)	0.001
Tasa Estimada de Filtrado			0.001

Glomerular (ml/min): CKD-EPI	4.9 (3.5-6.5)	74 (63-90)	
Glucosa en ayuno (Referencia: 55-99 mg/dL)	89 (81-98)	105 (101-109)	0.9
Hb A1c (Referencia: 4 - 5.4%)	5.3 (4.2-5.4)	5.8 (5.2-5.9)	0.7
Insulina (Referencia: 5-15 UI/mL)	NC	8.1 (6.9-14.7)	-
HOMA (Referencia: <2.5)	NC	1.8 (1.6-2.9)	-

VARIABLES CUANTITATIVAS REPORTADAS EN MEDIANAS (M) Y RANGO INTERCUANTÍLICO (RIC); NC NO CUANTIFICADO

Durante la evolución pos-trasplante, la tasa estimada de filtrado de glomerular a los 12 meses fue de 67 (58.5-82) ml/min, sin diferencias estadísticamente significativas con la encontrada a los 3 meses pos-trasplante renal.

### **INCIDENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA, PREDIABETES Y DIABETES DE NUEVO INICIO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**

Durante la vigilancia del metabolismo de carbohidratos a los 3, 6, 9 y 12 meses, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de insulina y el cálculo de HOMA-IR. En cuanto a las concentraciones de glucosa en ayuno y HbA1c no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en nuestra serie.

Respecto al tratamiento inmunosupresor, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las dosis de prednisona y micofenolato a los 3, 6, 9 y 12 meses post-trasplante, sin diferencias significativas en la dosis de tacrolimus. En la tabla 3 se muestran las características bioquímicas del metabolismo de carbohidratos y esquema inmunosupresor a lo largo de la vigilancia post-trasplante.

<b>Tabla 3. Características bioquímicas del metabolismo de carbohidratos y esquema de inmunosupresión a los 3, 6, 9 y 12 meses después del trasplante renal (n=56)</b>					
	3m	6m	9m	12m	p
Glucosa en ayuno (Referencia: 55-99 mg/dL)	105 (101-109)	96 (88-116)	84 (83-89)	93 (92-112)	0.08
Hb A1c (Referencia: 4 - 5.4%)	5.8 (5.2-5.9)	5.7 (5.6-5.9)	5.5 (5.3-5.7)	5.6 (5.4-5.8)	0.07
Insulina (Referencia: 5-15 UI/mL)	8.1 (6.9-14.7)	8.4 (5.9-10.8)	10.6 (7-15.3)	10.8 (10.2-15.4)	0.05
HOMA (Referencia: <2.5)	1.8 (1.6-2.9)	1.7 (1.3-2.1)	1.9 (1.3-3)	2.3 (2.1-3.2)	0.03
Micofenolato (mg/día)	1000 (1000-1250)	1000 (750-1250)	1000 (750-1250)	1000 (750-1000)	0.04
Prednisona (mg/día)	16 (11-20)	8 (6-12)	7.5 (6.2-11.2)	5 (5-7.5)	0.01
Tacrolimus (mg/día)	5 (4.5-5.5)	5 (4.5-6)	5 (4.5-5.5)	5 (4.5-6)	0.36

Variables cuantitativas reportadas en medianas (M) y rango intercuantílico (RIC)

La incidencia de resistencia a la insulina dentro del primer año postrasplante fue de 57% (n=32), con un tiempo de presentación de 3 meses (RIC 3-4). La incidencia de prediabetes al primer año fue del 25% (n=14), con un tiempo de presentación de 3 meses (RIC 3-6). La incidencia de diabetes de nuevo inicio dentro del primer año postrasplante fue del 7% (n=4), con una mediana de tiempo de presentación de 6 meses (RIC 3-9). En la Tabla 4 se muestra la incidencia acumulada de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio a los 3, 6, 9 y 12 meses después del trasplante renal.

<b>Tabla 4. Resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio a 3, 6, 9 y 12 meses después del trasplante renal (n=56)</b>				
	3m	6m	9m	12m
Resistencia a la insulina; %(n=)	45 (25)	50 (28)	51 (29)	57 (32)
Prediabetes; %(n=)	12.5 (7)	16 (9)	20 (11)	25(14)
Diabetes de nuevo inicio; %(n=)	3.5 (2)	3.5 (5)	7 (4)	7(4)

Durante el seguimiento, al establecerse el diagnóstico de resistencia a la insulina se indicaron modificaciones en el estilo de vida, con dieta supervisada por nutrición, actividad física de 30- 40 minutos al día aunado a metformina a dosis inicial de 850 a 1000 mg/día. En pacientes con evidencia de prediabetes y diabetes se enfatizaron las medidas no farmacológicas y se indicó esquema inicial de metformina de 1700 mg/día, con ajuste dosis respuesta. Del total de pacientes con diagnóstico de prediabetes, sólo el 64% (n=9) tuvo antecedente de resistencia a la insulina dentro de los primeros 6 meses post-trasplante. En pacientes con diabetes de nuevo inicio, todos tuvieron antecedente de resistencia a la insulina a los 3 meses post-trasplante renal.

#### **Factores asociados con resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en pacientes con trasplante renal**

Durante el análisis multivariado, la presencia de resistencia a la insulina al primer año post-trasplante se correlacionó de manera positiva con la glucosa pre-trasplante ( $r=0.31$ ;  $p=0.03$ ), el HOMA a los 3 ( $r= 0.70$ ;  $p=0.001$ ), 6 ( $r=0.64$ ;  $p=0.001$ ) y 9 meses ( $r= 0.50$ ;  $p=0.005$ ) y las concentraciones de glucosa a los 6 meses post-trasplante ( $r= 0.34$ ;  $p=0.02$ ). No se evidenció correlación con la dosis de fármacos inmunosupresores.

La presencia de prediabetes al primer año post-trasplante mostró una correlación positiva con el IMC ( $r= 0.39$ ;  $p=0.005$ ), glucosa en ayuno a los 3 ( $r= 0.45$ ;  $p=0.001$ ) y 6 meses ( $r= 0.43$ ;  $p=0.002$ ), HOMA a los 9 meses ( $r= 0.39$ ;  $p=0.03$ ) y la dosis de prednisona a los 12 meses ( $r= 0.51$ ;  $p=0.04$ ).

En cuanto a la presencia de diabetes de nuevo inicio al primer año post-trasplante, se evidenció una correlación positiva con la edad ( $r= 0.35$ ;  $p=0.01$ ), IMC ( $r= 0.28$ ;  $p=0.04$ ),

glucosa en ayuno al 3<sup>o</sup> (r= 0.34; p=0.01) y 9<sup>o</sup> mes (r= 0.33; p=0.02) post-trasplante, HbA1c a los 3 (r= 0.48; p=0.007), 6 (r= 0.44; p=0.01) y 9 meses (r= 0.40; p=0.01) y el HOMA a los 3 meses (r= 0.37; p=0.01). No se evidenció correlación con las dosis de fármacos utilizados en el esquema de inmunosupresión.

## **DISCUSIÓN**

El presente estudio permite evidenciar que las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos (resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes mellitus) son frecuentes en el paciente con trasplante renal, destacando la importancia de su detección oportuna durante la evolución post-trasplante, la estimación de su incidencia y la evaluación de los factores asociados, dado su impacto negativo en la sobrevida del injerto renal, morbilidad y mortalidad en esta población.

Las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos de nuevo inicio después del trasplante han sido reportadas por diferentes autores (Tabla 5). La fisiopatología de NODAT, al igual que en DM tipo 2, incluye el aumento de la resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina. En NODAT, la hiposecreción de insulina parece tener un papel más importante en la intolerancia a la glucosa y es más probable que NODAT se presente en pacientes que tienen otros factores de riesgo para desarrollar DM tipo 2. El régimen de inmunosupresión es una de las principales causas de NODAT ya que afecta la secreción y acción de la insulina.<sup>32</sup>

La resistencia a la insulina se considera un factor predictor de NODAT. Los estudios sobre la incidencia de resistencia a la insulina son nulos (Tabla 5). En nuestro estudio, la alteración del metabolismo de los carbohidratos más frecuente fue la resistencia a la insulina, con una incidencia del 57% al primer año, destacando su presentación desde etapas tempranas de la evolución post-trasplante.

En cuanto a prediabetes, se han reportado una incidencia del 17% al 36%, dependiendo de la población estudiada (Tabla 5). La incidencia de prediabetes al primer año en nuestro estudio fue del 25%, la cual es igual a la reportada en la literatura.

<b>Tabla 5. Estudios sobre alteraciones del metabolismo de los carbohidratos después del trasplante</b>				
<b>Estudio</b>	<b>Tiempo en el que se evaluó /seguimiento</b>	<b>Resistencia a la insulina</b>	<b>Prediabetes</b>	<b>Diabetes de nuevo inicio</b>
K Midtvedt, et al, 1998, Norway <sup>35</sup>	10 y 12 semanas del trasplante/ 1 año	NR	NR	12 meses: 13%
Robert S Woodward et al, 2003, Estados Unidos <sup>36</sup>	Previo al trasplante, 12, 24 meses/ 2 años	NR	NR	12 meses: 13.2% en pacientes con TSFR per-trasplante con diálisis peritoneal y 12 meses: 14.9% en pacientes con hemodiálisis. 24 meses: 18.1% en pacientes tratamiento previó diálisis peritoneal. 24 meses: 20.9% en pacientes con hemodiálisis previo al trasplante.
E Porrini, et al, 2008, España <sup>37</sup>	3 y 12 meses/ 1 año	NR	3 meses: 36% 12 meses: 33%	3 meses: 19% 12 meses: 20%
HW Chan, et al, 2008, China <sup>38</sup>	6 meses/ 1 año	NR	6 meses: 21.8%	6 meses: 12.9%
P Nagaraja et al, 2012, Reino Unido <sup>39</sup>	Previo al trasplante, 3, 12 meses y 10 años/ 11 años	NR	NR	3 meses: 21% 12 meses: 37% 10 años: 42%
Yo Dedinská et al, 2016, Eslovaquia <sup>40</sup>	10 y 12 semanas/ 1 año	NR	NR	12 semanas: 18.3% 12 meses: 38.3%

S Kumar, et al, 2018, India <sup>41</sup>	1, 3, 12 meses/ 1 año	NR	NR	12 meses: 24%
E Porrini, et al, 2019, España <sup>42</sup>	3 y 12 meses	NR	12 meses: 17%	12 meses: 20%
R Cai, et al, 2019, China <sup>34</sup>	12 meses	NR	NR	12 meses: 26.8%
Resultados de este estudio. Peralta, et al, 2020, México	3, 6, 9 y 12 meses	3 meses: 45% 6 meses: 50% 9 meses: 51% 12 meses: 57%	3 meses: 12.5% 6 meses: 16% 9 meses: 20% 12 meses: 25%	3 meses: 3.5% 6 meses: 3.5% 9 meses: 7% 12 meses: 7%

TSFR: tratamiento sustitutivo de la función renal; NR: no reportado

La frecuencia reportada de NODAT es del 2% al 53% en pacientes con trasplante de órganos sólidos. La incidencia reportada en receptores de trasplante renal va del 12.9% al 42% (Tabla 5), destacando su relación con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales y otros resultados adversos que incluyen infección, reducción en la supervivencia del trasplante, rechazo del injerto o pérdida acelerada del mismo, aunado a un aumento de la morbilidad.<sup>33</sup>

En nuestra población, la incidencia de NODAT al primer año postrasplante fue del 7%, menor a la reportada en la literatura (Tabla 5). En los pacientes con diagnóstico de NODAT fue constante la presencia de resistencia a la insulina al tercer mes postrasplante renal, lo que resulta un parámetro importante de escrutinio, detección e intervención de manera temprana en nuestra población. Consideramos que la intervención temprana al detectar resistencia a la insulina y prediabetes, tanto con medidas higiénico-dietéticas como farmacológicas, permitió prevenir o retrasar la presencia de diabetes de nuevo inicio durante el primer año de evolución pos-trasplante,

sin embargo, el seguimiento a largo plazo en esta población es fundamental para evaluar estos resultados a largo plazo.

Un aspecto destacable del estudio, es la evidencia de una presentación temprana tanto de resistencia a la insulina como de prediabetes durante la evolución post-trasplante, lo que demuestra que la detección de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos de nuevo inicio, aunado a su tratamiento oportuno, debe llevarse a cabo desde etapas mediatas al post-quirúrgico, con estrecha vigilancia de su evolución y la implementación de medidas de prevención, principalmente las relacionadas con hábitos de estilo de vida saludable.

Se han propuesto diversos factores asociados con la incidencia de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en pacientes con trasplante renal. Dentro de los factores no modificables se encuentran la edad (>45 años), la pertenencia a etnia Hispana y Africo-americana e historia familiar de diabetes. Dentro de los factores modificables se reporta el uso de fármacos inmunosupresores como glucocorticoides, inhibidores de calcineurina e inhibidores de mTOR, obesidad, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial sistémica, proteinuria e hipomagnesemia.<sup>33</sup>

En nuestro estudio, demostramos que la resistencia a la insulina al primer año post-trasplante, tuvo una relación directa con la glucosa pre-trasplante, el HOMA a los 3, 6 y 9 meses y las concentraciones de glucosa a los 6 meses post-trasplante. Es decir, mayores concentraciones de glucosa antes y a los 6 meses del trasplante, además de la presencia de resistencia a la insulina en etapas tempranas esta relacionada con la presencia de resistencia a la insulina al año post-trasplante. A diferencia de lo reportado en la literatura, en nuestra población no se evidenció una correlación entre resistencia a la

insulina y fármacos inmunosupresores. La presencia de prediabetes a los 12 meses post-trasplante mostró una correlación positiva con el IMC, glucosa en ayuno a los 3 y 6 meses, el HOMA a los 9 meses y la dosis de prednisona a los 12 meses, es decir, la presencia de alteraciones en el IMC, concentraciones de glucosa en ayuno y resistencia a la insulina están relacionados con la incidencia de prediabetes al primer año. En este caso, se corroboró la relación reportada entre prediabetes y la dosis de glucocorticoide.

En cuanto a diabetes de nuevo inicio al primer año post-trasplante, evidenciamos una relación directa con la edad, IMC, glucosa en ayuno al 3<sup>a</sup> y 9<sup>o</sup> mes post-trasplante, HbA1c a los 3, 6 y 9 meses y el HOMA a los 3 meses, lo cual refleja que una mayor edad y la presencia de un IMC elevado, mayores concentraciones de glucosa en ayuno y resistencia a la insulina desde etapas tempranas están relacionadas con el desarrollo de NODAT en nuestra población, siendo parámetros a considerar en la prevención, detección e intervención terapéutica oportuna. A diferencia de los reportado en la literatura, en nuestra población no se estableció una relación entre NODAT y el esquema inmunosupresor. Cai, et al reportaron una relación directa entre diabetes de nuevo inicio post-trasplante renal y la edad del paciente, IMC, HbA1c, insulina, HOMA-IR y antecedentes familiares de diabetes, lo cual concuerda con lo evidenciado en nuestro estudio.<sup>34</sup>

Dentro de las limitaciones encontradas en nuestro estudio fueron la falta de determinaciones de insulina sérica para el cálculo de HOMA-IR antes del trasplante renal, y con ello, la posibilidad de exclusión de pacientes con resistencia a la insulina pre-trasplante, independientemente de no contar con el diagnóstico de prediabetes y diabetes como se estableció en los criterios de inclusión. Así mismo, la limitación para la supervisión del cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas establecidas y la falta de

obtención oportuna de resultados de laboratorio relacionadas con aspectos administrativos ajenos a la práctica médica de los investigadores

Las fortalezas de nuestro estudio radican en su carácter prospectivo, en el aporte de datos sobre la incidencia y factores relacionados con resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes de nuevo inicio en pacientes receptores de trasplante renal en México, donde aún no hay estudios publicados. Así mismo, permite la identificación de factores asociados con las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos de manera temprana, con miras al establecimiento de protocolos de escrutinio, detección y establecimiento oportuno de medidas de prevención y tratamiento, aunado a la optimización de recursos en materia de salud y la mejoría de la atención y el pronóstico de este grupo prioritario de paciente. Los resultados dan pie a la generación de nuevas líneas de investigación encaminadas a la vigilancia a largo plazo y a la evaluación del efecto de las medidas de intervención, tanto higiénico-dietética como farmacológicas, sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, tolerancia y funcionalidad del injerto, morbilidad e incluso, mortalidad.

## **CONCLUSIONES**

Las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos son frecuentes en pacientes con trasplante renal, predominando la incidencia de resistencia a la insulina. La presentación de resistencia a la insulina y prediabetes durante la evolución post-trasplante es evidente desde etapas tempranas, siendo necesario el establecimiento de protocolos de escrutinio, detección, tratamiento oportuno y seguimiento a largo plazo de manera mediata al trasplante renal. Factores como la edad, IMC, resistencia a la insulina y concentraciones elevadas de glucosa y HbA1c durante la evolución post-trasplante, principalmente en etapas tempranas, están relacionados con el desarrollo de diabetes de nuevo inicio al

primer año post-trasplante, siendo indispensable la detección de los mismos para una intervención oportuna, en miras de la mejoría del pronóstico, disminución de la morbimortalidad, mejoría de la calidad de vida y optimización de recursos en materia de salud en este grupo prioritario de pacientes.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Martínez Calderón P, Cruz Martínez R, Parmentier de León C, et al. First kidney domino transplant in Mexico. Reporte de la primera cadena de trasplante renal en México. *Nefrología*. 2019;39(4):452-454. doi:10.1016/j.nefro.2018.10.001
2. Centro Nacional de Trasplantes: México. [consultado 12 Feb 2020] Disponible en: [http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante\\_estadisticas.html](http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html).
3. Correa R. et al. Protocolo de trasplante renal. INNSZ, 2015. Ciudad de México. Disponible en: <http://www.innsz.mx/imagenes/ProtocoloTR-INNSZ-2015-ver-10.pdf>
4. Mihardja, L., Delima, D., Massie, R., Karyana, M., Nugroho, P., & Yunir, E. Prevalence of kidney dysfunction in diabetes mellitus and associated risk factors among productive age Indonesian. *Journal of diabetes and metabolic disorders* 2019;17(1):53–61. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0338-6>.
5. World Kidney Day, International Society of Nephrology, Brussels, Belgium. The global role of kidney transplantation. *Nephrology* 2012; 32(1):1-132.
6. Garcia G, et al. The global role of kidney transplantation. *The Lancet* 2012;1(1):E36-e38.
7. Brigg JD, Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(8):1545-9.
8. Karam G, et al. Guidelines on renal transplantation. *European Association of Urology* 2014;1(1):6-86.

9. Hernández D, et al. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia*. 2013;33(2):171-80. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11743.
10. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006 Sep 15;82(5):603-11. doi: 10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe. PMID: 16969281.
11. Pascual J, et al. Disfunción renal crónica en receptores de trasplante renal. Documento de consenso. Grupo de Consenso Español sobre Disfunción Renal en Pacientes con Trasplante Renal. *Nefrologia*. 2012;32(2):1-28. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Mar.11433.
12. Letine KL, De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct;46(4):720-33.
13. Pilstrom H, Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015;99(2):351-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000583.
14. Ritz E, Carbohydrate Metabolism in Kidney Disease and Kidney Failure. *Nutritional Management of Renal Disease (Third Edition) 2013, Pages 17-30, Pages 17-30.*
15. Hernández D, Torres A. Alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante renal: análisis de la evidencia. *Nefrologia* 2010;1(2):2010.
16. Borda B, Szederkényi E. Changes in carbohydrate metabolism after kidney transplantation and their effects on cardiovascular risk. *Orv Hetil* 2017;158(38):1512-1516. doi: 10.1556/650.2017.30833.
17. Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):343-55. DOI: 10.2215/CJN.03671106

18. Nolte Fong, J. V., & Moore, L. W. Nutrition Trends in Kidney Transplant Recipients: the Importance of Dietary Monitoring and Need for Evidence-Based Recommendations. *Frontiers in medicine* 2018;5:302. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00302>.
19. Bloori, A., Saghafian, S., Chakkera, H. A., & Cook, C. B. Characterization of Remitting and Relapsing Hyperglycemia in Post-Renal-Transplant Recipients. *PLoS one* 2015;10(11):e0142363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142363>.
20. Moreso F, Amenábar J. Diabetes mellitus de novo postrasplante. *Nefrologia Sup Ext* 2015;6(1):35-44
21. Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):953-65. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.03.020.
22. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257(2):167-75.
23. Asociación Americana de Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(Suplemento 1):S14 -S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
24. Porrini E., Diaz J.M., Moreso F, et al. Prediabetes is a risk factor for cardiovascular disease following renal transplantation. *Kidney International* 2019; 96 (6):1374-1380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.026>.
25. Bloori A, Saghafian S, et al. Characterization of Remitting and Relapsing Hyperglycemia in Post-Renal-Transplant Recipients. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142363. doi: 10.1371/journal.pone.0142363.
26. Hur KY, Kim MS, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2007;30(3):609-15. DOI: 10.2337/dc06-1277.

27. Hjelmesaeth J1, Hartmann A, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(4):829-35. DOI: 10.1093/ndt/16.4.829.
28. Van Laecke S, Van Biesen W, et al. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 2009 ;9(9):2140-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.
29. Miles AM, Sumrani N. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes?. *Transplantation* 1998;65(3):380-4. DOI: 10.1097/00007890-199802150-00014.
30. Galindo RJ, Fried M, et al. HYPERGLYCEMIA MANAGEMENT IN PATIENTS WITH POSTTRANSPLANTATION DIABETES. *Endocr Pract* 2016;22(4):454-65. doi: 10.4158/EP151039.RA.
31. Starzl T, Marchioro T, et al. Factors in successful renal transplantation. *Surgery* 1964 Jul;56:296-318.
32. Maskey R. New-Onset Diabetes after Transplant (NODAT). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2014 Oct-Dec;12(48):301-5. doi: 10.3126/kumj.v12i4.13740. PMID: 26333589.
33. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:175-86. doi: 10.2147/DMSO.S19027. Epub 2011 May 9. PMID: 21760734; PMCID: PMC3131798.
34. Cai R, Wu M, Lin M, Guo X, Xing Y. Pretransplant Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and Fasting Plasma Glucose Predict New-Onset Diabetes After Renal Transplant in Chinese Patients. *Transplant Proc*. 2019 Apr;51(3):768-773. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.062. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30979462.

35. K Midtvedt, A Hartmann, J Hjelmesaeth, K Lund, B L Bjerkeley, Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients., *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 13, Issue 2, 1 February 1998, Pages 427–431,
36. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2003 May;3(5):590-8. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00082.x. PMID: 12752315.
37. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, Silva I, Domínguez R, Gonzalez-Cotorruelo J, Bayes B, Lauzurica R, Ibernón M, Moreso F, Delgado P, Torres A. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation.* 2008 Apr 27;85(8):1133-8. doi: 10.1097/TP.0b013e31816b16bd. PMID: 18431233.
38. Chan HW, Cheung CY, Liu YL, Chan YH, Wong HS, Chak WL, Choi KS, Chau KF, Li CS. Prevalence of abnormal glucose metabolism in Chinese renal transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Oct;23(10):3337-42. doi: 10.1093/ndt/gfn246. Epub 2008 May 8.
39. Nagaraja P, Ravindran V, Morris-Stiff G, Baboolal K. Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2013 Mar;26(3):273-80. doi: 10.1111/tri.12026. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23230898.
40. Dedinská I, Baltesová T, Beňa Ľ, Čellár M, Galajda P, Chrastina M, Jurčina A, Kováčiková L, Laca Ľ, Lacková E, Lauková Valachová S, Miklušica J, Rosenberger J, Sersenová M, Skalová P, Žilinská Z, Mokáň M. Incidence of Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation in Slovakia: Multicentric, Prospective Analysis. *Transplant Proc.* 2016 Dec;48(10):3292-3298. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.09.041. Erratum in: *Transplant Proc.* 2017 Jan - Feb;49(1):237. PMID: 27931571.

41. Kumar S, Sanyal D, Das P, Bhattacharjee K, Rungta R. An observational Prospective Study to Evaluate the Preoperative Risk Factors of New-onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation in a Tertiary Care Centre in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Sep-Oct;22(5):610-615. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_121\_18. PMID: 30294568; PMCID: PMC6166566.
42. E Porrini, J Díaz, F Moreso, R Lauzurrica, M Ibernón, I Torres, R Ruiz, Ana E Rodríguez, P Mallén, B Bayés-Genís, F Gainza, J Osorio, A Osuna, R Domínguez, J Ruiz, A Sosa, A González, D Marrero, M Macías, A Torres. Prediabetes is a risk factor for cardiovascular disease following renal transplantation. *Kidney Int.* 2019 Dec;96(6):1374-1380. doi: 10.1016/j.kint.2019.06.026.
43. United States Renal Data System (USRDS). USRDS Data CD-ROMS. Minneapolis, MN: USRDS, May 2000.

## ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b></p> <p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b></p>
Nombre del estudio:	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN RESISTENCIA A LA INSULINA, PREDIABETES Y DIABETES DE NUEVO INICIO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
Patrocinador externo (si aplica):	---
Lugar y fecha:	México, D.F; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	¿Por qué se realiza esta investigación? Los pacientes con trasplante renal pueden presentar alteraciones del metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina, prediabetes, diabetes) que pueden resultar contraproducentes durante su evolución. Nos interesa tener mas información médica al respecto de usted y su enfermedad para poder entenderlo mejor, por lo que estamos solicitando a los pacientes como usted participar en este estudio.
Procedimientos:	¿Qué procedimientos se realizarán en caso de que usted acepte participar? Su participación en este estudio consistiría en los siguiente: 1. Permitir obtener la información de su expediente y durante las consultas de seguimiento relacionada a su diagnóstico, sus

	estudios realizados antes y después del trasplante y los aspectos relacionados al motivo por el cual está usted en vigilancia en este hospital para poder ingresarla a una lista de pacientes con características similares.
Posibles riesgos y molestias:	Usted no será sometido a ningún riesgo adicional por participar en este estudio. No se le solicitarán visitas ni estudios especiales y no tendrá ningún retraso o modificación en el proceso de manejo de su enfermedad. Usted continuará con su tratamiento y citas normalmente programadas.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibe ningún beneficio directo al participar en este estudio. Sin embargo con la información obtenida se llegará a un mejor entendimiento de las enfermedades del metabolismo de la glucosa después del trasplante renal, lo cual contribuirá al avance del conocimiento en esta área.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de este estudio pueden generar cambios en el manejo de su enfermedad, sin implica riesgos adicionales para usted ni sus familiares o personas cercanas.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica o quirúrgica dentro del Hospital de Especialidades.
Privacidad y confidencialidad:	Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son la Dra. Lourdes Balcázar Hernández, el Dr. Miguel Ángel Peralta León, la Dra. Guadalupe Vargas Ortega y el Dr. Jose Gregorio Baldomero González Virla. La información no será transferida a otras personas ni comercializada de ninguna manera.
En caso de colección de material biológico :	<input type="checkbox"/> No autoriza que se revise mi expediente. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Lourdes Balcázar Hernández, (investigador principal) Tel 556276900 ext 21551
Colaboradores:	Dr. Miguel Ángel Peralta León, Dra. Guadalupe Vargas Ortega, Dr. Baldomero González Virla, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Lourdes Balcázar dra.lourdesbalcazar@gmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>

_____ Nombre y firma del sujeto  Testigo 1  _____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  Testigo 2  _____ Nombre, dirección, relación y firma
<b>Clave: 2810-009-013</b>	



**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.  
 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
 SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
 HOJA DE CAPTURA DE DATOS**



**RESISTENCIA A LA INSULINA, PREDIABETES Y DIABETES DE NUEVO INICIO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**

Folio: \_\_\_\_\_ Fecha de captura: \_\_\_\_\_

**Ficha de identificación del paciente**

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_

Sexo: M  F  Teléfono: ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Cintura: \_\_\_\_\_ Cadera: \_\_\_\_\_

**Antecedentes familiares**

Diabetes mellitus	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Hipertensión	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Dislipidemia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Litiasis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Osteoporosis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Cardiopatía	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Enfermedad autoinmune	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Cáncer	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Tumor endocrino	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hiperparatiroidismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿cuál y en quiénes? _____			
Enfermedad tiroidea	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Otras	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	_____			

Comentarios \_\_\_\_\_

**Antecedentes personales**

Diabetes mellitus	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Hipertensión	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Dislipidemia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cardiopatía	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Peso bajo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Obesidad	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Enfermedad autoinmune	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Cáncer	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Tumor endocrino	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Insuficiencia renal	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Radiación	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Medicamentos que alteren metabolismo óseo		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? _____					
Tabaquismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	tiempo _____	# cigarros/día _____		
Cancerígenos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿cuáles? _____	IVU repetición	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Litiasis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿cuántas ocasiones? _____			
Osteoporosis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	tiempo de diagnóstico _____	tratamiento	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Tipo de tratamiento _____					
Fecha de última evaluación _____					

Gastritis Sí  No  Pancreatitis Sí  No  Otras Sí  No

**ENFERMEDAD RENAL, TRASPLANTE Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS**

Fecha de diagnóstico de ERC (no KDOQI V): \_\_\_\_\_ Edad al Dx: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico de ERC KDOQI V: \_\_\_\_\_

Etiología de ERC: \_\_\_\_\_

Tratamiento sustitutivo de la función renal: Sí  No

Diálisis peritoneal: Sí  No  Modalidad: \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_

Hemodiálisis: Sí  No  Tiempo: \_\_\_\_\_

**DATOS SOBRE TRASPLANTE:**

Fecha de evaluación por clínica de trasplante: \_\_\_\_\_

Fecha de evaluación por clínica de metabolismo óseo endocrinología: \_\_\_\_\_

Fecha de trasplante renal: \_\_\_\_\_

Donador vivo relacionado  Donador vivo NO relacionado  Donador cadavérico  Otro  ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Medicamentos pre trasplante (nombre y dosis):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicamentos post trasplante (nombre y dosis): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Complicaciones durante la cirugía de trasplante: Sí  No  ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

Complicaciones durante el post trasplante: Sí  No  ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

Hallazgos clínicos y bioquímicos más relevantes antes del trasplante renal.

Urea		Creatinina		Glucosa		Glucosa 2hrs	
HbA1c		Insulina		HOMA			
¿Prediabetes?		¿Diabetes?		¿Resistencia a la insulina?			

Hallazgos clínicos y bioquímicos más relevantes 1 mes después del trasplante renal.

Urea		Creatinina		Glucosa		Glucosa 2hrs	
HbA1c		Insulina		HOMA			
¿Prediabetes?		¿Diabetes?		¿Resistencia a la insulina?			

Hallazgos clínicos y bioquímicos más relevantes 3 mes después del trasplante renal.

Urea		Creatinina		Glucosa		Glucosa 2hrs	
HbA1c		Insulina		HOMA			
¿Prediabetes?		¿Diabetes?		¿Resistencia a la insulina?			

Hallazgos clínicos y bioquímicos más relevantes 6 mes después del trasplante renal.

Urea		Creatinina		Glucosa		Glucosa 2hrs	
HbA1c		Insulina		HOMA			
¿Prediabetes?		¿Diabetes?		¿Resistencia a la insulina?			

Hallazgos clínicos y bioquímicos más relevantes 9 mes después del trasplante renal.

Urea		Creatinina		Glucosa		Glucosa 2hrs	
HbA1c		Insulina		HOMA			
¿Prediabetes?		¿Diabetes?		¿Resistencia a la insulina?			

Hallazgos clínicos y bioquímicos más relevantes 12 mes después del trasplante renal.

Urea		Creatinina		Glucosa		Glucosa 2hrs	
HbA1c		Insulina		HOMA			
¿Prediabetes?		¿Diabetes?		¿Resistencia a la insulina?			