

Diabetes mellitus de novo postrasplante

Diabetes mellitus de novo post-transplantation

Laura E. Roccatagliata¹, Hernán Franco², Pablo Young¹

RESUMEN

La hiperglucemia postrasplante de órgano sólido es una condición heterogénea de anomalías en la tolerancia a la glucosa, resultante de defectos en la secreción y/o acción de insulina; asociados a función reducida del injerto, pérdida del injerto y elevado riesgo de infecciones y mortalidad, principalmente como resultado de enfermedad cardiovascular. Los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus de novo postrasplante (DMNPT) fueron definidos por el desarrollo de las Guías de Consenso Internacionales en 2003 por la American Diabetes Association y la Organización Mundial de la Salud, siguiendo los criterios diagnósticos de DM en la población general. La incidencia varía entre 2 y 53%, en función del tipo de población estudiada, el protocolo inmunosupresor utilizado, los criterios empleados para su definición, la variación en el período de seguimiento entre estudios, la intensidad del rastreo rutinario, y las pruebas diagnósticas utilizadas. Predecir el desarrollo de DMNPT continúa siendo un desafío. Aunque hay consenso en la interpretación de los niveles de glucemia, no está establecido a quién testear, cuándo hacerlo y qué test utilizar. El riesgo de diabetes aumenta en forma progresiva luego del trasplante, y los pacientes pueden desarrollar la patología muchos años después del mismo. Se comunican tres casos de DMNPT que fueron asistidos en el Hospital de Británico de Buenos Aires entre los años 2011-2015, revisando el papel de los distintos factores de riesgo, el esquema inmunosupresor y opciones terapéuticas.

Palabras clave: diabetes, diabetes de novo, DMNPT (diabetes mellitus de novo postrasplante) hiperglucemia, trasplante, inmunosupresión.

ABSTRACT

Hyperglycemia after solid organ transplantation is a heterogeneous condition of abnormalities in glucose tolerance, resulting from defects in insulin secretion or action; associated with reduced graft function, graft loss, and high risk of infections and mortality, mainly as a result of cardiovascular disease. Diagnostic criteria for New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation were defined by the development of International Consensus Guidelines in 2003, by ADA and WHO, according to the diagnostic criteria of DM in the general population. Its incidence ranges between 2% and 53%, depending on the population studied, the immunosuppressant protocol, the diagnostic criteria, the variation in the follow-up period among studies, the intensity of screening, and the diagnostic tests used. Predicting the development of NODAT remains a challenging. Although there is consensus in the interpretation of blood glucose levels, it has not yet been established who to test, when to do so, and which test to use. The risk of diabetes increases progressively after transplantation, and patients may develop this condition many years later. We report on three cases of NODAT that were assisted in the British Hospital of Buenos Aires between the years 2011 and 2015. We discuss the role of different risk factors, immunosuppressant medication and therapeutic options.

Keywords: diabetes, new onset diabetes, NODAT (new onset diabetes after transplantation), hyperglycemia, transplant, immunosuppression.

Fronteras en Medicina 2020;15(3):201-208. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202003/0201-0208>

Abreviaciones

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IG: intolerancia a la glucosa; GA: glucemia en ayunas; GAA: glucemia en ayunas alterada; PTOG: prueba de tolerancia a la glucosa; DMNPT: diabetes mellitus de novo postrasplante; ADA: American Diabetes Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; IRC: insuficiencia renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; ECV: enfermedad cardiovascular; ICN: inhibidores de calcineurina; CEV: cambios de estilo de vida; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; mTORi: inhibidores de mTOR; PMH: por millón de habitante.

1. Servicio de Clínica Médica.
2. Servicio de Endocrinología.
Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.

Correspondencia: Pablo Young. Servicio de Clínica Médica. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA. Rep. Argentina. Fax (54-11) 43043393. pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/08/2020 | Aceptado: 3/09/2020

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia postrasplante de órgano sólido es una condición heterogénea de anomalías en la tolerancia a la glucosa, resultante de defectos en la secreción y/o acción de insulina, de inicio, duración y severidad variables. El término diabetes mellitus de novo postrasplante (DMNPT) se refiere a la ocurrencia de diabetes mellitus (DM) en receptores de trasplante de órgano sólido, en pacientes que previamente no lo eran, y que se extiende más allá del primer mes postrasplante. Es un tipo de DM2, se caracteriza por anomalía en la homeostasis de glucosa, así como deterioro del perfil lipídico, mayor presión arterial y aumento de marcadores inflamatorios. Los estados disglucémicos luego del trasplante de órgano sólido, no limitado a DMNPT, están asociados a función reducida del injerto, pérdida del injerto y elevado riesgo de infecciones y mortalidad, principalmente como resultado de enfermedad cardiovascular.

La disglucemia postrasplante es un fenómeno dinámico, y hay múltiples cambios fisiológicos que impactan en el control glucémico e insulina. La falla progresiva de las células beta, reducción de la masa

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de DMNPT.

No modificables	Potencialmente modificables	Modificables
Raza/etnia: hispanos, afroamericanos, sudeste asiático.	Infección HCV.	Terapia inmunosupresora.
Historia personal de DM (DMG, DM esteroidea).	IG/GA pretrasplante.	Obesidad.
Historia familiar de DM.	Infección CMV.	Síndrome metabólico:
Edad mayor de 40-45 años	¿Proteinuria?	Triglicéridos elevados
Sexo: receptor masculino	¿Hipomagnesemia?	HDL bajo
HLA A30, B27, B42		Hipertensión arterial
Mismatch HLA		Hiperuricemia
Historia de rechazo agudo.		Sedentarismo
Donante cadavérico (renal, hepático).		
Donante masculino.		
Poliquistosis renal.		
Polimorfismo <i>TCF7L2</i> .		

de células beta y aumento de su apoptosis puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos detrás de DMNPT, exacerbado tanto por la hiperglucemia temprana como crónica.

Hasta hace poco más de una década, no había consenso para la definición de DMNPT. Históricamente, se la definía por niveles de glucemia al azar mayor a 200 mg/dl, glucemia en ayunas mayor 140 mg/dl o, más comúnmente, la necesidad de insulino-terapia o hipoglucemiantes orales en el período posttrasplante. Este problema fue abordado y se desarrollaron Guías de Consenso Internacionales en 2003 por la *American Diabetes Association* (AMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), siguiendo los criterios diagnósticos de DM en la población general. En 2010 la ADA actualizó los criterios diagnósticos de DM y en 2013 se revisaron nuevamente, incluyendo PTOG (prueba de tolerancia oral a la glucosa) mayor o igual a 200 mg/dl como diagnóstico de diabetes y el concepto intolerancia a la glucosa. Al día de hoy, la PTOG continúa siendo el test diagnóstico más confiable en el escenario posttrasplante. Por otro lado, el uso de HbA1c no está aceptado como criterio diagnóstico, ya que subestima las glucemias en pacientes con IRC, y su interpretación puede complicarse por anemia, uso de estimuladores eritropoyéticos y transfusiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se comunican tres casos de DMNPT que fueron asistidos en el Hospital de Británico de Buenos Aires entre los años 2011-2015. Se detallan edad, tipo de trasplante, manifestaciones clínicas y tratamientos realizados.

Caso clínico 1

Paciente femenina de 71 años, con antecedentes de hipertensión arterial, obesidad (IMC=32) y cirrosis por hepatitis C (HCV) de 7 años de evolución, sin respuesta al tratamiento con PEG-IFN + rivabirina. Evolucionó con hepatocarcinoma a los 5 años, requiriendo quimioembolización hepática en una oportunidad. Presentó antecedentes familiares de DM2 (madre y un hermano). Un año previo al trasplante presentó glucemias en ayunas de 93 y 86 mg/dl. Recibió trasplante hepático de donante cadavérico (donante femenina de 57 años, Chagas positivo, que recibió tratamiento con benznidazol). Al momento del trasplante presentó IMC=28. Realizó inducción con metilprednisolona (200 mg posoperatorio inmediato, 160 mg días 1 y 2; 120 mg día 3) y meprednisona (80 mg día 4; 40 mg día 5; luego 20 mg/día), mofetil-micofenolato 1000 mg día 1; 2000 mg días 2, 3 y 4; 1500 mg día 5), y tacrolimus (4 mg desde día 1 al 3, y 6 mg día 4, continuando 5 mg/día desde día 7). Se realizó monitoreo glucémico diario en ayunas y control por glucometría capilar, requiriendo bomba de infusión continua de insulina corriente los primeros 4 días posttrasplante por glucemias promedio 375-450 mg/dl. Requirió 50 UI/día de insulina corriente en infusión continua por 72 hs; continuando luego con correcciones con insulina corriente subcutánea según glucemia capilar precomidas. Egresó con glucemias precomidas promedio 100-110 mg, con requerimiento de insulina basal; indicándose automonitoreo glucémico poscomidas y control por servicio de endocrinología. Al mes del trasplante realizó evaluación por consultorios externos de endocrinología, arribándose al diagnóstico de DMNPT. A los 8 meses del trasplante presentó HbA1c de 5,7% y Hb 14,2 g/dl, recibiendo al momento insulina NPH 10 UI/día. Al año del trasplante se encontró en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus 1 mg/día, sirolimus 1 mg/día, meprednisona 4 mg/día; con requerimiento de insulina NPH 10 UI día y buen control glucémico (90-110 mg/dl).

Caso clínico 2

Paciente femenina de 64 años, con antecedentes de sobrepeso (IMC=25,5), e insuficiencia renal crónica estadio 5 de 8 años de evolución, secundaria a nefritis tubulointersticial y aterosclerosis; con requerimiento de hemodiálisis crónica. Recibió trasplante renal de donante cadavérico (masculino de 52 años). El donante fue testeado HBV positivo, por lo que recibió tratamiento con entecavir en el período posttrasplante. Se realizó inducción con timoglobulina, metilprednisolona (200 mg día 1 y 100 mg día 2) y mofetil-micofenolato (1440 mg/día las primeras 48 hs). Al tercer día recibió meprednisona 60 mg/día, tacrolimus 2 mg/día, mofetil-micofenola-

Tabla 2. Mecanismos fisiopatológicos propuestos para DMNPT inducido por fármacos.

Agente inmunosupresor	Mecanismo fisiopatológico	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Glucocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de gluconeogénesis hepática (proteínólisis y lipólisis). Aumento de insulinoresistencia (disminución de uso de glucosa periférico y del número de receptores de insulina). Disminución de la glucogenogénesis hepática. Disminución de la producción y secreción de insulina. Disminución de la función y apoptosis de la célula beta pancreática. 	<ul style="list-style-type: none"> Unión a receptor intracitosólico y posterior unión al ADN, inhibiendo la transcripción de citocinas Inhiben la migración nuclear del factor NF-KB, factor de transcripción principal en la inducción de genes que codifican un amplio espectro de citocinas Dosis dependiente 	Hiperglucemia, hiperlipemia, aumento de susceptibilidad a infecciones, necrosis avascular, osteoporosis, cataratas, obesidad, úlcera péptica, hipertensión arterial, hipocalcemia, trastornos psiquiátricos y aumento de fragilidad capilar
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> Reduce el volumen de células beta Disfunción de las células beta: inhibe la producción y secreción de insulina Tiene el potencial de inhibir el metabolismo de esteroides por el sistema P-450. 	Se une a un grupo de inmunofilinas y a los tejidos, siendo la más importante la ciclofilina A. Los complejos CsA-inmunofilina se unen a la calcineurina; fosfatasa activada por calcio que permite entrar en el núcleo a las proteínas reguladoras nucleares, factores de transcripción que promueven la activación de citocinas. Al bloquear la producción de citocinas se inhibe la proliferación y diferenciación de células T. En muchas ocasiones estos efectos han sido reversibles al suspender el fármaco, pero no siempre ocurre así.	Nefro y hepatotoxicidad, neoplasias, hirsutismo, alteraciones gastrointestinales, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, trastornos neurológicos, cardiovasculares, hematológicos e infecciones oportunistas
Tacrolimus o FK-506	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la producción de insulina Inhibe la secreción de insulina dependiente de glucosa Disminuye el ingreso de glucosa insulino dependiente a la célula por GLUT4 	<ul style="list-style-type: none"> Forma complejos con proteínas vinculantes al FK-506 (FKBP), inhibiendo distintos estadios de la activación de las células T. El complejo tacrolimus-inmunofilina se une a la calcineurina inhibiendo su acción. Reduce la expresión génica de insulina. Reduce la actividad glucocinasa en los islotes pancreáticos Dosis dependiente Mayor potencial diabetogénico que ciclosporina 	Nefro- y hepatotoxicidad, neoplasias, alopecia, alteraciones gastrointestinales, hiperglucemia, insomnio, temblor; cefalea y anemia.
Sirolimus (rapamicina)	<ul style="list-style-type: none"> No hay datos objetivos sobre su diabetogenicidad clínica Potencial diabetogénico en combinación con ICN 	<ul style="list-style-type: none"> Antibiótico macrólido producido por <i>Streptomyces hydropiscus</i> (actinomiceto). Inhibidor mTOR. Impide la progresión del ciclo celular en las células T y bloquea los receptores de IL-2 y la señal de transducción mediada por el factor de crecimiento. 	Hipertrigliceridemia

Nota: azatioprina, mofetil-micofenolato, belatacept, basiliximab y tímoglobulina no tienen efecto diabetogénico.

to 720 mg/día. En el posoperatorio temprano presentó GAA de 116 mg/dl y vespertinas de 200 mg/dl. Recibió tratamiento con insulina NPH durante la internación, sin requerimientos al momento del egreso. Egresó con meprednisona 40 mg/día y tacrolimus 1 mg/12hs y entecavir. En controles ambulatorios se disminuyó la dosis de glucocorticoides paulatinamente hasta 16 mg/día, aumentando los inhibidores de calcinaurina (ICN): tacrolimus 6 mg/día y mofetil-micofenolato 1000 mg/día. Evolucionó con rechazo agudo humoral al mes del trasplante, por lo que recibió tratamiento con pulsos de meprednisona, gammaglobulina y plasmaféresis. Evolucionó con mejoría de función renal, y se decidió su egreso con dosis de meprednisona 20 mg/día y tacrolimus 4 mg/día. Durante la internación se constataron glucemias

en ayunas 200-280 mg/dl y vespertinas por glucometría capilar hasta 330 mg/dl, confirmándose el diagnóstico de DMNPT, por lo que inició tratamiento con tres dosis diarias de insulina NPH. Requirió internación en enero de 2016 por *shock* séptico a foco respiratorio, evolucionando desfavorablemente; y tras múltiples interurrencias, falleció a los 50 días del ingreso.

Caso clínico 3

Paciente masculino 61 años, con antecedentes de hepatitis B crónica diagnosticada en 1998 (realizó controles iniciales, discontinuando seguimiento), enolista de 1 litro/día de vino durante más de 40 años, y tabaquista de 80 *pack/year*. Tras 15 años de enfermedad, ingresó a unidad de cuidados inten-

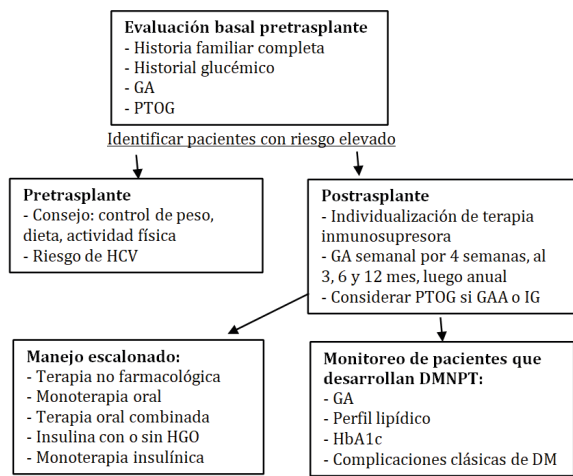


Figura 1. Algoritmo de manejo de diabetes postrasplante. GA: glucemia en ayunas; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; GAA: glucemia en ayunas alterada; IG: intolerancia a la glucosa; HGO: hipoglucemiantes orales; DM: diabetes mellitus.

sivos por falla hepática grave por hepatitis B aguda sobre crónica (TP 30%, RIN 2,2, bilirrubina total 35 mg/dl, IgM-HBV positiva). Presentó MELD de 30. Inició tratamiento con entecavir 0,5 mg/día. El día 18vo de internación recibió trasplante hepático (órgano cadavérico completo de donante masculino de 58 años). Posterior al trasplante recibió inmunosupresión con metilprednisolona (300 mg posoperatorio inmediato, 200 mg día 1, 160 mg día 2), meprednisona (40 mg días 3-5, y 20 mg desde día 6), tacrolimus (8 mg día 2, 10 mg días 3 y 4, y 9 mg desde día 5), micofenolato mofetil (1000 mg/12hs). Recibió tratamiento con entecavir 0,5 mg/día y gammaglobulina anti-B 5000 UI en día 2. El paciente presentó obesidad mórbida al momento del trasplante: IMC 41.5. Presentó GAA previo al trasplante de 120 mg/dl, 105 mg/dl, 110 mg/dl, 104 mg/dl, 96 mg/dl; en contexto de la falla hepática aguda. Al cuarto día del trasplante es evaluado por el servicio de endocrinología por glucemias en ayunas de 127-235 mg/dl, y se realizó diagnóstico de DMNPT. Inició NPH 10 UI día y dosis fijas de 2 UI de insulina aspártica previo a almuerzo, merienda y cena. Dos años luego del trasplante evolucionó sin complicaciones respecto al injerto o su diabetes, presentando HbA1c 5.2% (Hb 13.3g/dl) y GAA 120 mg/dl.

DISCUSIÓN

La incidencia estimada de DMNPT a los 12 meses postrasplante varía entre 2 y 53%, en función del tipo de población estudiada, el protocolo inmunosupresor utilizado, los criterios empleados para su definición, la variación entre estudios en el período de seguimiento (la mayoría utiliza períodos meno-

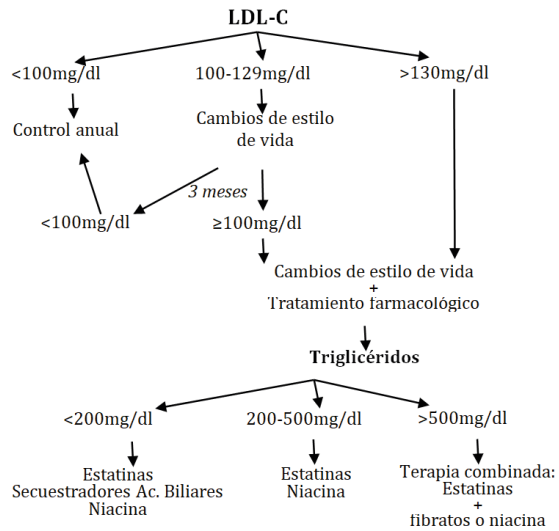


Figura 2. Guía sugerida para tratamiento de dislipemia postrasplante.

res a un año, y la incidencia es acumulativa), la intensidad del rastreo rutinario, y las pruebas diagnósticas utilizadas (la mayoría subestima la incidencia al no utilizar PTOG).

La incidencia varía también según el órgano trasplantado y el intervalo de tiempo postrasplante. La incidencia estimada en trasplante renal es 4-25%, hepático 2.5-25%, hepático con HCV positivo 40-60%, cardíaco 4-40%, pulmonar 30-35%. Según registros de la base de datos *Medicare* de EE.UU., la incidencia acumulativa postrasplante hepático, renal y cardíaco a los 3, 12 y 36 meses es 9.1%, 16% y 24%, respectivamente.

Predecir el desarrollo de DMNPT continúa siendo un desafío. Aunque hay consenso en la interpretación de los niveles de glucemia, no está establecido a quién testear, cuándo hacerlo y qué test utilizar. La hiperglucemia postrasplante y la diabetes no son siempre permanentes, y pueden resolverse en semanas o meses; algunas veces, aún sin tratamiento. Posiblemente, el pequeño grupo de pacientes que permanecen normoglucémicos dentro de la primera semana postrasplante tiene muy bajo riesgo de desarrollar DMNPT. Por otro lado, la hiperglucemia en el primer mes postrasplante es un predictor de DMNPT al año.

El riesgo de diabetes aumenta en forma progresiva luego del trasplante, y los pacientes pueden desarrollar la patología muchos años después del mismo, aunque la mayoría lo hace dentro del primer año postrasplante. De esta forma, se puede establecer una diferencia entre DMNPT persistente, transitoria y tardía. DMNPT persistente se refiere a la ocurrencia de hiperglucemia en el primer año, y continúan padeciéndola hasta el séptimo año postrasplante (incidencia 23.4%); en DMNPT transitoria la hiperglucemia empieza y termina dentro

del primer año del trasplante (incidencia 15.6%); y la DMNPT tardía se desarrolla después del primer año del trasplante (incidencia 11.7%).

Es aún mayor desafío el desarrollar modelos de predicción de DMNPT, basándose en la información pre- y postrasplante. Múltiples factores de riesgo intervienen en su patogenia, pudiendo clasificarlos en factores modificables y no modificables, inherentes al paciente o al trasplante (**Tabla 1**).

En cuanto a los casos presentados, los tres contaban con factores de riesgo (4-5 cada uno). Todos recibieron insulina para lograr control glucémico los primeros días postrasplante, solo requiriendo continuar la terapia al momento del egreso los casos 1 y 3. Aun así, los tres desarrollaron DMNPT persistente. El principal factor de riesgo potencialmente modificable en la etapa postrasplante lo constituye la terapia inmunosupresora, y los esfuerzos deben dirigirse a encontrar un régimen relativamente no tóxico (**Tabla 2**).

Los glucocorticoides continúan siendo la piedra angular en los regímenes inmunodepresores. Su efecto diabetogénico potencial fue descrito en 1941 por Ingle y en 1964 por Starlz, relacionándose con la dosis acumulativa. La reducción a 5 mg/día de meprednisona o equivalente mejora significativamente la tolerancia a la glucosa en el primer año postrasplante. Un aumento de la dosis de prednisona de 0.01 mg/kg/día se asocia con un riesgo de 5% de desarrollar DMNPT. La división de la dosis de glucocorticoides reduce la variabilidad y pico glucémico, reduciendo el tiempo de exposición a la hiperglucemia. La suspensión temprana de corticoides a los pocos días del trasplante ha demostrado descenso de la incidencia de DMNPT, pero es significativa solamente si se asocia ciclosporina en lugar de tacrolimus.

Con respecto a los ICN, el tacrolimus se considera 50% más diabetogénico que la ciclosporina, pero posee menor tasa de rechazo agudo, lo que implica dosis adicionales de corticoides. De esta forma, mejora la función del injerto a expensas de mayor incidencia de DMNPT.

Los antimetabolitos azatioprina y mofetil micofenolato no han demostrado potencial diabetogénico. El sirolimus se asocia a DMNPT al combinarse con ICN, pero la conversión de ICN a sirolimus es beneficiosa. El belatacept se encuentra disponible *off label* en muchos países, pudiendo ser usado como parte del régimen de mantenimiento en lugar de ICN, en combinación con MMF y glucocorticoides. El belatacept disminuye la incidencia de DMNPT al año, mejora el perfil lipídico y la presión arterial; pero posee un elevado riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante relacionada con virus de Epstein Barr (VEB), por lo que no se debe usar si la serología para VEB es negativa.

En cuanto a los casos presentados, todos recibieron inducción con glucocorticoides a altas dosis, y uso temprano y persistente de ICN. El paciente del caso 2 evolucionó con rechazo agudo, llegando al diagnóstico de DMNPT luego del aumento de dosis de inmunosupresores requerido para su tratamiento.

Clínicamente, el inicio de la enfermedad puede ser insidioso, los pacientes pueden presentar intolerancia a la glucosa, o mostrarse inicialmente asintomáticos; aumentando en el último caso los efectos adversos de la hiperglucemia. La detección temprana es esencial para la prevención de complicaciones secundarias a la patología (**Figura 1**).

El paciente del caso 1 no presentó síntomas, sino que el diagnóstico se realizó por medio de automonitoreo por glucometría capilar.

En los pacientes candidatos a trasplante, se recomienda realizar una historia médica completa, investigando sobre factores de riesgo e historia glucémica personal (p. ej., diabetes gestacional, diabetes esteroidea), así como obtener una GA. Se sugiere también realizar PTOG en aquellos que se detecta GAA; e inclusive si la GA es normal, para detectar IG. Aún si la PTOG es normal, una glucemia basal pretrasplante mayor a 106 mg/dl se asocia a un riesgo de DMNPT mayor al 25%, y si es mayor a 130 mg/dl, el riesgo aumenta a más del 50%. La HbA1c no está validada para el *screening* pretrasplante.

Aquellos candidatos a trasplante con GAA o IG, así como factores de riesgo para DMNPT (especialmente obesidad y sedentarismo), deben recibir consejo sobre control de peso, dietoterapia y actividad física programada. Se sugiere realizar interconsulta con nutricionistas para implementar los cambios necesarios. Aquellos candidatos con síndrome metabólico, deben recibir tratamiento para disminuir el impacto de los factores de riesgo en la etapa postrasplante. De todas formas, no todos los pacientes con disglucemia pretrasplante desarrollan disglucemia postrasplante persistente.

Dos de los pacientes presentados eran obesos. El paciente del caso 1 logró descenso de peso desde el ingreso a la espera de trasplante, hasta realizado el mismo; recategorizando su riesgo con sobrepeso.

Luego del trasplante, las guías sugieren realizar medición semanal de GA durante las primeras 4 semanas; si el resultado está entre 110mg/dl y 125mg/dl, se sugiere realizar PTOG. Luego del primer mes, se sugiere realizar GA al 3er, 6to y 12vo mes, y anual pasado el primer año; con o sin PTOG. La GA es normal en un 20-25% de los casos en que se realizaría el diagnóstico de DMNPT con el uso de PTOG, por lo que no es el mejor método para *screening*. Durante el periodo posoperatorio inmediato (quinto día), la GA por la mañana tiene un elevado valor predictivo negativo (cercano al 90%), pero un

bajo valor predictivo positivo (menor al 50%) sobre el posterior desarrollo de DMNPT. Durante las primeras semanas postrasplante, la herramienta más útil es la glucemia capilar vespertina (16hs), que se correlaciona con la toma matutina de glucocorticoides (más del 85% tiene hiperglucemia vespertina, aún en aquellos con GA normal). El *screening* con HbA1c se podría realizar a partir de los 4-12 meses postrasplante, etapa en la que la mayoría de los pacientes ha alcanzado la dosis de mantenimiento inmunosupresora, las infecciones oportunistas se reducirían, y el recambio de glóbulos rojos se normaliza. Se sugiere realizar PTOG a las 10 semanas postrasplante en pacientes con prediabetes (GAA, IG y HbA1c entre 5.7 y 6.4%). No hay consenso sobre la mejor prueba a utilizar, aunque la combinación de dos pruebas puede ser la mejor opción.

Existen estrategias terapéuticas propuestas por consensos para el manejo de la disglucemia postrasplante, planteando objetivos glucémicos debajo del rango diabético. Entre ellas se destacan la evaluación de riesgo prestrasplante y desarrollo de medidas atenuantes, detección temprana y monitoreo de disglucemia transitoria o permanente, y la selección de terapéutica apropiada para reducir complicaciones en aquellos que desarrollan disglucemia postrasplante. La prevención es ideal, y de ser necesaria la intervención, esta puede ser no farmacológica y/o farmacológica. Al igual que en la población general, la actividad física y los cambios de estilo de vida reducen el riesgo de que los pacientes con prediabetes desarrollen DMNPT. Se sugiere alcanzar y mantener reducción de peso de al menos 7% del peso inicial con dieta saludable baja en calorías, baja en grasas, y al menos 150 minutos de actividad física por semana. Durante los primeros meses postrasplante, el inicio de la enfermedad no es insidioso como en la DM2 sino rápido, por cuya razón el tratamiento no puede ir dirigido solo a cambios en el estilo de vida. Las últimas evidencias demuestran que el problema está predominantemente en la secreción de insulina, por lo que se prioriza la preservación de la célula beta, pudiendo el uso de agentes orales en monoterapia (especialmente sulfonilureas) agravar la depleción de los islotes pancreáticos. Es por este motivo que en el período postrasplante inmediato se recomienda tratar la hiperglucemia con insulina, siendo el único agente efectivo y seguro en el contexto de altas dosis de glucocorticoides y de enfermedad aguda postrasplante. Se demostró que el uso de insulino terapia para tratar la hiperglucemia en las primeras semanas postrasplante disminuye un 73% la DMNPT al año y mejora la función de la célula beta, aceptándose el beneficio a largo plazo de su indicación temprana. Los tres pacientes recibieron insulina en forma temprana, y luego del egreso continuó siendo la terapia

de elección. Los tres continuaron tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides, siendo la insulina la terapia más segura y eficaz para tratar la hiperglucemia. El control estricto de los pacientes trasplantados por el equipo médico multidisciplinario del Hospital permite educación continua y monitoreo del tratamiento.

Para el tratamiento de la DMNPT tardía, se sugiere el abordaje escalonado usado habitualmente en la población general según las guías de la ADA. Además de la insulina, las metiglinidas son los agentes más seguros en caso de insuficiencia renal en pacientes trasplantados y pacientes mayores, ya que no están contraindicadas en insuficiencia renal o hepática, y no interactúan con los ICN; aunque se recomienda su uso en dosis menores. Otro grupo de drogas que se ha empezado a estudiar en esta población son los análogos de gliptina; los cuales poseen cierta seguridad ya que no tienden a producir hipoglucemia o ganancia de peso, pero no han demostrado reducir los eventos cardiovasculares. De todas formas, son necesarios estudios clínicos bien desarrollados para sugerir y garantizar la seguridad y prioridad de elección de un antidiabético oral o su combinación en particular, debiendo actualmente evaluarse el nivel de seguridad y tolerancia de cada agente en contexto del trasplante.

Respecto al ajuste del tratamiento inmunosupresor, se debe seleccionar el régimen adecuado, balanceando el riesgo inmunológico en el paciente individual con el riesgo de las complicaciones de DMNTP. El riesgo de diabetes es mayor con glucocorticoides, y la combinación con tacrolimus le confiere riesgo adicional en niños o afroamericanos. El riesgo de desarrollar DMNPT debe ser cotejado contra el riesgo de rechazo agudo al seleccionar el ICN para el paciente individual. Puede considerarse la reducción de la dosis del ICN, en particular en pacientes de alto riesgo. Los regímenes libres de corticoides pueden considerarse también para permitir rápido descenso de corticoides o evitarlos en los pacientes de mayor riesgo de desarrollo de DMNPT o complicaciones cardiovasculares.

Se deben tratar también los componentes del síndrome metabólico, con atención especial en dislipemia e hipertensión arterial (**Figura 2**).

Las guías KDIGO de 2009 sugieren utilizar terapia de inducción con glucocorticoides y un agente biológico (IL2-RA primera línea, y otro agente anti-leucocitario en pacientes con alto riesgo inmunológico). Como medicación de mantenimiento sugieren la combinación de inmunosupresores que incluya un ICN y un agente antiproliferativo, con o sin glucocorticoides (sugiriendo tacrolimus por sobre ciclosporina, sin requerir esperar que el injerto inicie su función, y derivados del ácido micofenólico

como antiproliferativo de elección), mientras en pacientes con bajo riesgo inmunológico que recibieron terapia de inducción se podrían suspender los glucocorticoides luego de la primera semana del trasplante. Para mantenimiento a largo plazo sugieren utilizar las menores dosis posibles de medicación inmunosupresora a partir del segundo a cuarto mes postrasplante, siempre y cuando no haya ocurrido rechazo agudo; continuando el uso de ICN y continuar la prednisona si se extendió su uso más allá de la primera semana postrasplante.

En Argentina la tasa de trasplante de órgano por millón de habitantes (PMH) ha aumentado gradualmente desde 1999 a 2013, registrándose una tasa de 43.53 PMH en 2013; en la cual 30.31 corresponde a trasplantes renales y 8.08 hepáticos (ocupando estos el segundo y tercer lugar respectivamente luego del trasplante de córnea, y seguidos por trasplantes cardíacos, pancreáticos, pulmonares y por último intestinal). En el Hospital Británico se han realizado hasta febrero de 2016, 86 trasplantes renales (6 de ellos renopancreáticos y 4 hepatorreales), y 182 trasplantes hepáticos (4 de ellos hepatorreales).

CONCLUSIONES

De acuerdo a la OMS, la diabetes se ha duplicado mundialmente de 170 millones a 340 millones en los últimos 10 años, y se predice que será la séptima causa de muerte para el año 2030. Además, el número de pacientes con ERCT ha aumentado, lo cual aumenta el número de pacientes con trasplante renal y potencial desarrollo de DMNPT.

La DMNPT implica un costo significativo en los sistemas de salud, así como gran impacto en la calidad de vida del paciente individual (número de interna-

ciones, cantidad de medicamentos y cambios de estilo de vida). De todas formas, el trasplante es un tratamiento costo-efectivo, que ofrece mejor calidad de vida en comparación con otras modalidades disponibles para tratar enfermedad orgánica terminal (p. ej., diálisis crónica para ERCT).

DMNPT es una complicación del trasplante de órgano sólido con alta incidencia y elevada morbimortalidad. Sus complicaciones pueden minimizarse realizando un buen *screening* pre- y postrasplante, y así brindar adecuado cuidado multidisciplinario. Posee similitudes con DM2, pero importantes diferencias fisiopatológicas y terapéuticas. Los clínicos y endocrinólogos deben estar al tanto de las mismas, para aplicar terapéuticas adecuadas; así como los trasplantólogos deben hacer un correcto diagnóstico, para evitar complicaciones e iniciar tratamiento precoz.

Debido a la magnitud de la problemática, el grupo de investigación del *Harvard Stem Cell Institute* investiga cómo aumentar el número de células beta pancreáticas secretoras de insulina. Describieron la betatropina, una hormona que provoca que las células beta de ratones produzcan insulina hasta 30 veces más que lo normal, solamente cuando es necesario, ofreciendo potencial de regulación natural de insulina y mayor reducción en las complicaciones asociadas a diabetes.

Es necesaria más investigación sobre la patogénesis y modelos de identificación de pacientes con mayor riesgo para desarrollar medidas preventivas y terapéuticas adecuadas, así como también lograr consenso en el diagnóstico para evitar las importantes diferencias en la incidencia reportada, lo cual implica subdiagnóstico de la entidad, con consecuencias deletéreas para los pacientes trasplantados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson JA, Wilkinson A, Dantar J, Dotta E, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Transplantation* 2003;75(10):SS3-SS24.
2. Davidson JA, Wilkinson A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care* 2004;27(3):805-12.
3. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings from an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *Am J Transplant* 2014;14:1992-2000.
4. Palepu S, Prasad GVR. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes* 2015;6(3):445-55.
5. Krentz AJ, Wheeler DC. New-onset diabetes after transplantation. *Pract Diab Int* 2006;21:34-42.
6. Boerner BP, Shivaswamy V, Wolatz E, Larsen J. Post-transplant diabetes: diagnosis and management. *Minerva Endocrinol* 2018;43(2):198-211. Review.
7. 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.
8. Rivera Valvueda JA, Zugasti Murillo A, Albarrán A. Diabetes mellitus postrasplante y su relación con los inmunodepresores actuales. *Med Clin (Barc)* 2001;117:353-6.
9. Wallace IR, Waters NH, Pilmore H, Drury PL, Wu F. New onset diabetes after transplantation: Not another acronym! *J R Soc Med* 2015;6(2):1-5.
10. Moreso F, Amenábar JJ, Ariceta G, et al. Diabetes Mellitus de novo postrasplante. *Nefrología Sup Ext* 2015;6(1):35-44.
11. Moreso F, Alegre R, Beneyto I, Bernis C, et al. Consecuencias clínicas de la diabetes mellitus posterior al trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2010;1(2):15-20.
12. Langsford D, Dwyer K. Dysglycemia after renal transplantation: Definition, pathogenesis, outcomes and implications for management. *World J Diabetes* 2015;6(10):1132-51.

13. Kaposztas Z, Gyurus E, Kahan BD. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation: Diagnosis, Incidence, Risk Factors, Impact on Outcomes, and Novel Implications. *Transplantation Proceedings* 2011;43:1375-94.
14. Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, Jacob CK. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:164-71.
15. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010; 77: 299-311.