



**Universidad  
Zaragoza**



**Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza**

**Evaluación del protocolo de prevención y  
tratamiento de la diabetes postrasplante  
renal del  
Servicio de Nefrología del Hospital  
Universitario Miguel Servet de Zaragoza**

**Evaluation of the protocol for the prevention  
and treatment of diabetes after kidney  
transplantation in the Nephrology  
Department of the Miguel Servet University  
Hospital in Zaragoza**

**AUTOR:**

**Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo**

**DIRECTORES:**

**Álex Gutierrez Dalmau**

**Francisco Javier Paul Ramos**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER  
FACULTAD DE MEDICINA  
ZARAGOZA, Diciembre 2022**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>Resumen .....</b>	<b>2</b>
<b>Introducción y justificación .....</b>	<b>3</b>
Enfermedad renal crónica .....	3
Terapia renal sustitutiva.....	5
Trasplante renal .....	6
Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal .....	8
Diabetes mellitus postrasplante renal .....	9
Protocolo de prevención y tratamiento de DMPT del servicio de nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza .....	14
<b>Hipótesis .....</b>	<b>15</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>15</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>15</b>
Variables estudiadas .....	16
Participantes.....	20
Análisis estadístico .....	20
<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>21</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>22</b>
Variables demográficas de los receptores de trasplante renal.....	22
Variables clínicas de los receptores de trasplante renal.....	23
Variables del donante .....	24
Variables propias del trasplante renal .....	25
Variables del protocolo de prevención de DMPT .....	26
Variables post trasplante .....	27
Variables analíticas.....	28
Asociación con desarrollo de DMPT.....	34
<b>Discusión.....</b>	<b>38</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>44</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>45</b>
<b>Anexo 1: Protocolo de prevención y tratamiento de DMPT del servicio de nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza .....</b>	<b>52</b>
<b>Anexo 2: Documento de información para el participante y consentimiento informado .....</b>	<b>56</b>
<b>Anexo 3: Dictamen favorable del CEICA.....</b>	<b>59</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica.....	5
Tabla 2. Tasas de supervivencia del injerto (censurando para la muerte) y del paciente (%) en las distintas modalidades de trasplante.....	7
Tabla 3. Definición de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y su frecuencia (33). SOG: sobrecarga oral de glucosa.....	9
Tabla 4. Media de glucemia, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, plaquetas, albúmina, ferritina y hemoglobina séricos en los grupos control y experimental.....	28
Tabla 5. Media de creatinina plasmática, glucemia, colesterol total, niveles de tacrolimus y dosis de prednisona en los grupos control y experimental, los meses 1, 3, 6 y 12 de seguimiento.....	29
Tabla 6. Dosis media de prednisona administrada (mg) en los meses 1, 3, 6 y 12 meses post trasplante en los pacientes que desarrollaron diabetes mellitus (DMPT SI) y en los que no (DMPT NO).....	36
Tabla 7. Niveles medios de tacrolimus o Cmin (ng/mL) en los meses 1, 3, 6 y 12 meses post trasplante en los pacientes que desarrollaron diabetes mellitus (DMPT SI) y en los que no (DMPT NO).....	37

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Clasificación pronóstica de la ERC según las Guías KDIGO 2012.....	3
Ilustración 2. Media de creatinina plasmática (mg/dL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).....	30
Ilustración 3. Media de glucemia (mg/dL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).....	31
Ilustración 4. Media de colesterolemia total (mg/dL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).....	32
Ilustración 5. Media de concentración mínima plasmática (Cmin) de tacrolimus (ng/mL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).....	33
Ilustración 6. Media de prednisona (mg) administrada en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).....	34

## ABREVIATURAS

ERC: enfermedad renal crónica

FGe: filtrado glomerular estimado

CAC: cociente albúmina/creatinina urinaria

HTA: hipertensión arterial

DM: diabetes mellitus

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada

REER: registro español de enfermos renales

Tx: trasplante renal

DMPT: diabetes mellitus postrasplante

ADA: Sociedad Americana de Diabetes

DM2: diabetes mellitus tipo 2

IMC: índice de masa corporal

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

CTRL: grupo control

EXP: grupo experimental

ACV: accidente cerebro-vascular

TRR: técnicas de reemplazo renal

## Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus postrasplante renal presenta una incidencia elevada, presentando un 50% de los receptores de trasplante renal algún trastorno del metabolismo de la glucosa a los 3 años. En el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza se emplea, desde el año 2014, un protocolo para la prevención y manejo de esta patología.

**Material y métodos:** Se incluyeron a los receptores de trasplante renal en el Hospital Universitario Miguel Servet, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016, exceptuando el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 30 de mayo de ese mismo año. Se establecieron dos grupos de comparación, perteneciendo al grupo control los pacientes sobre los que no se aplicó el protocolo y grupo experimental, a los que sí. Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo al trasplante de diabetes mellitus. Se analizó la incidencia de DMPT y sus posibles factores de riesgo tras un año de seguimiento tras el trasplante renal.

**Resultados:** Se incluyeron 197 pacientes, 102 pertenecientes al grupo control y 95, al experimental. No se encontraron diferencias significativas para el desarrollo de DMPT al año tras el trasplante entre grupos, 22.1% en el grupo experimental frente al 12.7%, en el grupo control ( $p=0.082$ ). Entre los factores de riesgo analizados, resultaron estadísticamente significativos, analizados de forma individual, la edad ( $p<0.001$ ), el IMC previo al trasplante ( $p=0.014$ ), la hiperglucemia pre trasplante (OR 7.905, IC95%: 1.258-49.651) y la presencia de HTA en el donante (OR 2.633, IC95%: 1.23-5.63).

**Conclusiones:** No se encontraron diferencias en cuanto al desarrollo de DMPT al año de seguimiento, al comparar receptores de trasplante renal a los que se aplicó el protocolo a estudio frente a los que no. Pudiera ser conveniente un estudio con tiempo de seguimiento mayor para encontrar estas diferencias.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, trasplante renal, protocolo, prevención.

## Introducción y justificación

### Enfermedad renal crónica

El diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (proteinuria elevada, alteraciones del sedimento urinario, alteraciones electrolíticas, alteraciones estructurales histológicas y en pruebas de imagen) que persiste durante más de 3 meses, con o sin evidenciar deterioro de función renal; o un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sin otros signos de enfermedad renal (1).

La última clasificación de la ERC se publicó en enero de 2013 en las Guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Se trata de una clasificación pronóstica basada en estadios de FGe y albuminuria. Esta clasificación contempla una división de seis categorías de riesgo en función del FGe (G1-G5), que se complementan con tres categorías de riesgo según la concentración del cociente albúmina/creatinina urinaria (CAC): A1 para valores óptimos o normales-altos (< 30 mg/g o < 3 mg/mmol); A2 para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol); y A3 para valores muy aumentados (≥ 300 mg/g o ≥ 30 mg/mmol), respectivamente. (Ver Ilustración 1. Clasificación pronóstica de la ERC según Guías KDIGO 2012) (1)(2)(3).

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Ilustración 1. Clasificación pronóstica de la ERC según las Guías KDIGO 2012.

Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de

población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría «bajo riesgo»; si no hay datos de lesión renal, no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados (4).

La ERC supone un importante problema de salud pública en la población española. Según el estudio ESPIRCE, el 9,24% de la población adulta presenta ERC en alguno de sus grados. Con un FGe menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (grados 3 a 5 de ERC) se presenta el 6,8% de la población, aumentando hasta 21.4% en mayores de 64 años. Además de por su alta prevalencia, también lo es por observarse una importante prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ERC: dislipemia (29.3%), obesidad (26.1%), hipertensión arterial (HTA) (24.1%), diabetes (9.2%) y tabaquismo activo (25.5%) (5). En pacientes en seguimiento en atención primaria por diabetes mellitus (DM) o HTA, la prevalencia de ERC alcanza el 35-40% (6).

En cuanto a la etiología, la enfermedad renal diabética es, en la actualidad, la primera causa de enfermedad renal crónica terminal o avanzada (ERCA) con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo (7).

No solo implica un problema por su elevada prevalencia, sino por la importante morbimortalidad cardiovascular y a los significativos costes a los que se asocia. En España se estima en más de 800 millones de euros el coste anual derivado del tratamiento en fases más avanzadas de la ERC (8).

La ERC presenta asociación con determinados factores de riesgo. Algunos relacionados con la posibilidad de daño renal, otros que producen directamente daño renal, los hay que se relacionan con la progresión de la ERC y, por último, los que incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal (Tabla 1) (4).

Factores de susceptibilidad	Factores iniciadores	Factores de progresión	Factores en estadio final que incrementan la morbimortalidad
Edad avanzada	Enfermedades autoinmunes	Proteinuria persistente	Dosis baja de diálisis
Historia familiar de ERC	Infecciones sistémicas	Hipertensión arterial mal controlada	Acceso vascular temporal para diálisis
Masa renal disminuida	Infecciones urinarias	Diabetes mal controlada	Anemia
Bajo peso al nacer	Litiasis renal	Tabaquismo	Hipoalbuminemia
Raza negra	Obstrucción de las vías urinarias	Dislipemia	Derivación tardía a Nefrología
Hipertensión arterial	Fármacos nefrotóxicos	Anemia	
Diabetes	Hipertensión arterial	Enfermedad cardiovascular asociada	
Obesidad	Diabetes	Obesidad	
Nivel socioeconómico bajo			

Tabla 1. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica.

### Terapia renal sustitutiva

Según la última publicación del Registro Español de Enfermos Renales (REER) 2019, presentado en el congreso de la Sociedad Española de Nefrología 2020 (9)(10), la incidencia de terapia renal sustitutiva presenta una tendencia al alza desde el año 2013. En el año 2019 (último año de registro publicado), 7142 pacientes comenzaron terapia renal sustitutiva en alguna de sus modalidades, lo que supone una incidencia de 151.9 pacientes por millón de población (pmp): 5614 iniciaron hemodiálisis (119.4 pmp), 1133



comenzaron diálisis peritoneal (24.1 pmp) y 395 fueron receptores de trasplante renal anticipado (8.4 pmp), es decir, fueron sometidos a trasplante renal sin haber precisado previamente de otra técnica de terapia renal sustitutiva.

En España, el acceso a cualquiera de las técnicas de terapia renal sustitutiva es universal en cada una de las Comunidades Autónomas. En el año 2019, según el REER, 64292 pacientes se encontraban en terapia renal sustitutiva (prevalencia de 1367.2 pmp), de los cuales un 40.3% (25935 pacientes y 555 pmp) se encontraban en tratamiento con hemodiálisis, el 4.9% (3174 pacientes y 68.2 pmp) en diálisis peritoneal y el 54.7% eran receptores de trasplante renal con injerto funcionante (35183 pacientes y 753 pmp).

Se observa desigualdad de incidencia entre las diferentes Comunidades Autónomas, presentando Melilla la incidencia más elevada en España, con 196.6 pmp y, La Rioja, la menor con 85.2 pmp. Aragón se sitúa por debajo de la incidencia nacional, con 134.2 pmp.

Se mantiene una distribución por género mayor en hombres (67%), así como la diabetes mellitus presenta la principal causa de enfermedad renal crónica terminal que requiere terapia renal sustitutiva, con casi el 26% de los casos incidentes (36.7 pmp).

### **Trasplante renal**

El trasplante renal (Tx) supone el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Estos pacientes, comparados con la población general, presentan una elevada mortalidad, de especial relevancia la de origen cardiovascular (11)(12).

En la tabla 2 se muestran las tasas de supervivencia en % del injerto y del receptor al año, 5 y 10 años del trasplante renal, diferenciando a los receptores según si el injerto procede de donante fallecido, vivo o se trata de un trasplante simultáneo renopancreático (13)(14).

	Trasplante renal de donante fallecido	Trasplante renal de donante vivo	Trasplante simultáneo renopancreático
<b>Supervivencia Injerto</b>			
1 año	93	96	95
5 años	85	90	90
10 años	70	80	77
<b>Supervivencia Paciente</b>			
1 año	96	98	96
5 años	87	90	88
10 años	72	80	75

*Tabla 2. Tasas de supervivencia del injerto (censurando para la muerte) y del paciente (%) en las distintas modalidades de trasplante.*

El trasplante renal con donantes en asistolia controlada Mastrich III, es decir, donantes tras parada cardiocirculatoria controlada, ofrece resultados similares en cuanto a supervivencia que el trasplante de donante fallecido (15).

El empleo de nuevos inmunosupresores ha permitido obtener una tasa de supervivencia de los injertos renales excelente, mejorando notablemente durante el periodo comprendido entre 1995-2005. Esto es debido, principalmente, al uso de tacrolimus (inhibidor de la calcineurina) y de micofenolato mofetil, los cuales han reducido la tasa de rechazos y han supuesto una mejora en la función del injerto (16)(17)(18)(19).

Los principales factores de riesgo, tanto inmunológicos como no inmunológicos, asociados a una pérdida de función del injerto renal por cualquier causa son (20):

- Inmunológicos: rechazo agudo, rechazo subclínico, escasa compatibilidad HLA, sensibilización previa con anticuerpos anti-HLA, falta de cumplimentación terapéutica y escasa inmunosupresión.
- No inmunológicos: daño de la isquemia-reperfusión, muerte cerebral, mayor edad del donante, desbalance ponderal receptor-donante, hipertensión arterial,

diabetes mellitus y/o síndrome metabólico, dislipemia, presencia de proteinuria en donante, nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina y tabaco.

En cuanto a la supervivencia del receptor, la mortalidad cardiovascular se ve incrementada en estos pacientes (3-4 veces) respecto a la población general. Principalmente esto es debido a los múltiples factores de riesgo tanto pre como post-Tx, así como el empleo de terapias inmunosupresoras. Además, también influyen otros factores como el tiempo en diálisis previo del receptor, el síndrome metabólico previo, pobreza, inactividad física o historia previa de cáncer (21).

Recientemente, se ha observado un incremento de la mortalidad del receptor secundaria a procesos infecciosos y tumorales. Este fenómeno probablemente se deba a una mayor inmunosupresión en pacientes cada vez más longevos (22).

La enfermedad renal de base del receptor también influye en su supervivencia y la del injerto. De este modo, los pacientes diabéticos presentan una mortalidad superior a los no diabéticos tras el Tx (7). Lo mismo ocurre con las glomerulonefritis primarias, las cuales suponen un riesgo de pérdida del injerto tres veces mayor que en pacientes sin ellas (23). Aunque hay excepciones como la púrpura de Schönlein-Henoch o la poliangeítis granulomatosa, también encontramos mayor riesgo de tumores e infecciones con las vasculitis de pequeño vaso, ya que, debido a que su manejo implica una mayor carga de inmunosupresión, suponiendo una menor supervivencia (24)(25). Sin embargo, otras patologías de base como la nefropatía lúpica, no presentan diferencias de supervivencia de pacientes e injertos frente a pacientes que no la presentan (26).

### **Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal**

Los pacientes trasplantados renales muestran una mortalidad cardiovascular incrementada respecto a población general de igual sexo y edad. En torno al 40% de estos pacientes, a los 10 años tras el trasplante renal, presentan algún evento cardiovascular (27)(28)(29).

Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones pre y post-Tx como, por ejemplo, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia,

tabaquismo, obesidad, hipertrofia ventricular, uremia, inmunosupresión o infecciones. Todos ellos, patogénicamente, acaban favoreciendo el desarrollo de ateromatosis clínica e isquemia miocárdica, remodelación cardíaca anómala, la cual acaba por la producción de hipertrofia ventricular excéntrica o concéntrica y calcificación de la capa media arterial. Todo ello se traduce clínicamente en el desarrollo de disfunción ventricular, arritmias y muerte prematura, así como en el incremento de accidentes cerebro-vasculares y de enfermedad vascular periférica (30)(31).

### **Diabetes mellitus postrasplante renal**

El concepto de diabetes mellitus postrasplante renal (DMPT) hace referencia a la diabetes mellitus diagnosticada tras el Tx (32). Existe consenso en utilizar los criterios establecidos por la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) a la hora de definir las diferentes alteraciones relacionadas con el metabolismo de la glucosa tras el trasplante renal, tal como se indica en la Tabla 3 (33).

<b>Criterios diagnósticos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Diabetes mellitus postrasplante</b>	
Glucemia en ayunas $\geq 126$ mg/dl en más de una ocasión	28% a los 3 meses
Glucemia al azar $\geq 200$ mg/dl con síntomas	19% al año
Glucemia a las 2 horas de una SOG $\geq 200$ mg/dl	30% a los 3 años
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	
Glucemia 2 horas tras SOG $\geq 140$ y $< 200$ mg/dl	18% al año y 19% a los 3 años
<b>Glucemia basal alterada</b>	
Glucemia en ayunas $\geq 100$ y $< 126$ mg/dl	11% (aislada o combinada con intolerancia a la glucosa)
<b>Síndrome metabólico</b>	
Obesidad central, disminución de HDL-c, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada, HTA (3 de 5 criterios)	38% a los 3 años

Tabla 3. Definición de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y su frecuencia (33). SOG: sobrecarga oral de glucosa.

En cuanto al uso de hemoglobina glicosilada (HbA1c), no debe emplearse como criterio de despistaje de DMPT hasta, al menos 6-12 meses del trasplante renal, ya que este parámetro se ve influenciado por el grado de insuficiencia renal, el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis (frecuentes en el postrasplante inmediato) o la presencia de anemia (33).

En un estudio multicéntrico español con una muestra superior a los 600 pacientes, se estudió la incidencia de DMPT a los 3, 12 meses postrasplante y después anualmente mediante sobrecarga oral de glucosa. La incidencia de DMPT presentó 2 picos durante el seguimiento, a los 3 meses y a los 3 años postrasplante, siendo del 28 y 30% respectivamente. Además, un 19% de los receptores presentó intolerancia a la glucosa, concluyendo que, a los 3 años, el 50% de los pacientes que reciben un trasplante renal presentan algún trastorno del metabolismo de la glucosa (34).

Existen diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de DMPT. Estos pueden clasificarse en factores modificables y no modificables. Entre los primeros podemos encontrar:

- Edad: como ocurre en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en las personas mayores existe un riesgo incrementado de desarrollo de DMPT, particularmente la edad del paciente en el momento del trasplante renal. Este riesgo comienza a aumentar sobre los 45 años, con un incremento del 160% en mayores de 60 años, en comparación con pacientes de 18-44 años (35)(36).

- Obesidad: La obesidad es un conocido factor de riesgo de la DM2. Los pacientes trasplantados tienden a ganar un 10-20% de su peso en el primer año tras el trasplante. También es importante para el desarrollo de DMPT el peso del paciente previo al trasplante. Los pacientes con índices de masa corporal (IMC) superiores a 30 kg/m<sup>2</sup>, presentan un 73% de incremento del riesgo de desarrollar DMPT (37).

- Infección por el virus de la hepatitis C (VHC): Existe una relación entre esta infección y el desarrollo de DMPT en pacientes receptores de trasplante renal (38)(39). La incidencia

en un estudio de DMPT en receptores infectados por VHC fue del 40%, en comparación con el 23% en el total de trasplantados (40).

- Tratamiento inmunosupresor: en los trasplantes de órgano sólido, el uso de agentes inmunosupresores resulta fundamental para reducir el rechazo del injerto (41). Sin embargo, se estima que estos agentes explican el 75% del riesgo de desarrollar DMPT (42).

- Glucocorticoides: inducen resistencia a la insulina tanto hepática como periférica (32). Una de las estrategias para la prevención de DMPT resulta en emplear la dosis mínima necesaria de glucocorticoides.
- Anticalcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina): se ha demostrado el potencial diabético de dichos fármacos inmunosupresores (43). Principalmente se debe a que la inhibición de la calcineurina provoca, afectando al núcleo de la célula beta pancreática, un efecto inhibitorio en la transcripción del gen de la insulina y de otros relacionados con la proliferación celular (44). En diferentes ensayos clínicos se demostró mayor incidencia de DMPT en tacrolimus en comparación con ciclosporina (45)(46). Esto llevó a investigadores a sospechar que tacrolimus presentaba un efecto tóxico sobre la célula beta pancreática independiente a la inhibición de la calcineurina. En estudios posteriores, como el de Porrini y colaboradores, se comprobó este hecho, además de observar que el exceso de DMPT en los pacientes en tratamiento con tacrolimus frente a ciclosporina respondían a pacientes con un fenotipo de insulinoresistencia previo al Tx (hipertrigliceridemia >200 mg/dl) (47). Esta asociación fenotípica fue comprobada en otros estudios usando modelos animales, como ratas Zucker, en los que se estableció que el riesgo diabético residía, fundamentalmente, en la presencia de obesidad, resistencia previa a la insulina o síndrome metabólico (43)(48).
- Inhibidores de mTOR (everolimus y rapamicina o sirolimus): también ha quedado demostrada su asociación con el metabolismo de la glucosa en el post trasplante renal, principalmente cuando se asocian a anticalcineurínicos (32)(49). Se

estableció, mediante un estudio experimental, que el uso de sirolimus reduce la proliferación de la célula beta pancreática y, por tanto, la producción y secreción de insulina en situaciones de insulinoresistencia (50).

- Hipomagnesemia: la hipomagnesemia resulta un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes en la población general, ya que la hipomagnesemia disminuye la sensibilidad a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2 (51). Este hecho queda demostrado en diferentes trabajos, como el de Van Laecke y colaboradores, en el que una hipomagnesemia  $< 0.74$  mmol/l presentó un incremento del riesgo de desarrollo de DMPT, independientemente de otros factores (52). Además, los anticalcineurínicos, suponen un factor de riesgo para el desarrollo de hipomagnesemia mediante el incremento de su excreción renal (51). Aun así, el punto de corte de magnesemia por debajo del cual se incrementa el riesgo de DMPT no está establecido (37).

- Vitamina D: la deficiencia de vitamina D se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollo de diabetes en población no trasplantada (53). Sin embargo, el mecanismo de esta asociación es desconocido actualmente.

- Estatinas: el uso de estatinas ha demostrado presentar un incremento del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tanto en receptores de trasplante de órgano sólido como en población general (54). El mecanismo parece estar relacionado con la interacción entre la dislipemia, cuya prevalencia en pacientes trasplantados supera el 80%, y la diabetes mellitus (55)(56).

En cuanto a la prevención del desarrollo de DMPT, hay que diferenciar entre maniobras previas y tras el trasplante renal.

Previo a su realización, se deben detectar pacientes que presenten uno o varios factores de riesgo ya comentados para el desarrollo de DMPT. Se recomienda en estos pacientes la realización de una sobrecarga oral de glucosa para poder detectar diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa no diagnosticadas previamente (57). Además, se deben abordar otros factores de riesgo como la obesidad, la hipomagnesemia o la carga viral en pacientes VHC positivos, si es posible (37).

Tras el trasplante renal se debe adaptar, a pacientes con riesgo de desarrollo de DMPT, la inmunosupresión sin que esto suponga un aumento del riesgo de rechazo del injerto. En un ensayo clínico español multicéntrico, la pauta de inmunosupresión que presentó mejor balance entre la DMPT y el rechazo agudo, en pacientes detectados antes del trasplante como de alto riesgo, fue la inducción con basiliximab junto a tacrolimus, micofenolato de mofetilo y una exposición reducida a corticoesteroides (42).

Los pacientes con alto riesgo deben de recibir una vigilancia más activa durante la hospitalización tras la intervención y durante los 3 primeros meses tras la misma. Se recomienda la automedida en domicilio de la glucemia capilar vespertina, ya que el mayor efecto de los glucocorticoides sobre la glucemia se observa a las 8-12 horas de su administración (58).

Durante la hospitalización del implante, la hiperglucemia puede favorecer la aparición posterior de DMPT por su efecto tóxico sobre la célula beta pancreática. Por ello, un control precoz mediante insulino terapia durante los primeros días tras el implante, periodo de mayor estrés postoperatorio, podría tener menor efecto negativo sobre la célula beta. En un ensayo clínico se comparó un grupo de pacientes trasplantados sobre los que se aplicó un tratamiento insulínico intensivo (insulina NPH si la glucemia vespertina al tercer día era  $\geq 140$  mg/dl) frente a otro tratado según el estándar de práctica clínica. Se observó una menor incidencia de DMPT al año en el grupo con tratamiento intensivo al año del trasplante, aunque presentaron más episodios de hipoglucemia (59).



## **Protocolo de prevención y tratamiento de DMPT del servicio de nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (Anexo 1).**

En enero de 2014 se elaboró en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, conjuntamente el servicio de nefrología y de endocrinología, un protocolo de prevención y tratamiento de la DMPT (Anexo 1), el cual sigue en vigor en la actualidad.

Este protocolo se aplica a pacientes no diabéticos sometidos a trasplante renal.

En las primeras 48 horas postrasplante se utilizan los controles analíticos habituales y, a partir del tercer día, la glucemia capilar previa a la cena. Se indica iniciar insulina rápida intravenosa con glucemias  $\geq 180$  mg/dl, para mantener un objetivo de 140-180 mg/dl. Además, se establece la frecuencia de los controles posteriores y las modificaciones de dosis de insulino terapia y las situaciones en las que hacerlo.

A partir del tercer día, se diferencia a los pacientes que han requerido insulino terapia en las primeras 72 horas de los que no. En ellos se indica el modo de control glucémico que precisan, así como la pauta de insulino terapia que deben recibir.

Por último, se establece que el tratamiento con insulina NPH debe mantenerse hasta que se observe una reducción de la dosis de insulina progresiva hasta su suspensión o si al sexto mes tras el trasplante el paciente precisa de insulina con una dosis de prednisona menor a 10 mg/día, en cuyo caso se remite a endocrinología para establecer una pauta de larga duración.

## Hipótesis

La incidencia de diabetes mellitus postrasplante renal resulta inferior aplicando el protocolo de prevención de la misma del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza tras el trasplante, frente a los que no se aplica.

## Objetivos

Objetivo principal: Evaluar la efectividad que supuso el inicio del protocolo de prevención de diabetes mellitus postrasplante renal del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Objetivos secundarios:

- Comparar la incidencia de diabetes mellitus postrasplante renal antes y tras el inicio de aplicación del protocolo.
- Analizar posibles factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante renal, tanto previos como tras la intervención quirúrgica.

## Material y métodos

Se revisaron las historias clínicas electrónicas y en papel de todos los pacientes que fueron sometidos a un trasplante renal, tanto de donante vivo como de donante cadáver, por cualquiera que fuese la etiología de su enfermedad renal crónica terminal, en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016, exceptuando el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 30 de mayo de ese mismo año, intervalo en el cual se comenzó a aplicar el protocolo y se reservó para aprendizaje del mismo por parte del personal sanitario.

Se establecieron dos grupos de comparación. El primero lo componen los pacientes receptores de trasplante renal de donante vivo o cadáver entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013 (antes de la aplicación del protocolo), grupo control, y el segundo, los trasplantados renales entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de diciembre de 2016, tras el comienzo de aplicación del mismo, grupo experimental.

Toda la información obtenida se corresponde al primer año tras el trasplante renal.

### **Variables estudiadas**

A partir de la información en las historias clínicas se obtuvieron las siguientes variables de los pacientes incluidos en el estudio:

- Variables demográficas de los receptores de trasplante renal:

- Edad en el momento del trasplante renal.
- Sexo.
- Raza del paciente: caucásica, afroamericana u otra.

- Variables clínicas de los receptores de trasplante renal:

- Índice de masa corporal (IMC), expresado en Kg/m<sup>2</sup>.
- Grupo sanguíneo del receptor: A, B, AB o O.
- Etiología de enfermedad renal crónica terminal: enfermedad glomerular primaria, hipertensión arterial, poliquistosis renal, enfermedad vascular, enfermedad túbulo-intersticial, enfermedad congénita, neoplasia, no filiada u otras causas.
- Tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante renal, así como los meses que permanecieron en la técnica: hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal previo o sin tratamiento renal sustitutivo previo.
- Número de meses que el paciente estuvo en lista de espera de trasplante renal.
- Si fue receptor de trasplante renal previo al que se encuentra en estudio y el número de trasplantes renales previos.
- Sensibilidad pre trasplante renal, definida como el porcentaje de anticuerpos preformados contra los antígenos HLA (*Human leukocyte antigen*) de la población (60).
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, tabaquismo y dislipemia.
- Diagnóstico de insuficiencia cardíaca previo.
- Diagnóstico de infección crónica por virus de la hepatitis C mediante test serológico.

- Virus de la hepatitis B (VHB): Positividad o negatividad en test serológicos.

- Variables del donante:

- Edad y sexo del donante.
- Raza: caucásica, afroamericana u otra.
- IMC, expresado en Kg/m<sup>2</sup>.
- Grupo sanguíneo del donante: A, B, AB o O.
- Última cifra de creatinina plasmática (mg/dL) registrada antes del fallecimiento del donante.
- Antecedentes personales del donante: HTA, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica.
- Tipo de donante: cadáver en muerte encefálica, vivo idéntico, vivo no idéntico con relación genética, vivo sin relación genética, cadáver en asistolia controlada y cadáver en asistolia no controlada.
- Causa de la muerte: accidente cerebrovascular (de etiología aneurismática o no), traumatismo craneoencefálico, cardiopatía isquémica, encefalopatía anóxica u otras.

- Variables propias del trasplante renal:

- Compatibilidad HLA donante-receptor: número de compatibilidades de alelos HLA clase I (A y B) y II (DR) entre donante y receptor. Entre 0 y 6 compatibilidades.
- Tiempo de isquemia fría, definido como el período en horas transcurrido desde que el órgano es preservado con solución hipotérmica hasta su trasplante en el receptor (61).
- Protocolo de inducción inmunosupresor empleado: basiliximab o timoglobulina.
- Protocolo de mantenimiento inmunosupresor empleado:

- inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), antimetabolitos (ácido micofenólico o micofenolato de mofetilo) y corticoesteroides.
- inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la “mammalian target of rapamycin” (mTOR), siendo estos everolimus o sirolimus

- Variables del protocolo de prevención de DMPT:

- A los pacientes del grupo protocolo se revisó si se les administró insulina NPH. Así como si mantuvieron dicha insulina en el primer, tercer, sexto y duodécimo mes tras el trasplante renal.
- Se comprobó, en ambos grupos, si se comenzó tratamiento para la diabetes mellitus con insulino terapia no NPH o con antidiabéticos orales, y si este tratamiento se mantuvo en los meses 1, 3, 6 y 12 tras el trasplante renal.

- Variables postrasplante:

- Se recogió la dosis de prednisona (expresada en miligramos) que recibían los pacientes en los meses 1, 3, 6 y 12 postrasplante.
- Número de rechazos del injerto en el primer año tras el trasplante.
- Presencia o no de rechazo del injerto y la tipología del mismo: celular, humoral, empírico (aquel que recibe tratamiento sin comprobación histológica) o mixto.

- Variables analíticas:

- Se obtuvieron, del receptor, las últimas cifras registradas pre trasplante de glucemia, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, plaquetas, albúmina, ferritina y hemoglobina.
- Se recogieron cifras de creatinina plasmática, glucosa, colesterol total y niveles plasmáticos de tacrolimus (concentración mínima, Cmin, o predosis) en los meses 1, 3, 6 y 12 postrasplante.

Se realizó un análisis, comparando las variables antes citadas entre ambos grupos de comparación, analizando su posible correlación con el diagnóstico de DMPT.

Se determinó la incidencia de DMPT a los 12 meses tras la fecha del trasplante en ambos grupos de comparación, indicando si el criterio diagnóstico fue analítico (glucemia o hemoglobina glicosilada) o por precisar tratamiento con insulino terapia y/o antidiabéticos orales.

Para el diagnóstico de DMPT se siguieron los criterios diagnósticos establecidos por las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), publicadas en el año 2009, sobre práctica clínica en el cuidado del paciente receptor de trasplante renal (62):

- Glucemia basal en ayunas igual o superior a 126 mg/dL.
- Glucemia obtenida 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa igual o superior a 200 mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) igual o superior a 6.5%.

También se consideró diagnóstico de DMPT aquellos pacientes que, 12 meses tras el trasplante renal, precisaron de insulino terapia y/o antidiabéticos orales para no superar los niveles glucémicos antes descritos.

Se analizó también, dentro del grupo experimental, la posible asociación entre presentar diagnóstico de DMPT a los 12 meses tras el trasplante y los pacientes que se pautó insulina NPH (insulina incluida en el protocolo) al alta del trasplante.

Además, se analizó la posible asociación entre el desarrollo de DMPT al año de seguimiento y las siguientes variables: edad del receptor a fecha del trasplante, IMC del receptor a fecha del trasplante, causa de la enfermedad renal crónica, diagnóstico en el receptor de hipertensión arterial y dislipemia previo, presencia de hiperglucemia (glucemia >126 mg/dL), hipercolesterolemia (LDL >70 mg/dL) e hipoalbuminemia (albúmina <3.5 g/dL) en el receptor antes del trasplante, protocolo de inmunosupresión de inducción y de mantenimiento empleados, edad del donante en el momento del fallecimiento y diagnóstico previo del donante de HTA, diabetes mellitus y obesidad.

## **Participantes**

### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Receptores de trasplante renal, de donante vivo o cadáver, por cualquier etiología de enfermedad renal crónica en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza en los años 2013 y 2015.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus previo al trasplante renal.
- Pacientes fallecidos antes de completar 12 meses tras el trasplante renal.
- Pacientes con pérdida del injerto, por cualquier etiología, antes de completar 12 meses tras el trasplante renal.

## **Análisis estadístico**

Se procesaron, recodificaron, filtraron y analizaron estadísticamente los datos con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® para Windows, versión 22,0 (SPSS, Chicago, EE.UU.).

Para el análisis comparativo de las variables mencionadas entre grupo control y experimental, se utilizó el test chi-cuadrado para las variables cualitativas.

En el mismo análisis, en cuanto a las variables cuantitativas, se realizó también un análisis descriptivo incluyendo la media y la desviación estándar de la media, realizando el estudio inferencial empleando el test t de Student para muestras independientes. Previamente se verificó, mediante la F de Levene, la igualdad o no de las varianzas.

También se utilizaron estos dos test para comparar las variables descritas y el desarrollo de diabetes mellitus post trasplante (chi-cuadrado para cualitativas y t de Student para muestras independientes, para cuantitativas). El estudio se realizó de forma individual en cada variable

Tras este análisis individual, se realizó una regresión logística (la variable dependiente es cualitativa dicotómica) incluyendo primero todas las variables en el modelo, obteniendo un valor  $R^2$  de Cox y Snell y una tabla de clasificación con los porcentajes correctos del modelo. Este análisis se realizó también según la selección de variables “hacia delante”.

No se realizaron test previos de normalidad ya que todos los grupos presentaron un número de pacientes superior a 30, por lo que se asumió esta condición.

En todas las pruebas previamente mencionadas se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores cuyo valor p fuese inferior a 0.05.

## **Aspectos éticos**

Se realizó un estudio de cohortes histórico retrospectivo en el que no se llevó a cabo ningún procedimiento invasivo que supusiera ningún riesgo para los participantes.

Los datos de los participantes se codificaron de forma que no se incluyeron datos identificativos de los sujetos en la base de datos creada para el estudio ni en la publicación posterior de los resultados.

Los datos de los pacientes, obtenidos a partir de sus historias clínicas en papel y electrónica, fueron obtenidos por el investigador principal (Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo). Fueron guardados en el servidor informático correspondiente al Servicio de Nefrología en una carpeta codificada con contraseña, a la cual sólo tuvo acceso el investigador principal y el tutor del trabajo (Francisco Javier Paul Ramos). Toda la información obtenida y guardada relacionada con el presente trabajo, fue eliminada al finalizar el mismo.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, parte de los pacientes del mismo, han fallecido o se ha perdido el seguimiento en consulta. A los pacientes que mantuvieran seguimiento, se les proporcionó un documento de consentimiento informado el cual, el investigador principal o el tutor del trabajo junto a otros miembros del equipo



Médico (Dr. Gutiérrez y Dra. Aladrén), explicaron a los participantes y aseguraron su comprensión y aceptación.

Se adjunta documento de información y consentimiento informado (Anexo 2).

Este trabajo cuenta con el dictamen favorable del CEIC Aragón (CEICA). Se adjunta su resolución (Anexo 3).

## **Resultados**

En el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013 y, entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de diciembre de 2016, se realizaron 375 trasplantes de riñón, de los cuales se revisó su historia clínica tanto en formato electrónico como en papel.

De ellos se excluyeron del estudio 128 pacientes por presentar diagnóstico de diabetes mellitus antes del trasplante y 48 pacientes por pérdida de seguimiento o fallo del injerto renal antes de cumplir el primer año tras el trasplante. 2 pacientes, que cumplían criterios de inclusión, no se incluyeron por no poder obtener la información necesaria para entrar en el estudio.

Por ello, se incluyeron en el estudio 197 pacientes, de los cuales 102 pertenecen al grupo control (CTRL) y 95 al experimental (EXP).

### **Variables demográficas de los receptores de trasplante renal**

El 66.5% de los pacientes eran hombres (69.6% en grupo control y 63.2% en experimental), sin diferencias significativas entre grupos ( $p=0.338$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la raza en ambos grupos, siendo la predominante la raza caucásica, suponiendo un 94.9% de los casos (2% fueron afroamericanos y un 3% correspondían a otra raza), obteniendo un valor  $p=0.993$ .

### **Variables clínicas de los receptores de trasplante renal**

El día del trasplante renal, los receptores del CTRL tuvieron una media de edad de 53.46 (14.86) años, y, del EXP, de 57.81 (13.12) años, obteniendo una  $p=0.031$ .

Los receptores presentaron un IMC medio de 26.12 (4.56)  $\text{Kg}/\text{m}^2$  en CTRL y de 26.37 (4.36) en el EXP, con  $p$  valor=0.698.

En cuanto al grupo sanguíneo de los receptores, un 47.2% pertenecían al grupo A, un 3.6% al AB, un 6.6% al B y un 42.6% lo eran del grupo O, con un valor  $p=0.326$  entre ambos grupos.

De los 197 pacientes incluidos, 68 (34.5%) presentaron una enfermedad glomerular como causa de su enfermedad renal crónica, 19 (9.6%) se atribuyó a HTA, 25 (12.7%) a poliquistosis renal, 4 (2%) a enfermedad renovascular, 17 (8.6%) a enfermedad túbulo-intersticial, 8 (4.1%) a enfermedades metabólicas o congénitas, 2 (1%) a neoplasias y 2 (1%) a otras causas. 52 pacientes (26.4%) no presentaban una causa filiada de su enfermedad renal. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la etiología de su enfermedad renal ( $p=0.024$ ).

En el momento del trasplante renal, en el grupo experimental, un 14.7% se encontraban en la modalidad de terapia renal sustitutiva de diálisis peritoneal (DP), un 64.7% en hemodiálisis (HD), mientras que un 20.6% se encontraban en prediálisis. Se encontraron diferencias con el grupo control ( $p=0.026$ ), perteneciendo un 21.8% a DP, un 48.4% a HD y un 22.1% a prediálisis.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular de los receptores en el momento del trasplante, el 55.6% no presentaron tabaquismo activo (50% del grupo control y 61.7% del experimental;  $p=0.101$ ), un 90.9% presentaron hipertensión arterial (89.2.3% del CTRL, 92.6% del EXP;  $p=0.406$ ), un 11.7% presentaban insuficiencia cardíaca (14.7% CTRL, 8.4% EXP;  $p=0.17$ ) y un 65.8% estaban diagnosticados de dislipemia (62.7% CTRL, 69.1% EXP;  $p=0.345$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estas variables entre ambos grupos.

El 2.5% de los receptores presentaron positividad serológica para virus de hepatitis B (4.9% CTRL, 0% EXP) en el momento del trasplante, así como el 1% (1% CTRL, 1.1% EXP)

lo presentó para virus de hepatitis C. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los casos VHB ( $p=0.029$ ), mientras que en los casos VHC no las hubo ( $p=0.96$ ).

Al realizarse el trasplante renal, los pacientes del CTRL llevaban incluidos en lista de espera de trasplante renal una media de 13.84 (13.16) meses, siendo esta media de 14.26 (12.71) meses en el EXP, con  $p=0.831$ .

En esa misma fecha, la última determinación de anticuerpos preformados contra los antígenos HLA de la población, es decir, la sensibilidad pre trasplante, fue del 8.73 (21.57) % en el CTRL y del 11.47 (27.17) % en el EXP. Se obtuvo un  $p$  valor= $0.445$ .

El número de trasplantes a los que habían sido sometidos previamente al trasplante en estudio fue de 1.15 (0.383) en el CTRL y de 1.13 (0.393) trasplantes en EXP, con  $p$ -valor= $0.708$ .

### **Variables del donante**

EL 53.8% de los donantes fueron hombres (54.9% CTRL y 52.6% EXP) con  $p$  valor= $0.749$ .

Lo donantes tuvieron, en el momento del fallecimiento, un IMC medio de 26.75 (5.33) Kg/m<sup>2</sup> en CTRL y de 32.12 (48.06) Kg/m<sup>2</sup> en EXP, no hallando diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p=0.264$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en lo que al tipo de donante se refiere, siendo el 81.7% donantes cadáver y un 18.3% donantes vivos ( $p= 0.813$ ). De éstos, un 80.2% recibieron un injerto renal de donantes cadáver en muerte encefálica, un 1.5% cadáver en asistolia controlada, un 0.5% de donantes vivos idénticos, un 10.2% de donantes vivos no idénticos con relación genética y un 7.6% de donantes vivos sin relación genética, no hallando tampoco diferencias,  $p=0.268$ , entre ambos grupos.

Las causas del fallecimiento de los donantes fueron: accidente cerebro-vascular (ACV) de etiología no aneurismática en el 54.4% de los casos (50% CTRL, 59.2% EXP), 12.5% por ACV de etiología aneurismática (17.9% CTRL, 6.6% EXP), 13.85% por traumatismos

(13.1% CTRL, 14.5% EXP), 18.1% por encefalopatía anóxica (19% CTRL, 17.1% EXP) y 1.3% por otras causas (0% CTRL, 2.6% EXP). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos,  $p$  valor=0.134.

El grupo sanguíneo de los donantes se repartió de la siguiente forma: un 43.7% pertenecían al grupo A, un 1.5% al AB, un 9.6% al B y un 45.2% al grupo O, sin diferencias entre ambos grupos ( $p=0.444$ ).

En cuanto a los antecedentes personales de los donantes, el 42.1% estaban diagnosticados de HTA en el momento del fallecimiento (43.1% CTRL, 41.1% EXP;  $p=0.767$ ), un 28.4% de dislipemia (26.5% CTRL, 30.5% EXP;  $p=0.528$ ), un 13.7% de diabetes mellitus (10.8% CTRL, 16.8% EXP;  $p=0.217$ ) y un 5.6% de obesidad (3.9% CTRL, 7.4% EXP;  $p=0.292$ ). El 5.6% de los donantes presentaban antecedente de accidente cerebrovascular (4.9% CTRL, 6.3% EXP;  $p=0.666$ ). No se hallaron diferencias estadísticas significativas en estas variables.

Sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos control y experimental ( $p=0.017$ ) en cuanto al diagnóstico de tabaquismo activo del donante en el momento del fallecimiento, siendo del 13.7% en el CTRL, 27.4% en el EXP y un 20.3% en total. También se encontraron ( $p=0.004$ ) en el antecedente de cardiopatía isquémica previo en los donantes entre CTRL (10.8%) y EXP (1.1%), presentando este antecedente un 6.1% total de la muestra y en el de enfermedad vascular periférica ( $p=0.036$ ), estando presente en el 4% de EXP y no encontrándose casos en CTRL.

La media de la última cifra de creatinina plasmática registrada de los donantes fue de 0.87 (0.39) mg/dL en CTRL y de 0.9 (0.51) mg/dL en EXP, sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.712$ ).

### **Variables propias del trasplante renal**

Los receptores presentaron una media de compatibilidades HLA con los donantes de 1.78 (1.256) compatibilidades en el CTRL y 1.86 (1.182) en el EXP, sin encontrarse diferencias significativas ( $p=0.651$ ).

En cuanto a la inmunosupresión administrada como protocolo de inducción del trasplante renal, el 66.5% de los pacientes recibieron basiliximab (69.6% CTRL, 63.2%

EXP) y el 33.5%, timoglobulina (30.4% CTRL, 36.8% EXP), sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.338$ ).

Para la inmunosupresión de mantenimiento se empleó la combinación de inhibidor de calcineurina (tacrólimus o ciclosporina), antimetabolito (ácido micofenólico o micofenolato de mofetilo) y corticoesteroides en un 94.9% de los pacientes (99% CTRL, 90.5% EXP). El esquema inhibidor de calcineurina, inhibidor mTOR y corticoesteroides se administró al 5.1% de los pacientes (1% CTRL, 9.5% EXP). Se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.007$ ).

El tiempo medio de isquemia fría fue de 13.87 (6.78) horas en el CTRL y de 15.97 (6.34) horas en el EXP, hallando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0.031$ ).

### **Variables del protocolo de prevención de DMPT**

De los 102 pacientes incluidos en el grupo control (pacientes a los que no se aplicó el protocolo de prevención de diabetes mellitus postrasplante), 89 (87.3%) no desarrollaron DMPT a los 12 meses de seguimiento siguiendo criterios analíticos ni por tratamiento activo, mientras que 13 de ellos (12.7%), sí cumplieron estos criterios.

En el grupo experimental (pacientes a los que se les aplicó el protocolo de prevención de diabetes mellitus post trasplante) se incluyeron 95 pacientes. De ellos, un 77.9% (74 pacientes) no cumplieron criterios de diabetes mellitus postrasplante al cumplirse un año de la realización del trasplante renal, mientras que un 22.1% (21 pacientes) sí que cumplían dichos criterios.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos control y experimental, con un valor  $p=0.082$ , en cuanto al desarrollo de diabetes mellitus postrasplante tras 12 meses desde el trasplante renal.

Dentro del grupo experimental, un 71.6% de los pacientes, al ser dados de alta tras ingreso en el que se realizó el trasplante renal a estudio, precisaban administración de insulina NPH según protocolo (Anexo 1). De los que precisaban la insulinoterapia, el

29.4% presentaron diagnóstico de diabetes mellitus post trasplante (DMPT) al año de seguimiento.

Del 28.4% de los pacientes que no precisaron al alta de administración de insulina NPH, el 3.7% cumplieron criterios diagnósticos de diabetes mellitus post trasplante a los 12 meses de la cirugía.

De todos los pacientes a los que se les aplicó el protocolo de prevención a evaluación (Anexo 1), el 22.1% presentaron criterios de DMPT tras un año postrasplante.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.006$ ), en cuanto a cumplir criterios de DMPT al año postrasplante, entre los pacientes que precisaron NPH en el momento del alta respecto a los que no.

### **Variables post trasplante**

De todos los pacientes analizados, el 93.4% no presentó ningún tipo de rechazo en el primer año de seguimiento (92.2%, CTRL, 94.7% EXP). Entre los pacientes que sí lo presentaron (13 pacientes), 1 paciente presentó un rechazo humoral, 1 mixto, 4 fueron rechazos celulares y 7, empíricos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.56$ ).

Ninguno de los pacientes fue diagnosticado de más de un rechazo en el primer año postrasplante renal.

### Variables analíticas

Los receptores presentaron, en el último control analítico de sangre pretrasplante, las siguientes medias, tal y como se indican en la Tabla 4:

	Control	Experimental	p valor
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	89.85 (16.24)	94.04 (15.22)	0.086
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	164.18 (36.90)	166.4 (42.16)	0.718
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	160.64 (93.45)	157.31 (97.62)	0.822
<b>HDL (mg/dL)</b>	43.67 (11.18)	48.22 (13.19)	0.018
<b>LDL (mg/dL)</b>	89.62 (32.92)	88.65 (35.90)	0.863
<b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/μL)</b>	80 (88.65)	89 (6.79)	0.590
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4.11 (0.35)	4.01 (0.48)	0.126
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	383.73 (360.91)	422.55 (342.20)	0.505
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	12.07 (1.57)	11.84 (1.60)	0.328

Tabla 4. Media de glucemia, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, plaquetas, albúmina, ferritina y hemoglobina séricos en los grupos control y experimental. Resaltados en verde valores  $p < 0.05$ .

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre en ambos grupos en la media de HDL pre trasplante, con  $p$  valor=0.018.

Se compararon los valores medios de creatinina plasmática (mg/dL) (Ilustración 2), glucemia (mg/dL) (Ilustración 3), colesterol total (mg/dL) (Ilustración 4), concentración mínima de tacrólimus (ng/mL) (Ilustración 5) y dosis de prednisona (mg) (Ilustración 6) administrada en ambos grupos en los meses 1, 3, 6 y 12 tras el trasplante renal, con los siguientes resultados (Tabla 5):

		Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>CTRL</b>	1.91 (1.17)	1.66 (0.53)	1.68 (0.83)	1.57 (0.55)
	<b>EXP</b>	1.87 (0.90)	1.66 (0.58)	1.64 (0.58)	1.52 (0.50)
<b>p valor</b>		0.803	0.994	0.697	0.56
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	<b>CTRL</b>	92.06 (19.07)	95.86 (20.04)	93.04 (15.56)	91.65 (16.81)
	<b>EXP</b>	87.63 (16.41)	93.21 (15.10)	95.64 (16.37)	97.58 (14.53)
<b>p valor</b>		0.113	0.314	0.264	0.01
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	<b>CTRL</b>	215.15 (49.88)	189.39 (41.09)	186.91 (32.22)	179.27 (33.24)
	<b>EXP</b>	220.41 (46.70)	208.36 (49.95)	199.72 (35.58)	182.68 (29.94)
<b>p valor</b>		0.487	0.006	0.01	0.458
<b>Tacrólimus (ng/mL)</b>	<b>CTRL</b>	10.45 (3.61)	8.57 (4.12)	7.53 (2.18)	7.00 (1.64)
	<b>EXP</b>	10.96 (4.47)	8.04 (2.77)	7.24 (2.71)	6.75 (2.19)
<b>p valor</b>		0.468	0.33	0.427	0.385
<b>Prednisona (mg)</b>	<b>CTRL</b>	14.52 (4.37)	10.45 (4.47)	7.82 (3.72)	5.28 (3.49)
	<b>EXP</b>	14.18 (2.61)	9.28 (2.59)	6.63 (2.43)	4.46 (2.24)
<b>p valor</b>		0.513	0.027	0.009	0.05

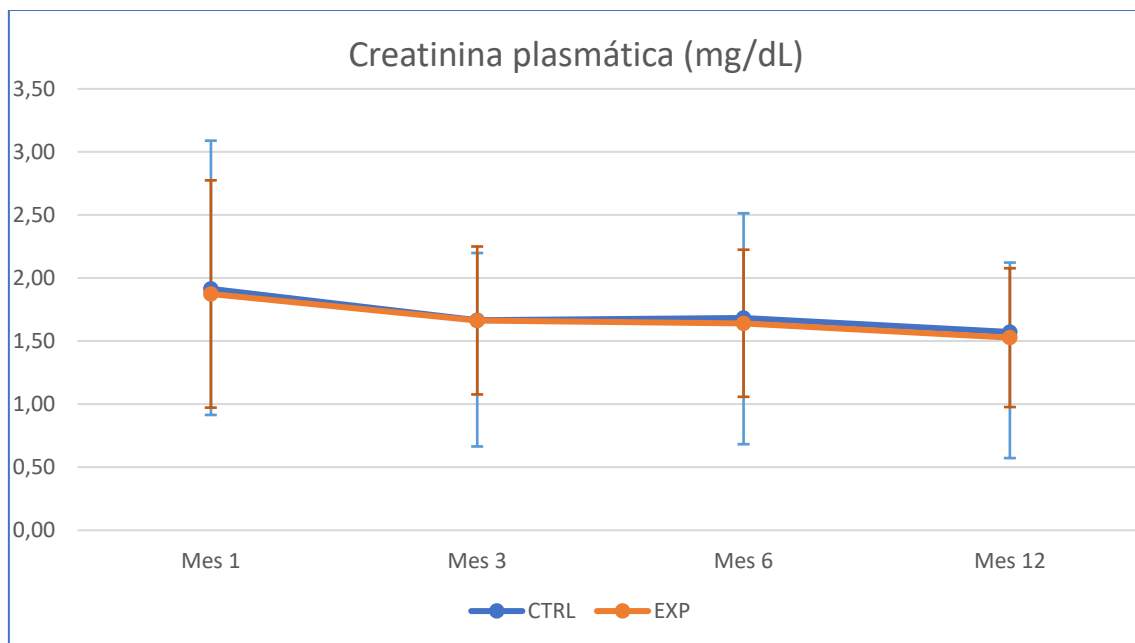
Tabla 5. Media de creatinina plasmática, glucemia, colesterol total, niveles de tacrolimus y dosis de prednisona en los grupos control y experimental, los meses 1, 3, 6 y 12 de seguimiento. Resaltados en verde valores  $p < 0.05$ .



Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las medias de glucemia en el mes 12 de seguimiento, en la media de colesterol en el mes 6, y en las dosis medias de prednisona en los meses 3, 6 y 12 tras el trasplante renal.

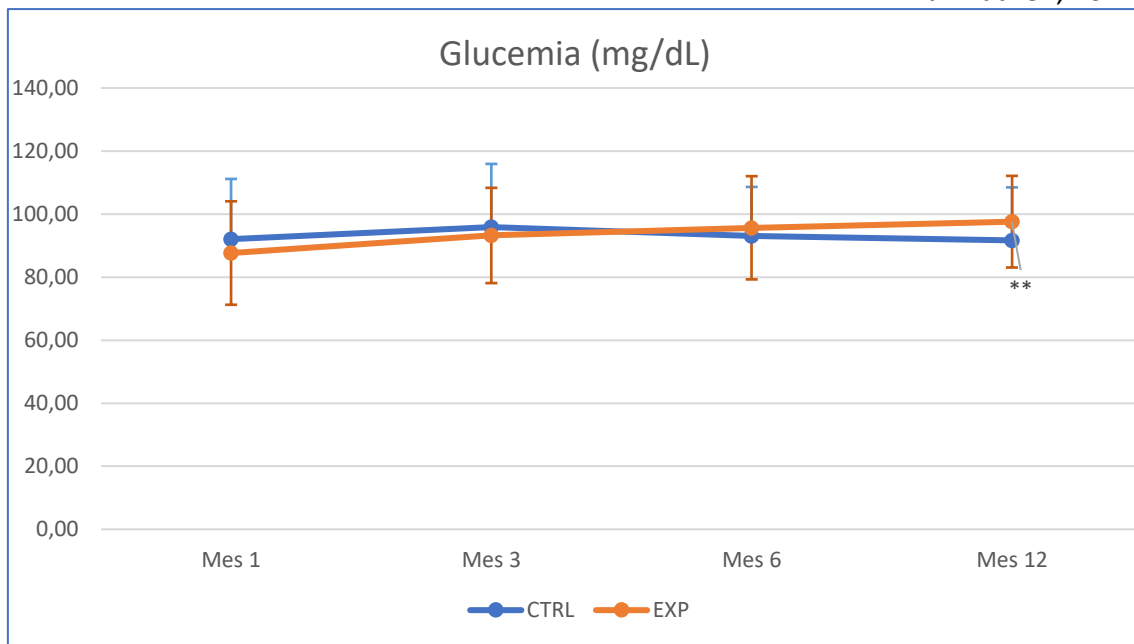
No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los cortes temporales analizados en la media de creatinina plasmática ni en la concentración mínima de tacrolimus en plasma.

En las siguientes gráficas se plasman los resultados de las variables previamente comentadas:



*Ilustración 2. Media de creatinina plasmática (mg/dL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja)*

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de creatinina plasmática en ninguno de los 4 cortes temporales analizados (meses 1, 3, 6 y 12), con valores p de 0.803, 0.994, 0.697 y 0.56, respectivamente.



*Ilustración 3. Media de glucemia (mg/dL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).*

En cuanto a la media de glucemia, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los meses 1, 3 y 6 (p valor de 0.133, 0.314 y 0.264, respectivamente). Sí que se encontraron estas diferencias en la media de glucemia en el mes 12 tras el trasplante renal, con valor  $p=0.01$ .

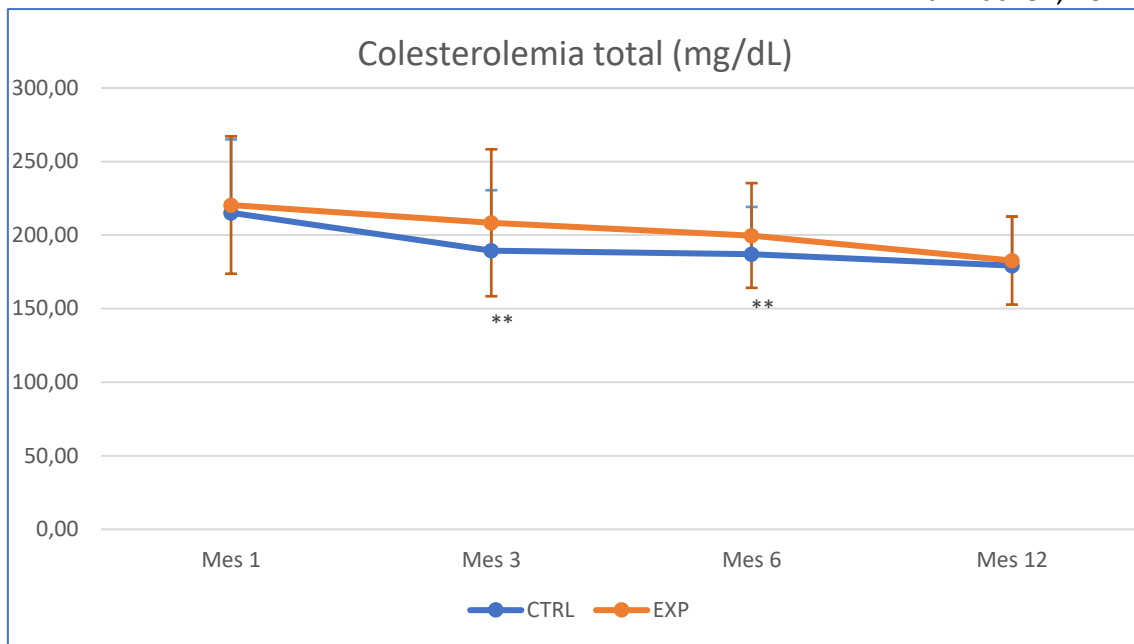
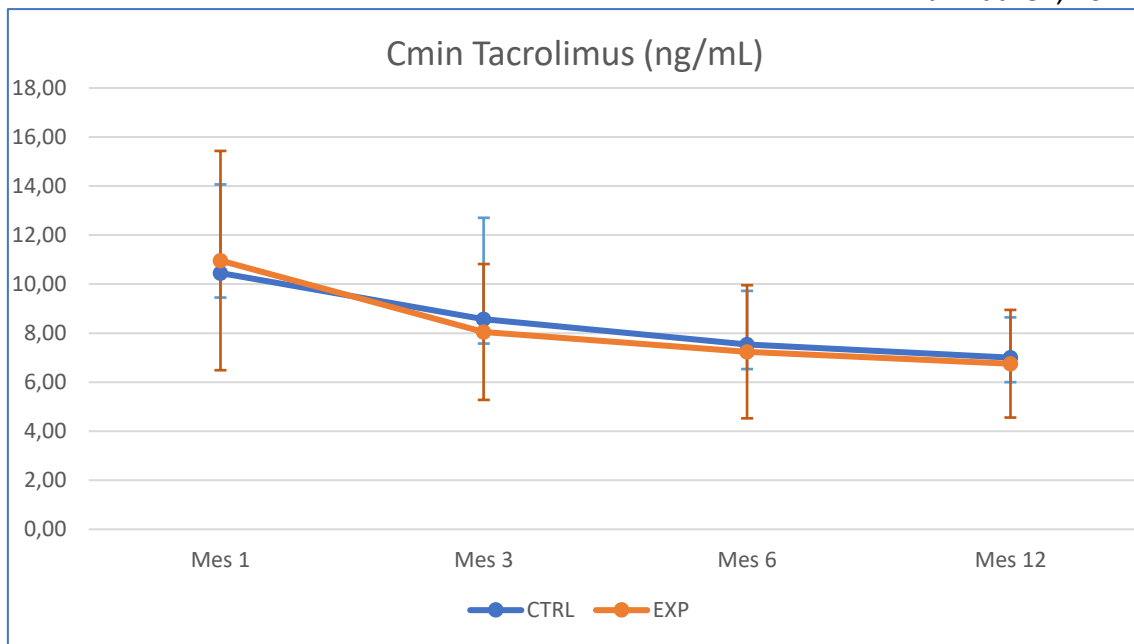


Ilustración 4. Media de colesterol total (mg/dL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).

Hubo diferencias en las medias de colesterol en plasma total en los meses 3 ( $p=0.006$ ) y 6 ( $p=0.01$ ). No existieron estas diferencias en los cortes temporales mes 1 ( $p=0.487$ ) y mes 12 ( $p=0.458$ ).



*Ilustración 5. Media de concentración mínima plasmática (Cmin) de tacrolimus (ng/mL) en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).*

En cuanto a las concentraciones medias mínimas (Cmin) o predosis de tacrolimus en plasma, no se encontraron diferencias, entre grupo experimental y control, en ninguno de los cuatro puntos temporales analizados. Se obtuvieron valores p de 0.468 (mes 1), 0.33 (mes 3), 0.427 (mes 6) y 0.385 (mes 12).

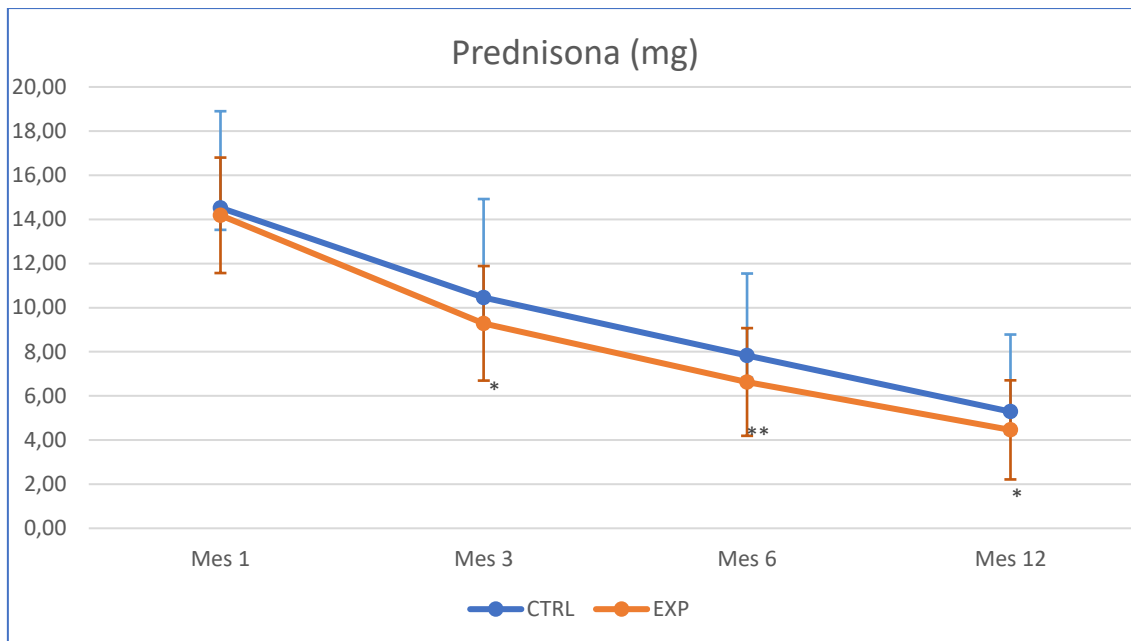


Ilustración 6. Media de prednisona (mg) administrada en los meses 1, 3, 6 y 12 en los grupos control (azul) y experimental (naranja).

La dosis media de prednisona (mg) administrada a los pacientes no presentó diferencias estadísticamente significativas en el mes 1 ( $p=0.513$ ), Sí que presentaron diferencias en las dosis medias en mes 3 ( $p=0.027$ ), mes 6 ( $p=0.009$ ) y mes 12 ( $p=0.05$ ).

### Asociación con desarrollo de DMPT

Se analizó la posible asociación entre las siguientes variables y el desarrollo o no de diabetes mellitus post trasplante (DMPT) a los 12 meses de seguimiento.

Los pacientes que desarrollaron diabetes mellitus postrasplante tras 1 año desde el mismo, presentaron una edad media de 62.62 (8.76) años, mientras que los que no presentaron dicho diagnóstico, 54.08 (14.66) años, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ).

Los receptores que desarrollaron DMPT presentaron un IMC medio de 27.94 (4.31) Kg/m<sup>2</sup>, siendo de 25.88 (4.42) Kg/m<sup>2</sup> en los que no ( $p=0.014$ ).

En cuanto a la etiología de la ERC, un 11.8% de los que presentaron enfermedad glomerular desarrolló DMPT. También presentaron al año diagnóstico de DMPT, un 31.6% de los que presentaron nefropatía hipertensiva, un 20% de los pacientes con poliquistosis renal, ningún paciente con enfermedad renovascular, un 11.8% de los pacientes con enfermedad túbulo-intersticial, ningún paciente con enfermedad metabólica o rara, un 50% de los que la etiología fue neoplásica, un 23.1% de los que presentaron ERC sin causa filiada y ningún paciente con otra causa distinta de ERC.

No se encontraron diferencias entre el desarrollo de DMPT y la etiología de enfermedad renal crónica, obteniendo valor  $p=0.244$ .

No se encontró relación entre el diagnóstico de HTA en los receptores pretrasplante con el desarrollo de DMPT: 18.4% de los que presentaron HTA desarrollaron DMPT frente al 5.6% de los que no presentaban HTA previa ( $p=0.168$ ).

Tampoco se estableció relación con el antecedente previo en los receptores de dislipemia. Un 18.6% de los que la presentaban cumplían criterios de DMPT frente al 14.9% de los que no ( $p=0.519$ ).

Se encontró relación con la presencia o no de hiperglucemia pre trasplante (glucemia basal  $>126$  mg/dL), presentando DMPT un 60% de los pacientes que cumplían esta condición, siendo este porcentaje de un 16% en los que no la cumplían ( $p=0.01$ ). El odd ratio fue de 7.904 (IC95% 1.258-49.651).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre hipercolesterolemia LDL (LDL  $\geq 170$  mg/dL) y DMPT, desarrollando DMPT el 13.7% de los pacientes con hipercolesterolemia frente al 25.5% de los que no la presentaron ( $p=0.072$ ).

Tampoco se obtuvo relación con la presencia de hipoalbuminemia (Alb  $\leq 3.5$  g/dL). Presentaron DMPT al año del trasplante el 21.1% de los pacientes con hipoalbuminemia, siendo el 17.3% los pacientes con niveles superiores de albúmina ( $p=0.689$ ).

En cuanto a variables de los donantes, se encontró relación con el diagnóstico previo en estos de HTA. Presentaron DMPT un 25.3% de los receptores de donantes hipertensos

frente al 11.4% de los que no lo eran ( $p=0.011$ ). Presentó un odd ratio de 2.633 (IC95% 1.23-5.63).

No se halló relación con el diagnóstico en el donante de diabetes mellitus. 18.5% de los receptores de donantes con diabetes desarrollaron DMPT frente al 17.1% de los donantes sin diabetes ( $p=0.852$ ).

Tampoco la hubo con el hecho de ser receptores de donantes obesos: desarrollaron DMPT un 27.3% de los receptores de donante obeso frente al 16.7% que no lo eran ( $p=0.366$ ).

No se halló relación en cuanto a los protocolos de inmunosupresión empleados:

- En la inmunosupresión de inducción, un 20.6% de los que recibieron basiliximab, cumplieron criterios de DMPT frente al 10.6% de los que recibieron timoglobulina ( $p=0.079$ ).
- En la inmunosupresión de mantenimiento, presentaron DMPT un 17.1% de los que recibieron tacrolimus, micofenolato y prednisona, frente al 20% de los que recibieron tacrolimus, inhibidor de mTOR y prednisona ( $p=0.814$ ).

No resultaron diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de DMPT 12 meses posttrasplante y la dosis de prednisona (mg) administrada en los meses 1, 3, 6 y 12 de seguimiento (Tabla 6).

Prednisona (mg)	DMPT SI	DMPT NO	p valor
<b>Mes 1</b>	14.926 (2.785)	14.239 (3.771)	0.316
<b>Mes 3</b>	10.515 (2.872)	9.752 (3.865)	0.278
<b>Mes 6</b>	7.721 (3.099)	7.143 (3.233)	0.342
<b>Mes 12</b>	5.257 (2.782)	4.805 (3.015)	0.423

Tabla 6. Dosis media de prednisona administrada (mg) en los meses 1, 3, 6 y 12 meses post trasplante en los pacientes que desarrollaron diabetes mellitus (DMPT SI) y en los que no (DMPT NO).

Tampoco se obtuvo relación entre los niveles plasmáticos pre dosis de tacrolimus en los meses 1, 3, 6 y 12 tras el trasplante renal y la aparición de DMPT al año de la cirugía (Tabla 7).

Tacrolimus (ng/mL)	DMPT SI	DMPT NO	p valor
Mes 1	10.17 (3.21)	10.88 (4.319)	0.42
Mes 3	7.87 (2.84)	8.39 (3.61)	0.458
Mes 6	6.80 (2.61)	7.51 (2.42)	0.133
Mes 12	6.31 (2.23)	7.00 (1.85)	0.061

Tabla 7. Niveles medios de tacrolimus o Cmin (ng/mL) en los meses 1, 3, 6 y 12 meses post trasplante en los pacientes que desarrollaron diabetes mellitus (DMPT SI) y en los que no (DMPT NO).

Se realizó una regresión logística, analizando la posible asociación con el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante al año de seguimiento de las siguientes variables: edad del receptor a fecha del trasplante, IMC del receptor a fecha del trasplante, causa de la enfermedad renal crónica, diagnóstico en el receptor de hipertensión arterial y dislipemia previo, presencia de hiperglucemia (glucemia >126 mg/dL), hipercolesterolemia (LDL >70 mg/dL) e hipoalbuminemia (albúmina <3.5 g/dL) en el receptor antes del trasplante, protocolo de inmunosupresión de inducción y de mantenimiento empleados, edad del donante en el momento del fallecimiento y diagnóstico previo del donante de HTA, diabetes mellitus y obesidad.

Al introducir en el modelo todas las variables mencionadas, se obtuvo una R<sup>2</sup> de Cox y Snell de 0.294. En la tabla de clasificación se obtuvo un porcentaje correcto para los casos que desarrollaron DMPT del 45% y, del 95,2%, para los que no cumplieron criterios diagnósticos de la misma.

No se obtuvo significación estadística con ninguna de las variables analizadas de forma conjunta, con valores p ≥0.14 en cada una de ellas.



Se realizó también un modelo con sistema “hacia adelante”. En él solo se introdujo la variable edad del receptor en el momento del trasplante. Se obtuvo una  $R^2$  de Cox y Snell de 0.73.

En este caso, en la tabla de clasificación, se obtuvo un porcentaje correcto del 100% para la detección de casos que no desarrollaron DMPT y de un 0% para los que sí.

## Discusión

En este estudio observacional se comparó la incidencia de diabetes mellitus postrasplante renal en nuestro centro, al año de seguimiento, en pacientes a los que se les aplicó el protocolo destinado para prevenir esta entidad comparado con los que no.

En nuestro centro, se realizaron un total de 375 trasplantes renales en el periodo a estudio. Según el registro REER, el número total de trasplantes renales realizados en España entre el 2012 y el 2016 fue de 13683 trasplantes (9). En Aragón se realizaron, en el mismo periodo, un total de 413 trasplantes de riñón (63). Estas diferencias se deben al periodo de aprendizaje en el cual no se incluyeron pacientes en nuestro estudio.

El primer criterio de exclusión que se aplicó fue el diagnóstico de diabetes mellitus previo al trasplante renal.

No se admitieron en el estudio, al cumplir criterios de exclusión, a 128 pacientes por presentar diagnóstico de diabetes mellitus previo al trasplante renal. Esto suponía un 34.13% del total de pacientes trasplantados en nuestro centro en el periodo a estudio. Según la *International Diabetes Federation (IDF)*, en 2021, en torno a 537 millones de personas adultas presentaban algún tipo de diabetes mellitus en el mundo. En España, esta condición se da en 5.1 millones de la población adulta, lo cual supone una prevalencia de la enfermedad del 10.3% en nuestro país. De estos pacientes, en torno al 10.2% presentan, como complicación microvascular, la nefropatía diabética / enfermedad renal diabética (64).

Tras el trasplante renal, a los 12 meses de seguimiento, el 17.3% de los pacientes presentaron DMPT en nuestro centro en el periodo analizado.

En un estudio español multicéntrico publicado en 2016, se analizó la incidencia de DMPT en 730 pacientes sometidos a un trasplante renal a los 3, 12, 24 y 36 meses tras el trasplante renal mediante test de sobrecarga oral de glucosa. Se obtuvo un pico de incidencia a los 3 meses, presentando criterios diagnósticos el 27% de los casos en este corte temporal. Después, esta incidencia fue del 27, 21, 21 y 30% en el resto de cortes analizados (34). Esto supone una incidencia similar a la obtenida en este trabajo, 17.3 vs 21%, al año de seguimiento.

Dentro de los pacientes pertenecientes al grupo experimental, grupo sobre el que se aplicó el protocolo a estudio, el 29.4% de los pacientes que precisaron de insulino terapia NPH al alta del trasplante cumplieron criterios diagnósticos de DMPT al año frente al 3.7%, que los cumplieron dentro del grupo que no precisó de NPH. Esta insulino terapia se mantuvo en muchos de ellos varios meses, por lo que, al año de seguimiento, todavía existía un 21.05% de los pacientes que no habían suspendido esta pauta, cumpliendo por ello criterio de DMPT por estar en tratamiento activo para diabetes mellitus.

En cuanto al objetivo principal del estudio, no se obtuvieron diferencias significativas entre grupo control y experimental en el desarrollo de DMPT a los 12 meses de seguimiento.

Ambos grupos, CTRL y EXP, fueron similares en las variables estudiadas. Sí que se obtuvieron diferencias entre ellos en cuanto a la etiología de su enfermedad renal crónica, aunque en varias de sus causas se obtuvieron cifras menores a 5 sujetos.

Resaltan las diferencias halladas entre grupos en cuanto a la modalidad de terapia renal sustitutiva en que se encontraban los pacientes en el momento del trasplante, observando mayor prevalencia de hemodiálisis en el grupo control y de diálisis peritoneal en el experimental. Según el Registro Español de Enfermos Renales publicado en 2020, la prevalencia de hemodiálisis sobre el total de pacientes en terapia renal sustitutiva en los años 2012 y 2013 (pacientes del grupo CTRL) fue del

43.7 y 43% respectivamente, frente al 5.3 y 5.5% que presentaba la diálisis peritoneal. Sin embargo, en los años a los que pertenecen los pacientes del grupo EXP (2014, 2015 y 2016) se observa un descenso de la prevalencia de hemodiálisis: 42.7, 41.9 y 42.4% respectivamente; manteniéndose estable la de diálisis peritoneal, 5.5% en los 3 años (9).

También llama la atención la diferencia entre ambos grupos en cuanto al esquema de inmunosupresión de mantenimiento empleado, obteniendo un número mayor de pacientes con inhibidores del mTOR en el grupo EXP. Esto podría deberse al incremento generalizado en los últimos años de estos fármacos como primera línea inmunosupresora, tal y como explican y recomiendan un grupo de expertos españoles en su publicación en 2016 (34), ya que existe diferencia temporal entre los pacientes de ambos grupos.

Por último, resaltar la diferencia entre ambos grupos en cuanto a la media de edad de los receptores en el momento del trasplante renal, resultando ser significativamente mayor en el grupo experimental. La razón es similar a la de la inmunosupresión, ya que la tendencia en los últimos años es de incluir a pacientes de mayor edad en técnicas de reemplazo renal (TRR). Si observamos los registros españoles de enfermos renales de 2012 y 2016, comprobamos que, en 2012, la incidencia de inicio de TRR en mayores de 75 años es de 389 pmp frente a 455.2 pmp en el registro de 2016. Misma tendencia se da en el grupo de edad de 65-74 años, siendo la incidencia en 2012 de 365 pmp y de 411.6 pmp en 2016 (65,66)

En cuanto a la posible asociación de las variables estudiadas con el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante, se encontró, al hacer el análisis individual de cada una de ellas, asociación con la edad de los receptores. Este dato resulta acorde al estudio del Hospital Universitario Fundación Valle del Lili de Colombia, publicado en 2020, en el cual se publica que presentar una edad superior a 50 años en el momento del trasplante renal, resulta un factor de riesgo para el desarrollo de DMPT (67). Así mismo, se establece que el riesgo de desarrollo de DMPT se incrementa a partir de los 45 años (36). Además, según un registro de Estados Unidos, el riesgo se incrementa un

160% en pacientes con 60 o más años, al compararlos con población entre 18 y 44 años (35).

También encontramos diferencias en el IMC de los receptores el día del trasplante renal, al comparar los pacientes que desarrollaron DMPT con los que no lo hicieron. El sobrepeso y la obesidad se han considerado factores de riesgo para la aparición de esta patología, así como el perímetro abdominal. Esta condición favorece el desarrollo de DMPT tanto al presentarse pre trasplante como al ganar peso tras el mismo (54).

Los pacientes con cifras de glucemia basal pre trasplante superiores a 126 mg/dL, también presentaron una incidencia superior de DMPT al año de seguimiento. Cosio et al. escribieron que los pacientes con niveles de glucemia plasmática inferiores a 90 mg/dL, presentaban menor riesgo de DMPT (OR 0.46,  $p=0.001$ ); al contrario de los que sus niveles se encontraban entre 101 y 110 mg/dL (OR 1.5,  $p\leq 0.0001$ ) y entre 110 y 125 mg/dL (OR 7.6,  $p\leq 0.0001$ ) (68). Esto parece indicar una resistencia insulínica pre trasplante, tal y como reporta Gomes et al. en 2018 (69).

En cuanto a las características del donante, se obtuvo relación en el desarrollo de DMPT con el diagnóstico previo en estos de hipertensión arterial.

Sin embargo, no se encontró relación en el desarrollo de esta entidad con el diagnóstico previo en los receptores de dislipemia ni con niveles de LDL-colesterol en sangre elevados antes de la intervención quirúrgica. En algunos trabajos, se establece un incremento del riesgo del desarrollo de diabetes mellitus en pacientes en tratamiento con estatinas, fármacos de elección en el tratamiento de hipercolesterolemia (70,71). Entre los diferentes tipos de estatinas, atorvastatina tuvo un mayor riesgo de desarrollo de DMPT comparada con fluvastatina (hazard ratio 2.21, 95% CI, 1.02–4.76), siendo consideradas pravastatina, fluvastatina y pitavastatina seguras en receptores de trasplante (72). Además, parece existir una interacción entre la dislipemia y diabetes mellitus, tal y como se describe en un artículo de la Universidad de Munich, publicado en 2015 (56).

No se encontró, del mismo modo, relación de esta patología con niveles reducidos de albúmina en plasma (menores a 3.5 gr/dL). En el estudio de Bae JC et al. publicado en

2013, con una muestra de 9029 personas no trasplantadas, se demostró que los niveles de albúmina sérica no suponían efecto independiente para el desarrollo de diabetes mellitus, hazard ratio 1.09 (IC95%, 0.86-1,40). Sin embargo, el estudio mostró que los niveles elevados de este marcador guardaban relación con la resistencia insulínica (73).

En nuestro estudio, no hubo asociación entre los protocolos de inmunosupresión administrados a los pacientes y la DMPT, tanto de inducción como de mantenimiento, así como tampoco se detectó relación con los niveles de tacrolimus plasmáticos. En un trabajo publicado por el *High Complexity University Hospital* en Colombia en 2020, se estudiaron a 1126 pacientes trasplantados y se analizaron posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de DMPT. No encontraron diferencias frente al grupo control respecto al uso de tacrolimus ni inhibidores del mTOR (67). Sin embargo, los anticalcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina) han demostrado tanto in vivo como in vitro ser potencialmente diabetógenos (43). Sin embargo, en una revisión publicada en 2020, se establece que el papel diabetogénico que juegan los inhibidores de calcineurina está bien descrito, cobrando mayor importancia en tacrolimus que en ciclosporina. Se vio además que reducir dosis de tacrolimus supone una mejora en el control glucémico, aunque con incremento del riesgo de rechazo (74).

Tampoco se estableció relación con la dosis de glucocorticoides empleada. Un estudio prospectivo, aleatorizado, publicado en 2015, en el cual se comparan dosis estándar de prednisona frente a dosis reducidas (5 mg/día) en 277 pacientes trasplantados renales, mostró que, a los 5 años tras el trasplante renal, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de DMPT entre ambos grupos ( $p=0.941$ ). Sin embargo, sí presentaron mayor uso de insulina a 5 años en el grupo con dosis estándar de corticoides ( $p=0.049$ ) (75). Por otra parte, se ha establecido una relación bien definida entre el uso de glucocorticoides y la hiperglucemia mediante varios mecanismos, como la inducción de resistencia insulínica, el incremento de la gluconeogénesis hepática, así como la estimulación del apetito y de la ganancia ponderal (76,78).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el tiempo de seguimiento de nuestros pacientes, el cual es de 12 meses tras el trasplante. En un estudio multicéntrico español, publicado en 2016, se realizó una sobrecarga oral de glucosa a los 3 y 12 meses postrasplante y después, con periodicidad anual. Se comprobó que, la incidencia de DMPT, presentaba 2 picos en su evolución. Un primer pico a los 3 meses tras el trasplante, en el cual se ven afectados en torno al 28% de los receptores, y un segundo pico a los 3 años tras la intervención quirúrgica, en el cual se ven implicados en torno al 30% de los pacientes (34).

Por ello, podríamos estar infraestimando la incidencia de DMPT en nuestra muestra y podrían requerirse análisis en los cuales se incremente el tiempo de seguimiento para ajustarnos a este segundo pico descrito.

## Conclusiones

- La diabetes mellitus postrasplante de órgano sólido es una complicación común en estos pacientes y supone un incremento del riesgo cardiovascular, de la disfunción del injerto y la mortalidad
- Existen factores de riesgo, modificables o no, relacionados con el desarrollo de esta entidad.
- Abordar estos factores de riesgo antes del trasplante supone una estrategia fundamental en la prevención de la diabetes postrasplante, así como individualizar el esquema inmunosupresor tras el mismo.
- No detectamos en este estudio diferencias en cuanto a la prevención de diabetes mellitus postrasplante al año tras el trasplante al comparar receptores a los que se aplicó el protocolo de nuestro centro respecto a los que no.
- Se detectaron como posibles factores de riesgo para su desarrollo la edad del receptor, el índice de masa corporal del receptor previo al trasplante, la presencia de hiperglucemia en el receptor pre trasplante y el diagnóstico en el donante de hipertensión arterial.
- Ante la literatura previa, podría ser recomendable un análisis de estos datos con un tiempo de seguimiento superior a doce meses postrasplante, ya que podríamos estar infraestimando la incidencia de diabetes mellitus postrasplante renal.

## Bibliografía

1. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas M El, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2021 Jun 22];80(1):17–28.
2. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Jun 22];20(5):1069–77.
3. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 22];34(3):302–16.
4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-De La Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Jun 22];46(9):501–19.
5. González AO, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 22];30(1):78–86.
6. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review [Internet]. Vol. 74, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019 [cited 2021 Jun 22]. p. 1823–38.
7. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States [Internet]. Vol. 69, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2017 [cited 2021 Jun 22]. p. A7–8.
8. de Francisco ALM. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España [Internet]. Vol. 31, *Nefrología*. Elsevier; 2011 [cited 2021 Jun 22]. p. 241–6.
9. Mahillo Durán B. Informe de Diálisis y Trasplante 2019. *Regist Español Enfermos Renales*. 2019;2019:1–49.
10. Ruiz EM. Trasplante renal anticipado. *Nefrología* [Internet]. 2008 [cited 2021 Jun 22];28(SUPPL. 3):123–8.
11. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(7):851–7.
12. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrología*.



2013;33(2):171–80.

13. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: The long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1226–35.
14. Young BY, Gill J, Huang E, Takemoto SK, Anastasi B, Shah T, et al. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: An analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):845–52.
15. Bell R, Farid S, Pandanaboyana S, Upasani V, Baker R, Ahmad N. The evolution of donation after circulatory death renal transplantation: A decade of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(10):1788–98.
16. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, et al. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1405–14.
17. Sola E, Gonzalez-Molina M, Cabello M, Burgos D, Ramos J, Gutierrez C, et al. Long-term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996: A single transplant center study. *Transplantation*. 2010;89(6):714–20.
18. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, González-Molina M, Capdevila L, Marcén R, et al. Improvement in late renal allograft survival between 1990 and 2002 in Spain: Results from a multicentre case-control study. *Transpl Int*. 2010;23(9):907–13.
19. Azancot MA, Cantarell C, Perelló M, Torres IB, Serón D. Estimation of renal allograft half-life: Fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):3013–8.
20. To T, After U, Loss THEPOFLA. Strategies O I Mprove L Ong -T Erm O Utcomes After R Enal T Ransplantation. *J Med [Internet]*. 2002;346(8):580–90.
21. Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: Results from the patient outcomes in renal transplantation study. *Transplantation*. 2011;91(5):542–51.
22. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: An analysis of the SRTR national registry data in the United States. *Am J Transplant*. 2012;12(4):976–83.
23. SH J, AL K, GD W. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC Nephrol [Internet]*. 2018 Dec 3 [cited 2021 Jul 7];19(1).
24. Z H, D G, V T. Renal transplantation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2015 Sep 30 [cited 2021 Jul 7];30 Suppl 1:i159–63.
25. N K, G M, E T, P P, M H, Y V, et al. Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein purpura nephritis: a multicenter analysis. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2011 Jul 1 [cited 2021 Jul 7];6(7):1768–72.

26. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, Hong A, Chung P, Lee B, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: Analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Jul 7];82(5):612–8.
27. YF V, K C, G M, S F, B M, M V, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Jul 8];85(2):209–16.
28. J A, EK H, JI R, W W, GF B, JW de F, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Jul 8];21(10):985–91
29. S S, AG J, PB M. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jul 8];28(1):10–21.
30. JJ S, BL K, R M. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Jul 8];17(7):2056–68.
31. M W, N K, D G, C C, AG M, A P, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of stroke post-transplantation in patients receiving a steroid sparing immunosuppression protocol. *Clin Transplant* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jul 8];29(1):18–25.
32. T J, A H. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Sep 2];15(3):172–88.
33. Sharif A, Hecking M, Vries APJ de, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *Am J Transplant* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 2];14(9):1992.
34. Pascual J, Diekmann F, Fernández-Rivera C, Gómez-Marqués G, Gutiérrez-Dalmau A, Pérez-Sáez MJ, et al. Recomendaciones para el uso de everolimus en trasplante renal de novo: falsas creencias, mitos y realidades. *Nefrología*. 2017 May;37(3):253–66.
35. BL K, JJ S, D G, AJ M. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* [Internet]. 2003 Feb [cited 2021 Sep 8];3(2):178–85.
36. JP B, L M, DM C, N A, DE S, W P, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* [Internet]. 1987 [cited 2021 Sep 8];44(3):376–84.
37. Han E, Kim MS, Kim YS, Kang ES. Risk assessment and management of post-transplant diabetes mellitus. *Metabolism* [Internet]. 2016;65(10):1559–69.
38. F F, P M, V D, S B, F K, G D. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies.

- Am J Transplant [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Sep 13];5(10):2433–40.
39. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of Hepatitis C with Posttransplant Diabetes in Renal Transplant Patients on Tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2021 Sep 13];13(5):1374–80.
  40. F S, M L, GP P, B R, C V, C D, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection : an observational multicenter study. *Liver Transpl* [Internet]. 2007 [cited 2021 Sep 13];13(1):136–44.
  41. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa067411> [Internet]. 2009 Oct 9 [cited 2021 Sep 13];357(25):2562–75.
  42. A T, D H, F M, D S, MD B, LM P, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int reports* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Sep 13];3(6):1304–15.
  43. AE R-R, J T, S V-G, E P, MJ VP, ML DF, et al. The higher diabetogenic risk of tacrolimus depends on pre-existing insulin resistance. A study in obese and lean Zucker rats. *Am J Transplant* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Sep 16];13(7):1665–75.
  44. JJ H, AA A, X G, MM W, JR N, GR C, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* [Internet]. 2006 Sep 21 [cited 2021 Sep 20];443(7109):345–9.
  45. F V, S F, E S, L R, T J, JM C, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* [Internet]. 2007 [cited 2021 Sep 20];7(6):1506–14.
  46. H E, H T-S, A D, S V, B N, A G, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Dec 20 [cited 2021 Sep 20];357(25):2562–75.
  47. E P, P D, A A, M C, L P, JM G-P, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 Sep 20];23(4):1436–41.
  48. J T, AE R-R, Y B-C, A W, APJ DV, G C, et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic  $\beta$  Cells. *Am J Transplant* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Sep 20];17(11):2829–40.
  49. O J, CL R, AC W, JS G. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Sep

- 20];19(7):1411–8.
50. J R, MJ R-B, E B-M, D M-R, P V-A, N H-G, et al. mTOR Inhibition: Reduced Insulin Secretion and Sensitivity in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Transplant direct* [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 Sep 20];2(2):e65.
  51. Laecke S Van, Nagler EV, Taes Y, Biesen W Van, Peeters P, Vanholder R. The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl Int* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Sep 20];27(9):895–902.
  52. S VL, W VB, F V, D DB, P P, R V. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 Sep 20];9(9):2140–9.
  53. S A, SE B, BG N. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Sep 20];59(2):381–91.
  54. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev.* 2016;37(1):37–61.
  55. JE G, CF A. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1992 [cited 2021 Sep 21];67(7):653–7.
  56. Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2015 Oct 22 [cited 2021 Sep 21];39(5):353–62.
  57. JT L, S D-J. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Sep 21];96(11):3289–97.
  58. CJ Y, S F, PG C, SJ C. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* [Internet]. 2013 Oct 27 [cited 2021 Sep 21];96(8):726–31.
  59. M H, M H, D D, J W, A T, J Z, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Sep 21];23(4):739–49.
  60. Anticuerpos AntiHLA, Epidemiología y Factores de Riesgo | Nefrología al día [Internet]. [cited 2021 Sep 21]. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-anticuerpos-antihla-epidemiologia-factores-riesgo-225>
  61. JL C, F DRG. [Organ preservation]. *Med intensiva* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Sep 21];33(6):282–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19811970/>

62. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Sep 21];9 Suppl 3:S1–155.
63. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante renal 1. Actividad de trasplante renal [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 3]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Renal.pdf
64. Spain diabetes report 2000 — 2045 [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/187/es.html>
65. Registro Español de Enfermos Renales. Informe de Diálisis y Trasplante 2012. Bilbao; 2013.
66. Registro Español de Enfermos Renales. Informe de Diálisis y Trasplante 2016. Burgos; 2017.
67. Guzmán GE, Victoria AM, Ramos I, Maldonado A, Manzi E, Contreras-Valero JF, et al. Risk Factors Related to New-Onset Diabetes after Renal Transplantation in Patients of a High Complexity University Hospital in Colombia, 20 Years of Experience. *Int J Endocrinol*. 2020;2020.
68. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* [Internet]. 2005 [cited 2022 Nov 7];67(6):2415–21.
69. Gomes V, Ferreira F, Guerra J, Bugalho MJ. New-onset diabetes after kidney transplantation: Incidence and associated factors. *World J Diabetes* [Internet]. 2018 Jul 15 [cited 2022 Nov 7];9(7):132–7.
70. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):565–71.
71. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJr, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646> [Internet]. 2008 Nov 20 [cited 2022 Nov 10];359(21):2195–207. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0807646>
72. Riella L v., Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and Its Therapeutic Challenges in Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2022 Nov 10];12(8):1975–82.
73. Bae JC, Seo SH, Hur KY, Kim JH, Lee MS, Lee MK, et al. Association between Serum Albumin, Insulin Resistance, and Incident Diabetes in Nondiabetic Subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 15];28(1):26.
74. Chevallier E, Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P, Noble J. pre-existing diabetes and

PTDM in kidney transplant recipients: how to handle immunosuppression.  
*Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 Jan;14(1):55-66

75. Pirsch JD, Henning AK, First MR, Fitzsimmons W, Gaber AO, Reisfield R, Shihab F, Woodle ES. New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial. *Am J Transplant.* 2015 Jul;15(7):1982-90
76. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation.* 2012 Aug 27;94(4):377-82.
77. Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, Jacob CK. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jan;18(1):164-71
78. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Trans-plant.* 2007;21:136 -143

## Anexo 1: Protocolo de prevención y tratamiento de DMPT del servicio de nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

### Protocolo de prevención y tratamiento de la DM de nueva aparición en postrasplante inmediato

- Servicio de Nefrología
- Servicio de Endocrinología

#### Objetivos:

- Reducir la incidencia de DM de nueva aparición pos-trasplante renal.
- Mejorar el control y tratamiento del paciente con DM de novo pos-trasplante
- Incrementar la seguridad del tratamiento con insulina del paciente hospitalizado por un trasplante renal

#### Población:

- Pacientes no diabéticos sometidos a trasplante renal de donante vivo o cadáver

#### Pauta de tratamiento:

##### I. Hasta el tercer día postrasplante:

- Detección de hiperglucemia: Durante las primeras 48 h postrasplante se utilizarán los controles analíticos de las 8h y 20h. Al 3<sup>er</sup> día se hará únicamente glucemia capilar pre-cena (ignorando el valor la analítica de la mañana siempre que  $\text{Glu} < 200 \text{ mg/dL}$ ).
- Iniciar insulina: si glucemia  $\geq 180 \text{ mg/dL}$  y siempre con **insulina endovenosa**.
- El objetivo: una vez iniciada insulina es **140-180 mg/dL**
- Pauta propuesta:

<b>Insulina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humalog® (insulina rápida).</li> <li>• Diluir 100 UI de insulina en 100 cc de S.S. fisiológico (Dilución final resultante; 1 cc = 1 unidad)</li> </ul>
<b>Pauta de inicio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pauta 2</li> </ul>
<b>Monitorización</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Control horario</u> hasta que el paciente mantenga glucemia 140-180 durante un periodo de 4 h</li> <li>• <u>Control cada 2 h</u> hasta que el paciente mantenga glucemia 140-180 durante un periodo de 4 h</li> <li>• Posteriormente seguir con <u>control cada 4 h</u>.</li> <li>• Solo es necesario incrementar de nuevo la frecuencia de monitorización si el paciente presenta hipoglucemia <math>&lt; 120</math></li> </ul>
<b>Cambio de pauta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la glucemia es <math>&gt; 180</math> en 2 controles consecutivos subir de pauta</li> <li>• Si la glucemia es <math>&lt; 140</math> en 2 controles consecutivos bajar de pauta</li> </ul>

- **Transferencia del paciente a planta de hospitalización:** se debe pautar tratamiento con control de glucemia cada 4 h o bien pasar a tratamiento con insulina subcutánea.

**Pautas de tratamiento con insulina endovenosa**

	Glucemia	Insulina (UI/hora)			
		Pauta 1	Pauta 2	Pauta 3	Pauta 4
<b>Pauta de insulina ev. en perfusión continua (Dosis horarias de insulina)</b>	<70	Protocolo de hipoglucemia*			
	70-139	0	0	0	0
	140-179	1	1	2	2
	180-209	1	2	3	4
	210-239	2	4	6	8
	240-269	3	5	7	10
	270-299	3	5	8	14
	300-329	4	7	10	18
	330-359	4	8	12	20
	>360	6	10	14	24

- \*Protocolo hipoglucemia: 3-6 ampollas de Glucosmon® 33% (Glucosa al 33%, 30-60 mL), ó 1-2 ampollas de Glucosmon® 50% (Glucosa al 50%). Repetir glucemia a los 15min.

**Ila. Desde el tercer día pos-trasplante si el paciente no ha requerido insulina:**

- Hacer glucemia capilar **pre-cena** en **todos** los pacientes en el **día 3 pos-tx**
- Si **glucemia pre-cena  $\geq 140$  mg/dL**, se iniciará insulina NPH al día siguiente (día 4 post-r)
- Durante toda la estancia hospitalaria se hará control de glucemia capilar pre-cena y se iniciará insulina NPH con el mismo criterio.
- **Pauta de inicio de NPH**

Glucemia pre-cena (mg/dL)	Dosis NPH a la mañana siguiente
140 - 179	10 UI
180 - 239	12 UI
$\geq 240$	14 UI

- **Pauta de ajuste diario de dosis de NPH**

Glucemia pre-cena (mg/dL)	Dosis NPH a la mañana siguiente	<b>IMPORTANTE:</b> La corrección de dosis ha de hacerse siempre sobre la cantidad de insulina administrada en la última dosis (no sobre la dosis pautada al inicio)
<60	<b>NO insulina</b>	
60-79	<b>-8 UI</b>	
80-99	<b>-4 UI</b>	
100 - 119	<b>Igual</b>	
120 - 139	<b>+2 UI</b>	
140 - 179	<b>+4 UI</b>	
180 - 239	<b>+8 UI</b>	
$\geq 240$ mg/dL	<b>+12 UI</b>	



## IIb. Desde el tercer día pos-trasplante en paciente que ya lleva insulina:

- Siempre que el paciente este en tratamiento con insulina al 3er día pos-tr
- El 3<sup>er</sup> día pos-tr se pasa a una pauta de insulina **Humalog® y NPH** (ambas vía sc.)
- **Calculo de la dosis de insulina:** se sumaran las dosis de insulina iv. que haya recibido el paciente en las últimas 24h y se sustiuyen por:
  - ⇒ **60%** de la dosis en forma de **insulina NPH** administrada pre-desayuno
  - ⇒ **40%** de la dosis en forma de **insulina Humalog®** antes de desayuno, comida y cena (distribuida de forma aproximada en 30% - 50% - 20%)

- **Ajustar la dosis de NPH** según glucemia pre-cena del día previo (igual que el protocolo Ila)

### Pauta de ajuste diario de dosis de NPH

Glucemia pre-cena (mg/dL)	Dosis NPH a la mañana siguiente	<b>IMPORTANTE:</b> La corrección de dosis ha de hacerse siempre sobre la cantidad de insulina administrada en la última dosis (no sobre la dosis pautada al inicio)
<60	<b>NO insulina</b>	
60-79	<b>-8 UI</b>	
80-99	<b>-4 UI</b>	
100 - 119	<b>Igual</b>	
120 - 139	<b>+2 UI</b>	
140 - 179	<b>+4 UI</b>	
180 - 239	<b>+8 UI</b>	
≥ 240 mg/dL	<b>+12 UI</b>	

- **Ajustar la dosis de Humalog®** según la glucemia obtenida en la determinación pre-pandrial (se irá disminuyendo la dosis de Humalog hasta ser sustituida completamente por NPH)

### Pauta de ajuste de Humalog

	Glucemia	Ajuste	<b>IMPORTANTE:</b> La corrección de dosis ha de hacerse siempre sobre la cantidad de insulina administrada en la última dosis (no sobre la dosis pautada al inicio)
<b>Pauta de ajuste de Humalog® subcutánea</b>	<80	-4	
	80-129	-2	
	130-159	0	
	160-189	+1	
	190-249	+2	
	250-349	+3	
	>349		

- **El objetivo** es reducir progresivamente la dosis de insulina Humalog hasta que el paciente pueda manejarse **únicamente con insulina NPH**. Antes del alta el paciente recibirá educación específica por el personal de enfermería de planta y de la Unidad de educación diabetologica

## Mantenimiento:

- Mantener el tratamiento con insulina propuesto con NPH hasta que se produzca:
  - ⇒ Reducción progresiva de dosis de insulina alcanzando la suspensión completa
  - ⇒ Necesidad de insulina al 6º mes postrasplante con dosis de Pdn < a 10 mg/día. En este caso se remitirá el paciente a **Endocrinología** para pauta de tratamiento a largo plazo

## Ejecución del protocolo:

- **Responsabilidad médica:**
  - ⇒ Indicación del inicio de tratamiento con insulina ev. y pauta de inicio
  - ⇒ Indicación del inicio de tratamiento con insulina NPH y dosis
  - ⇒ Conversión de la pauta de insulina ev a pauta de insulina sc. (Transferencia del paciente a planta de hospitalización)
- **Responsabilidad enfermería:**
  - ⇒ Modificación de la periodicidad de los controles de insulina ev. según el valor obtenido en la monitorización
  - ⇒ Ajuste de las dosis de insulina ev. según los valores de la monitorización
  - ⇒ Cambio de pauta de tratamiento con insulina ev, ya sea en ascenso o descenso de pauta, según los valores de la monitorización (confirmación facultativa)
  - ⇒ Controles programados de glucemia capilar pre-cena
  - ⇒ Ajuste de las dosis de insulina sc (NPH y Humalog) según los valores de glucemia capilar pre-cena

## Referencias

- Wojtusciszyn A, Mourad G, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring after kidney transplantation in non-diabetic patients: early hyperglycaemia is frequent and may herald post-transplantation diabetes mellitus and graft failure. *Diabetes Metab.* 2013 Oct;39(5):404-10.
- Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, Karaboyas A, Hörl WH, Wolzt M, Sharif A, Roden M, Moro E, Pacini G, Port FK, Säemann MD. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care.* 2013 Sep;36(9):2763-71.
- Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, Tekoglu H, Pleiner J, Wrba T, Rasoul-Rockenschaub S, Mühlbacher F, Schmaldienst S, Druml W, Hörl WH, Krebs M, Wolzt M, Pacini G, Port FK, Säemann MD. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr;23(4):739-49.

## **Anexo 2: Documento de información para el participante y consentimiento informado**

### **DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE**

## **Evaluación del protocolo de prevención y tratamiento de la diabetes post-trasplante renal del servicio de nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza**

### **1. Introducción:**

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando como Trabajo Final de Master en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

### **2. ¿Por qué se le pide participar?**

Se le solicita su colaboración porque es paciente trasplantado renal en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre el año 2012 y el 2016.

En el estudio participarán pacientes trasplantados renales, como usted, en dicho periodo.

### **3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?**

El objetivo de la intervención es evaluar si el protocolo que se aplica en el servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza para prevenir la diabetes mellitus tras el trasplante renal, es eficaz.

Así mismo, se estudiarán diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la misma.

### **4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?**

La participación en el estudio no implica realizar ninguna tarea por su parte. Simplemente usted da su consentimiento para acceder a información clínica personal con el objeto que pueda ser analizada.

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar, esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

#### **5. ¿Qué riesgos o molestias supone?**

NO se realiza ninguna intervención, ni consta de ningún riesgo para la salud.

#### **6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?**

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

#### **7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?**

Información básica sobre protección de datos.

Responsable del tratamiento: Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo.

Finalidad: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

Legitimación: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

Destinatarios: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

Derechos: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el investigador principal del proyecto, pudiendo obtener información al respecto dirigiendo un correo electrónico a la dirección [djaladren@salud.aragon.es](mailto:djaladren@salud.aragon.es).

Podrá consultar información adicional y detallada en el Registro de Actividades de Tratamiento del Gobierno de Aragón, en el siguiente enlace: [https://aplicaciones.aragon.es/notif\\_lopd\\_pub/details.action?fileId=731](https://aplicaciones.aragon.es/notif_lopd_pub/details.action?fileId=731)

Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

#### **8. ¿Quién financia el estudio?**

Este proyecto no precisa financiación.

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

#### **9. ¿Se me informará de los resultados del estudio?**

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

### **¿Puedo cambiar de opinión?**

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirar su consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán todos los datos recogidos.

### **¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?**

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador, **D. Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo**, en el teléfono **657328978** o por correo electrónico en la dirección **djaladren@gmail.com**

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

## **DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **Evaluación del protocolo de prevención y tratamiento de la diabetes post-trasplante renal del servicio de nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza**

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar **en el estudio**.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:      sí      no      (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

## Anexo 3: Dictamen favorable del CEICA



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI21/436

17 de noviembre de 2021

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 17/11/2021, Acta Nº 21/2021 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Evaluación del protocolo de prevención y tratamiento de la diabetes post-trasplante renal del servicio de nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza**

**Alumno: Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo**

**Tutores: Francisco Javier Paúl Ramos y Alex Gutiérrez Dalmau**

**Versión protocolo: V 1.2 de 14/11/2021**

**Versión documento de Información y consentimiento: V 1.2 de 14/11/2021**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA  
DNI 03857456B  
Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2021.11.19  
11:43:08 +01'00'  
María González Hincos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)