



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Complicaciones asociadas a la hiperglucemia en pacientes trasplantados de hígado



Carlos Esteban Builes Montaña^{a,*}, Julián Felipe Montoya^b,
Carolina Aguilar Londoño^b, Karen Lorena Palacios Bayona^b,
Juan Carlos Restrepo Gutiérrez^c, Johnayro Gutiérrez Restrepo^a,
Clara María Arango Toro^a y Fabián Alberto Jaimes Barragan^c

^a Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 10 de enero de 2014; aceptado el 1 de agosto de 2014

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático;
Rechazo del injerto;
Hiperglucemia

Resumen

Antecedentes: La hiperglucemia es un fenómeno frecuente en los pacientes hospitalizados asociado a desenlaces negativos, y es frecuente en los pacientes trasplantados de hígado como un fenómeno de estrés y asociada a medicamentos inmunosupresores. Aunque los estudios son escasos, el antecedente de diabetes, así como la hiperglucemia durante el trasplante hepático, se han asociado con mayor riesgo de rechazo.

Objetivo: Estudiar si la hiperglucemia durante las primeras 48 h después de un trasplante hepático se asocia a un mayor riesgo de infección, rechazo o estancia hospitalaria.

Métodos: Estudio de cohorte de tipo retrospectivo en pacientes mayores de 15 años que recibieron un trasplante hepático. Se definió la hiperglucemia como un valor superior a 140 mg/dl y se midió de 3 maneras diferentes (como un valor aislado, como la media de los valores y como un valor ponderado en el tiempo) y se analizó su relación con el riesgo de rechazo agudo, infección y tiempo de estancia hospitalaria.

Resultados: Un 94% de los pacientes presentó alguna forma de hiperglucemia durante las primeras 48 h postrasplante independientemente de cómo esta fue definida, y no hubo un mayor riesgo de rechazo (OR: 1.49; IC 95%: 0.55-4.05), infección (OR: 0.62; IC 95%: 0.16-2.25) o tiempo de estancia hospitalaria entre los pacientes que la presentaron y los que no.

* Autor para correspondencia: Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78B # 69 - 240, Medellín, Colombia. Teléfono: +57-4-4459100.
Correo electrónico: cbuiles@hptu.org.co (C.E. Builes Montaña).

Conclusión: La hiperglucemia durante las primeras 48 h después de un trasplante pareciera ser un fenómeno esperable en la mayoría de pacientes y no se asocia a un mayor riesgo de rechazo, infección y no impacta en el tiempo de estancia hospitalaria.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Liver transplant;
Graft rejection;
Hyperglycemia

Complications associated with hyperglycemia in liver transplant patients

Abstract

Background: Hyperglycemia is a frequent phenomenon in hospitalized patients that is associated with negative outcomes. It is common in liver transplant patients as a result of stress and is related to immunosuppressant drugs. Although studies are few, a history of diabetes and the presentation of hyperglycemia during liver transplantation have been associated with a higher risk for rejection.

Aims: To analyze whether hyperglycemia during the first 48 hours after liver transplantation was associated with a higher risk for infection, rejection, or longer hospital stay.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on patients above the age of 15 years that received a liver transplant. Hyperglycemia was defined as a value above 140 mg/dl and it was measured in three different manners (as an isolated value, as a mean value, and as a weighted value over time). The relation of hyperglycemia to a risk for acute rejection, infection, or longer hospital stay was evaluated.

Results: Some form of hyperglycemia was present in 94% of the patients during the first 48 post-transplantation hours, regardless of its definition. There was no increased risk for rejection (OR: 1.49; 95% CI: 0.55-4.05), infection (OR: 0.62; 95% CI: 0.16-2.25), or longer hospital stay between the patients that presented with hyperglycemia and those that did not.

Conclusions: Hyperglycemia during the first 48 hours after transplantation appeared to be an expected phenomenon in the majority of patients and was not associated with a greater risk for rejection or infection and it had no impact on the duration of hospital stay.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La hiperglucemia se define como cualquier valor de glucemia > 140 mg/dl¹. Ocurre en el 32 al 38% de todos los pacientes hospitalizados, en el 41% de los críticamente enfermos, en el 44% de los pacientes con falla cardíaca y hasta en el 80% de los pacientes después de cirugía cardíaca. Entre el 30 y el 80% de esos individuos no tiene antecedente de diabetes². La hiperglucemia de estrés es la que se presenta en pacientes sin antecedente de diabetes y usualmente es transitoria, es causada por hormonas contrarreguladoras (como el cortisol y la adrenalina) y por el incremento en la resistencia a la insulina^{3,4}, pero el factor más importante pareciera ser la gluconeogénesis hepática⁵. La hiperglucemia en un paciente hospitalizado, especialmente en los trasplantados, también puede ser consecuencia del uso de diferentes tipos de medicamentos, como glucocorticoides y otros inmunosupresores^{6,7}.

Los efectos deletéreos de la hiperglucemia en el largo plazo son bien conocidos, especialmente los relacionados con el daño micro y macrovascular^{8,9}. En el contexto del paciente agudo la hiperglucemia produce cambios en el sistema inmune¹⁰ y la coagulación¹¹. Además, las fluctuaciones en los niveles de glucosa inducen apoptosis en las células endoteliales, causando disfunción endotelial¹².

En pacientes sin antecedentes de diabetes la hiperglucemia es un marcador de mortalidad, especialmente en aquellos en unidades de cuidados intensivos (UCI), y también se asocia a mayores tiempos de estancia hospitalaria y mayor riesgo de infección postoperatoria¹³⁻¹⁵. La hiperglucemia también se ha asociado a eventos adversos en pacientes con infarto agudo de miocardio¹⁶⁻¹⁹ y con enfermedad cerebrovascular (ECV)^{20,21}.

La diabetes, por otra parte, es una comorbilidad frecuente en los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, presentándose hasta en el 65% de ellos²². A pesar de lo anterior, la evidencia que existe acerca de la hiperglucemia como un factor de riesgo para desenlaces negativos en pacientes trasplantados es escasa, aunque en general la diabetes se asocia a un peor pronóstico en los pacientes trasplantados de hígado. La prevalencia de la diabetes en el postrasplante es tan alta como 31-38%²³, y estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, como hipertensión arterial y enfermedad coronaria, al igual que mayor mortalidad en comparación a aquellos que no desarrollan diabetes^{24,25}. Así mismo, los pacientes que desarrollan diabetes postrasplante tienen un mayor número de episodios de rechazo agudo, complicaciones infecciosas y neurológicas²⁶⁻²⁸.

Se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales la hiperglucemia podría producir daño del injerto e incrementar el riesgo de rechazo. La hiperglucemia incrementa la coestimulación y la presentación de antígenos, incrementa el daño isquémico²⁹ y la reacción inflamatoria asociada a la reperfusión³⁰, aumenta la producción de citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión, así como la activación de células dendríticas^{31,32}.

Algunos estudios observacionales han evaluado el impacto de la diabetes en la supervivencia de los pacientes y el riesgo de complicaciones en el postrasplante inmediato^{26,33}, mientras que otros han reportado asociación entre la hiperglucemia durante el intraoperatorio y el riesgo de infección postoperatoria y mortalidad a un año de seguimiento^{34,35}, pero en ninguno se tuvo en cuenta el control metabólico durante el postrasplante inmediato, que ha sido evaluado solo en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y renal³⁶⁻³⁹.

Basado en lo anterior, decidimos realizar un estudio observacional para determinar si existe asociación entre los valores aumentados de glucemia durante las 48 h posteriores al trasplante de hígado y el riesgo de rechazo temprano, infecciones bacterianas o un mayor tiempo de estancia hospitalaria. Nuestra hipótesis fue que la presencia de hiperglucemia sostenida en ese periodo de tiempo se asocia con mayor riesgo de rechazo temprano, mayor riesgo de infección hospitalaria y mayor tiempo de estancia.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Se diseñó un estudio de cohorte de tipo retrospectivo en el cual se analizaron todos los registros de los pacientes trasplantados de hígado durante los años 2006 a 2011 en el Hospital Pablo Tobón Uribe, un hospital universitario de alto nivel de complejidad y centro de trasplantes en la ciudad de Medellín. Incluimos pacientes mayores de 15 años que tuvieran por lo menos una determinación de glucemia en las primeras 48 h después del trasplante y se excluyeron todos los que murieron como consecuencia de complicaciones quirúrgicas en las primeras 24 h del postrasplante.

Mediciones

Se documentaron todos los valores de glucemia registrados en las primeras 48 h postrasplante desde el ingreso del paciente a la UCI y se emplearon 3 medidas diferentes para determinar la hiperglucemia: a) al menos un valor > 140 mg/dl; b) la media o la mediana de todas las mediciones > 140 mg/dl, y c) el valor ponderado en el tiempo (equivalente a un área bajo la curva de todas las mediciones) de la glucosa > 140 mg/dl. Para esta última medición se asumió una relación lineal entre los valores de mediciones realizadas con intervalos de 2 o más horas, y el resultado que se obtiene es el porcentaje de tiempo de las primeras 48 h postrasplante en el cual el paciente tuvo valores de glucosa > 140 mg/dl⁴⁰. Se discriminaron los pacientes de acuerdo con el antecedente de diabetes mellitus. La infección se estableció como probada o probable en los primeros 30 días postrasplante de acuerdo con las definiciones del

Center for Diseases Control (CDC)⁴¹ y con los registros de la historia clínica. Se definió el rechazo celular agudo temprano del injerto hepático por el equipo médico encargado del tratamiento del paciente en aquellos casos en los cuales se detectaron anomalías bioquímicas acompañadas de cambios histológicos de rechazo en los primeros 90 días después del trasplante. La mortalidad hospitalaria fue definida como la muerte del paciente por causas diferentes a complicaciones inherentes al acto quirúrgico en la misma hospitalización.

Dentro de las variables de confusión para el riesgo de rechazo del injerto se tuvieron en cuenta la sensibilización previa de acuerdo con la presencia de anticuerpos preformados dirigidos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) anti-HLA registrados en la historia clínica, el inicio de tratamiento con inhibidores de la calcineurina 72 h después del trasplante hepático y la condición que llevó al paciente a requerir un trasplante, cirrosis alcohólica, criptogénica, de origen viral, autoinmune u otras causas. Las variables de confusión consideradas para el riesgo de infección fueron el uso de nutrición parenteral, la estancia en la UCI, la necesidad de transfusión después del trasplante⁴², la edad y el sexo femenino⁴³.

Plan de análisis

Las variables continuas se presentan como medianas con rangos intercuartílicos o como medias con desviaciones estándar. Las variables nominales se presentan como proporciones con intervalos de confianza. La exploración de asociación para variables dicotómicas se hizo por medio de las pruebas de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, de acuerdo con el valor esperado de las celdas, y la magnitud de asociación se estableció por medio de un riesgo relativo indirecto (odds ratio) obtenido por la aproximación de Woolf con intervalo de confianza del 95%. La exploración de asociación para variables continuas se hizo por medio de la prueba t de Student asumiendo varianzas desiguales.

Resultados

Se recogieron los datos de 316 pacientes sometidos a trasplante hepático y se excluyeron del análisis 152 por carecer de resultados de glucemia en las primeras 48 h postrasplante (n = 142) y por fallecimiento en el mismo procedimiento o en el postoperatorio inmediato (n = 10). La proporción de rechazos en estos excluidos fue del 10.5% (n = 16). De los 164 pacientes analizados, 108 (66%) eran hombres y el promedio de edad fue de 51 ± 12.3 años. En la [tabla 1](#) se muestra la información general de la población.

De acuerdo con las definiciones establecidas, el 94% de los pacientes analizados presentó por lo menos una forma de hiperglucemia: al menos un valor por encima de 140 mg/dl en 154 pacientes y la media de todas las mediciones > 140 mg/dl en 140 pacientes. El promedio de la glucemia al momento de ingreso en la UCI fue de 182 ± 55 mg/dl, y los pacientes analizados permanecieron un 30% del tiempo de las primeras 48 h, en promedio, con valores de glucemia por encima de 140 mg/dl. En el análisis bivariado la hiperglucemia, independientemente de su

Tabla 1 Características generales de la población

Variable	n = 164
Edad (rango)	51 ± 12.3 (15-70)
Sexo, n (%)	
Hombres	108 (65.8%)
Diabetes mellitus	
Antecedente de diabetes mellitus, n (%)	48 (28%)
Desarrollo de diabetes postrasplante, n (%)	35 (30%)
Estancia hospitalaria en días (rango)	20 ± 19.9 (4-139)
Estancia en UCI en días (rango)	5.5 ± 9.1 (1-100)
Uso de NPT (porcentaje), n (%)	13 (8%)
Transfusión de glóbulos rojos (porcentaje), n (%)	120 (74%)
Inicio tardío de los anticalcineurínicos, n (%)	12 (7.3%)
Causa del trasplante, n (%)	
Cirrosis alcohólica	33 (20%)
Cirrosis criptogénica	23 (14%)
Hepatitis viral (virus B y C)	33 (20%)
Hepatitis autoinmune	33 (20%)
Otras	42 (25.6%)
MELD (rango)	18.6 ± 5.5 (8-39)
Inmunosupresión	
Esteroides	164 (100%)
Azatioprina	152 (92.6%)
Ciclosporina	158 (96.3%)
Rechazo celular agudo temprano, n (%)	33 (20%)
Infección, n (%)	12 (7,3%)
Infección urinaria	4
Neumonía	4
Infección abdominal	2
Flebitis	1
Fungemia	1
Muerte, n (%)	26 (16%)

UCI: unidad de cuidados intensivos; NPT: nutrición parenteral.

definición, no se asoció con un mayor riesgo de rechazo, infección o más tiempo de estancia hospitalaria (tabla 2). Al realizar el análisis en los pacientes sin antecedente de diabetes o en los que tuvieron más de una medición de glucosa en las primeras 48 h, los resultados no variaron (tablas 3 y 4). Ninguno de los factores considerados como potenciales variables de confusión (inicio tardío de los anticalcineurínicos, la histocompatibilidad HLA, la causa por la cual los pacientes requirieron el trasplante, sexo, edad, necesidad de transfusión, uso de NPT o tiempo de estancia en la UCI) se asoció con el riesgo de rechazo o de infección (datos no mostrados).

En los pacientes diabéticos no se encontró mayor riesgo de infección (OR: 2.3; IC 95%: 0.48-10.9) ni diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria (20.7 días vs 19 días) al compararlos con los no diabéticos. La proporción de pacientes diabéticos en lista de espera de estos pacientes es alta

(28%), y la cantidad de pacientes que desarrollaron diabetes después del trasplante es considerable (30%).

Discusión

En nuestro estudio tratamos de esclarecer si la hiperglucemia, definida bien sea como un valor aislado, promedio o ponderado en el tiempo, se asocia con un mayor riesgo de rechazo, infección o mayor tiempo de estancia hospitalaria. Los resultados encontrados muestran que una gran proporción de pacientes sometidos a trasplante hepático presentan algún grado de hiperglucemia durante las primeras 48 h después del trasplante, y que un número importante de estos tiene valores elevados durante la mayor parte de este tiempo. Sin embargo, estos valores elevados de glucosa, independientemente de que se consideren valores aislados, promedio o ponderados, no se asocian a un mayor riesgo de infección o de rechazo, o a mayor tiempo de estancia. Adicionalmente, cuando se consideró el antecedente de diabetes tampoco se encontró mayor riesgo de infección durante el postoperatorio.

De acuerdo con investigaciones previas en modelos animales y algunas observaciones clínicas, la hiperglucemia se asocia con alteraciones inmunes y no inmunes que pudieran incrementar el riesgo de rechazo e infección en los pacientes trasplantados. Estas incluyen una mayor respuesta inflamatoria asociada a la isquemia por reperfusión, la cual parece estar mediada por una adhesión leucocitaria exagerada al endotelio^{30,44}. Adicionalmente, la hiperglucemia en el postoperatorio refleja un estado de resistencia a la insulina, el cual se asocia valores más altos de factor de necrosis tumoral alfa y de interleucina 1, 6 y 12, todo lo cual favorece un estado de inflamación sistémica que pudiera incrementar la respuesta inmunológica contra el injerto⁴⁵. Finalmente, los niveles elevados de glucemia incrementan la expresión de las moléculas I y II del complejo mayor de histocompatibilidad, con el subsecuente incremento potencial de los mecanismos de activación de la respuesta inmune innata⁴⁶. Desde el punto de vista clínico, en un análisis realizado en 184 pacientes en quienes se evaluaron los niveles intraoperatorios de glucemia³⁴, los autores reportaron que valores superiores a 150 mg/dl se asociaban con un mayor riesgo de infección en los 30 días siguientes a la cirugía, y también con una mayor mortalidad a un año.

Por otra parte, se han realizado múltiples estudios para evaluar el impacto que tiene la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados. En un estudio publicado por Umpierrez et al.¹³, en el cual la hiperglucemia se definió de acuerdo con sus valores aislados, esta se asoció con un mayor tiempo de estancia hospitalaria. En otro estudio¹⁴, donde se consideraron también valores aislados en el postoperatorio inmediato, la hiperglucemia se asoció a un riesgo 5 veces mayor de presentar infecciones nosocomiales durante la misma hospitalización. Cuando se han evaluado desenlaces en pacientes hospitalizados críticamente enfermos teniendo en cuenta el tiempo que permanecen elevados los niveles de glucosa, se ha encontrado que puede existir algún beneficio en la mortalidad si los valores se mantienen en un rango entre 144-200 mg/dl⁴⁰. Así como se ha descrito en otras series²², la proporción de pacientes diabéticos en lista de espera en nuestro estudio es alta, y una cantidad considerable, también similar

Tabla 2 Asociación entre rechazo agudo, infección nosocomial o tiempo de estancia hospitalaria y diferentes definiciones de hiperglucemia (n = 164)

Variable	Definición 1	Definición 2
Rechazo	OR 0.56 (IC 95% 0.14-2.11)	OR 0.55 (IC 95% 0.21-1.43)
Infección	OR 0.71 (IC 95% 0.10-4.99)	OR 0.85 (IC 95% 0.20-3.67)
Promedio de estancia hospitalaria ^a	3.56 (IC 95% -7.77-14.90)	3.90 (IC 95% -4.16-11.96)
Definición 3		
Rechazo		8.05 (IC 95% -0.31-16.42)
Infección		6.57 (IC 95% -13.30-26.46)
Promedio de estancia hospitalaria ^a		-4.42 (IC 95% -1.71-2.32)

Definiciones de hiperglucemia: 1) por lo menos un valor > 140 mg/dl; 2) media de todas las mediciones > 140 mg/dl, y 3) valor ponderado en el tiempo.

^a Expresada en diferencia de medias.

Tabla 3 Asociación entre rechazo agudo, infección nosocomial o tiempo de estancia hospitalaria y diferentes definiciones de hiperglucemia en los pacientes no diabéticos (n = 116)

Variable	Definición 1	Definición 2
Rechazo	OR 0.70 (IC 95% 0.12-3.86)	OR 0.56 (IC 95% 0.19-1.66)
Infección	OR 0.54 (IC 95% 0.05-4.9)	OR 0.76 (IC 95% 0.14-3.9)
Promedio de estancia hospitalaria ^a	4.80 (IC 95% -12.4-21.9)	5.12 (IC 95% -5.1-15.3)
Definición 3		
Rechazo		6.27 (IC 95% -1.6-14.16)
Infección		16.6 (IC 95% 10.95-22.2)
Promedio de estancia hospitalaria ^a		-6.4 (IC 95% -16.0-3.4)

Definiciones de hiperglucemia: 1) por lo menos un valor > 140 mg/dl; 2) media de todas las mediciones > 140 mg/dl, y 3) valor ponderado en el tiempo.

^a Expresada en diferencia de medias.

a la descrita en otros estudios²³, de los pacientes no diabéticos desarrollaron diabetes mellitus después del trasplante.

La mayoría de estudios que han evaluado la glucemia en los pacientes hospitalizados la definen usualmente como uno o varios valores alterados en un periodo de tiempo. Pero es importante considerar no solamente valores aislados o promediados, sino también el tiempo al cual el paciente está sometido a estos valores elevados de glucosa, ya que

estas diferencias en la medición pudieran explicar en parte los resultados contradictorios encontrados en los diferentes estudios donde se ha intervenido el control glucémico^{40,47-51}.

Una de las limitaciones importantes de este estudio es el elevado número de pacientes que fueron excluidos por no contar con el registro adecuado de la medición de glucosa en las primeras 48 h postrasplante, y la consiguiente disminución del tamaño de muestra efectivo para detectar

Tabla 4 Asociación entre rechazo agudo, infección nosocomial o tiempo de estancia hospitalaria y diferentes definiciones de hiperglucemia en los pacientes con más de una medición de glucosa en las primeras 48 horas (n = 153)

Variable	Definición 1	Definición 2
Rechazo	OR 0.31 (IC 95% 0.06-1.49)	OR 0.44 (IC 95% 0.16-1.21)
Infección	OR 0.48 (IC 95% 0.05-4.43)	OR 0.77 (IC 95% 0.15-3.83)
Promedio de estancia hospitalaria ^a	5.1 (IC 95% -12.2-22.5)	4.5 (IC 95% -4.5-13.7)
Definición 3		
Rechazo		8.9 (IC 95% 0.26-17.5)
Infección		8.6 (IC 95% -11.2-28.5)
Promedio de estancia hospitalaria ^a		-4.9 (IC 95% -11.7-1.79)

Definiciones de hiperglucemia: 1) por lo menos un valor > 140 mg/dl; 2) media de todas las mediciones > 140 mg/dl, y 3) valor ponderado en el tiempo.

^a Expresada en diferencia de medias.

diferencias. Sin embargo, todas las medidas de hiperglucemia parecían favorecer a la misma como un «factor protector» de eventos adversos, y la proporción de rechazos fue incluso menor en los pacientes no incluidos (10% vs. 20%). Una fortaleza importante del estudio es su detallada exploración de la variable de exposición, con las diferentes maneras como se definió la hiperglucemia buscando asociación no solo con valores aislados sino considerando también el tiempo que estos valores permanecen elevados.

A pesar de las limitaciones correspondientes a un estudio observacional en términos de confusión residual y tipo de población, esta investigación muestra que probablemente la hiperglucemia es un fenómeno frecuente en el postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a trasplante hepático, y que las complicaciones como rechazo e infección dependen fundamentalmente de otro tipo de factores, como los medicamentos inmunosupresores, la histocompatibilidad y la edad, entre otros. Un ensayo clínico podría confirmar si realizar alguna forma de control metabólico en los pacientes trasplantados de hígado proporciona algún beneficio en términos de rechazo o infección. No obstante, en los pacientes sometidos a trasplante renal en quienes se realiza control estricto de la glucemia los riesgos parecen superar los beneficios³⁹, y en pacientes críticamente enfermos atendidos en la UCI esta misma intervención parece acarrear también un alto riesgo de hipoglucemia y una mayor mortalidad⁵¹. Los anteriores hallazgos, y los resultados de nuestro estudio, sugieren que el control glucémico aporta poco en términos de complicaciones en los pacientes sometidos a trasplante hepático.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Esquema de inmunosupresión utilizado en la institución

a) *Corticosteroides*

Metilprednisolona 500 mg i.v. en la fase anhepática. Se continuará en el postoperatorio de la siguiente manera:

- Día 1: metilprednisolona 200 mg, vía i.v., en 4 dosis de 50 mg/6 h.
- Día 2: metilprednisolona 160 mg, vía i.v., en 4 dosis de 40 mg/6 h.
- Día 3: metilprednisolona 120 mg, vía i.v., en 4 dosis de 30 mg/6 h.
- Día 4: metilprednisolona 80 mg, vía i.v., en 2 dosis de 40 mg/12 h.
- Día 5: metilprednisolona 40 mg, vía i.v., en una dosis.
- A partir del día 6: prednisona oral a dosis de 20 mg/día en las mañanas.

b) *Azatioprina*

1-2 mg/kg desde el postrasplante inmediato por sonda nasogástrica y luego por vía oral. En caso de disfunción renal,

o cualquier otra contraindicación para la utilización del inhibidor de la calcineurina, se iniciará micofenolato 1.5 g por vía oral cada 12 h.

c) *Inhibidores de la calcineurina*

Ciclosporina o tacrolimus: se iniciarán una vez el paciente esté estable hemodinámicamente, con buena diuresis y sin disfunción renal.

El medicamento de elección es la ciclosporina por vía oral o sonda gástrica a dosis crecientes hasta obtener los niveles terapéuticos o se presenten efectos colaterales.

d) *Terapia de inducción*

Solo se utilizará basiliximab o daclizumab en pacientes con disfunción renal preoperatoria o en los pacientes a quienes se les practique trasplante de hígado y riñón. Se colocaran 2 dosis, una en las primeras 6 h postrasplante, y la segunda el día 3 postrasplante.

Bibliografía

1. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31.
2. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16-38.
3. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006;355:1903-11.
4. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-91.
5. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Glucose turnover, oxidation, and indices of recycling in severely traumatized patients. *J Trauma*. 1990;30:582-9.
6. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*. 2001;286:1945-8.
7. Hollingdal M, Juhl CB, Dall R, Sturis J, Veldhuis JD, Schmitz O, et al. Glucocorticoid induced insulin resistance impairs basal but not glucose entrained high-frequency insulin pulsatility in humans. *Diabetologia*. 2002;45:49-55.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS, 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
10. Campbell RK. Etiology and effect on outcomes of hyperglycemia in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64 10 Suppl 6:S4-8.
11. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: A prothrombotic factor? *J Thromb Haemost*. 2010;8:1663-9.
12. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: The role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003;52:2795-804.
13. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-82.
14. Pomposelli JJ, Baxter 3rd JK, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22:77-81.

15. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, et al. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1558–67.
16. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet.* 2000;355:773–8.
17. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol.* 2007;99:1674–9.
18. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;116:315–20.
19. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005;111:3078–86.
20. Vibo R, Kõrv J, Roose M. One-year outcome after first-ever stroke according to stroke subtype, severity, risk factors and pre-stroke treatment. A population-based study from Tartu, Estonia. *Eur J Neurol.* 2007;14:435–9.
21. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke.* 2001;32:2426–32.
22. Bragança ACC, Alvares-da-Silva MR. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: The utility of oral glucose tolerance test. *Arq Gastroenterol.* 2010;47:22–7.
23. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2008;14:1648–54.
24. Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009;22:519–30.
25. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation.* 2002;74:1007–12.
26. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, et al. Bloodstream infection after living donor liver transplantation. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:509–16.
27. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2002;8:708–13.
28. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996;2:276–83.
29. Podrazik RM, Natale JE, Zelenock GB, et al. Hyperglycemia exacerbates and insulin fails to protect in acute renal ischemia in the rat. *J Surg Res.* 1989;46:572–8.
30. Panés J, Kurose I, Rodriguez-Vaca D, et al. Diabetes exacerbates inflammatory responses to ischemia-reperfusion. *Circulation.* 1996;93:161–7.
31. Morigi M, Angioletti S, Imberti B, et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J Clin Invest.* 1998;101:1905–15.
32. Takami S, Yamashita S, Kihara S, et al. High concentration of glucose induces the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis.* 1998;138:35–41.
33. Samuelson AL, Lee M, Kamal A, et al. Diabetes mellitus increases the risk of mortality following liver transplantation independent of MELD score. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2089–94.
34. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, et al. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res.* 2007;140:227–33.
35. Park C, Hsu C, Neelakanta G, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation.* 2009;87:1031–6.
36. Fuji S, Kim S-W, Mori S, et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2007;84:814–20.
37. Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD. Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care.* 2008;31:1972–7.
38. Hammer MJ, Casper C, Gooley TA, et al. The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:344–51.
39. Hermayer KL, Egidio MF, Finch NJ, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4399–406.
40. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003;290:2041–7.
41. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309–32.
42. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: Single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis.* 2011;13:608–15.
43. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transplant Infectious disease: an official journal of the Transplantation Society* [Internet]. 1 de junio de 2012 [consultado 3 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22650416>
44. Parekh J, Niemann CU, Dang K, et al. Intraoperative hyperglycemia augments ischemia reperfusion injury in renal transplantation: A prospective study. *J Transplant.* 2011;2011:652458.
45. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: The contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia.* 1999;42:1367–74.
46. Pavlovic D, van de Winkel M, van der Auwera B, et al. Effect of interferon-gamma and glucose on major histocompatibility complex class I and class II expression by pancreatic beta- and non-beta-cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2329–36.
47. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
48. De la Rosa GDC, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Crit Care.* 2008;12:R120.
49. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007;30:2181–6.
50. Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–97.
51. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;154:268–82.