

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
UNIDAD CENTRAL
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL



**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS EN PACIENTES
POSTRANSPLANTADOS RENALES DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO
SOCIAL EN EL PERIODO DE ENERO 2015 A DICIEMBRE 2018.**

Informe Final de Tesis de Grado presentado por:

Irvin Aldair Arévalo Orellana

Héctor José García Pleitez

Para Optar al Título de Especialista en:

Medicina Interna

Asesor:

Dr. Víctor David Franco

San Salvador, 30 de agosto de 2020.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
HIPÓTESIS.....	12
DISEÑO METODOLÓGICO.....	13
RESULTADOS.....	23
CONCLUSIONES.....	24
RECOMENDACIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	29

RESUMEN

La Diabetes mellitus de aparición post trasplante renal, es una de las complicaciones más comunes para el paciente que se somete a este procedimiento, que además se relaciona con aumento en las complicaciones infecciosas, cardiovasculares y empeora las tasas de supervivencia. La adecuada comprensión sobre los mecanismos que llevan al desarrollo de diabetes postrasplante renal son de vital importancia ya que se ha logrado evidenciar a través de diversos estudios, el impacto que estos tienen en la supervivencia del injerto y del paciente.

El objetivo de este trabajo fue determinar la relación entre el índice de masa corporal pre trasplante renal, ganancia de peso en los primeros tres meses y al año post trasplante renal, además de tipo de esquema inmunosupresor postrasplante renal con el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes post trasplante renal en la consulta externa de endocrinología en el servicio de trasplante renal del instituto salvadoreño del seguro social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018, mediante un estudio correlacional, analítico transversal, determinado si existe la relación entre estas variables en nuestra población.

Sin embargo, al proceder con la fase de revisión documental pudimos evidenciar de que no se lleva un registro en los expedientes de las variables que este estudio debía procesar, por tanto, esto se considera una oportunidad de mejora para que nuestra investigación permita identificar estos vacíos de procedimiento que son determinantes en la evolución clínica de los pacientes y tener fundamento y evidencia para emitir recomendaciones que permitan superar esta situación en beneficio de los pacientes en el programa.

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus de nueva aparición postrasplante renal, es una de las complicaciones más comunes para el paciente que se somete a este procedimiento, que además se relaciona con aumento en las complicaciones infecciosas, cardiovasculares y empeora las tasas de supervivencia para este tipo de pacientes. Los principales factores modificables relacionados con el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante renal son el estado nutricional y la terapia inmunosupresora ya que predisponen a alteraciones en la secreción de insulina y en la resistencia a la acción periférica de esta.

La información se obtuvo a través de la recolección documental de datos, extrayendo la información necesaria de los expedientes clínicos de los pacientes postrasplantados en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de enero del 2015 a diciembre 2018 y se procesaron los datos obtenidos a través de las matrices de vaciamiento, presentando los datos de forma resumida en tablas de información los cuales posteriormente fueron procesados y aplicadas las pruebas estadísticas, χ^2 cuadrado de Pearson y prueba de correlación lineal de regresión simple o r de Pearson.

II. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus postrasplante es una complicación metabólica frecuente en los pacientes trasplantados renales, se asocia con una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular³. La adecuada comprensión sobre los mecanismos que llevan al desarrollo de diabetes postrasplante renal son de vital importancia ya que se ha logrado evidenciar a través de diversos estudios⁸, el impacto que estos tienen en la supervivencia del injerto y del paciente y de esta forma establecer las aproximaciones para su tratamiento y prevención.

En El Salvador se han realizado trasplantes renales desde hace más o menos 33 años en los cuales se ha beneficiado aproximadamente alrededor de 700 pacientes. El Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) ha sido pionero a nivel nacional de este tipo de procedimiento, sin embargo hasta 2017 se estableció la norma de procedimientos para trasplante renal para la atención integral y multidisciplinaria de pacientes con diagnóstico e insuficiencia renal que se someten a este procedimiento; dentro de este equipo se cuenta con atención endocrinológica ya que todo paciente está predispuesto al desarrollo de diabetes mellitus postrasplante debido a que es una de las complicaciones más frecuentes documentadas.

Por lo antes descrito, se realizó una investigación que establecía factores de riesgos en pacientes con insuficiencia renal para el desarrollo de diabetes mellitus, que fueron sometidos a trasplante renal en el ISSS en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018; esto con el fin de generar recomendaciones que ayuden a prevenir el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante y de esa forma incidir en la supervivencia de los pacientes sometidos a este procedimiento.

III. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la relación entre el índice de masa corporal pre trasplante renal, ganancia de peso postrasplante renal y tipo de esquema inmunosupresor y el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes postrasplante renal en la consulta externa de nefrología en el servicio de trasplante renal del Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018.

Objetivos específicos:

1- Establecer la relación entre el índice de masa corporal pre trasplante renal, ganancia de peso postrasplante renal y tipo de esquema inmunosupresor para el desarrollo de diabetes mellitus, en pacientes postrasplante renal en la consulta externa de nefrología en el servicio de trasplante renal del Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018.

2- Evaluar la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes postrasplante renal en la consulta externa de nefrología en el servicio de trasplante renal de Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018.

IV. MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus postrasplante renal (DMPT) es una complicación frecuente (20-53%), se asocia a diversas comorbilidades del receptor y condiciona una peor supervivencia para el paciente debido a una mayor tasa de complicaciones infecciosas y cardiovasculares. Este tema fue revisado en la segunda reunión del grupo Prometeo celebrada en 2009 y se acompañó de una publicación como suplemento especial en la revista Nefrología en 2010. El objetivo de la presente revisión es actualizar este tema, sobre el que durante los últimos años se han publicado diversos trabajos dirigidos a revisar su epidemiología y factores de riesgo, el impacto sobre la supervivencia del injerto y del paciente, así como las aproximaciones más adecuadas para su prevención y tratamiento.

Durante los últimos años, esta complicación postrasplante ha sido objeto de numerosos trabajos de investigación y en la bibliografía hay diversas revisiones actualizadas sobre el tema¹. Uno de los puntos más destacables de los trabajos recientes es que hasta hace poco tiempo la fisiopatología de la DMPT se consideraba de forma análoga a la de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los receptores de un trasplante renal (TR) presentan, fundamentalmente, un aumento de la resistencia a la insulina en relación con la obesidad y el tratamiento con corticoides; sin embargo, la resistencia a la insulina mejora tras el TR y los receptores de un injerto renal presentan una sensibilidad a la insulina aumentada en comparación con los pacientes en diálisis, además, al año del trasplante no hay diferencias en la resistencia a la insulina entre los pacientes con DMPT y sin ella. Por otra parte, la resistencia a la insulina en el periodo postrasplante inicial no es capaz de predecir el desarrollo de DMPT. En cambio, durante los últimos años se ha demostrado que la disfunción de la célula beta pancreática contribuye, en gran manera, en el desarrollo de DMPT.

Hay un gran número de mecanismos potenciales que pueden contribuir a la disfunción de la célula beta pancreática, entre los que se incluyen la hiperglucemia, el valor elevado de ácidos grasos libres y el efecto del tratamiento inmunosupresor.

¹ Ann Transplant. 2017 May 23;22:309-314. Post-Transplant Diabetes Mellitus After Kidney Transplant in Hispanics and Caucasians Treated with Tacrolimus-Based Immunosuppression.

Diagnóstico de diabetes mellitus postrasplante

La definición de DMPT se basa en los criterios de la DM2 actualizados por la American Diabetes Association (ADA) en 2010 y revisados en 2020. La glucemia por la mañana en ayunas durante el periodo post operatorio inmediato (quinto día) tiene un elevado valor predictivo negativo (cercano al 90%), pero un bajo valor predictivo positivo (< 50%) sobre el posterior diagnóstico de DMPT⁴. Por ello, en distintos estudios se ha evaluado si otras herramientas para el diagnóstico como la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TSOG), la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la glucemia capilar por la tarde permiten detectar pacientes que, a pesar de tener normo glucemia en ayunas, presentan DMPT o prediabetes⁴. Los estudios realizados muestran que la presencia de hiperglucemia por la tarde relacionada con la toma matutina de los corticoides en pacientes con normo glucemia por la mañana en ayunas, es muy frecuente durante el primer mes postrasplante (> 85%)⁹ y que a las 6 semanas del trasplante cerca de la mitad de los pacientes presenta glucemia capilar por la tarde > 200 mg/dl¹⁰.

En el estudio realizado por Yates et al¹⁰ con pacientes estudiados a los 3 y 12 meses se observa que la TSOG detecta DMPT en el 14% e intolerancia a la glucosa en el 28%, mientras que la HbA1c ($\geq 6,5\%$) detecta DMPT en el 10% y prediabetes (HbA1c 5,7-6,4%) en el 51%. Si solo se realiza TSOG en los pacientes con prediabetes según HbA1c se puede detectar DMPT en el 94% de los casos y hay que hacer cribado con TSOG en el 51% de los pacientes. Por otra parte, en una cohorte de 1,571 trasplantes sin diagnóstico de diabetes se realizó TSOG a las 10 semanas del trasplante y se evaluaron distintos puntos de corte para la glucosa basal en ayunas y para la HbA1c para diagnosticar DMPT¹¹. Los autores concluyen que los pacientes con una glucemia basal entre 95 y 125 mg/dl o una HbA1c $\geq 5,8\%$ deben realizar un TSOG a las 10 semanas, esto permite detectar, al menos, al 80% de los pacientes con DMPT y requiere testear al 49 o al 40% de los pacientes, respectivamente.

Para reducir el número de TSOG a realizar proponen realizarlo a los pacientes con glucemia en ayunas ≥ 90 mg/dl y HbA1c $\geq 5,7\%$. En este caso, la sensibilidad es del 79% y solo es necesario testar al 29% de los pacientes. Estos estudios permiten concluir que la glucemia en ayunas no es un buen parámetro para hacer cribado de DMPT y que, en los pacientes no diabéticos, según la

glucemia en ayunas, las herramientas más útiles son la glucemia capilar vespertina durante las primeras semanas postrasplante y hacer cribado con HbA1c, y reservar el TSOG para aquellos con prediabetes (HbA1c entre el 5,7 y el 6,4%) a partir de los 3 meses.

Criterios diagnósticos para las alteraciones del metabolismo de la glucosa según la asociación americana de diabetes (ADA) 2020.

Cualquiera de los siguientes:²

- Síntomas clásicos y cualquier determinación de glucemia > o igual a 200 mg/dl
- Glucosa plasmática en ayunas \geq 126 mg/dl
- Glucosa plasmática 2 h \geq 200 mg/dl en TSOGb
- HbA1c \geq 6,5%.
- Criterios para el diagnóstico de prediabetes. Cualquiera de los siguientes:
 - Glucosa basal alterada. Glucosa plasmática en ayunas
 - 100-125 mg/dl
 - Intolerancia oral a la glucosa. Glucosa plasmática 2 h
 - 140-199 mg/d (7,8-11,1 mol) en TSOGb
 - HbA1c en el rango 5,7-6,4%

Durante los últimos años, y al igual que para la DM2, se han realizado diversos estudios de asociación entre diversos polimorfismos genéticos y el desarrollo de DMPT. La interpretación de los resultados es difícil, ya que las poblaciones estudiadas y los tratamientos recibidos no son homogéneos en relación a las alteraciones genéticas asociadas a DM2 en población general y la DMPT⁹. De los diversos polimorfismos estudiados observaron que el polimorfismo del gen *TCF7L2* se asocia de forma independiente a la DMPT; este gen se expresa a nivel de la célula beta pancreática y participa en el control de la secreción de insulina. Por otra parte, en un estudio reciente de asociación del genoma completo se muestra una asociación entre diversos polimorfismos en genes relacionados con la apoptosis de la célula beta pancreática y la aparición de DMPT⁹, reforzando la hipótesis del papel que tiene la toxicidad sobre la célula beta pancreática en la aparición de DMPT.

² American Diabetes Association Diabetes Care 2020 Jan; 42(Supplement 1): S13-S28.

Uno de los factores de riesgo de DMPT es la presencia de prediabetes durante el periodo en lista de espera. Debe tenerse en cuenta que en el paciente con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) no se ha podido demostrar con claridad la utilidad de la determinación de HbA1c para hacer cribado del riesgo de DMPT. Esto se halla en relación con que la vida media del hematíe en los pacientes con ERCT esta disminuida y se ve afectada por el tratamiento con agentes eritropoyéticos. Además, en la ERCT terminal, la vida media de la insulina aumenta al disminuir su eliminación renal. Hasta la actualidad, las guías recomendaban realizar TSOG a los pacientes con glucemia basal < 110 mg/dl cuando se incluían en lista de espera. En un estudio reciente⁸ se analiza una cohorte de pacientes no diabéticos caucásicos y se observa que, de los 899 pacientes estudiados, 72 (8,1%) tienen diagnóstico de DM pretrasplante (16 por glucemia basal > 126 mg/dl y 56 por un TSOG patológico), además, realizar un TSOG a los pacientes con glucemia basal entre 92-125 mg/dl consigue identificar a 65 de los 72 pacientes con DM (16 por glucemia basal y 49 por TSOG). Es necesario realizar 7 TSOG para detectar 1 caso. En cambio, si se realiza un TSOG a los pacientes con glucemia basal < 110 mg/dl se consigue identificar a 60 de los 72 pacientes (16 por glucemia basal y 44 por TSOG) y es necesario realizar 14 TSOG para detectar 1 caso. La determinación de HbA1c no resulto útil en esta cohorte de pacientes¹⁰.

Para finalizar con los factores de riesgo asociados a DMPT hay que hacer especial hincapié en el tratamiento inmunosupresor.

En la revisión del grupo realizada en 2010³ se objetivó la evidencia del papel patogénico de los corticoides (nivel de evidencia A) y del tacrolimus en relación con la DMPT (nivel de evidencia A). La información disponible sobre el uso de inhibidores de mTOR (del inglés *mamalian target of rapamycin*) se limitaba al estudio realizado con datos del registro americano, en el que se mostraba que el uso de sirolimus de Novo combinado con anticalcineurínicos se asocia a mayor riesgo de DMPT (nivel de evidencia B).

Las vías de señalización mTOR controlan funciones celulares vitales como la transcripción de ARN, la proliferación y diferenciación celular, la angiogénesis y la apoptosis. Se ha demostrado que la inhibición de esta señal es toxica para la célula beta pancreática y se asocia a una reducción de la masa beta pancreática, de la proliferación y secreción de insulina, así como a un

³ Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid free immunosuppression. *Transplantation*. 2011;91:334–41.

aumento de la apoptosis y autofagia. Desde el punto de vista clínico, en diversos ensayos clínicos se ha mostrado que el uso de everolimus de Novo con minimización de ciclosporina se asocia a bajo riesgo de DMPT (< 5%).

Por el contrario, everolimus asociado a minimización de tacrolimus se asocia a riesgo elevado de DMPT (nivel de evidencia B). En una revisión reciente¹² se muestra que la combinación de un inhibidor de mTOR, sea sirolimus o everolimus, con tacrolimus a dosis estándar o a dosis minimizadas se asocia a una elevada prevalencia de DMPT. La incidencia de DMPT oscila entre el 11% y el 27,6% en los pacientes tratados con sirolimus y tacrolimus en minimización y entre el 17,8 y el 38,1% en los tratados con everolimus y tacrolimus en minimización. Es decir, parece que la utilización de inhibidores de mTOR potencia el efecto diabetógeno inducido por tacrolimus, pero no se asocia con un aumento de DMPT cuando se asocia a otros fármacos (ciclosporina en minimización o micofenolato).

Finalmente, algunos estudios observacionales⁹ han establecido una relación entre el uso de pautas de inducción con inhibidores de la subunidad del receptor CD25 (basiliximab y daclizumab) y la aparición de DMPT a través de una posible toxicidad sobre la célula beta pancreática relacionada con la modificación de las subpoblaciones linfocitarias T circulantes (nivel de evidencia C).

V. HIPÓTESIS

Hipótesis 0:

- El riesgo de desarrollar diabetes mellitus postrasplante renal es el mismo independientemente del índice de masa corporal pre trasplante renal, ganancia de peso post trasplante renal, y tipo de esquema inmunosupresor aplicado post trasplante renal.

Hipótesis 1:

- El riesgo de desarrollar diabetes mellitus postrasplante renal es diferente de acuerdo al índice de masa corporal pretrasplante renal, ganancia de peso postrasplante renal, y tipo de esquema inmunosupresor aplicado en el paciente postrasplante renal.

VI. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio es de tipo correlacional, analítico transversal. Correlacional porque se trata de establecer la relación que existe entre una variable sobre la otra. Y transversal porque se da en un periodo de tiempo establecido.

Definición de Población.

Población.

Los pacientes postrasplantados renal, que llevaron sus controles en el área de nefrología de la consulta externa de trasplante renal del Hospital Oncológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre de 2018.

Muestra.

El tipo de muestra es de tipo probabilística aleatoria simple, estimada mediante la fórmula para dicho tipo de muestras que es la siguiente:

$$n = \frac{z^2 \times P \times Q \times N}{e^2(N - 1) + z^2 \times P \times Q}$$

n = Muestra

N = Tamaño de la población total

Z = Nivel de confianza de la muestra que se tomó del 95% (Z= 1.96)

P = Es la proporción de individuos en la población que reúnen las características de estudio

(P = 0.5)

Q = Es la proporción de individuos en la población que no poseen las características de estudio

(Q = 0.5)

e = Es el margen de error máximo o límite de error muestral que es del 9% (e = 0.05)

Sustituyendo todos estos valores en la fórmula nos da como resultado:

$$n = (1.96^2) (0.5) (0.5) (135) / \{(0.09^2) (135-1)\} + \{(1.96^2) (0.5) (0.5)\}$$

n = 63.5

Aproximando el resultado a números enteros haciendo la muestra un total de 64 expedientes (n = 64 Expedientes).

Marco muestral:

- Libro de controles de pacientes de la consulta externa de trasplante renal.

Criterios de inclusión

- Pacientes receptores de trasplante renal en el Instituto Salvadoreño de Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018.
- Pacientes sometidos por primera vez a trasplante renal en el Instituto Salvadoreño de Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018.
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus posterior a tres meses post trasplante renal

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus previo el trasplante renal.
- Paciente con antecedentes de uso de inmunosupresores previo al trasplante renal.
- Pacientes trasplantados fuera del periodo entre enero 2015 y diciembre 2018.
- Pacientes que el trasplante renal haya sido realizado en una institución diferente al Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- Pacientes que hallan fallecido en el primer año posterior al trasplante renal.
- Expedientes que no cuenten con datos completos de las variables planteadas en el estudio como talla, peso, índice de masa corporal, falta de descripción de esquema inmunosupresor o evidencia de sospecha o diagnóstico de diabetes mellitus.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

OBJETIVOS	VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	INDICADORES	ESCALA	VALORES	FUENTE	TÉCNICA	INSTRUMENTO
1- Establecer la relación entre el índice de masa corporal pre trasplante renal, ganancia de peso ponderal post trasplante renal y tipo de esquema inmunosupresor para el desarrollo de diabetes mellitus, en pacientes postrasplante renal en la consulta externa de nefrología en el servicio de trasplante renal del Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018.	Estado nutricional	Estado nutricional: Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes	Estado nutricional: Relación de equilibrio que existe entre las demandas energéticas y las aportaciones ingeridas de nutrientes post trasplante renal medida a través de la relación que existe entre el peso y la altura al cuadrado de la persona.	Índice de masa corporal.	Tabla de índice de masa corporal Organización Mundial de la Salud.	Bajo peso <18,50 Delgadez severa <16,00 Delgadez moderada 16,00-16,99 Delgadez leve 17,00- 18,49 Normal 18,5 - 24,99 Sobrepeso ≥25,00 Pre obeso 25,00-29,99 Obesidad ≥30,00 Obesidad leve 30,00- 34,99 Obesidad media 35,00- 39,99 Obesidad mórbida ≥40,0	Secundaria	Recolección documental de datos	Matriz de controles
	Ganancia de peso	Ganancia de peso: Es la cantidad de peso que incrementa la persona durante el transcurso de vida	Ganancia de peso post trasplante renal: Es la diferencia que existe entre el peso pre operatorio o el peso al inicio de los controles post trasplante hasta el peso medido en el periodo establecido de investigación.	Incremento de peso post trasplante renal	Ganancia de peso de paciente	La medición se realizará en Kilogramos de peso.	Secundaria	Recolección documental de datos	Matriz de controles
	Terapia Inmunosupresora	Terapia inmunosupresora: Conjunto de medicamentos que se encargan de modular de forma inhibitoria la respuesta de uno o más componentes del sistema inmunitario	Terapia inmunosupresora post trasplante renal: Conjunto de medicamentos que se encargan de modular de forma inhibitoria la respuesta de uno o más componentes del sistema inmunitario	Combinación de medicamentos inmunosupresores				Secundaria	Recolección documental de datos

	Diabetes mellitus	<p>innato o adaptativo.</p> <p>Diabetes mellitus: es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas.</p>	<p>innato o adaptativo, en pacientes receptores de trasplante renal.</p> <p>Diabetes Mellitus postrasplante renal: grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas, diagnosticado de Novo pos trasplante renal según los criterios para Diabetes mellitus ya establecidos por la American Diabetes Association</p>	Criterios Diagnóstico para Diabetes mellitus según la American Diabetes Association	<p>Glucosa al azar</p> <p>Glucosa en ayunas</p> <p>Medición de Hemoglobina glicosilada.</p> <p>Valor de glucosa en plasma de 2 horas</p>	<p>Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica y una glucosa en plasma aleatoria ≥ 200 mg / dL (11.1 mol / L).</p> <p>Glucosa plasmática ≥ 126 mg / dL (7.0 mol / L). Por lo menos en dos ocasiones cumpliendo ayuno el cual se define como no ingesta calórica durante al menos 8 horas.</p> <p>Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$ (48 mol / mol). La prueba se debe realizar en un laboratorio utilizando un método que esté certificado por NGSP y estandarizado al ensayo DCCT.</p> <p>Glucosa en plasma de 2 h ≥ 200 mg / dL (11.1 mol / L) durante la OGTT. La prueba debe realizarse como lo describe la OMS.</p>	Secundaria	Recolección documental de datos	Matriz de controles
--	-------------------	---	---	---	---	---	------------	---------------------------------	---------------------

OBJETIVOS	VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	INDICADORES	ESCALA	VALORES	FUENTE	TÉCNICA	INSTRUMENTO
2- Evaluar la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes postrasplante renal en la consulta externa de nefrología en el servicio de trasplante renal de Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el periodo de enero 2015 a diciembre 2018.	Prevalencia Diabetes Mellitus en pacientes post trasplante renal	Prevalencia: la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado	Prevalencia de Diabetes mellitus post trasplante renal: Es la proporción de pacientes que cumplen criterios diagnósticos para Diabetes mellitus que se desarrolla de en el periodo posterior al trasplante renal.	Proporción de pacientes que cumplen criterios diagnósticos para Diabetes mellitus por la American Diabetes Association	Prevalencia puntual: Número de individuos con Diagnostico de Diabetes mellitus post trasplante entre total de pacientes post trasplantados	Porcentaje de individuos con diagnóstico de Diabetes mellitus post trasplante renal.	Secundaria	Recolección documental de datos	Matriz de controles

Fuente de obtención de la información.

La fuente de obtención de información fue de tipo secundaria, ya que los datos se recolectaron de los expedientes clínicos de pacientes postrasplantados en el periodo establecido y no se obtuvo ningún tipo de información directamente de las personas.

Instrumento de recolección de información.

El instrumento que se utilizó fue una matriz de vaciamiento de datos, donde se recolectaron los datos extraídos de los expedientes clínicos, de los controles de los pacientes postrasplantados renales en el periodo ya establecido.

Técnica de Procesamiento y presentación de la Información.

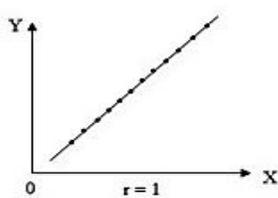
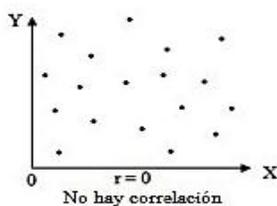
Para realizar un análisis adecuado y darles cumplimiento a los objetivos de investigación, se procesaron los datos obtenidos a través de las matrices de vaciamiento, presentando los datos de forma resumida en tablas de información, que posteriormente serían utilizadas en la aplicación de pruebas estadísticas que determinen el grado de relación que existe entre las variables planteadas. Esto se realizaría a través del software Microsoft Office Excel 2016 y el software “Statistical Product and Service Solutions” (SPSS), programas diseñados para la gestión de datos y análisis de los mismos a través de pruebas estadísticas especializadas. A través de estos programas se procesarían los datos en tablas y gráficos correspondientes a cada una de las pruebas aplicadas. Los resultados se presentarían de manera agrupada según las hipótesis o los objetivos a las cuales se darían respuesta.

Presentación y tabulación de datos:

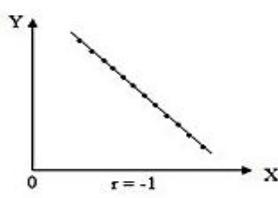
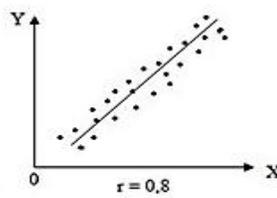
En la tabulación de los datos obtenidos de las matrices de información, se tabularon datos de perfil epidemiológico de la población de estudio, así como las variables planteadas sobre los factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes mellitus de receptores postrasplante renal, se utilizarán tablas de frecuencia simple y se representarán en gráfico, ejemplo:

Variable Independiente	Variable Dependiente Desarrollo de Diabetes mellitus de Novo		F DM	%
Esquema Inmunosupresor #1	#DM presente	#DM ausente	#	#
Esquema Inmunosupresor #2	#DM presente	#DM ausente	#	#
Esquema inmunosupresor #3	#DM presente	#DM ausente	#	#
Total	#DM presente	#DM ausente	#	#

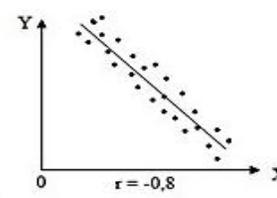
Posteriormente estos datos serían procesados y se aplicarían las pruebas estadísticas, chi cuadrado de Pearson y prueba de correlación lineal de regresión simple o r de Pearson. Representado en tablas de contingencia para las variables establecidas y gráficas de tendencias, por ejemplo:



Correlación Positiva



Correlación Negativa



Análisis e interpretación de datos.

Los datos extraídos de las matrices de información estarían dirigidos a obtener los valores necesarios para poder establecer la relación que existe entre las variables de estudio, esto a través de las pruebas estadísticas Chi Cuadrado de Pearson y Prueba r de Pearson explicadas a continuación.

Chi Cuadrado de Pearson

La prueba de independencia Chi-cuadrado, es una prueba que permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas. Este tipo de prueba indica si existe o no una relación entre las variables, pero no indica el grado o el tipo de relación; es decir, no indica el porcentaje de influencia de una variable sobre la otra.

La prueba de independencia del Chi-cuadrado, parte de la hipótesis que las variables son independientes; es decir, que no existe ninguna relación entre ellas y por lo tanto ninguna ejerce influencia sobre la otra. El objetivo de esta prueba es comprobar la hipótesis mediante el nivel de significación, por lo que si el valor de la significación es mayor o igual que el Alfa (0.05) que es el valor de confianza, se acepta la hipótesis, pero si es menor se rechaza.

La fórmula para dicha prueba es la siguiente:

$$x^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

En donde:

O_i: Es la frecuencia del valor obtenido.

E_i: Es la frecuencia del valor esperado.

Prueba r de Pearson

El coeficiente de correlación de Pearson es un índice que mide el grado de variación entre distintas variables relacionadas linealmente. Este tipo de prueba permite determinar el grado de influencia que existe entre una variable y otra.

La expresión que nos permite calcularlo:

$$r_{xy} = \frac{S_{xy}}{S_x \cdot S_y}$$

Donde:

S_{xy} = Covarianza de X,Y

S_x = Desviación típica de la variable X

S_y = Desviación típica de la variable Y

Interpretación:

Si $r = 1$, existe una correlación positiva perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa: cuando una de ellas aumenta, la otra también lo hace en proporción constante.

Si $0 < r < 1$, existe una correlación positiva.

Si $r = 0$, no existe relación lineal. Pero esto no necesariamente implica que las variables son independientes: pueden existir todavía relaciones no lineales entre las dos variables.

Si $-1 < r < 0$, existe una correlación negativa.

Si $r = -1$, existe una correlación negativa perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables llamada relación inversa: cuando una de ellas aumenta, la otra disminuye en proporción constante.

Análisis

El análisis que se aplicó a la información es de tipo estadístico, según los resultados obtenidos en cada una de las pruebas orientadas a establecer el grado de relación que existe en las variables planteadas en la investigación.

VII. RESULTADOS

Se revisó la base de datos de pacientes trasplantados de la consulta externa de la unidad de trasplante renal ubicada en Hospital Médico Quirúrgico, se obtuvieron un total de 135 pacientes con sus números de expedientes correspondientes a los años establecidos en la investigación, de los cuales como muestra se obtuvieron 64 expedientes, se excluyeron 7 por defunción posterior al trasplante en el primer año siendo este un total de 57 expedientes que fueron tomados en cuenta para su revisión.

Durante la revisión de expedientes se corroboró que en solamente 33.3% (n=19) describían el peso y talla, y solo en el 7.01% de los casos (n=4) se contaba con la información escrita del índice de masa corporal.

Ningún expediente del consultorio de Nefrología describía la información documental del seguimiento durante el primer año postrasplante de ganancia de peso.

Solamente el 3.5% (n=2) de los expedientes revisados evidenciaron un seguimiento de niveles de glucosa plasmática en los tres meses posterior al trasplante renal y dentro del primer año, no se encontró información sobre sospecha diagnóstica de diabetes mellitus, ni referencia a especialidad de endocrinología para evaluación siendo esta variable la que no permite determinar el desarrollo de diabetes postrasplante renal.

Por lo antes descrito se decide junto con el comité asesor de la investigación, detener y re direccionar el estudio, ya que no se cuentan con los datos necesarios para realizar la correlación estadística entre las variables investigadas y por ende no alcanzar los objetivos, ni comprobar las hipótesis establecidas en esta, pero esto se convierte en una oportunidad de mejora que nos permite presentar recomendaciones a considerar por los tomadores de decisiones orientadas a superar los hallazgos en beneficio de la población de pacientes, por lo que el comité asesor aprobó el re direccionamiento del estudio en aras de proponer mejoras de procedimiento en el control y manejo de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Debido a la falta importante de información obtenida en los expedientes clínicos que condiciona un sesgo amplio e incorregible en la investigación, no se logró alcanzar los objetivos planteados, no se pudo determinar la correlación entre los factores de riesgo como el índice de masa corporal, la ganancia de peso postrasplante y el tipo de esquema inmunosupresor con el desarrollo de diabetes mellitus de aparición posterior al trasplante renal.

Sin embargo, y en aras de generar información que conlleve a la optimización del manejo de esta población tan especial de pacientes consideramos que esto podría utilizarse para la generación de recomendaciones que permitan superar los vacíos de procedimiento detectados en esta investigación dentro del flujograma de atención de estos pacientes, e incentivar a dirigentes de políticas de salud y personal asistencial especializado, a la revisión y actualización de protocolos multidisciplinarios adecuados para la atención integral del paciente postrasplantado renal, así como de sus complicaciones.

VIII. RECOMENDACIONES

De acuerdo a lo documentado en nuestra investigación consideramos pertinente las siguientes recomendaciones:

1. Se debe lograr el empoderamiento del personal médico en la búsqueda activa del desarrollo de Diabetes mellitus durante los controles periódicos de pacientes postrasplante renal principalmente en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo significativos.
2. Es necesario indagar datos relevantes en historia clínica, así como la toma de peso inicial y talla, ganancia de peso, test de glucosa en sangre periférica, y exámenes de laboratorio pertinentes, con el propósito de prevenir o realizar un diagnóstico oportuno para un manejo integral adecuado.
3. Es imprescindible que en pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus postrasplante renal se realice test de tolerancia oral a la glucosa, como estándar de oro en la búsqueda de trastornos hiperglucémicos del paciente postrasplantado.
4. Revisar el protocolo vigente para optimizar la comunicación e intervenciones de nefrólogos y endocrinólogos u otras disciplinas sanitarias necesarias.
5. En pacientes receptores postrasplante renal se debe optimizar el régimen inmunosupresor enfocado en tratar de evitar aquellos fármacos documentados con mayor riesgo diabetogénico, y en aquellos pacientes ya con diagnóstico de Diabetes mellitus postrasplante renal se debe modificar el tratamiento inmunosupresor encaminado a utilizar la menor cantidad de fármacos diabetogénicos, así como el inicio precoz de tratamiento no farmacológico y farmacológico antidiabético.
6. Consideramos necesario crear medidas de promoción acerca del desarrollo de Diabetes mellitus postrasplante renal que incluya planes de educación continua, acorde a pacientes y personal de salud involucrado en la evaluación pre, durante y post tratamiento de trasplante renal.
7. Se sugiere la educación constante en el paciente candidato a trasplante renal, enfocado en factores de riesgos modificables para el desarrollo de Diabetes mellitus postrasplante

renal como evitar la obesidad, ganancia de peso inadecuada, el tabaquismo y el sedentarismo.

8. Pese que no existen guías internacionales concretas, en base a medicina basada en evidencia, sino más bien opinión de expertos acerca de criterios para el diagnóstico de Diabetes mellitus postrasplante renal, es importante que se realicen estudios locales que ayuden a caracterizar a la población receptora de trasplante renal en nuestro país, ya que de esta forma se tendrá un mejor panorama acerca de los principales factores de riesgo y la relación que existe en el desarrollo de esta enfermedad, con la finalidad de crear guías nacionales e institucionales que unifiquen criterios diagnósticos y de manejo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ann Transplant. 2017 May 23;22:309-314. Post-Transplant Diabetes Mellitus After Kidney Transplant in Hispanics and Caucasians Treated with Tacrolimus-Based Immunosuppression.
2. American Diabetes Association Diabetes Care 2019 Jan; 42(Supplement 1): S13-S28.
3. Holscher CM1, Kmd SB1, Thomas AG1, Henderson ML1, Haugen CE1, DiBrito SR1, Muzaale AD1, Garonzik Wang JM1, Massie AB1,2, Lentine KL3, Segev DL. Send to Transplantation. 2018 Sep 21. doi: 10.1097/TP.0000000000002411.
4. Abdulrahman MM1, Idris MA1, Elhakimi WF2, Akhtar M1, Hammam M2, Aldajani AA3, Aljamaan YM3, Alshahri HM3, Housawi A. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018 Jul-Aug;29(4):863-871.
5. Gomes V1, Ferreira F2, Guerra J3, Bugalho MJ World J Diabetes. 2018 Jul 15;9(7):132-137. doi: 10.4239/wjd.v9.i7.132.
6. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018 Jul-Aug;29(4):863-871. doi: 10.4103/1319-2442.239641. New-onset diabetes after transplantation among renal transplant recipients at a new transplant center; King Fahad Specialist Hospital-Dammam, Saudi Arabia.
7. Bzoma B1, Konopa J2, Chamienia A3, Łukiański M4, Kobiela J4, Śledziński Z4, Dębska-Ślizień A2. Transplant Proc. 2018 Jul - Aug;50(6):1781-1785. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.119
8. Chang S1, Jiang J2. Transplant Proc. 2018 Jun;50(5):1316-1325. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.075. Association of Body Mass Index and the Risk of New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: A Meta-analysis.

9. Francesc Moreso, Juan J. Amenábar, Gema Ariceta, Isabel Beneyto, Carmen Bernis, Diabetes mellitus de Novo post trasplante, *Nefrología Sup Ext* 2015;6(1):35-44
10. Rafael Fernández Castillo, Ruth Fernández Gallegos, José Luis Gómez Urquiza, Estudio y prevalencia de la diabetes mellitus pos trasplante; análisis en un grupo de pacientes trasplantados renales, *Nutr Hosp.* 2014;30(4):813-817, DOI:10.3305/nh.2014.30.4.7652
11. Pilar López Garrigós, Isabel Rojas Guadamilla, Azucena González Calero. *Enferm Nefrol* 2014: Julio-Septiembre; 17 (3): 209/215
12. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation.* 1997;63:977–83

X. ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

1. A1C $\geq 6,5\%$. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método que esté certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT *.

O

2. FPG ≥ 126 mg / dL (7,0 mmol / L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas *.

O

3. Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L) durante una OGTT. La prueba debe realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua *.

O

4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L).

A1C: hemoglobina glucosilada; NGSP: Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina; DCCT: Ensayo de control y complicaciones de la diabetes; FPG: glucosa plasmática en ayunas; OGTT: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas.

ANEXO 2. CRITERIOS PARA DIAGNÓSTICO DE PREDIABETES

FPG 100 mg / dL (5,6 mmol / L) a 125 mg / dL (6,9 mmol / L) (IFG)

O

PG de 2 h durante 75 g OGTT 140 mg / dL (7,8 mmol / L) a 199 mg / dL (11,0 mmol / L) (IGT)

O

A1C 5,7 a 6,4% (39 a 47 mmol / mol)

FPG, glucosa plasmática en ayunas; IFG, glucosa en ayunas alterada; IGT: intolerancia a la glucosa; OGTT, prueba de tolerancia oral a la glucosa; PG 2 h, glucosa plasmática 2 h. * Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, se extiende por debajo del límite inferior del rango y se vuelve desproporcionadamente mayor en el extremo superior del rango.

ANEXO 3. INCIDENCIA DE DIABETES POSTRANSPLANTE RENAL

