

I

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

“CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES
MELLITUS POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL SAN JUAN
DE DIOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DESDE ENERO 2003 HASTA
DICIEMBRE 2019”

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y el título de Especialista
en Medicina Interna

IXCHEL ANDREA FLORES MONGE

2021

Dedicatoria

A mi padre, Roberto Flores Portuguez, a quien la vida ya ausentó pero cuya presencia se mantiene en mí día a día, sus consejos y sus palabras de ánimo para cada prueba que enfrentaba, confiando en mí y en mis capacidades, haciendo que creyera en mí misma cada día más, hasta llegar a lo que soy ahora.

A mi madre, Elisa Monge Campos, por llevarme de su mano, no dejarme caer nunca y ayudarme en cada tropiezo; por esas largas tardes y noches de estudio a mi lado, logrando mantenerme con los ojos abiertos y atenta.

Ambos sabían lo inmensamente grande que podía ser antes de saberlo yo misma. Este logro es para ellos.

Agradecimientos

A mi lado han estado inmensidad de personas que me han ayudado a crecer no solo como médico sino principalmente como persona; primero agradezco a Dios por colocarme en diferentes etapas de la vida dándome las mejores lecciones para seguir.

A mis hermanos, Leonardo y Genaro Flores, por estar ahí siendo ejemplo de lucha.

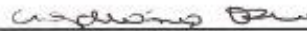
A mi tutor, el Dr. Diego Armando Arley, por el apoyo mostrado desde el día uno de inicios de mi tesis, así como su conocimiento, carisma y ánimo para seguir.

Agradecimiento especial al Dr. Alexander Parajeles por enseñarme el camino de la justicia y la empatía, y por enseñarme siempre que el “conocimiento es poder”.

A mis compañeros de residencia, quienes en este trayecto se convirtieron en familia, en hermanos, porque de cada uno aprendí disciplina, alegría y conocimientos de cada especialidad. A Catalina Conejo, Silvia Gabriela Alvarado y Magda Camacho, por ser hermanas de residencia y estar ahí cuando más las necesité apoyándome.

A mis asistentes especialistas en Medicina Interna de diferentes hospitales de los cuales aprendí trato humano y conocimiento; al personal de enfermería, de laboratorio y a los médicos internos, por ser parte del camino, y al Hospital San Juan de Dios por acogerme como hogar en mis años de especialidad.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna"



Dra. Lydiana Ávila De Benedictis

Dirección del PPEM



Dr. Daniel Murillo Castro

Coordinador Nacional Posgrado de Medicina Interna



Dr. Diego Armando Arley Vargas

Tutor Académico



Dr. Luis Araya Alegria

Lector o asesor



Dra. Ixchel Andrea Flores Monge

Sustentante

Alajuela, 6 de junio de 2021


Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Yo, Dahiana Jiménez Picado, cédula de identidad 2 0697 0098, número de asociada 222, hago constar que he revisado el documento **“Caracterización de la población con diagnóstico de diabetes mellitus posterior al trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios en el Servicio de Nefrología desde enero 2003 hasta diciembre 2019”** de la estudiante Ixchel Andrea Flores Monge, cédula 3 0418 0608, para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Doy fe de que se han observado y aplicado las normativas vigentes sobre la corrección de estilo de los componentes notacionales (ortografía), gramaticales (morfosintaxis), lingüísticos (discurso, léxico y semántica) y conceptuales (cohesión y coherencia).

Sin más particulares,

**Dahiana
Jiménez
Picado**  Firmado digitalmente
por Dahiana Jiménez
Picado
Fecha: 2021.06.06
13:19:58 -05'00'

Dahiana Jiménez Picado

Filóloga española
Asociada n.º 222
Tel. 8476 2434

RESUMEN

El trasplante renal es la mejor terapia disponible para la enfermedad renal crónica en estadio terminal. La causa más frecuente de pérdida de injerto renal es la muerte cardiovascular (50%). La incidencia de diabetes mellitus posterior al trasplante (DMPT) es del 2.5 a 20%, con un riesgo de 2-3 veces mayor de muerte cardiovascular, determinante en la viabilidad del injerto. Por ello, caracterizar estos pacientes, las comorbilidades, los medicamentos y los antecedentes asociados puede generar un cambio en el manejo.

Objetivo: Caracterizar la población de trasplantados renales con diagnóstico de diabetes mellitus posterior al trasplante en el Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios de enero 2003 a diciembre 2019.

Población: Pacientes trasplantados renales enlistados en el Servicio de Nefrología.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo.

Se documentó en un 24% de la población trasplantada con DMPT como principales factores de riesgo la edad, la hipertensión y la dislipidemia. Se necesita un protocolo de tamizaje para el diagnóstico temprano para así disminuir las posibles consecuencias a largo plazo.

ABSTRACT

Kidney transplantation is the best available therapy for end-stage chronic kidney disease. The most common cause of kidney graft loss is cardiovascular death (50%). The incidence of diabetes mellitus after transplantation (DMPT) is 2.5 to 20%, with a risk of 2-3 times greater of cardiovascular death, being a determining factor in the viability of the graft.

For this reason, characterizing these patients, their associated comorbidities, medications and antecedents can generate a change in management.

Objective: To characterize the population of kidney transplant patients with a diagnosis of diabetes mellitus after transplantation in the Nephrology service of the San Juan de Dios Hospital from January 2003 to December 2019

Population: kidney transplant patients enrolled in the Nephrology service Methods: observational, retrospective study.

A 24% of the transplanted population is documented with DMPT, age, hypertension and dyslipidemia as the main risk factor. A screening protocol is needed for early diagnosis to reduce possible long-term consequences

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
Enfermedad Renal Crónica	1
Trasplante Renal	2
Evaluación previa donante y receptor	3
Fármacos inmunosupresores en Trasplante Renal.....	5
Glucocorticoides	5
Inhibidores de Calcineurina	5
Inhibidores de mTor	6
Inhibidores de síntesis de nucleótidos	6
Anticuerpos antilinfocitarios policlonales.	6
Complicaciones posterior a Trasplante Renal	6
Tipos de Rechazo.	7
Diabetes mellitus posterior a Trasplante Renal	8
Epidemiología	8
Definición	10
Historia Natural y Fisiopatología.	11
Factores de Riesgo	11
Modificables	11
No modificables	12
Inmunosupresión y su efecto en la fisiopatología de la DMPT	15
Glucocorticoides.	15
Inhibidores de Calcineurinas	15
Inhibidores de mTor	16
Otros agentes	17
Prevención y Manejo de DMPT	17
Objetivos Glicémicos	18
Cambios de estilos de vida	18
Hipoglicemiantes	18
Justificación del estudio.	19
 CAPÍTULO I	 20
PROPÓSITO DEL ESTUDIO.	21
OBJETIVOS	22
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
DISEÑO Y PROCEDIMIENTO.	23
CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	23
IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO	26
 CAPÍTULO II	 27
RESULTADOS	28
 CAPÍTULO III.	 36
ANÁLISIS DE DATOS	37

CAPÍTULO IV	41
LIMITACIONES	42
CAPÍTULO IV	43
CONCLUSIONES	44
CAPÍTULO V	45
RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

Lista de Tablas

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus de la ADA	11
VARIABLES DEL ESTUDIO	23
Características de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, de enero 2003 a diciembre 2019	29
Medidas antropométricas de los pacientes con trasplante renal.	29
Tratamientos inmunosupresores utilizados en los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019.	31
Asociación entre la distribución de la edad y el diagnóstico de diabetes mellitus posterior a trasplante renal, en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019	34
Factores de riesgo asociados al diagnóstico de diabetes mellitus posterior a trasplante renal en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019	34
Factores de riesgo asociados al diagnóstico de diabetes mellitus posterior a trasplante renal en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019, según tratamiento de mantenimiento utilizado	35
Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus posterior a trasplante renal en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019, con otros estudios previos realizados en este mismo hospital y en el Hospital Calderón Guardia.	35

Lista de Figuras

Pronóstico de la Enfermedad Renal Crónica por categorías.....	2
Clasificación Histológica Rechazo Renal de Banff.	8
Distribución de la edad de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019.....	30
Provincia de procedencia de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019	30
Año de realización del trasplante renal de los pacientes del Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019	31
Distribución de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019, según presencia de diabetes mellitus posterior al trasplante renal.	32
Estimación de Kaplan-Meier para el diagnóstico de DMPT en los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019.....	33
Distribución de la edad de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019, según presencia de diabetes mellitus posterior al trasplante renal.	33

Lista de abreviaturas

AA	Acontecimiento adversos
ACE	Enzima convertidor de angiotensina
Ac.	Anticuerpos
Ag.	Antígenos
CEC	Comité Ético Científico
CMV	Citomegalovirus
DM	Diabetes mellitus
DMPT	Diabetes mellitus posterior a trasplante renal
DLP	Dislipidemia
ERC	Enfermedad renal crónica
HBA1c	Hemoglobina glicosilada
HCG	Hospital Calderón Guardia
HSJD	Hospital San Juan de Dios
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
MMF	Micofenolato de mofetilo
NCI	Nefropatía crónica del injerto
NODAT	Diabetes mellitus de novo posterior a trasplante
PRA	Panel reactivo de anticuerpos
RA	Rechazo agudo
SRL	Sirolimus
TAC	Tacrolimus
TR	Trasplante renal
TRDC	Trasplante renal donante cadavérico
TRDV	Trasplante renal donante vivo

INTRODUCCIÓN

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) corresponde a una patología importante debido a las múltiples comorbilidades cardiovasculares asociadas, la prevalencia mundial estimada corresponde al 7-12%, en todos sus estadios.⁽¹⁾

La ERC se define como “alteraciones estructurales o funcionales del riñón presentadas con más de 3 meses con implicaciones para la salud”.^(1, 2) Para llegar al diagnóstico según las guías de manejo y diagnóstico de enfermedad renal crónica, los criterios diagnósticos, cada uno con presentación mayor a los 3 meses, corresponden a:⁽²⁾

- Marcadores de daño renal (uno o más): Albuminuria > 30 mg/24 horas, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones de electrolitos u otras debido a desórdenes tubulares, alteraciones en la histología, alteraciones estructurales documentadas en imágenes, historia de trasplante renal.
- Disminución de tasa de filtración glomerular: < 60 ml/min/1.72 m².

Anteriormente se consideraba solamente la tasa de filtración glomerular para clasificar la enfermedad; sin embargo, se ha evidenciado que la albuminuria es determinante en el empeoramiento de la función renal, por ello la nueva clasificación incluye ambos parámetros, y a partir de ellos es posible realizar un adecuado abordaje.⁽¹⁻³⁾

Pronóstico de CKD por categorías de GFR y albuminuria: KDIGO 2012				Descripción e intervalos de las categorías de albuminuria persistente		
				A1	A2	A3
				Normal a aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Descripción y rango de las categorías de GFR (mL/min/1.73 m ²)	G1	Normal o alta	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada a grave	30-44			
	G4	Disminución grave	15-29			
	G5	Insuficiencia renal	<15			

Figura 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica por categorías⁽²⁾

Trasplante renal

En los últimos 25 años se ha observado un aumento de mortalidad por enfermedad renal crónica; además, corresponde al 1.35% de carga global de discapacidad.⁽²⁾ Por ello es importante decidir un manejo pronto, que haga posible disminuir o aliviar los síntomas y signos de uremia mediante medidas como restricciones alimenticias en el consumo de proteína y utilizando la diálisis como tratamiento de remplazo renal, tanto hemodiálisis como diálisis peritoneal.^(2, 3)

Trasplantar se define como la acción de transferir un órgano, tejido o células de un sitio a otro.⁽⁴⁾ La mortalidad de los pacientes con la terapia de sustitución renal llega a ser del 40 al 50%. El trasplante renal (TR) mejora drásticamente la supervivencia de estos, la cual se estima en 5 años del 86% con donante fallecido y del 93% con donante vivo.^(2,5) Si es posible para el paciente el trasplante renal se debe ingresar en un programa de trasplante, esto con el fin de cumplir un proceso de evaluación que se realiza valorando la edad y las comorbilidades del paciente para determinar si es o no candidato. Se realizan pruebas rigurosas y una evaluación específica tanto al receptor como al donante, con el objetivo de garantizar el bienestar a corto y largo plazo después de la donación por los riesgos que puede llevar para el

paciente debido a los tratamientos inmunosupresores y el mismo procedimiento.^(2, 5-6)

El origen del injerto va a determinar el tipo de TR, el cual lo define el tipo de donador:^(5, 6)

- Trasplante renal donante vivo relacionado (TRDVR): Es aquel donde existe una relación de consanguinidad, como en el caso de hermano, padre, hijo. Es de las mejores opciones debido a que disminuye las listas de espera, se puede programar la cirugía y permite realizarlo incluso previo a iniciar la terapia de diálisis.
- Trasplante renal donante cadavérico (TRDC): Es el obtenido de pacientes con diagnóstico de muerte cerebral, o donador fallecido. Las listas de espera son largas, además se consideran escasos debido a la demanda existente.
- Trasplante renal donante vivo emocionalmente relacionado (TRDVER): Son donantes donde hay un compromiso emocional, como esposos y amistades, pero no hay una relación de consanguinidad.

Evaluación previa del donante y receptor

Al elegir el tipo de donante se lleva a cabo una evaluación precisa tanto del receptor como del donador. Esta consiste en realizar una adecuada historia clínica, un examen físico que se compone de estudios de laboratorio e imágenes, y una evaluación urológica y vascular, además grado de compatibilidad ABO y HLA. Esta valoración es determinante para prevenir posibles riesgos quirúrgicos, complicaciones, riesgos de infecciones y neoplasias, así como para determinar tratamientos de inmunosupresión.⁽⁵⁾

La compatibilidad HLA es el factor más influyente en la supervivencia del injerto y será mayor en pacientes que tengan HLA idénticos y compartan un haplotipo; otros factores que determinan la supervivencia son la isquemia fría y la función renal

retardada del injerto, escogencia de inmunosupresión, tiempo de realización del trasplante y prevalencia de rechazo agudo.⁽⁵⁻⁶⁾

La mejor elección de donante constituye en aquel que tenga la mejor compatibilidad inmunológica con el receptor; además, el procedimiento no debe ser un riesgo ni a corto ni a largo plazo para el donador.⁽⁵⁾

Elección del donante:⁽⁵⁻⁶⁾

- Se elegirán personas entre los 18 y 65 años, que no padezcan enfermedades crónicas como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), obesidad ni enfermedades psiquiátricas.
- El mejor donador será aquel que comparta un número mayor de antígenos (Ag) HLA con el receptor; este punto aplicará para donante vivo.
- Deberá ser del mismo tipo sanguíneo o ser donador universal.
- Pruebas cruzadas: Corresponde a la búsqueda de anticuerpos (Ac) de glóbulos rojos del donador.
- Panel reactivo de anticuerpos (PRA): Cuantificación de Ac contra HLA I y II del donador en sangre del receptor expresado en porcentaje. Se considera altamente sensibilizado si sobrepasa el 20% con un aumento de desarrollo de rechazo; en dado caso se recomienda la búsqueda de otro donador.

Elección del receptor:⁽⁵⁻⁶⁾

- Todo paciente portador de ERC es candidato a ser trasplantado.
- Se describen los siguientes criterios de exclusión:
 - o Expectativa de vida menor a 1-2 años
 - o Neoplasia maligna metastásica
 - o Infección aguda o crónica no controlada
 - o Enfermedad psiquiátrica no controlada
 - o Farmacodependencia
 - o Incompatibilidad inmunológica

Fármacos inmunosupresores en trasplante renal

El manejo de los pacientes trasplantados renales incluye la prevención de las posibles complicaciones, entre las más importantes está el rechazo al injerto; es por ello por lo que se utilizan fármacos con actividad inmunosupresora para así asegurar una mayor sobrevida del injerto. El primer medicamento inmunosupresor fue la ciclosporina, a inicios de los años ochenta. Esta disminuyó la incidencia de rechazo agudo aumentando así la sobrevida del injerto. Actualmente se cuenta con varias terapias: terapias de inducción (previo al trasplante, con el objetivo de prevenir rechazo agudo y crónico) y de mantenimiento. Los más frecuentemente utilizados son los glucocorticoides, los inhibidores de calcineurina, los inhibidores mTOR, además de los antimetabolitos.⁽⁶⁻⁸⁾

- Los **glucocorticoides**: Son ampliamente utilizados tanto por su efecto inmunosupresor como antiinflamatorio y son de los primeros fármacos inmunosupresores empleados en el mundo. Son igualmente utilizados en pulsos durante un rechazo agudo. Las revisiones y estudios realizados muestran que la retirada de estos medicamentos puede resultar en un mayor rechazo agudo del injerto. El mecanismo antiinflamatorio de los glicocorticoesteroides consiste en el bloqueo de la activación de factores de transcripción proinflamatorios como lo son factores de complemento, quimioquinas, citoquinas y moléculas de adhesión; entre otros.^(6, 8-11)
- Los **inhibidores de la calcineurina**: Entre ellos el tacrolimus y la ciclosporina; como lo indica su nombre, actúan inhibiendo la activación del complejo calcineurina-calmodulina, las cuales están implicadas en la activación linfocitaria. Ambos medicamentos son profármacos propeptídicos que actúan penetrando en el citoplasma celular llegándose a unir a la ciclofilina, resultando de esta unión un complejo inhibidor de la fosfatasa calcineurina, bloqueando así la transcripción del ARN, suprimiendo la síntesis de IL-2 y otras citocinas importantes para la proliferación de linfocitos T. Ninguno de estos medicamentos se utiliza en el rechazo agudo.^{(6,}

- Los **inhibidores de mTOR**: Como lo son sirolimus y everolimus; se desconoce el funcionamiento exacto de su mecanismo inmunosupresor y sobre el metabolismo de la glucosa. La proteína mTOR (la diana de rapamicina en mamíferos) es una serina/treonina quinasa de 289 kDa y al parecer tiene una relación importante en la regulación de la respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales, además de participar en la proliferación de linfocitos en respuesta a citocinas. Hay dos complejos que forman parte de este: mTORC1 y mTORC2, estimulados por mitógenos pero solamente mTORC1 está influido por los nutrientes; la activación de este está implicada en la obesidad y la resistencia a la insulina. Es por ello por lo que se plantea que su inhibición podría corregir la resistencia a la insulina.^(5- 6, 11)
- **Inhibidores de la síntesis de nucleótidos**: Micofenolato de mofetilo (MMF), micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MFA) y azatioprina (AZA).
- **Anticuerpos antilinfocitarios policlonales** (ATG), antireceptor IL2 (Basilizimab, Daclizumab).

Complicaciones posteriores al trasplante renal

El éxito del trasplante depende de las comorbilidades previas del paciente, el donador y las complicaciones posteriores,^(1,5) así como del manejo previo, durante (seguimiento en unidades de cuidados intensivos o unidades de trasplante) y posterior, controlando adecuadamente la respuesta inmunológica que pueda tener el receptor ante el injerto. Las principales barreras inmunes son la incompatibilidad al grupo sanguíneo ABO y la presencia en el receptor de anticuerpos anti HLA del donador, provocando rechazo agudo y posteriormente pérdida del injerto si esta no es tratada adecuadamente.^(1, 5, 13-14) La principal complicación luego del TR es el rechazo.⁽⁵⁾

Otras causas de pérdida del injerto renal son disfunción primaria del injerto, muerte con injerto funcionante, y como contribuyentes a este la enfermedad cardiovascular,

infecciones, neoplasias y la enfermedad glomerular recurrente, de las cuales la más frecuente es la muerte del injerto funcionante.⁽¹⁴⁾

La terapia inmunosupresora incluye el control adecuado de las morbilidades del paciente y el tamizaje precoz de las complicaciones que estas puedan provocar, como son las infecciones, las neoplasias y las enfermedades que aumentan morbimortalidad cardiovascular, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM).⁽¹²⁾

Tipos de rechazo renal

Los tipos de rechazo renal se pueden clasificar según el patrón histológico determinado mediante una biopsia (toma de tejido) renal percutánea y de acuerdo con el tiempo posterior al trasplante histológicamente mediante la clasificación de Banff de principios de los noventa (figura 2), ya sea humoral o celular, y según el tiempo posterior al TR en hiperagudo, agudo y crónico.⁽⁵⁻⁶⁾

- Hiperagudo: Este obliga al retiro del injerto; se da entre las primeras 48 horas tras la vascularización del injerto. La trombosis intravascular caracteriza a este tipo. La realización de pruebas cruzadas ha logrado disminuir la prevalencia ya que se presenta debido a los Ac preformados contra los Ag endoteliales del donante.
- Agudo o rechazo agudo (RA): Es el diagnosticado en el primer año luego del TR, usualmente en los primeros 3 meses. Corresponde al deterioro de la función renal con cambios patológicos.
- Crónico, también llamado nefropatía crónica del injerto (NCI): Se caracteriza por HTA, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal y de forma patológica por documentar daño tubulo-intersticial, vascular y glomerular.

Para el RA, el tratamiento consiste en altas dosis de inmunosupresión intravenosa con corticoesteroides, y en casos resistentes, con contraindicación de corticosteroides, el tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios policlonales procedentes de conejo. En el RA humoral requiere tratamientos más agresivos con anticuerpos antilinfocitarios, tacrolimus, MMF y plasmaféresis.⁽⁵⁻⁶⁾

Cuadro 1. Clasificación de Banff.	
1.	Normal
2.	Rechazo mediado por anticuerpos
3.	Cambios limítrofes: sospecha de rechazo agudo
4.	Rechazo agudo activo: <ul style="list-style-type: none"> Tipo 1 Tubulitis moderada a grave Tipo 2 Arteritis de la íntima leve, moderada o grave Tipo 3 Arteritis transmural y necrosis de las células del músculo liso
5.	Esclerosis crónica/nefropatía crónica del injerto: <ul style="list-style-type: none"> Leve: Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve Moderada: Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada Grave: Fibrosis intersticial y atrofia tubular grave
Adaptada de Racusen LC y cols: The Banff 97 Working classification of renal allograft pathology. <i>Kidney Int</i> 1999; 55: 713-723.	

Figura 2. Clasificación histológica rechazo renal de Banff⁽⁶⁾

Diabetes mellitus posterior a trasplante renal

Entre las complicaciones posteriores al TR se encuentran enfermedades que aumentan la morbimortalidad cardiovascular, como la diabetes mellitus (DM) con una incidencia mundial no despreciable.⁽¹⁻³⁾ Se ha evidenciado que los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus posterior al trasplante renal (DMPT) desarrollan un incremento de incidencia de eventos cardíacos similar a los pacientes que eran conocidos diabéticos antes del trasplante, y que el diagnóstico no se realiza a menudo, se subestima o a veces es mal manejado.⁽⁷⁻¹¹⁾

Según los estudios, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes trasplantados con injerto funcionando en un 50% de los pacientes fallecidos, esto conlleva a afectar en la la supervivencia de pacientes con DMPT con una disminución importante como se explicará posteriormente.^(10, 13)

Epidemiología

Se define diabetes mellitus postrasplante (DMPT) como aquel que se desarrolla posterior al trasplante de un órgano sólido, antes llamado NODAT (New Onset of Diabetes After Transplantation; en español diabetes de nueva aparición), la cual cambia su terminología posterior al Consenso Internacional realizado en 2003, explicado por la existencia de un porcentaje de pacientes (5-8%) en los que previo al trasplante el diagnóstico de diabetes se encuentra enmascarado y no es sino

hasta que se les realiza una sobrecarga oral de glucosa que se logra documentar; en este consenso se evidenció que no para todos los centros clínicos es factible un tamizaje adecuado y por ello la nueva definición incluye pacientes con reciente diagnóstico en el período posterior al trasplante de forma independiente si estaba o no presente antes. Debido a estos cambios a través de los años en la denominación y criterios, la información epidemiológica actual es variable; la prevalencia se ha subestimado en gran medida.⁽⁹⁻¹³⁾

La incidencia acumulada mostrada en el Consenso de DMPT 2003 es de un 2% a 53% después de trasplante de corazón, hígado y riñón, en los 12 meses posteriores al trasplante. Existe además una relación con la terapia inmunosupresora en un 74%. La mayor incidencia de DMPT se encuentra en los pacientes con trasplante renal (10-74%), asociándose a un riesgo 2-3 veces mayor de muerte cardiovascular; es por ello por lo que este trabajo se enfocará en este tipo de pacientes.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

Basado en estudios realizados se estima una incidencia de DMPT renal de 2.5-20%, y se ha llegado a estimar incidencias hasta de un 30%. Se han reportado incidencias de un 20.5% a los 6 meses, entre 7 y 39% al primer año del trasplante, y de 10 a 30% e incluso de 50% a los tres años. Los estudios comparan la sobrevivencia de pacientes con DMPT con la de los que no tenían, estimando respectivamente, una disminución con cifras de 71% vs. 86% en el primer año postrasplante, 70% vs. 90% a los 5 años y 48% vs. 70% a los 12 años. Por ello la importancia de conocer la epidemiología de estos en la población.^(10, 12) En lo que respecta a Costa Rica, según Alvarado, el tiempo promedio de aparición de DMPT fue a los 8 años y 6 meses.⁽⁸⁾

La principal causa de muerte de los pacientes trasplantados corresponde a la enfermedad cardiovascular en pacientes con injerto funcionante (50%).⁽¹⁰⁻¹²⁾

En Costa Rica, según la revisión realizada, se cuenta con dos trabajos de investigación, uno en el Hospital Calderón Guardia (HCG) y otro en el Hospital San

Juan de Dios (HSJD), con una prevalencia del 15.4 % y 10.3%, respectivamente, sin existir diferencia con respecto a género en el HSJD, no así en el HCG, donde el 57.9% de los pacientes correspondían al género masculino si existe una relación estadísticamente significativa en factores de riesgo como edad mayor a 40 años y con IMC mayores, similar a lo mostrado a la literatura internacional, en el caso del estudio en el HCG; sin embargo, en la población de estudio del HSJD no hubo influencia en edad ni peso. En este caso, la mayoría de los pacientes utilizaban ciclosporina como parte de su terapia inmunosupresora y muy pocos casos tacrolimus (5 pacientes en HCG); sus inicios son posteriores al 2008.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Definición

A partir del 2003, el término utilizado es diabetes mellitus postrasplante (DMPT), como previamente se mencionó, esta definición incluye pacientes con reciente diagnóstico en el período posterior al trasplante sin diferenciar si estaba o no presente antes del trasplante y que no se hubiese detectado.^(2, 11, 15, 20)

Los criterios para definir la DMPT se basan en los criterios estándar de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).^(8, 15) Estos se resumen en tabla 1. Al evaluar las pautas para el diagnóstico es importante cumplir con los siguientes requisitos:^(12, 15)

- a) El paciente debe estar con tratamiento inmunosupresor en dosis de mantenimiento.
- b) El injerto debe mantener una función estable.
- c) Se deben descartar infecciones agudas.

Cabe destacar que el gold estándar para el diagnóstico es la prueba de tolerancia oral a la glucosa, la cual se presenta antes de alterar el metabolismo de la glucosa en ayunas, ya que el riñón trasplantado puede mantener receptores que preservan la glicemia.⁽¹¹⁾

Una excepción que se realiza a los criterios diagnósticos es el uso de la hemoglobina glicosilada (HBA1c); en estos casos puede verse alterada por anemia,

disfunción renal y uso de agentes como la eritropoyetina.⁽¹¹⁾ Además, es importante descartar la hiperglicemia post trasplante transitoria que se presenta generalmente en las primeras semanas, la cual se detecta con una incidencia de aproximadamente 90%, por lo que se recomienda no hacer diagnóstico con hiperglicemias en los primeros 45 días. Estas hiperglicemias se asocian más al tratamiento inmunosupresor, infecciones o tratamiento de rechazo agudo. Se recomienda realizar el diagnóstico con al menos 6-12 meses posterior al TR.^(11,18)

Historia natural y fisiopatología

El comportamiento de la diabetes mellitus posterior a trasplante renal es muy similar al comportamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Es una enfermedad heterogénea cuya característica principal es la hiperglicemia crónica, puede ser insidioso y permanecer asintomático durante años hasta exacerbarse posterior al trasplante y con el uso de los tratamientos de inmunosupresión.⁽¹²⁾

ADA 2018	Criterios diagnósticos
	Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl
Diabetes	. Glicemia ≥ 200 mg/dl 2 horas postprandial en una Prueba de tolerancia oral
	HbA1c $\geq 6.5\%$
	Paciente con síntomas de hiperglicemia o crisis con glicemia en plasma ≥ 200 mg/dl
Prediabetes	
Alteración de la glucosa en ayuno	Glicemia en ayunas de 100 a 125 mg/dl
Intolerancia a la glucosa	Glicemia 140 a 199 mg/dl 2 horas postprandial en una Prueba de tolerancia oral con 75gr
Incremento del riesgo de diabetes	HbA1c 5.7 a 6.4%
Tolerancia a la glucosa normal	Glicemia en ayunas < 100 mg/dl y $< \text{HbA1c } 5.7\%$

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus de la ADA⁽¹²⁾

Otros rasgos compartidos de la DM tipo 2 y la DMPT son la resistencia a la insulina y la disminución de secreción de insulina, los cuales se relacionan con la fisiopatología de la enfermedad.^(12,19) Además, el perfil del paciente que va a desarrollar DMPT tiene un fenotipo en común, como edad > 40 años, sobrepeso, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y síndrome metabólico.

Existe un desequilibrio entre la producción de insulina y la demanda de esta por los tejidos; además se ha observado resistencia a la insulina la cual está relacionada con la inhibición del sustrato del receptor de insulina (IRS) mediante la fosforilación de esta. El IRS permite que se dé la trasmisión de señales desde el factor de crecimiento tipo 1 (IGF -1) y desde los receptores de insulina (IR), conectándolos con la fosfoinositidina 3- quinasa (PI3K). Mediante la activación de la PI3K, es posible que se lleve a cabo la captación de glucosa sanguínea, producida por la estimulación de la insulina. Cuando se da la fosforilación de la serina/treonina (Ser/Thr), en el IRS se generan cambios que provocan la acción de inhibidores de quinasas sobre el receptor de insulina.^(14,19)

Los tratamientos inmunosupresores utilizados luego del trasplante renal, como los corticoesteroides, los inhibidores de calcineurinas (ICN) y los inhibidores de mTOR, tienen un impacto en la fisiopatología de la DMPT; se estima un 75% de riesgo de desarrollar DMPT. Más adelante se realizará una pequeña revisión de sus efectos en esta patología y de ahí la importancia de conocerlos para modificaciones posteriores.^(15,16)

Factores de riesgo

Existen factores que pueden predisponer a padecer de diabetes mellitus luego del trasplante, los cuales pueden ser modificables o no modificables. A medida que aumenta el número de factores de riesgo incrementa el riesgo de padecerla. A continuación se exponen algunos de ellos:⁽¹⁸⁻²⁴⁾

- No modificables
 - La edad es un factor de riesgo con el cual se ha visto el aumento de incidencia en pacientes mayores de 40 años, relacionado con el aumento en la asociación de infecciones y la disminución del funcionamiento del injerto. Los receptores de más de 45 años tienen 2.9 veces más riesgo de desarrollar DMPT.

- Se ha visto relación con el aumento en la aparición de diabetes en la población de hispanos y afroamericanos, en relación con polimorfismos genéticos y se sugiere estar asociado también a las diferencias en el manejo con respecto a los medicamentos; se ha visto que estos llegan a requerir un 37% más de dosis de tacrolimus el cual es más diabetogénico que la ciclosporina.
 - Antecedentes hereditarios, se ha visto riesgo de hasta 7 veces más, en receptores con familiares de primer grado portadores de diabetes.
 - Género masculino.
 - Polimorfismos genéticos.
 - Coincidencia de HLA y características del donante.
- Modificables
 - Sobrepeso/obesidad, con IMC > 30 kg/m² principalmente, se ha visto una mayor relación con la aparición de diabetes en pacientes trasplantados con mayor índice de grasa visceral o la relación de cintura cadera con respecto a la medición de índice de masa corporal. Se observa un incremento lineal por cada kg arriba de los 45 kg. El tejido adiposo produce leptina, interleukinas, TNF α , y la activación de este último está asociada a resistencia a la insulina generada al alterar la fosforilación del receptor que induce la expresión del transportador de glucosa sensible a insulina.
 - Otros factores como la presencia de síndrome metabólico (hipertrigliceridemia, HDL colesterol < 40 en hombres o < 50 en mujeres, HTA, circunferencia abdominal > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres, hiperuricemia, niveles de glucosa sérica en ayunas > 110 mg/dl) podrían predisponer a la diabetes post trasplante; sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual lo presentan.
 - Hipomagnesemia: Diferentes estudios muestran que niveles séricos menores a 1.7 mmol/L se asocian a mayor incidencia de la diabetes; la

relación con este no se ha logrado definir; reduce la sensibilidad de insulina.

- Deficiencia vitamina D7.
- El desarrollo de proteinuria a los 3-6 meses posteriores al trasplante renal se ve fuertemente relacionada con padecer DMPT, desde 0,3 g/d son niveles que pueden aumentar el riesgo.
- Terapia de esteroides en rechazo agudo renal.
- Infección de hepatitis C. La asociación de este con la DMPT es alta, y se asocia a mayor fracaso del injerto y a mayor mortalidad. El aumento en el riesgo se relaciona con tres factores conocidos: primero; disfunción de las células B provocada por el virus debido a muerte similar a la apoptosis, a través de una vía dependiente de la Caspasa - 3 en el Retículo endoplásmico; el segundo factor es resistencia a la insulina debido a la afectación de la función hepática, y por último alteraciones en el metabolismo de la glucosa.
- Infección por citomegalovirus asintomática y sintomática eleva el riesgo de diabetes en trasplante de hasta cuatro veces mayor. Existen varios mecanismos asociados, entre ellos se sugiere que el CMV provoca una menor liberación de insulina, debido al daño directo a las células B pancreáticas, apoptosis o infiltración de leucocitos inducido por citoquinas.
- Tratamiento inmunosupresor: se hablará de este punto en el siguiente inciso.

Un adecuado tamizaje previo y posterior al trasplante en pacientes con mayor riesgo de presentar DMPT es importante para el manejo de dicha patología y lograr un impacto en la disminución de complicaciones microvasculares y macrovasculares.^(18, 24)

Inmunosupresión y su efecto en la fisiopatología de la DMPT

Los medicamentos más relacionados con un aumento en el riesgo de DMPT son los corticoesteroides y los inhibidores de la calcineurinas (ICN); otros como los mTOR y azatioprina igualmente se han visto asociados a la DMPT.^(18,20,24)

Glucocorticoides

El desarrollo de la diabetes mellitus en estos pacientes es dosis dependiente; estos medicamentos pueden provocar importante resistencia a la insulina. Se han utilizado regímenes que evitan o que retiran durante los primeros tres meses los corticoesteroides, por ejemplo, con el uso de inducción junto a los antimetabolitos como azatioprina o micofenolato de mofetilo reducen la prevalencia de DMPT. Sin embargo, no se ha visto disminución de la prevalencia con la reducción o el retiro de dichos fármacos posterior a los tres meses. Según estudios realizados, se ha visto aumento de riesgo de DMPT dosis-tiempo de glucocorticoides.⁽¹⁸⁾

Inhibidores de calcineurina

De acuerdo con estudios clínicos, se ha evidenciado un aumento de prevalencia de diabetes con el uso de los inhibidores de calcineurina (ICN); no está clara la diferencia pero la incidencia es mayor con tacrolimus (TAC), en especial en pacientes afroamericanos, que con el uso de ciclosporina, con una diferencia de hasta aproximadamente el 70%. Se sugiere que la mayor incidencia en poblaciones afroamericanas se debe a un requerimiento de dosis más altas de TAC con niveles de más de 15 ng/ml.⁽⁸⁻¹¹⁾

Los mecanismos sugeridos que impulsan a la aparición de DM por los inhibidores de calcineurinas son:⁽¹¹⁾

- Se afecta la síntesis y posterior secreción de insulina al producir toxicidad reversible de las células Beta.
- Se inhibe la liberación de insulina en respuesta a la glucosa en el páncreas.

- El tacrolimus parece tener los mismos mecanismos, pero son más potentes y producen mayor alteración en el patrón normal de la insulina en comparación con la ciclosporina.

Algunos estudios mostraron que niveles > 15 ng/ml de tacrolimus en el primer mes se asocian a mayor incidencia de DMPT; sin embargo, otras revisiones no observaron relación ni con niveles de ciclosporina ni tacrolimus.

Los estudios mostraron una mayor riesgo de DMPT en pacientes con tacrolimus (de aproximadamente 70%) que tratados con ciclosporina; esto a los 2 años postrasplante.⁽¹¹⁾

Inhibidores de mTOR

Con respecto al uso de sirolimus (SRL), se ha documentado un efecto dual en pacientes donde puede actuar como diabetogénico al bloquear la proliferación de células Beta del páncreas, en situaciones donde se necesite incremento de estas para compensar la demanda.⁽¹⁸⁾

En situaciones donde la homeostasis de la glucosa se encuentre normal, SRL puede disminuir el desarrollo de la DMPT, debido a los efectos en tejidos periféricos:

- Aumenta la captación de glucosa en músculo esquelético, incrementa la oxidación de ácidos grasos exógenos y disminuye la síntesis de lípidos de novo.
- En pacientes obesos, provoca activación de mTORC1 persistente que produce disminución de masa celular de células B y disminuye la secreción de insulina, provocando resistencia a la insulina; por ello SRL podría ayudar mediante el bloqueo de mTOR.

A pesar de lo descrito con respecto al efecto dual, los estudios han mostrado mayor incidencia de DMPT con sirolimus. La combinación de sirolimus con inhibidores de calcineurinas tiene una incidencia mayor.⁽²¹⁾

De momento, existe escasa información con respecto al everolimus.

Otros agentes

Con respecto al uso de azatioprina y el micofenolato de mofetilo, no tienen efectos diabetogénicos por sí mismos. Las combinaciones entre MMF + TAC son mayormente asociadas a DMPT si se comparan a uso de TAC + azatioprina. Con respecto al uso de sirolimus, este resulta ser más diabetogénico al combinarlo con ciclosporina que las combinaciones de ciclosporina y micofenolato.⁽²¹⁾

Aún faltan estudios para determinar la relación de los sueros antilinfocitarios o anticuerpos monoclonales con DMPT.

Prevención y manejo

Realizar un adecuado abordaje de prevención ha incrementado la supervivencia de manera importante en pacientes trasplantados, y este puede darse mediante intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. Según los ensayos realizados, los cambios de estilo de vida y el ejercicio físico han revertido la intolerancia a la glucosa hasta glicemias normales y han disminuido el riesgo de DMPT en pacientes prediabéticos.^(7,15)

Deben identificarse los factores de riesgo asociado con un adecuado tamizaje previo a trasplante en los receptores, que incluya detectar los factores de riesgo personales como los antecedentes heredofamiliares, pruebas de glicemia en ayunas, y si esta es negativa, una prueba de tolerancia oral con carga de glucosa. Con los hallazgos se inician cambios en estilo de vida e inicio de fármacos de ser necesarios para así individualizar los tratamientos y dar recomendaciones específicas, incluyendo manejo con nutricionistas y mayor actividad física.⁽⁷⁾

Como parte del manejo, es importante realizar un diagnóstico temprano, y para ello se considera una pauta importante seguir los criterios diagnósticos. Hay que

destacar que el uso de la hemoglobina glicosilada en los primeros tres meses no es exacto debido a la nueva síntesis que se lleva a cabo. Existen estudios donde la determinación de la HbA1c con valores de 6.2% tiene una mayor sensibilidad (100%) que el uso de 6.5% con corte numérico para diagnóstico. En el caso de pasados los 12 meses es posible usarlo como criterio, a pesar de eso, no hay un consenso actual.^(25,29) Se sugiere además un tamizaje por medio de valores bioquímicos cada semana a partir de las 4 semanas postrasplante, y luego una realización de estos a los 3, 6 y 12 meses.⁽⁷⁾

Al documentar pacientes con esta patología, la disminución de dosis de corticoesteroides es primordial; se ha reportado que dosis de prednisona de 5 mg disminuye el riesgo de DMPT.⁽¹⁰⁾

Objetivos glicémicos

No hay relación entre los valores de glicemia pretrasplante, es decir prequirúrgicos, y se recomienda manejar las mismas metas de glicemias en pacientes sin antecedentes personales o comorbilidades asociadas, como los son valores de 140-180 mg/dl, y el uso de insulina cuando estos valores sobrepasen los 180 mg/dl.

Con respecto al manejo ambulatorio en pacientes ya con diagnóstico de DMPT, las metas de HbA1c son las mismas de los DM no trasplantados, es decir menores a 7%, con glicemias en ayunas menores a 130 mg/dl.⁽⁷⁾

Cambios de estilos de vida

La combinación de ejercicio y cambios en la dieta, así como bajar de peso, puede mejorar la función de las células B, al disminuir los factores inflamatorios que generan mayor resistencia a la insulina. Por lo tanto, los cambios de estilo de vida son importantes en estos pacientes.⁽¹⁰⁾

Hipoglicemiantes

Los estudios actuales han demostrado la metformina como primera opción terapéutica ya que mejora la sensibilidad a la insulina, solamente contraindicada en

AEC < 50 ml/min/73m². Posteriormente es posible utilizar también las sulfonilureas como principal efecto ayudante con mejoría de secreción de insulina, las tiazolidinedionas, que también aumentan la sensibilidad a la insulina. El uso de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 no produce hipoglicemias y aumenta secreción de insulina; a nivel de pacientes con trasplante renal tiene eficacia y seguridad.^(10, 15, 17)

Justificación

El programa de trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios tiene sus inicios en el año 1977, actualmente con más de 500 trasplantes realizados. Existe un número importante de pacientes con diabetes posterior al trasplante renal que incide en la morbimortalidad; posterior al trabajo realizado en el 2003 por el Dr. Alvarado no se conoce la estadística actual.^(2, 5-6)

Son muchos los factores que predisponen la aparición de esta enfermedad en los pacientes, entre ellos factores modificables, como medicamentos de inmunosupresión, y otros no modificables, como edad, peso y género. En la actualidad, los avances en los esquemas de tratamientos han permitido usar diferentes opciones terapéuticas, las cuales no eran usadas antes del estudio del 2003.⁽⁵⁻⁹⁾

En esta revisión se describen las características epidemiológicas de los pacientes adscritos en el Servicio de Nefrología, desde el 2003 hasta el 2019, los cuales permitirán analizar la prevalencia actual, el cambio que existe con respecto al 2003, si hay o no una mayor asociación con alguna de las terapias, y analizar otros factores relacionados con esta enfermedad para proponer cambios en tratamientos y en factores modificables,⁽⁵⁾ con el fin de generar un impacto y cambio en el manejo de los pacientes y proporcionar herramientas que disminuyan la morbimortalidad cardiovascular y mejoren la sobrevida de estos.⁽⁵⁻⁸⁾

Capítulo I

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

1. Interrogante por estudiar

¿Cuáles son las características clínicas y de tratamiento de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus posterior a trasplante renal en el Servicio de Nefrología el Hospital San Juan de Dios desde enero 2003 a diciembre 2019?

a) Población (características)

Corresponde al listado de pacientes trasplantados del servicio de Nefrología del HSJD que cumplan los criterios de inclusión.

b) Objetivo de estudio

Caracterizar la población de trasplantados renales con diagnóstico de diabetes mellitus posterior al trasplante en el Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la población de trasplantados renales con diagnóstico de diabetes mellitus posterior al trasplante en el Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios de enero 2003 a diciembre 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de la población.
- Determinar la prevalencia de la diabetes mellitus postrasplante
- Identificar los factores de riesgo asociados a la aparición de diabetes mellitus postrasplante.
- Comparar la prevalencia de diabetes mellitus postrasplante según terapia inmunosupresora.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población en estudio comprende el listado de pacientes trasplantados del servicio de Nefrología que cumplan los criterios para el estudio. Según la estadística de este servicio, son un total de 404 pacientes trasplantados del 2003 al 2019.

Criterios de inclusión de los participantes:

- Rango de edad: población adulta, dado que el Servicio de Nefrología de este centro no maneja población menor de edad trasplantada, ya que esta población reciben la atención en el Hospital Nacional de Niños.
- Género: Sin distinción.
- Etnia: Sin distinción.

Los criterios de exclusión corresponden:

- Paciente sin acceso a expediente clínico.
- Paciente con el 50% de información incompleta en el expediente clínico.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus previo al trasplante renal.

DISEÑO Y PROCEDIMIENTO

1. Diseño del estudio y generación de los grupos de comparación

- Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Tabla 2. Variables del estudio

Objetivo específico	Variable y definición conceptual	Indicador	Categorías	Criterios de medición	Tipo de variable	Escala de medición (nominal, continua, discreta, razón)
Describir las características sociodemográficas de la población trasplantada en el Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios de enero 2003 a diciembre 2019.	Nacionalidad: lugar de nacimiento	Según país	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Edad: edad del paciente registrada en el expediente	En años	No aplica	No aplica	Cuantitativa	Discreta
	Residencia: lugar de habitación registrada en el expediente	Según lugar	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Género: el registrado en el expediente	Femenino y masculino	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Antropometría: medición de peso en		No aplica	No aplica	Cuantitativa	Continua

	kilogramos y talla en centímetros	Peso, talla, IMC				
	Tiempo de trasplante	En años	No aplica	No aplica	Cuantitativa	Discreta
	Tratamiento inmunosupresor	Tipo	No aplica	No aplica	Cualitativa	Discreta
	Número de trasplantes: cantidad de intervenciones realizadas para dicho procedimiento	Total en números	No aplica	No aplica	Cuantitativa	Nominal
	Tipo de donante: procedencia de órgano trasplantado	Cadavérico o vivo	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Rechazo al injerto: deterioro de la función del injerto	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
Determinar la prevalencia de la diabetes mellitus en el Hospital San Juan de Dios en el período de estudio en la población trasplantada.	Fecha de diagnóstico: el registrado en el expediente	En años	No aplica	No aplica	Cuantitativa	Discreta
	Tiempo posterior al trasplante: período transcurrido entre fecha de trasplante y el diagnóstico	En años	No aplica	No aplica	Cuantitativa	Discreta
Identificar los factores de riesgo	Hipertensión arterial	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal

asociados a la aparición de diabetes mellitus el Hospital San Juan de Dios en la población trasplantada.	Síndrome metabólico	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Dislipidemia	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Hipertrigliceridemia	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Virus hepatitis C	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Citomegalovirus	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Déficit vitamina D	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Cardiopatía	Sí o no	No aplica	No aplica	Cualitativa	Nominal

1. Método para análisis de datos

- Para el análisis de las variables del estudio se utilizará estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para evaluar los factores de riesgo asociados a la aparición de diabetes mellitus postrasplante, se aplicarán pruebas de hipótesis de Chi cuadrado y se usará como medida de asociación el Odds Ratio con su respectivo intervalo de confianza. Para la comparación de la prevalencia de diabetes mellitus postrasplante según terapia inmunosupresora se utilizarán pruebas de Chi cuadrado. El nivel de significancia a usar será del 5% y los programas de cómputo empleados serán Microsoft Excel versión 2016 y SPSS versión 23.

2. Tamaño de la muestra

- Dado que se trabajará con la totalidad de la población que cumpla con los criterios de inclusión y de exclusión, no se calculará un tamaño de muestras ni se hará un diseño ni selección de esta.

IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO

1. Método de identificación y reclutamiento
 - a) Contra lista de pacientes trasplantados del servicio de Nefrología del HSJD.

2. Procesamiento y análisis de datos
 - a) Los datos se registrarán en la hoja de recolección de datos para posteriormente vaciarlos en una base de datos en Excel.
 - b) La custodia de los datos será por parte del autor quien los manejará en su computadora personal. Para la verificación de la calidad de los datos, el autor revisará que estén completos y registrados correctamente en la hoja de recolección antes de incluirlos en la base de datos.

3. Descripción de los procedimientos por realizar a cada participante
 - a) No se realizarán procedimientos a los pacientes, debido a que es un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes.

Capítulo II

RESULTADOS

CAPÍTULO II

RESULTADOS

La estadística llevada por el Servicio de Nefrología del HSJD desde enero 2003 hasta diciembre 2019 comprende un total de 402 pacientes trasplantados renales. Al aplicar los criterios de exclusión redujo a un total de 217 pacientes, número de la muestra total de este estudio.

La tabla 3 presenta las características epidemiológicas de los pacientes trasplantados, con un predominio de un 53.5% de género femenino; la mayoría de pacientes se agrupan entre las edades de los 40-49 y 50-59 años (ver tabla 3).

La principal morbilidad asociada en los receptores fue la hipertensión arterial con 94% I(C 95%. 90.9-97.2), seguida de dislipidemias y obesidad, 23% y 20.3% respectivamente. El 53.0% de los injertos eran de donante vivo I(C 95%. 46.4-59.6) presentando el 52,2% rechazo, de estos el 22% de los trasplantados presentó rechazo agudo y 7.1% rechazo crónico.

La tabla 4 muestra las medidas antropométricas de la población estudiada. La mayor población trasplantada corresponde a residentes de la provincia de San José (ver figura 4). Se mantuvo una estabilidad en el número de pacientes trasplantados desde el año 2009 hasta el año 2019, como se observa en el figura 5, se mantiene homogénea.

Tabla 3. Características de los pacientes con trasplante renal en el servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, de enero 2003 a diciembre 2019.

	Casos	Porcentaje	IC 95%
Sexo			
Femenino	116	53.5	(46.8-60.1)
Masculino	101	46.5	(39.9-53.2)
Nacionalidad			
Costarricense	204	96.7	(90.9-97.2)
Extranjero	7	3.3	(0.9-5.6)
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	204	94.0	(90.9-97.2)
Dislipidemia	50	23.0	(17.4-28.6)
Obesidad	44	20.3	(14.9-25.6)
Citomegalovirus	22	10.1	(6.1-14.2)
Cardiopatía	12	5.5	(2.5-8.6)
Hepatitis C	5	2.3	(0.3-4.3)
Deficiencia de vitamina D	0	0.0	-
Síndrome metabólico	0	0.0	-
Otros	66	30.4	(24.3-36.5)
Donador			
Vivo	115	53.0	(46.4-59.6)
Cadavérico	102	47.0	(40.4-53.6)
Rechazo			
Agudo	25	22.0	(14.5-29.8)
Crónico	8	7.1	(2.4-11.8)

Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología.

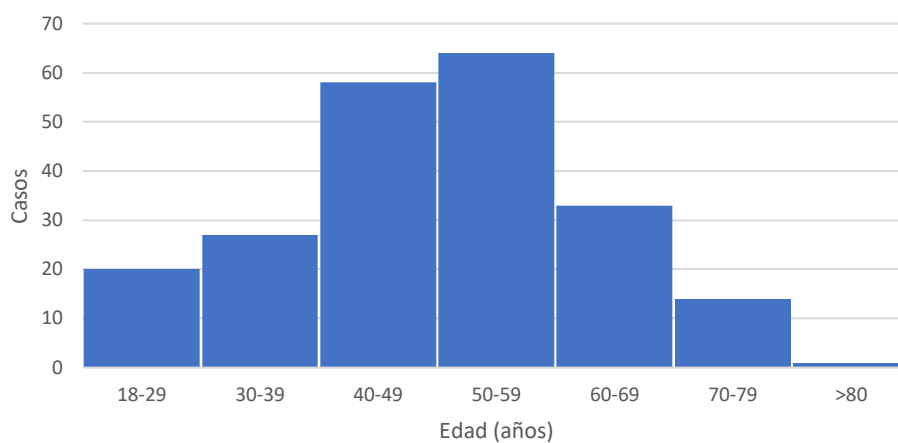
Tabla 4. Medidas antropométricas de los pacientes con trasplante renal en el servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, de enero 2003 a diciembre 2019.

	Promedio	DE	Mínimo	Máximo
Talla (cm)	162	11.6	143	175
Peso (kg)	76.2	17.1	40.0	116
IMC (kg/m ²)	28.4	5.43	20.7	42.6

DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal

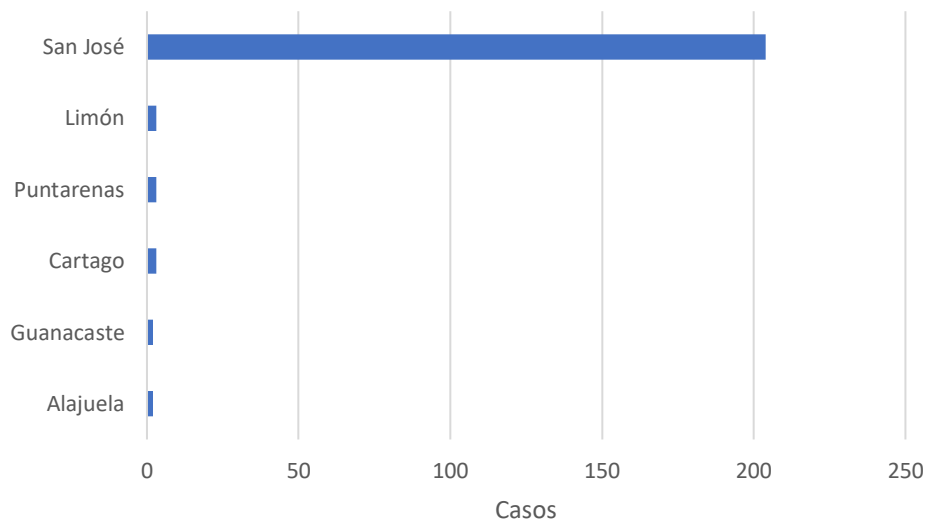
Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

Figura 3
Distribución de la edad de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019



Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

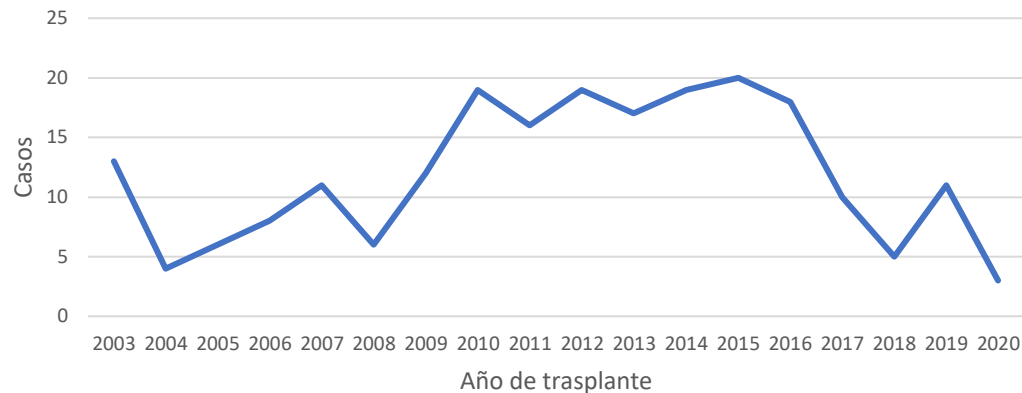
Figura 4
Provincia de procedencia de los pacientes con trasplante renal en el servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019



Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

Figura 5

Año de realización del trasplante renal de los pacientes del Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019



Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

Con respecto a los tratamientos utilizados para inducción y de mantenimiento, la tabla 5 describe el porcentaje de cada uno. En el caso de inducción de los pacientes en un 97.7% se utilizó timoglobulina (IC 95%, 95.7-99.7) en conjunto con los esteroides; la terapia antirrechazo en su mayoría con un 48.4% fue manejada con corticoesteroides (IC 95%, 15.0-66.0); la terapia de mantenimiento consiste en 99.5% corticoesteroides combinada, 74.7% MMF, y con respecto a los inhibidores de calcineurinas el 71.9% predomina tacrolimus versus el 21.2% que corresponde a ciclosporina, el uso de sirolimus solamente un 8.8%.

Tabla 5. Tratamientos inmunosupresores utilizados en los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019

	Total	%	IC 95%
Inducción			
Timoglobulina + Esteroides	213	98.1	(95.4-99.3)
Tacrolimus + Esteroides + Basiliximab + MMF	2	0.9	(0.0-2.2)
Tacrolimus + Esteroides + Basiliximab	1	0.5	(0.0-1.4)
Timoglobulina + Esteroides + Rituximab	1	0.5	(0.0-1.4)
Antirrechazo			
Corticoesteroides	15	48.4	(15.0-66.0)

Desconocido	2	6.5	(0.0-15.1)
Inmunoglobulina	2	6.5	(0.0-15.1)
Plasmaféresis + Timoglobulina	2	6.5	(0.0-15.1)
Rituximab	2	6.5	(0.0-15.1)
Otros	8	25.6	(10.4-41.2)

Tratamiento de mantenimiento

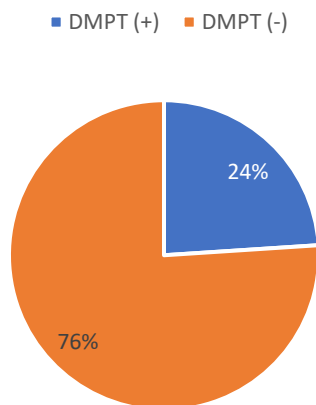
Corticoesteroides	216	99.5	(98.6-100.0)
MMF	162	74.7	(68.9-80.4)
Tacrolimus	156	71.9	(65.9-77.9)
Ciclosporina	46	21.2	(15.8-26.6)
Sirolimus	19	8.8	(5.0-12.5)
AZA	15	6.9	(3.5-10.3)

Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

En la población en estudio, la incidencia mostrada fue de un 24% de pacientes con diagnóstico de DMPT, correspondiendo a un total de 52 pacientes (ver figura 6). El tiempo medio de presentación de esta patología es de 12.9 a 14.8 años, con un valor promedio de 13.9 años como se muestra en figura 7. Se observa un aumento a mayor tiempo de realizado el trasplante. La media de edad de presentación corresponde entre los 50-59 años, con un aumento de la probabilidad a partir de los 50 años, con un riesgo de hasta 5 veces mayor comparado con los pacientes de 18 a 29 años (ver figura 8 y tabla 6).

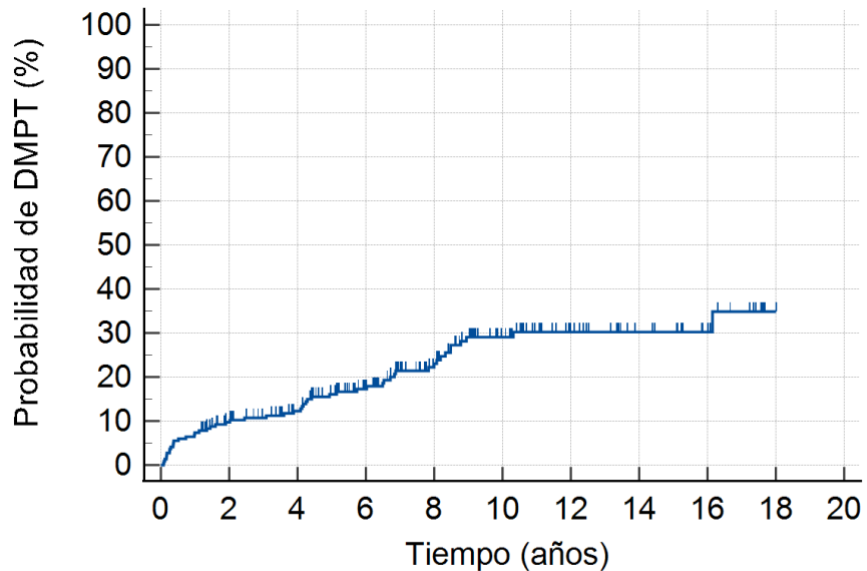
Figura 6

Distribución de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019, según presencia de diabetes mellitus posterior al trasplante renal



Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

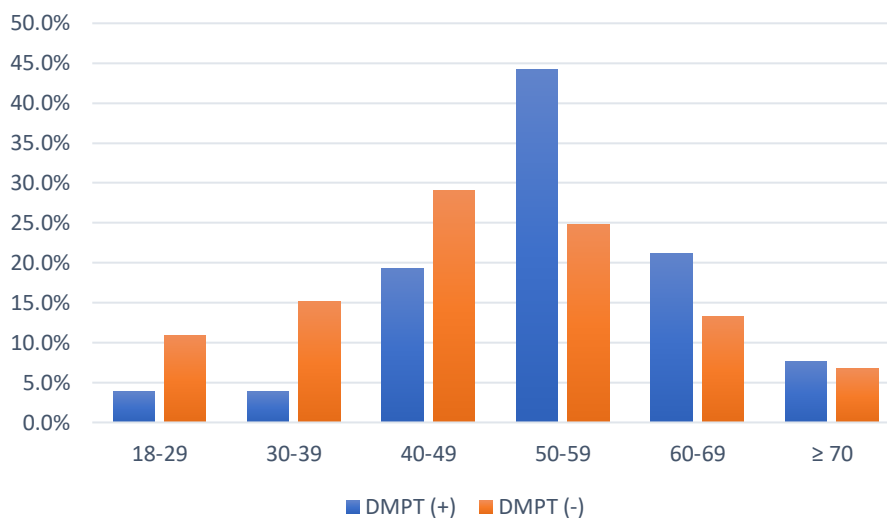
Figura 7
 Estimación de Kaplan-Meier para el diagnóstico de DMPT en los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019



Número a riesgo	217	185	164	129	94	67	40	28	17	2	0
Media	13.9										
IC del 95% para la media	12.9 a 14.8										

Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

Figura 8
 Distribución de la edad de los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, enero 2003 a diciembre 2019, según presencia de diabetes mellitus posterior al trasplante renal



Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

Tabla 6. Asociación entre la distribución de la edad y el diagnóstico de diabetes mellitus posterior a trasplante renal, en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019

Grupo de edad	OR	Valor de p
18-29	1	0.003
30-39	0.72	
40-49	1.875	
50-59	5.049	
60-69	4.5	
≥ 70	3.273	

Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

Los factores de riesgo que corresponden al receptor, con significancia estadística fueron hipertensión arterial, con un riesgo 9.3 veces mayor en estos pacientes (IC 95% 0.5-159, 0. P < 0.01) y dislipidemias; en este caso 2.2 veces mayor el riesgo (IC 95% 1,1– 4,4. P < 0,0001). Las demás variables no tuvieron significancia estadística.

En lo que respecta a los tratamientos de inmunosupresión con significancia clínica solamente la azatioprina (IC 95% 1.1-8.9 P < 0.01), como se muestra en la tabla 8.

Tabla 7. Factores de riesgo asociados al diagnóstico de diabetes mellitus posterior a trasplante renal en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019

Factor	OR	IC _{95%}	p
Comorbilidad			
<i>Hipertensión</i>	9.3	0.5-159.0	0.037
<i>Obesidad</i>	1.9	0.9-3.9	0.078
<i>Dislipidemia</i>	2.2	1.1-4.4	0.023
<i>Hepatitis C</i>	0.3	0.0-5.1	0.204
<i>Citomegalovirus</i>	2.0	0.8-5.0	0.151
<i>Cardiopatía</i>	1.6	0.5-5.7	0.434
Rechazo	1.2	0.6-2.2	0.672
<i>Donador vivo</i>	0.7	0.4-1.3	0.257
<i>Donador Cadavérico</i>	1.4	0.8-2.7	0.257

Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

Tabla 8. Factores de riesgo asociados al diagnóstico de diabetes mellitus posterior a trasplante renal en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019, según tratamiento de mantenimiento utilizado

Factor	OR	IC _{95%}	<i>p</i>
Tacrolimus	1.4	0.7-2.9	0.354
Ciclosporina	0.9	0.4-1.9	0.691
Sirolimus	0.3	0.1-1.6	0.151
MMF	0.9	0.4-1.8	0.764
AZA	3.1	1.1-8.9	0.033

Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología

La tabla 9 muestra una comparación entre los estudios realizados en Costa Rica.

Tabla 9. Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus posterior a trasplante renal en los pacientes del HSJD, enero 2003 a diciembre 2019, con otros estudios previos realizados en este mismo hospital y en el Hospital Calderón Guardia

	Prevalencia de DMPT	IC 95%		Valor de <i>p</i>
Estudio en el HSJD	10.4%	5.7%	17.2%	0.004
Estudio en el HCG	15.4%	9.3%	24.3%	0.095
Estudio actual	24.0%	18.8%	30.1%	

Fuente: Datos proporcionados de la revisión de expedientes del Hospital San Juan de Dios Servicio de Nefrología y revisión de TFG ^(8,9)

Capítulo III

ANÁLISIS DE

DATOS

CAPÍTULO III

ANÁLISIS DE DATOS

La incidencia determinada en el estudio fue de un 24% (52 pacientes), en concordancia a la mostrada en la literatura internacional, donde los valores rondan de 10 a 74%.^(26, 27) Aunque hay una similitud con la incidencia mundial mostrada, cabe mencionar que puede existir una probable subestimación debido a que los pacientes estudiados no tenía en ningún caso prueba de tolerancia oral a la glucosa, la cual es la prueba recomendada para el diagnóstico; solamente se contaba con niveles de glicemia en ayuno y hemoglobina glicosilada, conociendo las limitantes de esta última prueba en el caso de pacientes con enfermedad renal crónica trasplantados renales.⁽²⁵⁾

Hay una incidencia mayor en el presente estudio comparado con el realizado en el HSJD de un 10.3% y de un 15.4% en el HCG; probablemente se explique debido al uso actual de tacrolimus como inhibidor de calcineurinas en la terapia de mantenimiento. En este caso, el uso de tacrolimus fue de 71.9% versus 21.2%. Con respecto a la ciclosporina y en los estudios previos hubo un predominio de terapia con ciclosporina en ambos, acercándose al 100%. Según Xia *et al.*, en su revisión sistemática y metanálisis, presenta como factor de riesgo para DMPT el uso de tacrolimus con un aumento de riesgo del 1.5 veces, en cambio el uso de sirolimus y ciclosporina no fueron determinantes como factores de riesgo.⁽²⁸⁾

Sin embargo, al analizar los tratamientos de inmunosupresión de forma independiente a los estudios previos, se observó que no hay significancia clínica comparativa en el estudio actual con lo que respecta a los medicamentos ICN. Solamente mostró significancia estadística en este estudio el uso de azatioprina con un OR 3.1 (IC 95% 1.1-8.9, $P < 0.01$), de forma contraria a los diferentes estudios, en este caso este punto al ser este estudio descriptivo y no una cohorte puede ser un factor confusor de otro factor de riesgo si modificador y que se podría estudiar en un eventual estudio.^(10-11, 25-28) Probablemente la explicación se debe a que las

poblaciones estudiadas no eran homogéneas y la cantidad de muestras evaluadas entre sí no fueron suficientes; para esto sería adecuado tener una mayor población con uso de ciclosporina e incluso tener un estudio control.

El uso de corticoesteroides en el estudio no mostró estar relacionado con el diagnóstico de DMPT. En este caso, a pesar de que sus mecanismos de acción por sí solos aumentan el riesgo, no tuvieron significancia clínica. Al analizar los datos se observa que prácticamente el total de la población estudiada utilizó este fármaco para el manejo tanto en inducción, antirrechazo y mantenimiento; por ello no hay una población comparable para determinar si hay una diferencia, además las dosis utilizadas como mantenimiento fueron dosis bajas. Según algunas revisiones, el tiempo y las dosis bajas de corticoesteroides provocan que estos no sean determinantes como factor de riesgo relacionado, y en este caso, sumado a no tener una población para comparar, podría explicar el comportamiento expresado.⁽²⁸⁾

Como características sociodemográficas de la población general trasplantada del HSJD, el 53.5% correspondió a femeninas y el 46.5% masculinos, sin diferencia estadísticamente significativa, por lo que no hay una relación con respecto al género como factor de riesgo, al igual a las estadísticas en los diferentes estudios.⁽²⁸⁾

Como factores de riesgo documentados dentro de las no modificables, la edad es el principal factor asociado. Los pacientes con diagnóstico de DMPT se agrupan principalmente entre los 40-49 años y los 50- 59 años, con una tendencia que demuestra que a mayor edad mayor probabilidad de DMPT. El mayor incremento se encuentra en los pacientes del grupo de 50-59 años, con un riesgo de 5 veces más, esto según las revisiones puede deberse a que a mayor edad hay una progresiva disminución de la función de las células B.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Dentro de los factores de riesgo modificables en este estudio, los que mostraron tener significancia estadística y comportarse como factores de riesgo asociados fueron la hipertensión y la dislipidemia. En este caso llama la atención que la

obesidad, que es un factor asociado de forma importante en la literatura internacional, no lo fue en este estudio.^(22, 28) Tanto la HTA como la DLP están relacionadas con el aumento de la resistencia a la insulina; también existe un incremento en estos pacientes de síntesis de factores de inflamación, lo que a largo plazo está relacionado con la fisiopatología de la diabetes.⁽²⁶⁾ Probablemente, en el caso de la obesidad el dato puede estar subestimado; la población trasplantada analizada presentó un promedio de IMC en 28.4 con una desviación estándar estadísticamente baja, mostrando una población muy homogénea con respecto a datos antropométricos, pero estos datos tienen una limitante en el estudio ya que la mayoría de la población anotada no contaba con los datos completos de peso y talla, con la imposibilidad de lograr valorar los IMC en la totalidad de la muestra, influyendo en el análisis de forma errónea al relacionarlo con los pacientes con dicho diagnóstico de DMPT. Sería importante realizar un estudio prospectivo con estos datos y así llevar a cabo una comparación adecuada.

El 52% de los pacientes presentaron rechazo, con un 22% de los pacientes estudiados que presentó rechazo agudo del injerto. Con respecto a la diferencia entre injerto de donante vivo versus cadavérico, entre estos pacientes no tuvo significancia estadística, 53% y 47%, respectivamente. Existe mayor asociación al rechazo con los injertos de donante cadavérico; en este caso la incidencia fue baja. Los estudios publicados muestran una relación de DMPT con respecto a pacientes que presentaron rechazo agudo, y una relación mayor en pacientes receptores de injertos de donantes vivos; sin embargo, el presente estudio no mostró ninguna asociación.⁽²⁸⁾ El principal factor asociado a este son los tratamiento usados como terapia antirrechazo; en este caso los pulsos de corticoesteroides. Una posible explicación en este caso es la baja incidencia de rechazo observada lo que hizo una menor utilización tanto en tiempo como en dosis de corticoesteroides asociados, y esto puede reflejar igualmente el hecho de no asociar el rechazo como un factor de riesgo.

El tiempo en años que corresponde en el presente estudio fue de una media de 13.9 años, con IC 95%, con un intervalo entre los 12.9-14.8 años. La incidencia en la literatura internacional ronda desde los 3.6, 12 y 36 meses.⁽⁷⁾ Si bien es cierto la literatura habla de incidencia a menor tiempo, este estudio no descarta una población diagnosticada en estas etapas posteriores al trasplante, y este valor corresponde a la mayor población observada. Es posible que el diagnóstico en estas etapas se deba a que no hay un protocolo actual de tamizaje en el Servicio de Nefrología del HSJD, lo cual puede llevar a no realizar un diagnóstico temprano. Además, los criterios actualmente utilizados se basan en la HbA1c y la glicemia en ayunas. El método diagnóstico recomendado es la glicemia poscarga oral de glucosa; ninguno de los pacientes tenía esta prueba.^(7, 25)

Capítulo IV

LIMITACIONES

CAPÍTULO IV

LIMITACIONES

1. La falta de un protocolo estandarizado para el diagnóstico de diabetes mellitus postrasplante es la principal limitante, generando un sesgo en la incidencia de la población diagnosticada y en el tiempo de realizado dicho diagnóstico.
2. Al ser un estudio descriptivo, retrospectivo la dependencia a los datos anotados en los expedientes es determinante y la falta de datos como tipo de rechazo y otras variables son las principales limitadas. Es marcada la falta de indicadores como peso y talla en la población total genera un sesgo con respecto a caracterizar esta población con su IMC y valorar esta variable como determinante de factor de riesgo.
3. No tener un estudio comparativo con una mayor población de pacientes con uso de ciclosporina puede ser una limitante para determinar como factor de riesgo entre los tratamientos de inmunosupresión.

Capítulo IV

CONCLUSIONES

Capítulo IV

Conclusiones

1. Las características sociodemográficas de la población trasplantada en el HSJD son predominantemente del género femenino, con una edad media entre los 50-59 años, además con injertos de donante vivo mayoritariamente. La población presentó un 52% de rechazo al injerto . Las principales comorbilidades asociados fueron HTA, DLP y obesidad.
2. La incidencia de DMPT en los pacientes trasplantados renales del HSJD coincide con la mostrada a nivel internacional, un 24%.
3. Los principales factores de riesgo asociados a DMPT fueron la edad, la hipertensión y las dislipidemias. La edad es el principal factor, aumentando la probabilidad a partir de los 40 años.
4. Con respecto a los tratamientos de inmunosupresión, el presente estudio no evidenció diferencia entre el uso de ICN con respecto a los corticoesteroides.
5. La azatioprina mostró en este estudio ser un factor de riesgo de DMPT; sin embargo, hace falta un estudio prospectivo para determinar la certeza de esta relación.

Capítulo V

RECOMENDACIONES

Capítulo V

RECOMENDACIONES

1. Considerar protocolizar pruebas diagnósticas para DMPT a los 3, 6 y 12 meses principalmente, tales como la glicemia poscarga oral de glucosa, y posterior a los 6 – 12 meses la HbA1c.
2. Al documentar una mayor incidencia con respecto a estudios previos, donde la diferencia en las terapias de mantenimiento fueron determinantes con un uso predominante en estudios anteriores de ciclosporina en relación con el tacrolimus, puede considerarse que sí existe una mayor predisposición relacionada con esta última terapia por lo que el manejo preventivo es primordial.
3. Se recomienda un adecuado manejo de comorbilidades, como la hipertensión arterial y las dislipidemias, para disminuir el riesgo de DMPT.
4. Se debe analizar adecuadamente y con estudios posteriores la relación como factor de riesgo asociada de la azatioprina en busca de otros factores relacionados.
5. Es importante determinar los indicadores como peso y talla para valorar en estudios posteriores la asociación de la obesidad como es descrita en mundialmente, y así mismo crear programas con manejos integrales en conjunto con nutricionistas y *coaching* para cambios de estilos de vida que agreguen mayor ejercicio físico y dietas saludables a estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romagnani P; Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager K, Tonelli M, *et al.* Chronic kidney disease. *Nature Reviews* 2017; 3: 1-24.
2. Harrison Principios de Medicina Interna. Capítulo 335: Nefropatía Crónica Edición 20.
3. Kimmel, P; Rosenberg, M. *Chronic Renal Disease*. Elsevier 1 Ed. 2015
4. Ramírez V; Rojas R. Anestesia para trasplante renal (Especialista en Anestesiología). San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica, 2017.
5. Martín, P; Errasti, P. *Trasplante renal*. An. Sist.Sanit.Navar.2006 Vol. 29, Suplemento 2: 79-91.
6. Valdez R. *Trasplante Renal*. Medigraphic. Vol. 3. Número 3. Setiembre-Diciembre 2008: 97-103.
7. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al: *New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines*. *Transplantation* 75:SS3-SS24, 2003 (suppl 10).
8. Alvarado O. *Descripción de la población con Diabetes Mellitus postrasplante de riñón en el Hospital San Juan de Dios*. Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Postgrado en Nefrología. CENDEISS, Enero 2003.
9. Víquez J. *Desarrollo de condición prediabética o diabetes mellitus en pacientes no diabéticos transplantados de riñón, Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Rafael Calderón Guardia, Enero 2002 a Enero 2008*. Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Postgrado en Medicina Interna. CENDEISS, 2012.
10. Conte C, Secchi A. *Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention*. *Acta Diabetológica* (2018) 55: 763-779.

11. Organització Catalana de Trasplantaments. Servei Català de la Salut Societat Catalana de Trasplantament *“Prevalencia de diabetes mellitus en paciente con trasplante renal. Número 45, Noviembre, 2009.*
12. Sharif A, Hecking M, de Vries A P, et al. *Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions* Am J Transplant 2014; 14: 1992-2000.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* Kidney International Supplements (2013) 3.
14. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. *Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease.* Am J Transplant. 2004; 4(10):1662-1668. PubMed PMID: 15367222. Epub 2004/09/16. Eng
15. Markell M. *New-Onset Diabetes Mellitus in Transplant Patients: Pathogenesis, Complications, and Management* American Journal of Kidney Diseases, Vol 43, No 6 (June), 2004: pp 953-965.
16. Rhen T, Cidlowski JA. *Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs.* N Engl J Med. 2005; 353(16): 1711-1723
17. Woodward R, Flore M, Machnicki G, Brennan D, *The Long-Term Outcomes and Costs of Diabetes Mellitus among Renal Transplant Recipients: Tacrolimus versus Cyclosporine* Value in health 14 (2011) 443-449.
18. *Papel de la mTor en la diabetes post trasplante* Número 45, Noviembre, 2009
19. Yeon Yu, et al. *Risk Factors Associated With the Onset and Progression of Posttransplantation Diabetes in Renal Allograft Recipients.*
20. Bloom R, Crutchlow M. *New-Onset Diabetes Mellitus in the Kidney Recipient: Diagnosis and Management Strategies* Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 3: S38-S48, 2008.
21. Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, Zafarazil J. *New – onset diabetes mellitus after renal transplantation.* Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016 Jun; 160(2): 195-200.

22. Dedinska L, Palkoci B, Miklisica J, Osinova D, *et al.* Metabolic syndrome and new onset diabetes after kidney transplantation. *Clinical Research & Reviews* 11 (2017) 211-214.
23. Ducloux D, Courivaud C, Bamoulid J, Crepin T, *et al.* Immune phenotype predicts new onset diabetes after kidney transplantation. *Human Immunology* 80 (2019) 937-9.
24. Guzmán G, Victoria A, Ramos I, Maldonado A, *et al.* Risk Factor to New-Onset after Renal Transplantation in Patients of a high complexity University Hospital in Colombia, 20 years of experience. *International Journal of Endocrinology* Volume 2020, Article ID 8297192, 5 pages.
25. Pimentel, A; Cavagnoli, G; Lins, J. *Diagnostic accuracy of glycosylated hemoglobin for post-transplantation diabetes mellitus after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis.* *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 565-572.
26. Jin, H; Seong, S; Woo, Y; Kyubok, J; *et al.* *Incidence of Post-transplantation Diabetes Mellitus within 1 year after kidney transplantation and Related Factors in Korean Cohort Study* *Transplantation Proceedings*, 2019, (51): 2714-2717-
27. Bzoma, B; Konopa, J; Chamienia, A; Lukianski, M; *et al.* New-onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation - A Paired Kidney Analysis.
28. Xia, M; Haosen Y; Xunan T; Hongjie X; *et al.* *Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis.* *J Diabetes Invest* 2021; 12: 109-122.