

**FACTORES ASOCIADOS A DIABETES DE NUEVO INICIO EN PACIENTES  
POSTRASPLANTE HEPÁTICO, UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

**CARLOS EDUARDO GUERRERO CHALELA, MD  
CARLOS ANDRES TAPIAS AVENDAÑO, MD**

**TRABAJO DE GRADO**

**Presentado como requisito para optar al título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Directores**

**EDGAR BARRERA MD**

**Médico Internista FCI-IC**

**RODOLFO JOSE DENNIS VERANO. MD, MSc, PhD**

**Director de departamento de Medicina Interna**

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**BOGOTÁ, COLOMBIA**

**2015**

**FACTORES ASOCIADOS A DIABETES DE NUEVO INICIO EN PACIENTES  
POSTRASPLANTE HEPÁTICO, UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

**AUTORES**

**Carlos Eduardo Guerrero Chalela. MD**

Residente de Medicina Interna

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario

E-mail: cguerrero810@hotmail.com

**Carlos Andres Tapias Avendaño. MD**

Residente de Medicina Interna

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario

E-mail: candres25@hotmail.com

## **INSTITUCIONES PARTICIPANTES**

### *Departamento de Medicina Interna*

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

### *Departamento de Trasplantes*

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

## **AGRADECIMIENTOS**

*A todo el equipo de trabajo de la Fundación Cardioinfantil – Departamento de Trasplantes y Medicina Interna por su apoyo en la recolección de datos clínicos.*

*A nuestros pacientes, quienes son el pilar de nuestro ejercicio y la motivación más importante para seguir trabajando e investigando y ofrecer cada día mejores soluciones para sus padecimientos.*

*Al Dr. Rodolfo Jose Dennis Verano, por su generosidad, enseñanzas, apoyo y liderazgo en la consecución de nuestra especialización y por brindarnos el verdadero significado del cuidado del paciente.*

*Al Dr. Edgar Barrera por su apoyo e ideas que hicieron posible este proyecto.*

*A nuestras familias quienes con su tolerancia y comprensión nos han permitido lograr este objetivo*

*A nuestros compañeros de residencia que sin su apoyo esto no hubiera sido posible.*

## LISTA DE ABREVIATURAS

1. HTA: Hipertensión arterial
2. ADA: American Diabetes association.
3. IDF: Federación internacional de la diabetes.
4. FCI – IC: Fundación cardiointantil – Instituto de cardiología.
5. HR: Razón de hazard.
6. RR: Riesgo relativo.
7. IC: Intervalo de confianza.
8. VHC: Virus de hepatitis C.
9. VHB: Virus de hepatitis B
10. HC: Historia clínica.
11. DM: Diabetes mellitus.
12. DE: Desviación Estándar.
13. RIQ: Rango intercuartil.
14. IMC: Índice de masa corporal.
15. ERC: Enfermedad Renal crónica.
16. MELD: Model for end stage liver.
17. mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero.
18. DMNPT: Diabetes mellitus de nuevo inicio postrasplante

## CONTENIDO

1.	RESUMEN .....	7
2.	ABSTRACT .....	8
3.	INTRODUCCIÓN .....	9
4.	MARCO TEÓRICO.....	10
5.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
6.	JUSTIFICACIÓN.....	17
7.	OBJETIVOS .....	18
7-1.	GENERAL:.....	18
7-2	ESPECÍFICOS: .....	18
8.	METODOLOGÍA.....	19
8-1	DISEÑO .....	19
8-2	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	20
8-3	TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	22
8-4	VARIABLES .....	22
8-5	RECOLECCIÓN DE LOS DATOS .....	23
8-6	PLAN DE ANÁLISIS .....	24
8-7	PLAN DE PRESENTACIÓN.....	25
8-8	CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS Y ERRORES.....	25
9	ASPECTO ÉTICOS: .....	26
10	RESULTADOS .....	27
11	DISCUSIÓN.....	31
12	BIBLIOGRAFÍA.....	34
13	ANEXOS .....	36
13-1	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
13-2	PRESUPUESTO .....	37
13-3	ANEXO 3 .....	38
13-4	ANEXO 4 .....	40
13-5	ANEXO 5 .....	41
13-6	ANEXO 6 .....	42

## 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El trasplante hepático ha permitido mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cirrosis, se ha identificado un gran espectro de complicaciones crónicas, dentro de las cuales la Diabetes Mellitus de nuevo inicio posterior al trasplante (DMNPT) hace parte y genera un impacto significativo con relación a morbimortalidad.

Nuestro objetivo fue determinar los factores asociados para el desarrollo de DMNPT.

**METODOLOGÍA:** Se llevó a cabo un estudio de casos y controles sobre una cohorte histórica donde se revisaron pacientes colombianos postrasplante hepático y se evaluaron factores clínicos asociados con el inicio de DMNPT.

**RESULTADOS:** Se encontró que la incidencia de DMNPT en nuestra población fue de 14.3% (32/224), con una mediana de aparición desde el procedimiento hasta el diagnóstico de 10 meses (IQR 1 - 40). De los 32 casos el 62.5% (20/32) fueron hombres, con una mediana de edad de 55.5 años. La presencia de encefalopatía (ORA 3,55 IC 95% 1.07-8.2), intolerancia a los carbohidratos (ORA 2,97 IC 95% 1.35-9.32) y el tiempo de isquemia (ORA 1.005 IC 95% 1.001 – 1.01) fueron significativamente asociados con el desenlace, en contraste la etiología autoinmune de la cirrosis se comportó como un factor protector (OR 0.34 IC 95% 0.12-091).

**CONCLUSIÓN:** A pesar de las limitaciones del estudio, hay consistencia con resultados previos con respecto a la asociación entre estas variables independientes y el desarrollo de DMNPT, características que se deben tener en cuenta en el seguimiento de este grupo de pacientes estableciendo estrategias de seguimiento rigurosas y terapéuticas tempranas con miras a disminuir el riesgo de progresión a DM.

***Palabras clave:***

Diabetes Mellitus, trasplante hepático.

## 2. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Liver transplantation has improved the quality of life and survival of patients with cirrhosis, it has been identified a broad spectrum of chronic complications, among which the new-onset Diabetes Mellitus after transplantation(NODAT) is part and generates a significant impact with respect to morbidity and mortality.

Our objective was to determine the factors associated with the development of NODAT.

**METHODS:** A study of cases and controls was conducted on a historical cohort where Colombians liver transplant patients were reviewed and evaluated for clinical factors associated with the onset of NODAT.

**RESULT:** It was found that the incidence of NODAT in our population was 14.3% (32/224), with a median appearance since the procedure to diagnosis of 10 months (IQR 1-40). Of the 32 cases, 62.5% (20/32) were male, with a median age of 55.5 years. The presence of encephalopathy (AOR 3.55, 95% CI 1.07-8.2), carbohydrate intolerance (AOR 2.97, 95% CI 1.35-9.32) and ischemic time (AOR 1.005 95% CI 1.001 - 1.01) were significantly associated with the outcome, in contrast autoimmune etiology of cirrhosis acted as a protective factor (OR 0.34 95% CI 0.12 to 0.91).

**CONCLUSION:** Despite the study limitations, there is consistency with previous results regarding the association between these independent variables and the development of NODAT, features to consider monitoring in this patient group, setting rigorous monitoring strategies and early treatments in order to reduce the risk of progression to DM.

***Key words:***

Diabetes Mellitus, liver transplant.

### 3. INTRODUCCIÓN

Los avances realizados en los últimos años en el manejo de los pacientes postrasplantados han permitido prolongar la supervivencia de estos pacientes y secundario a esto último nos enfrentamos en la práctica clínica a un nuevo espectro de complicaciones crónicas. Hace parte de este grupo, la diabetes de nuevo inicio en pacientes postrasplante (DMNPT) la cual tiene un impacto importante en la morbimortalidad; Según la cohorte de seguimiento de 10 años de la universidad del Norte De Carolina en Estado Unidos, de pacientes postrasplantados hepáticos, publicada en 2010, la incidencia de DMNPT es del 12% (1). Revisando la literatura se encuentra que la incidencia de DMNPT en pacientes postrasplante hepático varía según el tipo de autor, pero se ha descrito entre el rango de (7.2-28%), siendo el primer año posterior al trasplante el intervalo de tiempo con mayor incidencia de este fenómeno (2). En una cohorte que incluyo 15463 receptores de hígado, se evidencio el desarrollo de diabetes de nuevo inicio en 26.4% de los pacientes durante el seguimiento (3).

La prevalencia de DMNPT es del 42% según lo reportado en estudios recientes; uno de los factores de riesgo consistentes en la gran mayoría de estudios es el manejo inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina, grupo de medicamentos que ha sido relacionado con el aumento del riesgo cardiovascular ya que aumenta la incidencia de hipertensión (HTA), hipercolesterolemia y Diabetes Mellitus. La mortalidad descrita en este estudio fue del 29% postrasplante y dentro de los factores de riesgo independientes asociados con el desenlace fueron la presencia de enfermedad oncológica y DMNPT (4).

Es por este motivo es que nos proponemos entender cuáles son los factores de riesgo y/o factores protectores para el desarrollo de DMNPT en una cohorte colombiana, determinar la incidencia, plantear estrategias de prevención secundaria basados en medicina personalizada, identificación temprana y manejo oportuno de dichos factores que son conductas clínicas que impactarían positivamente en el pronóstico, calidad de vida y curso natural de la enfermedad.

#### **4. MARCO TEÓRICO**

En las últimas 2 décadas el trasplante hepático ha llegado a ser una estrategia importante para el manejo de los pacientes con enfermedad hepática en estado terminal. Durante este tiempo, gracias a los avances en técnicas quirúrgicas, manejo peri operatorio e inmunosupresión, los desenlaces a largo plazo han mejorado continuamente, con una tasa de supervivencia a 10 años de 34.5% a 50.8%. El aumento exponencial del número de trasplantes hepáticos ha permitido que en la práctica médica cada día nos enfrentemos a nuevas complicaciones crónicas de esta población especial. Según, the organ procurement and transplantation network and the scientific registry of transplant recipients durante la década de 1987-1986, el número de trasplante por año aumento de 313 a 3859 (3).

Dentro del grupo de complicaciones crónicas del trasplante de órganos sólidos incluyendo hígado, se destaca la diabetes mellitus de nuevo inicio posterior al trasplante (DMNPT), y a su vez un aumento en las complicaciones cardiovasculares secundarias a esta condición metabólica.

La diabetes mellitus fue inicialmente descrita como una complicación del trasplante de órganos sólidos desde hace más de 40 años y desde ese entonces se han utilizado diferentes términos para describirla. El término Diabetes mellitus de nuevo inicio posterior al trasplante (DMNPT), ha reemplazado recientemente al término más viejo, diabetes mellitus del postrasplante para diferenciar la existencia de diabetes previo al trasplante; en la literatura se encuentra heterogeneidad de los términos para referirse a esta entidad, ejemplo de lo anterior se cita el nombre de hiperglicemia asociada al trasplante (5) entre otros; en nuestra revisión en consenso decidimos utilizar el término DMNPT, ya que es el que tiene mayor aceptación en la comunidad médica.

Se recomienda que la definición y diagnóstico de DMNPT se debe hacer con base en la definición de diabetes mellitus e intolerancia a los carbohidratos realizada por la organización mundial de la salud y la ADA, en pacientes sin diagnóstico de DM previo al trasplante. Es de importante consideración, mencionar la incorporación actual de la estrategia

de la medición de la A1C para el diagnóstico de DM según la ADA, y que en nuestro contexto aunque en los 3 meses posterior al trasplante no aporte ningún beneficio diagnóstico por los requerimientos transfusionales durante el procedimiento quirúrgico; La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) ha realizado recomendaciones para el manejo de DMNPT, considerándola como necesidad diagnóstica y de seguimiento, una vez hayan transcurrido 3 meses del trasplante (6).

El fenómeno descrito no parece ser ajeno a los trasplantes de otros órganos sólidos; Hung-Tien Kuo y colaboradores publica en el 2010 una serie de 3763 pacientes no diabéticos, que fueron llevados a trasplante cardíaco, con una incidencia de DMNPT 28.6% a una media de seguimiento de 763 días (7); por otro lado según los datos de Yong Mong Bee y colaboradores, se encontró una incidencia de DMNPT en pacientes que fueron llevados a trasplante renal del 24.2% (8).

Esto pone en evidencia que existen intervenciones no ajenas a los trasplantes de órganos sólidos, que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus comparado con la población general; probablemente siendo aún mucho más común en un receptor de órganos predispuesto genéticamente o ambientalmente.

Revisando la literatura en español y en inglés, no encontramos datos estadísticos publicados con respecto a la incidencia de DMNPT hepático en la población colombiana, siendo esto una de las principales razones para llevar a cabo nuestro estudio. En nuestra institución se llevó a cabo una investigación similar, sin embargo el tamaño de muestra fue inferior y se estudiaron 3 tipos de trasplante de órganos sólidos simultáneamente (9), que por limitantes de validez externa no podemos aplicar a nuestra población diana.

Conforme se han diagnosticado más casos de DMNPT, se ha evidenciado que esta trae consigo un impacto negativo tanto sobre el receptor como para el órgano trasplantado; en el estudio *Negative Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Patient and Graft Survival after Liver Transplantation* publicado en 2006, concluyeron con base a los resultados presentados a continuación que la DMNPT no es una complicación menor e infrecuente y

que implica mayor riesgo de complicaciones; Jang I. Moon y sus colaboradores, en su estudio mencionado más temprano en el párrafo, describen en 778 pacientes trasplantados del hígado durante una media de seguimiento de 57.2 meses, que existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a la supervivencia del donante y el órgano trasplantado con  $p$  0.012 y  $p$  0.004 respectivamente; la supervivencia a 10 años fue mayor en el grupo sin DMNPT (78%) en comparación con el grupo de pacientes con DMNPT (69%). Como variables adicionales, se evaluaron las causas de rechazo del órgano y muerte de los pacientes, el grupo de pacientes con DMNPT mostro un aumento significativo de muertes por infección (9.5% vs 4.3%  $P$ : 0.003) y más episodios de rechazo crónico del injerto (4.2% vs 1.8%  $P$ : 0.046) (10). Datos similares sobre el impacto negativo en la evolución de los pacientes con trasplante de riñón y corazón se han encontrado; usando la variable de DMNPT en pacientes con injerto renal, como una variable independiente y en modelos de regresión lineal, se evidencia un aumento de la mortalidad en comparación a los sujetos que no desarrollan DMNPT, de igual manera implica un riesgo mayor para fallo del órgano RR: 1.63  $p$  <0.0001 (5). En la experiencia de la FCI-IC, tenemos como limitantes la muestra y el tiempo para hacer seguimientos tan prolongados, que puedan arrojar datos con significancia clínica y estadística, es por esta razón que en nuestro estudio no evaluamos mortalidad.

En nuestra institución FCI-IC se han realizado más de 200 trasplantes hepáticos, en el tiempo transcurrido entre el año 2005 hasta la actualidad (11), haciendo proyecciones en base a datos extraídos de la literatura esperamos que esta proporción de pacientes aumente con el tiempo y junto con este aumento, también podríamos esperar que de estos 222 pacientes hoy en día, tengamos aproximadamente de 15 a 62 pacientes con DMNPT y que este valor absoluto incremente de forma proporcional con los procedimientos realizados. Teniendo en cuenta lo anterior y la frecuencia del problema, consideramos importante conocer en nuestra población si existe algún factor o factores de riesgo para el desarrollo de DMNPT que nos permita plantear estrategias o intervenciones médicas que mejoren el pronóstico de estos pacientes; implícito en el objetivo principal de nuestro estudio.

Según la literatura, son varios los factores de riesgo para el desarrollo de DMNPT en receptores de hígado y en otros órganos sólidos; principalmente se pueden dividir en 3 grandes grupos, los cuales son: factores relacionados al receptor, factores relacionados al donante y factores relacionados al trasplante per se. Dentro de los factores de riesgo relacionados al receptor encontramos: género masculino, sin embargo los datos en la literatura son inconsistentes (2) , edad, índice de masa corporal previo al trasplante, raza, causa de enfermedad hepática terminal, presencia de infección por el virus de la hepatitis C, diagnóstico de carcinoma hepatocelular y puntajes de severidad para enfermedad hepática terminal. Por otro lado hacen parte del grupo de variables relacionadas al donante las siguientes; edad, genero, tipo (vivo o cadavérico) y la presencia de diabetes; y por ultimo son factores de riesgo asociados al trasplante, el tiempo de isquemia, regímenes de inducción, selección del inhibidor de calcineurina, micofenolato y el uso de esteroides (3). Con fines prácticos al momento de generar variables en nuestro estudio, se decidió implementar esta clasificación de macro variables.

La fuerza de asociación de las características demográficas descritas en el párrafo anterior, se han descrito en múltiples estudios observacionales, tal es el caso del estudio realizado por Hung-Tien Kuo, et al. publicado en el 2010, donde analizan 15463 pacientes trasplantados hepáticos sin diagnóstico previo de diabetes, y describen en el análisis multivariado que la edad del receptor >50 años es un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de DMNPT con un HR de 1.241 IC 95%:1.151-1.338 y una p 0.001, de igual manera la raza del receptor, siendo más común en afroamericanos, con un HR:1-186 IC 95%: 1.102-1.276 y una p <0.0001 (2). Inicialmente el género masculino en el análisis univariado se asociaba a mayor incidencia de DMNPT, sin embargo una vez ajustada la variable no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los 2 géneros (2). Hallazgos similares son consistentes en otras publicaciones, incluyendo la de Loubna Oufroukhi y colaboradores donde la media de edad al momento de trasplante hepático fue mayor en los pacientes que desarrollaron DMNPT 56.4 +/- 7.4 vs 52 +/- 10.6, P: 0.01 (12) y el estudio titulado diabetes de nueva aparición después del trasplante hepático, publicado en 2005, donde la edad del receptor mayor de 45 años infería un riesgo de 1.5 veces de desarrollar la enfermedad, p 0.004 (13).

Además de las condiciones mencionadas en el párrafo anterior como factores de riesgo para DMNPT, se han estudiado ampliamente otras variables que han permitido extraer la siguiente evidencia: en el estudio observacional multicéntrico de Faouzi Saliba y et al (14), publicado en 2007 en *Liver Transplantation* y donde se estudiaron 211 pacientes, se concluyó que la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C previo al trasplante aumentaba el riesgo de desarrollar DMNPT en 2.8 veces IC 95%:1.2-6.3, en comparación a los pacientes que no tenían evidencia serológica de infección por VHC; otro hallazgo relevante relacionado con el receptor incluía la incidencia mayor de DMNPT en pacientes con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, OR:2.6 IC 95%: 1.1-6.3, aún con un mayor nivel de evidencia el metanálisis de Tao Chen y colaboradores, donde se incluyeron 7 estudios retrospectivos permitió concluir que hay una fuerte asociación entre infección por el VHC y el desarrollo de DMNPT en pacientes que son sometidos a trasplante hepático (15).

Es de resaltar también en este punto, la importante causalidad y efecto sobre la variable dependiente (DMNPT) con los regímenes de medicamentos utilizados para inducción y mantenimiento de la inmunosupresión en pacientes que son llevados a trasplante hepático. En una de las series más grandes de trasplante hepático que incluía pacientes mayores de 18 años y sin diagnóstico de diabetes previo al trasplante en la cual se estudiaron 15463 pacientes, encontraron asociaciones entre el uso de esteroides, tipo de inhibidor de calcineurina utilizado, terapia de inducción y el desarrollo de DMNPT. En el análisis ajustado multivariado se encontró un HR para Tacrolimus vs ciclosporina y manejo con esteroides al egreso de, 1.2 IC 95% (1.069 -1.429) y 1.5 IC: 95% (1.3-1.8) respectivamente. Por otro lado la terapia de inducción se comportó como un factor protector para el desarrollo de DMNPT estadísticamente significativo, HR: 0.8 IC 95%: (0.7-0.88) (3). Los regímenes a base de micofenolato de mofetil y sirolimus no mostraron ninguna asociación en el análisis multivariado, datos que son inconsistentes con otras publicaciones (5,16).

Otros factores de riesgo menos estudiados incluyen: infección por CMV, historia familiar de diabetes mellitus (5) , cirrosis alcohólica (2), intolerancia a los carbohidratos previo al trasplante (15), síndrome metabólico (17) , Hipomagnesemia (18) y factores genéticos (19).

## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Ya establecido un problema médico cotidiano, su magnitud, sus características fisiopatológicas y múltiples probables usos para la información recolectada por comprobación de hipótesis, nuestro grupo de trabajo se planteó la siguiente pregunta problema: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de Diabetes de nuevo inicio en pacientes postrasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil –Instituto de Cardiología entre el año 2005-2013?

## 6. HIPOTESIS

**Hipotesis nula:** las variables edad, sexo, raza, IMC, antecedente familiar de diabetes, causa de enfermedad hepática terminal (alcohólica vs no alcohólica), presencia de infección por virus de hepatitis C, carcinoma hepatocelular y severidad de la enfermedad hepática, solas o en combinación NO constituyen factores de riesgo para la aparición de diabetes mellitus post trasplante.

**Hipotesis alterna:** las variables edad, sexo, raza, IMC, antecedente familiar de diabetes, causa de enfermedad hepática terminal (alcohólica vs no alcohólica), presencia de infección por virus de hepatitis C, carcinoma hepatocelular y severidad de la enfermedad hepática constituyen factores de riesgo para la aparición de diabetes mellitus post trasplante.

## **7. JUSTIFICACIÓN**

La DMNPT es una de las complicaciones crónicas en pacientes postrasplantados que aumentan el riesgo cardiovascular, siendo uno de los factores de riesgo más importantes de mortalidad en este grupo de pacientes y adicionalmente una enfermedad potencialmente controlable y en gran medida prevenible.

Reconocer los factores asociados con este desenlace permitirá predecir e identificar de forma temprana los pacientes en riesgo de presentar esta complicación y con ello plantear estrategias que impacten de forma temprana con el fin de disminuir la probabilidad de progresión, enfermedad cardiovascular y mortalidad, mejorando el bienestar para los pacientes trasplantados.

## **8. OBJETIVOS**

### **7-1. GENERAL:**

Determinar la frecuencia y cuáles son los factores de riesgo asociados con el desarrollo de diabetes de nuevo inicio en pacientes postrasplante (DMNPT) hepático en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología entre el año 2005-2013.

### **7-2 ESPECÍFICOS:**

- Describir la frecuencia y el tiempo desde el trasplante en que aparece la DMNPT.

- Describir la asociación entre las variables que hacen parte del grupo de relacionadas al paciente y el desarrollo de DMNPT hepático en pacientes de la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología entre el año 2005-2013.
- Calcular la asociación entre las variables independientes que son características del donante y la variable dependiente en estudio.
- Caracterizar la relación entre variables independientes, que hace parte del grupo de variables relacionadas al procedimiento y la variable dependiente.
- Definir si existe algún tipo de relación causa-efecto entre las variables infección oportunistas y desarrollo de diabetes mellitus de nuevo inicio en paciente trasplantado respectivamente.

## **9. METODOLOGÍA**

### **8-1 DISEÑO**

El primer paso consistió en construir la base de datos de todos los pacientes llevados a trasplante hepático en la FCI. De estos pacientes, se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico previo de DM1-2 por HC. Todos los pacientes seleccionados constituyeron una cohorte histórica, donde se evaluó la aparición de DMNPT en el seguimiento. Para cumplir con los objetivos se realizó un estudio de casos y controles, definiéndose como caso, todo paciente trasplantado hepático en la FCI-IC durante el periodo de tiempo 2005-2013 que desarrolle diabetes mellitus y que cumpliera con la definición de DMNPT y los criterios de inclusión y exclusión (ver más adelante). Se definió como control todo paciente

trasplantado hepático en la FCI-IC durante el periodo de tiempo 2005-2013, que no desarrolle diabetes mellitus y que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión. De esta forma se evaluaron las variables para cumplir con los objetivos planteados en nuestro estudio.

## 8-2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Universo: Paciente receptores de trasplante hepático.

Población de referencia: Pacientes colombianos receptores de trasplante hepático.

Población blanco: Pacientes trasplantados hepáticos en Bogotá D.C.

Población elegible: Pacientes trasplantados hepático en la FCI-IC de Bogotá D.C. durante el periodo de tiempo comprendido entre 2005-2013.

Población de estudio: Todo paciente de la población elegible que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión. Ver tabla a continuación.

***Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.***

<b>CRITERIOS INCLUSIÓN</b>	<b>CRITERIOS EXCLUSIÓN</b>
1. Mayor de 18 años. 2. Datos suficientes en la historia clínica. 3. 1 año de seguimiento	1. Presencia de diabetes mellitus previo al trasplante

**Definición de Caso:** Paciente que cumple con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, y además que durante el tiempo de seguimiento propuesto cumplió con alguno de los criterios diagnóstico de DM según las recomendaciones de la ADA 2013. Se recuerda que el criterio de la A1C no se considera diagnóstico en los primeros 3 meses postrasplante.

**Definición de Control:** Paciente que cumple con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, y además que durante el tiempo de seguimiento propuesto no cumple con alguno de los criterios diagnóstico de DM según las recomendaciones de la ADA 2013. Se recuerda que el criterio de la A1C no se considera diagnóstico en los primeros 3 meses postrasplante.

**Figura 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus**

<i>Table 3—Criteria for the diagnosis of diabetes</i>
A1C $\geq$ 6.5%. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
FPG $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h plasma glucose $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

**Tomado de:** Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Position Statement. American Diabetes Association. 2013 (20).

### 8-3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Teniendo en cuenta la prevalencia de las variables a estudio más plausibles (VHC, tiempo de isquemia, severidad de la enfermedad hepática, etc.), es de principal interés evaluar sobre todo si la presencia de VHC se asocia con el desarrollo de DMNPT. De la literatura la frecuencia de exposición a VHC en sujetos trasplantados es de aproximadamente 7.8% (5). Se estima que la frecuencia de VHC en trasplantados que desarrollan DMNPT alcanza 64 % o más (11) . Con un nivel de confianza de 95% y poder de 80% se reclutaron 64 pacientes por grupo para probar esta hipótesis (OR a detectar de 4 o más).

### 8-4 VARIABLES

En nuestro estudio se consideró como variable dependiente, el desarrollo de DMNPT; y en el caso de variables independientes todas aquellas con las que queremos encontrar una asociación estadística de causalidad.

**Tabla 2. Variables**

<i>Macro variables</i>	<i>Receptor</i>	<i>Órgano</i>	<i>Procedimiento</i>
------------------------	-----------------	---------------	----------------------

variables	Demográficas (edad, sexo, raza), IMC en peso seco, Antecedente familiar de diabetes, causa de enfermedad hepática terminal (alcohólica vs no alcohólica), presencia de infección por virus de hepatitis C, carcinoma hepatocelular, severidad de la enfermedad hepática terminal, Comorbilidades, a1C previa al trasplante.	Tiempo de isquemia, diabetes en paciente donante, órgano de donante cadavérico o vivo, edad y género del donante.	Inhibidor de calcineurina utilizado, dosis de esteroide, micofenolato, sirolimus. Complicaciones (inmunológicas e infecciosas).
-----------	---	---	---

*Para ver información adicional de las variables, remitirse a la tabla número 3, anexo 1.*

## **8-5 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS**

La fuente primaria de recolección de los datos necesarios para el análisis, fue la historia clínica del paciente, incluyendo principalmente las valoraciones pretrasplante y postrasplante. A través de un instrumento previamente realizado se recolectaron los datos y posteriormente se incorporaron en una base de datos en Excel para su análisis. Ver instrumento en documentos anexos.

En nuestro estudio hemos considerado prudente la obtención de controles con base poblacional, siendo la población referencia todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y en caso de que nuestros pacientes a estudio control presentaran la variable dependiente harían parte del grupo de casos. No recurrimos al método de pareamiento ya que nuestro objetivo secundario es identificar varias opciones de causalidad y efecto, en caso de pareamiento podríamos mitigar varios de estos efectos.

## **8-6 PLAN DE ANÁLISIS**

Inicialmente se realizó un análisis univariado, las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias.

La prueba de Kolmogorov –Smirnov se realizó para evaluar normalidad de las variables cuantitativas continuas, los datos que siguieron una distribución normal se analizaron por medio de medias y su respectiva desviación estándar (DS), los variables que no cumplieron con los criterios de normalidad se analizaron por medio de medianas y rangos intercuartiles (RIQ).

La siguiente fase del análisis fue un análisis bivariado para buscar asociaciones entre las variables independientes con el desenlace (DMNPT). La presencia de este último se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado o el test exacto de Fisher para variables independientes categóricas. Las variables cuantitativas continuas paramétricas se evaluaron por medio de la prueba t de Student y los no paramétricos mediante la U de Mann – Whitney.

Para el análisis la significancia considerada fue determinada con un valor de  $p < 0.05$ .

En la fase final se realizó un análisis multivariado por medio de regresión logística binaria incluyendo dentro del mismo las variables biológicamente plausibles o aquellas que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado o que se consideraron variables de confusión para realizar el ajuste respectivo. La adecuación de los modelos logísticos se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer – Lemeshow y el  $r^2$  de Nagelkerke se utilizó para evaluar el porcentaje de varianza explicado por el modelo y se controló el sobreajuste mediante las reglas de regresión logística binaria teniendo en cuenta un máximo de 6 variables para el análisis de acuerdo a número de casos.

El análisis estadístico se realizó por medio del paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS v 19, Chicago IL) con licencia para la Universidad del Rosario.

### **8-7 PLAN DE PRESENTACIÓN**

Los resultados se presentaron en tablas de frecuencia para variables tanto cualitativas como cuantitativas, de igual manera las tablas contienen las medidas de asociación con su respectivo intervalo de confianza.

### **8-8 CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SEGOS Y ERRORES.**

#### ***Errores de medición:***

La evaluación de los datos fue realizada por personal médico (Residentes de Medicina Interna) capacitados para identificar adecuadamente y bajo los lineamientos de las guías internacionales (ADA) el diagnóstico de DMNPT en los pacientes seleccionados para el estudio.

Cada una de las variables fue interpretada de acuerdo a un diccionario de definición para cada una de ellas con el fin de limitar al máximo la variabilidad y los errores de medición inherentes al investigador, adicionalmente la revisión de la historia clínica fue realizada de forma sistemática revisando cada uno de los folios consignados a lo largo de sus hospitalizaciones o citas de seguimiento.

#### ***Errores de muestreo:***

El muestreo realizado fue por conveniencia teniendo en cuenta el diseño del estudio y la población diana, sin embargo se limitó teniendo en cuenta que la relación entre los casos y los controles fue de 1:3 respectivamente.

#### ***Sesgos de selección:***

Para limitar este sesgo se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión que fueron evaluados en cada uno de los pacientes analizados, adicionalmente la historia clínica

fue revisada de forma sistemática tanto en los controles de la consulta externa como cada uno de los folios de hospitalización, incluyendo la revisión de los laboratorios a lo largo de la historia previa y posterior al trasplante que tuvo que estar disponible para que los paciente pudieran ser incluidos como caso o control previamente definidos con criterios propuestos por la ADA con las consideraciones ya mencionadas en puntos anteriores.

***Sesgos de memoria:***

A pesar de que se la revisión de la historia clínica se realizó de una forma rigurosa y siguiendo un protocolo preestablecido con un formato de recolección de datos este sesgo fue muy difícil de controlar siendo una limitación inherente a este tipo de estudio.

***Sesgos de confusión:***

La confusión por indicación fue identificada desde el principio, conociendo la revisión de la literatura con respecto a los medicamentos inmunosupresores y variables como el rechazo a trasplante previo y el efecto dosis respuesta de los mismos, estos factores están relacionados con el desenlace (aumentan el riesgo de DMNPT) y adicionalmente están con variables independientes, para lo cual se realizó un análisis estratificado para limitar el efecto y asimismo valorar su interacción en el modelo.

Las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis estratificado para tratar de limitar el balance de los grupos comparados con el fin de ajustar los factores pronósticos en cada grupo con respecto al desenlace.

## **9 ASPECTO ÉTICOS:**

Por la metodología adoptada, se considera como un estudio sin riesgo ético, según lo estipulado en la resolución 8430 de octubre 4 de 1993 que rige en el territorio colombiano, ajustado a recomendaciones internacionales de investigación clínica.

Se remitieron todos los documentos solicitados por parte del comité de ética en investigación, incluyendo la metodología, el formato de registro de datos, la información temática y toda información adicional que el comité de investigaciones solicitó.

No existieron conflictos de interés en la realización de este proyecto, patrocinios externos o internos y se protegen los derechos de los sujetos de investigación.

El proyecto fue aprobado por el comité de investigaciones de la Fundación cardiointantil – Instituto de Cardiología.

## **10 RESULTADOS**

De un total de 277 historias revisadas se encontraron 32 casos de DMNPT. Entraron en el análisis 129 pacientes incluidos los 32 casos para una relación caso-control 1: 3.

De los 129 pacientes incluidos en el análisis, 54 (41,8%) fueron hombres. El promedio de edad de la cohorte fue de 53 años y la mediana de aparición desde el procedimiento hasta el diagnóstico fue de 10 meses (IQR 1 - 40).

En la tabla 4 están representadas las variables relacionadas con DMNPT, en el análisis inicial el género masculino, la intolerancia a los carbohidratos, la etiología alcohólica de la cirrosis y encefalopatía se asociaron positivamente con el desenlace, por lo cual se tuvieron en cuenta para el análisis multivariado. En contraste la hepatitis autoinmune fue el único factor inversamente relacionado con la DMNPT (OR: 0.34 IC 95% 0.12-0.91).

Factores farmacológicos tradicionalmente reconocidos, que son variables independientes relacionadas con el procedimiento y que pueden afectar el desenlace no tuvieron una asociación estadísticamente significativa y adicionalmente el análisis de estas como variables cuantitativas estuvo limitado por datos faltantes, a pesar de que los niveles de tacrolimus fueron significativos en el análisis bivariado, los datos perdidos (predominantes en el grupo de los casos) limitó el análisis estratificado al incluir esta variable, por lo cual no se incluyó.

Adicionalmente características como la dosis de esteroide, EPOC, origen cadavérico y trasplante combinado propuestos en la tabla operacional de variables no se fueron tenidas en cuenta dado que no se obtuvieron datos disponibles en las historias clínicas revisadas.

Con respecto a las variables independientes que hacen parte del grupo de variables relacionadas con el órgano y que se asociaron con el desenlace el tiempo de isquemia fue estadísticamente significativo y mayor en los casos con respecto a los controles. Variables reconocidas como el rechazo de trasplante tuvieron una tendencia a ser más frecuentes en los casos, sin embargo sin diferencias estadísticamente significativa. La edad del donante, el género fueron características que se encontraron bien balanceadas entre los dos grupos.

No se encontró una asociación causa-efecto entre la frecuencia de infecciones oportunistas y la DMNPT sin embargo la tendencia es mayor en este grupo de pacientes a pesar de no tener significancia estadística.

**Tabla 4. Análisis bivariado de los factores asociados con DMNPT.**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Casos DMNPT</b> 32/129 (24, 8%)	<b>Controles sin DMNPT</b> 97/129 (75, 2%)	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p valor</b>
<b>CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR</b>					
<b>Variables Demográficas</b>					
Masculino	20/32 (62,5)	34/97 (35,1)	3,08	1,34 – 7,07	0,006 <sup>□</sup>
Edad (años, mediana RIQ)	55,5 (49,5 – 61,0)	51,0 (40,75 – 59,2)	NA	NA	0,14 <sup>§</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 (23,2 – 29,0)	24,0 (21,0 – 27)	NA	NA	0,08 <sup>§</sup>
<b>Comorbilidades y antecedentes</b>					
HTA	2/32 (6,3)	5/97 (5,2)	1,22	0,22 – 6,65	1,0 <sup>t</sup>
Hipotiroidismo	3/32 (9,4)	12/97 (12,4)	0,73	0,19 – 2,78	0,76 <sup>t</sup>
ERC	7/32 (21,9)	26/96 (27,1)	0,75	0,29 – 1,95	0,56 <sup>□</sup>
Intolerancia a los carbohidratos	15/31 (48,4)	18/91 (19,8)	3,80	1,5 – 9,1	0,002 <sup>□</sup>
Antecedente familiar de DM	5/32 (15,6)	18/96 (18,8)	0,80	0,27 – 2,37	0,79 <sup>t</sup>
<b>Etiología de la Cirrosis</b>					
Alcohólica	11/32 (34,4)	15/97 (15,5)	2,86	1,14 – 7,14	0,021 <sup>□</sup>
Infección por VHC	6/32 (18,8)	12/97 (12,4)	1,63	0,55 – 4,78	0,38 <sup>□</sup>
Infección por VHB	1/32 (3,1)	3/97 (3,1)	--	--	--
Autoinmune	6/32 (18,8)	39/97 (40,2)	0,34	0,12 – 0,91	0,027 <sup>□</sup>
Toxicidad	0/32	2/97 (2,1)	--	--	--
Criptogenica	7/32 (21,9)	13/97 (13,4)	1,80	0,65-5,02	0,25 <sup>□</sup>
Otros	1/32 (3,1)	13/97 (13,4)	--	--	--
<b>Índices de severidad y complicaciones de la cirrosis</b>					
MELD	20,5 (12,7 – 27,2)	14,5 (10,0 – 19,0)			0,23 <sup>§</sup>
Sangrado variceal	12/32 (37,5)	33/97 (34)	1,16	0,50 – 2,6	0,72 <sup>□</sup>
Encefalopatía	23/32 (71,9)	38/97 (39,2)	3,96	1,65 – 9,48	0,001 <sup>□</sup>
Ascitis	21/32 (65,6)	53/97 (54,6)	1,58	0,69 – 3,64	0,27 <sup>□</sup>
Hepatocarcinoma	5/32 (15,5%)	18/96 (18,8)	1,09	0,36 – 3,33	1,0 <sup>t</sup>
<b>CARACTERÍSTICAS DEL ÓRGANO Y EL DONANTE</b>					
Género masculino	23/31 (74,2)	75/97 (77,3)	0,84	0,33 – 2,14	0,72 <sup>□</sup>
Edad (años, mediana RIQ)	30 (22-52)	28 (21 -46)			0,52 <sup>§</sup>
Rechazo de trasplante	13/31 (41,9)	33/97 (34)	1,40	0,61 – 3,20	0,42 <sup>□</sup>
Tiempo de isquemia (Minutos, media±DE)	494 (124)	433 (101,3)			0,006 <sup>¶</sup>
<b>CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO</b>					
<b>Relacionado con el manejo inmunosupresor</b>					
<b>Inhibidores de la calcineurina</b>					
Tacrolimus	20/32 (62,5)	59/97 (60,8)	1,07	0,47 – 2,44	0,86 <sup>□</sup>
Ciclosporina	5/32 (3,9)	18/97 (14)	0,81	0,27 – 2,40	0,79 <sup>t</sup>
Ciclosporina + Tacrolimus	7/32 (21,9)	20/97 (20,6)	1,07	0,40-2,84	0,88 <sup>□</sup>
<b>Otros inmunosupresores</b>					
Micofenolato	32/32 (100)	96/97 (99)			
mTOR	8/31 (25,8)	21/97 (21,6)	1,25	0,49 – 3,21	0,63 <sup>□</sup>
Niveles de tacrolimus	7,5 (4,75 – 8,5)	8,9 (7,6 – 9,3)			0,07 <sup>§</sup>
% de tacrolimus terapéutico (media ± DE)	32,8 ±16,9	33,76 ± 14,8			0,80 <sup>¶</sup>
% ciclosporina terapéutico (media ± DE)	34,2 ±15,4	41,4 ± 16,0			0,20 <sup>¶</sup>
<b>Variables adicionales</b>					
Infecciones Oportunistas	5/31 (16,1)	9/97 (9,3)	1,88	0,57 – 6,10	0,32 <sup>t</sup>

<sup>t</sup> test exacto de Fisher

<sup>¶</sup> Comparación de medias con prueba t de Student

<sup>§</sup> Comparación de medianas con U mann-whitney

<sup>□</sup> Prueba X<sup>2</sup>

**Abreviaturas:** DMNPT: Diabetes mellitus de nuevo inicio postrasplante, IC: Intervalo de confianza, HTA: Hipertensión arterial, IMC: Índice de masa corporal, ERC: Enfermedad Renal crónica, DM: Diabetes Mellitus, VHC: Virus de hepatitis C, VHB: Virus de hepatitis B, MELD: Model for end stage liver, RIQ: Rango intercuartil, mTOR (Diana de rapamicina en células de mamífero, DE: Desviación Estándar).

**Tabla 5. Análisis multivariado de los factores asociados con DMNPT.**

<b>Variables</b>	<b>(AOR)*</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p valor</b>
Intolerancia a los carbohidratos	2,97	1,07-8,20	0,03
Encefalopatía	3,55	1,35 – 9,32	0,01
Tiempo de isquemia	1,005	1,001-1,010	0,01
Odds Ratio Ajustado (ORA) por género y edad.			
R <sup>2</sup> de Nagelkerke = 0,27			

Abreviaturas: AOR: odds ratio ajustado.

\*ajustado por edad y género.

En el análisis de regresión logística binaria, ajustado por edad y género la encefalopatía, intolerancia a los carbohidratos y tiempo de isquemia estuvieron asociados positivamente con el desenlace, Las variables con un valor de  $p < 0.05$  y que tuvieran plausibilidad biológica (para limitar el efecto de sobreajuste) dentro de análisis bivariado fueron incluidas en este modelo sin embargo no tuvieron una asociación estadística.

A pesar de lo anterior el modelo solo explica el 27% de la varianza (ver R<sup>2</sup> de Nagelkerke), lo que supone la presencia de factores no tradicionales no investigados, etiología multifactorial, factores epigenéticos o limitaciones del tipo de estudio.

## 11 DISCUSIÓN

La incidencia de DMNPT en nuestro estudio fue de 14.3% (32/224), con una media de 10.8 meses de intervalo entre el procedimiento y el diagnóstico, hallazgos no alejados con lo descrito en la literatura, donde se reportan incidencias entre 7.2 y 28% (2,3,12–14), siendo más frecuente el diagnóstico de DMNPT en el primer año inmediatamente después del procedimiento (3).

Los factores de riesgo para desarrollar DMNPT revelados por el análisis bivariado fueron el género del receptor OR:3.08 P:0.006, el ser categorizado como intolerante a los carbohidratos previo al trasplante OR: 3.8 P:0.002, cirrosis por alcohol OR:2.86 P:0.021, el haber presentado encefalopatía como complicación de la cirrosis OR:3.96 P:0.001 y el tiempo de isquemia fría durante el procedimiento; Y variables de interés para nuestro estudio, tales como infección por virus de la hepatitis C, presencia de autoinmunidad, y esquema de inmunosupresión no presentaron la asociación estadística esperada.

En el análisis multivariado y regresión logística al corregir por las variables edad y género las cuales reflejaban heterogeneidad en la población basal, las variables independientes asociadas con nuestra variable dependiente fueron la intolerancia a los carbohidratos, el antecedente de encefalopatía que fue descrito también previamente por Xiao, et al (21) y el tiempo de isquemia fría. Llama la atención que un modelo paralelo al añadir la variable de tacrolimus, los hallazgos no cumplen la significancia estadística, fenómeno que puede estar explicado por la relación directa bidireccional entre dichas variables.

En la literatura se han descrito factores independientes para el desarrollo de DMNPT con una fuerza estadística importante, que no encontramos en el presente estudio. Es el caso de la infección por VHC y el uso de Tacrolimus (2,3,5,13,14) dicho hallazgo puede ser explicado por un error tipo 2 de nuestro estudio, sin embargo añadimos en el caso del uso de tacrolimus una explicación adicional; En nuestra población la media niveles de tacrolimus en rango terapéutico no supero el 34%, lo que podría indicar que en el 76% de las mediciones estuvo en rango subestimo asociado a dosis baja del medicamento.

Llama la atención dentro de los resultados, el tipo de asociación que se halló con respecto a la etiología autoinmune y la variable dependiente en el estudio, con un OR: 0.34 (IC 95% 0.12 -0.91) el comportamiento como factor protector es contradictorio con lo esperado, ya que teóricamente estos pacientes requieren regímenes con dosis más altas de esteroides. En la bibliografía que sustenta el presente documento no hay datos que caractericen dicha asociación.

Nuestras limitaciones incluyen, el modelo de estudio que dado a su aproximación retrospectiva, puede estar sujeto a fallas inherentes en su naturaleza tales como sesgos de reporte, sesgos de información ya que se requiere confiar en los datos reportados en la base de datos. Adicionalmente es probable que no se haya incluido variables de importancia clínica y que pudieran estar relacionadas con el desenlace de interés, sin embargo, en la revisión de la literatura se escogieron los factores más llamativos.

En nuestra población a diferencia de otros estudios, el diagnóstico de DMNPT se hizo con base en pruebas de laboratorio, lo cual pudo haber disminuido el número de casos disponibles.

En conclusión, en nuestro estudio el desarrollo de DMNPT se relaciona con factores de riesgo que pueden ser detectados tempranamente previo y durante el procedimiento quirúrgico; identificando a candidatos a un tamizaje más organizado de la complicación y a generar conductas que puedan disminuir la incidencia de este fenómeno. Teniendo en cuenta lo anterior, aquellos pacientes con intolerancia a los carbohidratos, que hayan presentado encefalopatía por la cirrosis y con tiempos de isquemia fría prolongada, se podrían beneficiar de esquemas de inmunosupresión sin tacrolimus, especialmente en pacientes con serología positiva para VHC si tenemos en cuenta la evidencia actual (2,3,5,13).

Este estudio sirve como base para futuras evaluaciones, idealmente prospectivas, con una población mayor que incluya sujetos de los diferentes grupos de trasplantes del país, logrando así identificar todas las variables relacionadas con la Diabetes mellitus de nuevo inicio postrasplante.

## 12 BIBLIOGRAFÍA

1. Lai HM, Pawar R, Wolf DC, Aronow WS. Impact of Cardiovascular Risk Factors on Long-Term Mortality After Liver Transplantation. *Am J Ther.* 2014 Jun;
2. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. United States;* 2005 Jun;11(6):612–20.
3. Kuo H-T, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation. United States;* 2010 May;89(9):1134–40.
4. Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving ten years after liver transplantation. *Clin Transplant. Denmark;* 2011;25(3):360–7.
5. Bodziak K a, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009 May;22(5):519–30.
6. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant. Denmark;* 2005 Jun;19(3):291–8.
7. Ye X, Kuo H-T, Sampaio MS, Jiang Y, Reddy P, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus in adult heart transplant recipients. *Transplantation. United States;* 2010 Jun;89(12):1526–32.
8. Bee YM, Tan HC, Tay TL, Kee TY, Goh SY, Kek PC. Incidence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Ann Acad Med Singapore. Singapore;* 2011 Apr;40(4):160–7.
9. Castro D. Diabetes en pacientes que reciben trasplante de organos. Universidad del Rosario; 2010.
10. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation. United States;* 2006 Dec;82(12):1625–8.
11. Mejia G, Varon A. POSTER: “Trasplante hepático en adultos: experiencia en la Fundación Cardioinfantil.” Bogotá, Colombia; 2012.
12. Oufroukhi L, Kamar N, Muscari F, Lavayssiere L, Guitard J, Ribes D, et al. Predictive factors for posttransplant diabetes mellitus within one-year of liver transplantation. *Transplantation. United States;* 2008 May;85(10):1436–42.

13. Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. New-onset diabetes after liver transplantation. *Transplant Proc. United States*; 2005;37(6):2636–7.
14. Saliba F, Lakehal M, Pageaux G-P, Roche B, Vanlemmens C, Duvoux C, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection : an observational multicenter study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. United States*; 2007 Jan;13(1):136–44.
15. Chen T, Jia H, Li J, Chen X, Zhou H, Tian H. New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies. *Transpl Int. Germany*; 2009 Apr;22(4):408–15.
16. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, Basu A, Cosio FG, Kudva YC. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med. England*; 2012 Jul;29(7):e1–12.
17. Pageaux G-P, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. United States*; 2009 Nov;15 Suppl 2:S79–82.
18. Van Laecke S, Desideri F, Geerts A, Van Vlierberghe H, Berrevoet F, Rogiers X, et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. United States*; 2010 Nov;16(11):1278–87.
19. Veldt BJ, Duarte-Rojo A, Thompson AJ, Watt KD, Heimbach JK, Tillmann HL, et al. Recipient IL28B polymorphism is an important independent predictor of posttransplant diabetes mellitus in liver transplant patients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant. United States*; 2012 Mar;12(3):737–44.
20. Care M. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care. 2013*;36 Suppl 1:S11–66.
21. Xu X, Ling Q, He Z-L, Gao F, Zheng S-S. Post-transplant diabetes mellitus in liver transplantation: Hangzhou experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int. China*; 2008 Oct;7(5):465–70.

## 13 ANEXOS

### 13-1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades /meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27
Preparación de prepesta de investigación	X	X	X	X	X	X	X																			
Aprobación por el comité de ética								X	X	X	X															
Recolección de datos												X	X	X												
Tabulación de datos														X	X	X										
Análisis de datos																		X	X	X						
Elaboración del proyecto final																					X	X	X			
Preparación de artículo																								X	X	X

## 13-2 PRESUPUESTO

ITEM	VALOR
Recursos humanos	\$ 2.000.000
Hardware y Equipos	\$ 1.949.900
Software	\$ 1.000.000
Materiales	\$ 1.000.000
Servicios Técnicos	\$ 2.000.000
Otros	\$ 1.000.000
<b>TOTAL:</b>	<b>\$8.949.900</b>

**\*Recursos Humanos:** Honorarios de investigadores secundarios y asesores. Incluye también los honorarios del servicio auxiliar encargado de recolectar la información.

**\*Hardware y Equipos:**

1. Portátil Dell, 16 pulgadas, I7 touch 4TA. Windows 8, Disco Duro: 1TB, RAM: 8 GB, procesador intel inside core i7. Valor: \$1.799.900

2. Disco Duro extraíble: Disco Duro Externo Toshiba 1 Tb Usb 3.0 Portátil 1000 Gb Pc valor: \$150.000

**\*Software:** Licencias originales de Microsoft office 2010 y EPIDAT 4.

**\*Materiales:** Impresión, Anillado, Lapiceros, Engrapadora, Resaltadores.

**\*Servicios Técnicos:** Análisis estadísticos de datos. Traducción de texto final a segunda lengua para publicación en revista indexada.

**\*otros:** Transporte y alimentación de salidas de campo, para recolección, discusión y presentación del proceso de investigación.

13-3 ANEXO 3

TABLA 3. Tabla Operacional de Variables.

MACRO VARIABLE	VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
<b>RECEPTOR</b>	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa	Continua	Años
	Genero	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Cualitativa	Nominal	Masculino/femenino
	Raza	Grupos en que se subdividen algunas especies biológicas, a partir de una serie de características que se transmiten por herencia genética.	Cualitativa	Nominal	Afroamericanos / otros
	IMC	Medida de asociación entre el peso y la talla del individuo. El peso medido en un momento sin edemas	Cuantitativa	Continua	Kg/m2
	Intolerancia a los carbohidratos	Alteración en el metabolismo de glúcidos, dada por A1C entre 5.7 y 6.5%	Cuantitativa /cualitativa	Continua/ Nominal	Presencia o no de intolerancia a los CHO, y valor del nivel de A1C.
	Antecedente familiar DM2	Presencia de DM 2 en familiares en primer grado de consanguinidad del sujeto en estudio.	Cualitativa	Nominal	Si/no
	Causa de enfermedad hepática terminal (EHT)	EHT por alcohol vs otras causas	Cualitativa	Nominal	Cirrosis Alcohólica /otras causas
	Infección por VHC	Presencia de serología positiva para VHC o diagnóstico previo	Cualitativa	Nominal	Si/no
	Hepatocarcinoma	Diagnóstico de hepatocarcinoma	Cualitativa	Nominal	Si/no
	Severidad de enfermedad hepática terminal	Severidad medida en SCORE de severidad ya establecido y ampliamente reconocido	Cuantitativa	Continua	Valor del SCORE MELD

<b>ÓRGANO</b>	Tiempo de isquemia	Tiempo transcurrido entre extracción del órgano y el implante	Cuantitativa/cualitativa	Continua/nominal	Tiempo en horas / si-no
	Tipo de órgano	Origen de donante vivo o cadavérico	Cualitativa	Nominal	Vivo/cadavérico
	Edad del Donante	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa	Continua	Años
	Genero del Donante	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Cualitativa	Nominal	Masculino/femenino
	Diabetes en Donante	Diagnóstico de diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Si/no

<b>PROCEDIMIENTO</b>	Complicaciones inmunológicas	Presencia de rechazo	Cualitativa	Nominal	Si/no
	Complicaciones infecciosas	Presencia de infecciones relacionadas a inmunosupresión	Cualitativa	Nominal	Si/no
	Dosis de esteroide	Media de dosis en mg/día. Se calcula dosis total administrada y se divide en número de días	Cuantitativa	Continua	Mg/día
	Inhibidor de calcineurina	Medicamento de esta familia que se administra y al paciente	Cualitativa	Nominal	Ciclosporina /tacrolimus
	Micofenolato	Usuario del medicamento	Cualitativa	Nominal	Si/no
	Intervalo trasplante y DMNPT	Momento en el seguimiento postrasplante del diagnóstico de DMNPT	Cuantitativa	Continua	Meses
	M-tor	Usuario de medicamentos, de esta familiar ej. Sirolimus	Cualitativa	Nominal	Si/no

## 13-4 ANEXO 4

### INSTRUMENTO RECOLECCIÓN

Formato Numero: \_\_\_\_\_

#### I. IDENTIFICACIÓN

1. Historia
2. Paciente: Caso \_\_\_\_\_ Control \_\_\_\_\_

#### II. DATOS DEL RECEPTOR

1. Edad: \_\_\_\_\_ años
2. Género: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_
3. IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>
4. Hemoglobina Glicosilada: \_\_\_\_\_ %
5. Intolerancia a los carbohidratos: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
6. Antecedente Familiar diabetes: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
7. Causa Cirrosis: Alcohol \_\_\_\_\_ NASH: \_\_\_\_\_ VHC \_\_\_\_\_ VHB \_\_\_\_\_ Autoinmunidad: \_\_\_\_\_  
Criptogenica \_\_\_\_\_ Toxicidad \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_
8. MELD score \_\_\_\_\_
9. Complicaciones cirrosis: Sangrado \_\_\_\_\_ variceal \_\_\_\_\_ Encefalopatía \_\_\_\_\_ Ascitis \_\_\_\_\_  
Hepatocarcinoma \_\_\_\_\_
10. Comorbilidades: HTA \_\_\_\_\_ Hipotiroidismo \_\_\_\_\_ EPOC \_\_\_\_\_ ERC \_\_\_\_\_

#### III. DATOS DEL ÓRGANO

1. Tiempo de Isquemia: \_\_\_\_\_ mins
2. Tipo de órgano: Vivo \_\_\_\_\_ Cadavérico \_\_\_\_\_
3. Edad del donante \_\_\_\_\_ años
4. Genero Del donante: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_
5. Diabetes En donante: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
6. Trasplante combinado: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

#### IV. DATOS DEL PROCEDIMIENTO

1. Rechazo: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
2. Infecciones oportunistas: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
3. Inhibidor de calcineurina: Ciclosporina \_\_\_\_\_ Tacrolimus \_\_\_\_\_
4. Uso micofenolato: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
5. Uso MTOR: Si: \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
6. Media niveles tacrolimus: \_\_\_\_\_
7. Media niveles ciclosporina \_\_\_\_\_
8. Intervalo trasplante y diagnostico DMNPT: \_\_\_\_\_ meses
9. Media Dosis esteroide: \_\_\_\_\_
10. Mediciones Tacrolimus en rango terapéutico: \_\_\_\_\_ %
11. Mediciones de ciclosporina en rango terapéutico \_\_\_\_\_ %

13-5 ANEXO 5



CEIC - 1924 - 2014

Bogotá, 29 de enero de 2014

Doctor

**RODOLFO DENNIS**

Investigador Principal

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA**

Bogotá, D.C.

Ref: Factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes de nuevo inicio en pacientes post-trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología entre el año 2005-2012

Estimado doctor Dennis:

Se revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda aprobado. Según concepto consignado en el Acta No. 423 del 22 de enero de 2014.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Detamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL**  
**INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA**  
**COMITÉ DE ÉTICA EN**  
**INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**J. SINAY AREVALO LEAL, MD**

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: [comiteetica@fundacioncardioinfantil.org](mailto:comiteetica@fundacioncardioinfantil.org)

IRB00007736

08/01/14

13-6 ANEXO 6



DDI-401-2013

Bogotá, 25 de noviembre de 2013

Doctor

**RODOLFO DENNIS**

Investigador principal

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC**

Bogotá, D.C.

Estimado doctor Dennis:

Una vez presentado y discutido el protocolo **“Factores de riesgo asociados al desarrollado de diabetes de nuevo inicio en pacientes post-trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología entre el año 2005-2012”** - Código DD-686-2013, en el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO CON RECOMENDACIONES** para su realización.

Se recomienda aclarar y tener en cuenta lo siguientes aspectos:

- ✓ Se requiere uniformidad en las fechas que se tendrán en cuenta para la selección de casos y controles, dado que hay diferentes fechas en el texto.
- ✓ Se solicita que en la selección del tamaño de la muestra los autores establezcan también cual es el mínimo OR a detectar con el número de sujetos que los autores saben que se encuentran disponibles.
- ✓ Se sugiere que los autores consideren ingresar casos incidentales que se vayan haciendo disponibles durante el estudio y asegurar continuidad del proyecto posteriormente.
- ✓ Los autores deben explicar mejor porque no hacer un análisis de la cohorte que existe, en vez de un estudio de casos y controles.
- ✓ Ampliar el análisis de datos con más detalle.
- ✓ Corregir los errores de ortografía en el texto.

Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.