

Diálisis y Trasplante

Diabetes de Novo Post trasplante: 20 años de experiencia en un centro de América Latina

Guillermo Edinson Guzmán¹, Carlos Eduardo Durán^{2,3}, Eliana Manzi⁴, María Claudia Sánchez³, Leidy Johanna Plaza³, Laura González³, Johanna Schweineberg², Liliana Mesa², Juan Guillermo Posada², Oscar Serrano², Jorge Villegas², Gabriel Jaime Echeverri^{2,3}, Luis Armando Caicedo²

1 Unidad de Endocrinología. Fundación Valle del Lili, Valle del Cauca-Cali, Colombia 2 Unidad de trasplantes. Fundación Valle del Lili, Valle del Cauca-Cali, Colombia 3 Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad ICESI, Valle del Cauca-Cali, Colombia

4 Centro de Investigaciones Clínicas. Fundación Valle del Lili, Valle del Cauca-Cali, Colombia

Fuente de financiación: Fundación Valle del Lili, y facultad de ciencias de la salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Palabras Clave

Diabetes de Novo pos trasplante
Trasplante renal
Tacrolimus,
Ciclosporina
Corticoesteroides
Citomegalovirus
Incidencia

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus de Novo Postrasplante (NODAT) es una complicación que se presenta entre 4%-25% de los receptores postrasplante renal. Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar comorbilidades de tipo cardiovascular, pérdida del injerto y muerte.

Objetivo: Determinar la incidencia de diabetes de Novo postrasplante renal y los factores asociados a su presentación en receptores de trasplante renal en la Fundación Valle del Lili, Colombia.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva a partir del registro institucional, TRENAL entre 1995-2014 en adultos sin diabetes mellitus pretrasplante. Se calculó la incidencia puntual y la incidencia acumulada de NODAT así como los factores asociados a su presentación en la población estudiada.

Resultados: El 11% (121/1126) de los pacientes desarrollaron NODAT. La incidencia acumulada a 5 años fue 9,1%. La edad media al diagnóstico fue 53±12 años, el tiempo al diagnóstico fue de 3,1 meses (RIC:1-33). El análisis multivariable mostró la edad al trasplante >50 años (HR:5.6 IC95%[3,1-13]), afrodescendiente (HR:2,2 IC95%[1,31-3,47]), tratamiento con Tacrolimus (HR:1,8 IC95%[1,11-2,99]), IMC>30 (2,9 [HR:1,54 - 4,57]) e infección por Citomegalovirus (HR:2,0 IC95%[1,2 - 3,6]), como factores de riesgo asociados con NODAT en la población estudiada.

Conclusión: La aparición de NODAT se presentó con una frecuencia e incidencia acumulada menor a lo reportado por otros grupos, observando un cambio en la incidencia a partir del uso de Tacrolimus sin diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente. Sin embargo, es necesario evaluar el impacto del control metabólico en el injerto y otras complicaciones derivadas de la diabetes.

ABREVIACIONES

NODAT: Diabetes de Novo postrasplante

ADA: Asociación americana de Diabetes

DM: Diabetes mellitus

RA: Rechazo agudo

CMV: Citomegalovirus

CEV: Cambios en el estilo de vida

IMC: Índice de masa corporal

PRA: Panel de anticuerpos reactivos

RIC: Rango intercuartil

DE: Desviación estándar

IA: Incidencia acumulada

WHO: Organización Mundial de la Salud

AACE: Asociación Americana de endocrinólogos clínicos

OPTN: Red de obtención y trasplante de órganos

SRTS: Registro científico de receptores de trasplantes

New onset diabetes after transplantation: 20 years experience in a single Latin-American Center

Keywords

**Diabetes
Transplantation
Kidney,
Tacrolimus
Cytomegalovirus
Incidence**

Abstract

Introduction: New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) is a complication that occurs in 4-25% of renal transplant recipients. These patients are at an increased risk of developing cardiovascular comorbidities and death and have a high risk of graft loss.

Objective: To determine the incidence of new onset diabetes after transplantation and the factors associated with its presentation in renal transplant recipients at the Fundación Valle del Lili, Colombia.

Methods: Retrospective cohort study using data from the institutional registry, TRAIN, between 1995-2014. Patients with pre-transplant diabetes mellitus and pediatric patients were excluded. We performed a descriptive analysis and calculated the incidence and cumulative incidence of NODAT and the factors associated with its presentation in the selected population.

Results: 11% (121/1126) of the patients developed NODAT. The cumulative incidence at 5 years was 9.1%. Mean age at diagnosis: 53 ± 12 years and median time between transplantation and diagnosis was 3.1 months (RIQ: 1-33). In the multivariate analysis, we identified the age at transplantation >50 years (HR:5.6 IC95%[3.1 –13]), Afro-descendant (HR:2.2 IC95%[1.31–3.47]), Tacrolimus treatment (HR:1.8 IC95%[1.11–2.99]), BMI>30 (2.9 [HR:1.54 – 4.57]) and Cytomegalovirus infection (HR:2.0 IC95%[1.2 – 3.6]), as risk factors associated with NODAT in this population.

Conclusion: NODAT presented with a lower frequency and incidence than that reported by other groups. We observed a change in NODAT incidence when we initiated Tacrolimus, with no difference in graft and patient survival. It is necessary, however to evaluate the impact of metabolic control on grafting and other complications derived from diabetes.

ABBREVIATIONS

NODAT: New onset diabetes after transplantation

ADA: American Diabetes Association

DM: Diabetes mellitus

RA: Acute rejection

CEV: Life style changes

CMV: Cytomegalovirus

PRA: Panel reactive antibodies

IMC: Body mass index

RIC: Interquartile range

DE: Standar deviation

IA: Cumulative incidence

WHO: World Health Organization

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

OPTN: Organ Procurement and Transplant Network

SRTS: Scientific Registry of Transplant Recipients

Introducción

El trasplante de órganos sólidos, ha sido un avance en la medicina, aumentado la supervivencia de las personas que sufren falla de algún órgano como el riñón. Las complicaciones post trasplante han disminuido en la medida en que se han perfeccionado las técnicas quirúrgicas e introducido medicamentos inmunosupresores cada vez más efectivos, aumentando el tiempo estimado de vida para los receptores. Sin embargo, complicaciones como la Diabetes de Novo posterior al trasplante renal (NODAT) vienen en incremento. NODAT es una complicación que se presenta entre el 2 al 53% de receptores de trasplantes de órgano sólido y 4 a 25% de receptores de trasplante renal (1-3). Existiendo diversas definiciones para esta entidad; pero, la más aceptada es la aparición de diabetes, que cumpla con los criterios diagnósticos descritos por la ADA (American Diabetes Association) en 2007 para diabetes mellitus (DM) (4, 5).

La importancia de esta enfermedad, radica en las comorbilidades y consecuencias que esta genera; pues aumenta frecuencia de complicaciones infecciosas, metabólicas propias de la diabetes en sí, reducción de la sobrevida del injerto en un 63% y aumento de mortalidad hasta en un 87%; de ahí que, sea importante estudiarla (6).

Hasta el momento, se ha descrito la incidencia de la enfermedad en diversas partes del mundo, con cifras que varían por las diferentes definiciones usadas y grupos poblacionales evaluados y se han descrito factores de riesgo asociados, entre ellos el uso de inmunosupresores tipo inhibidores de la calcineurina entre otros, sin embargo, hay pocos estudios en la literatura acerca de incidencia y factores de riesgo de esta enfermedad en América Latina, especialmente en Colombia. El objetivo de este estudio fue investigar la incidencia de NODAT y los factores asociados a su aparición en una población de pacientes de la Fundación Valle del Lili, en la ciudad de Cali, Colombia. De esta forma, desarrollar en un futuro una propuesta de inmunosupresión que permita reducir el riesgo de aparición de diabetes posterior al trasplante, sin aumentar la incidencia de rechazo del injerto.

Métodos

A fecha Enero 2016, identificamos 1051 pacientes a partir del registro institucional TRENAL. Se revisaron de forma retrospectiva los pacientes con trasplante renal entre 1995-2014 quienes han estado en seguimiento en la Unidad de Trasplantes de la Fundación Valle del Lili. Se excluyeron los trasplantes de pacientes menores de 18 años y aquellos con DM pre-trasplante. Este estudio se hizo con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Institución.

La información seleccionada para el análisis estuvo relacionada con: variables socio-demográficas, antecedentes clínicos, paraclínicos y evolución postrasplante. Se definió la fecha

de diagnóstico de NODAT a partir del registro en la historia clínica, donde se consideraron aquellos pacientes con requerimiento de insulina o hipoglicemiantes orales por al menos un mes posterior al trasplante. Se tomaron como criterios diagnósticos los de la ADA: hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ o glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o síntomas de diabetes con glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl o glicemia ≥ 200 mg/dl dos horas después de una prueba de carga (7). El diagnóstico de rechazo agudo (RA) se hizo por biopsia y utilizando la clasificación de Banff (8). El diagnóstico de infección por citomegalovirus (CMV) se hizo en biopsia de riñón por inmunohistoquímica, antigenemia y con carga viral en sangre. Todos los pacientes con IgG para CMV negativa previa al trasplante o quienes recibieron anticuerpos policlonales o monoclonales el día del trasplante recibieron profilaxis para CMV. Se determinó pérdida del injerto por regreso a diálisis crónica o fue censurada por muerte.

Tratamiento para NODAT

A los pacientes se les dio indicación de cambios en el estilo de vida CEV, tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.

Inmunosupresión

Inducción inmunosupresora: Todos los pacientes recibieron metilprednisolona el día del trasplante, adicionalmente se les aplicó anticuerpos policlonales o monoclonales a los pacientes considerados con alto riesgo inmunológico, según los siguientes criterios: PRA mayor del 30%, retrasplante, afrodescendiente, multiparidad, enfermedades de rápida progresión como glomerulopatías o síndrome nefrótico, y enfermedades renales de fácil recurrencia.

Todos los pacientes con bajo riesgo inmunológico recibieron la inmunosupresión estándar triple, esteroides, ácido micofenólico (micofenolato mofetil o micofenolato sódico) o azatioprina e inhibidor de calcineurina (Tacrolimus o ciclosporina) el Tacrolimus se empezó a utilizar en el año 2005. Desde Julio de 2013 se está utilizando anticuerpos policlonales en todos los pacientes con el objetivo de tener una terapia libre de esteroides en aquellos de bajo riesgo inmunológico.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos resumiendo las variables cuantitativas en mediana con rango intercuartil (RIC) o promedio \pm la desviación estándar (DE) según la distribución de los datos evaluada con la prueba Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se resumieron en porcentajes. Las comparaciones entre los grupos se hicieron con chi-cuadrado y Mann-Whitney Test. El IMC y la edad al trasplante se analizaron de forma continua y en categorías. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para determinar la incidencia acumulada (IA) de NODAT, la supervivencia del injerto y del paciente. Para analizar los factores asociados a NODAT se utilizó regresión de Cox. Todos los análisis se realizaron con STATA 12®

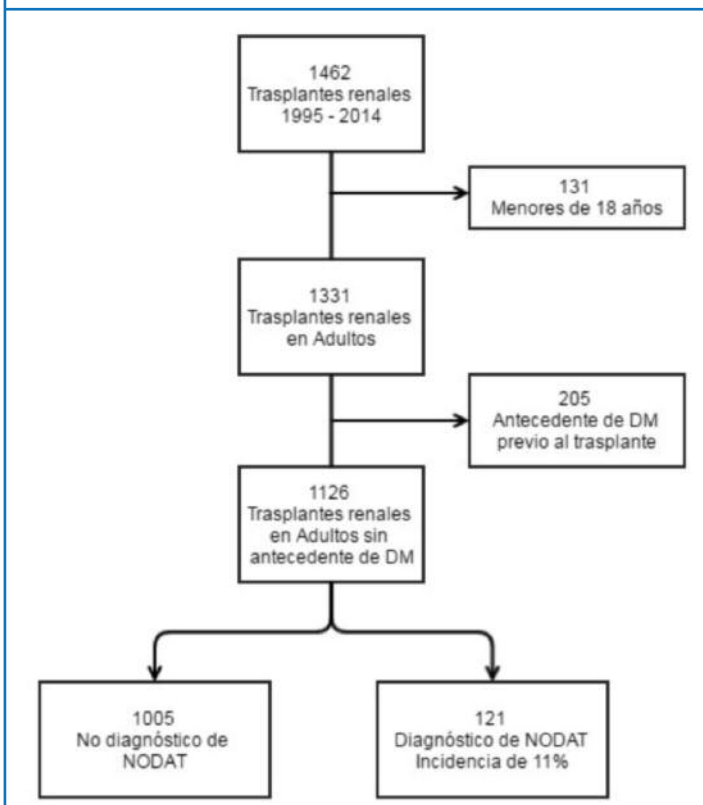
Resultados

Población estudiada

Fueron elegibles 1126 pacientes, la **figura 1** muestra el flujo de los pacientes. Se encontró un total de 121 pacientes

Figura I: Flujo de receptores adultos de trasplante renal entre 1995-2014.

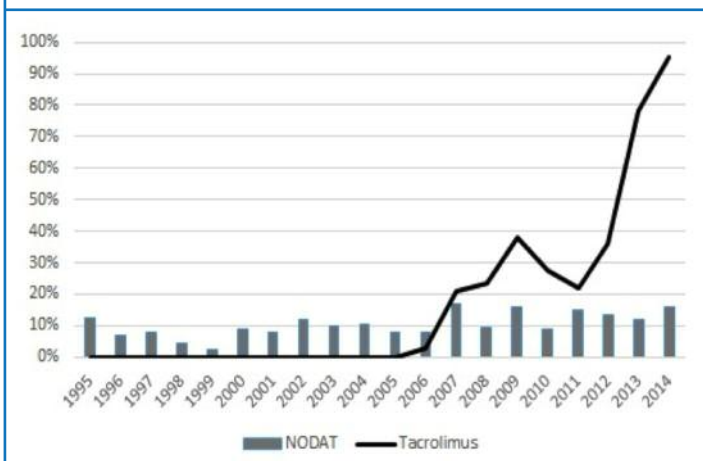
Abreviaturas: NODAT: Diabetes posterior al trasplante, DM: Diabetes mellitus



(11%) que desarrollaron NODAT durante el período del estudio. La **figura 2** muestra el cambio en la incidencia de

Figura II: Incidencia de NODAT y porcentaje del uso de Tacrolimus según el año del trasplante.

Abreviaturas: NODAT: Diabetes posterior al trasplante



NODAT y la proporción del uso de Tacrolimus de acuerdo al año del trasplante, donde se aprecia que a partir de los trasplantes que se hicieron en el año 2007 se ve un aumento en la incidencia de NODAT, lo cual coincide con el aumento

en el uso de Tacrolimus. El promedio de la edad al diagnóstico de NODAT fue 53 ± 12 años (rango: 18-78) y la mediana entre el trasplante y diagnóstico fue 3,1 meses (RIQ: 1-33), rango: 0.06 – 219 meses.

La **tabla 1** (pág. siguiente) muestra las características demográficas y clínicas de la población estudiada evaluadas para la presencia de NODAT. Se destaca que la mediana de la edad al momento del trasplante (50 vs 40, $p=0,000$), ser afrodescendiente (17% vs 10%, $p=0,023$), tener un IMC $>30\text{kg/m}^2$ al trasplante (15% vs 5%, $p=0,000$), el uso de Tacrolimus (28% vs 18%, $p=0,008$) y presentar infección por CMV postrasplante (16% vs 7%, $p=0,002$) presentaron diferencias significativas en su distribución entre los grupos con y sin diagnóstico de NODAT.

Tratamiento para NODAT

De los 121 pacientes, 12 (10%) recibieron indicación de cambios en el estilo de vida únicamente sin requerimiento de hipoglucemiantes orales ni insulina. Hubo 54 (45%) pacientes que iniciaron tratamiento con hipoglucemiantes orales, de estos 11/54 recibieron insulina posteriormente con una mediana de tiempo entre hipoglucemiante e insulina de 25 meses (RIC: 3,3 – 66). En 55 (45%) pacientes se inició tratamiento con insulina, de los cuales 20/52 recibieron tratamiento después con hipoglucemiantes orales. La mediana del tiempo entre insulina e hipoglucemiantes orales fue 9.5 meses (RIC: 5 – 53), a 10/20 se les retiró la insulina. Hubo 30 (25%) pacientes recibieron hipoglucemiantes orales e insulina.

Incidencia acumulada (IA) y supervivencia

La IA de NODAT a 1 y 5 años fue 7,1% y 9,3% respectivamente (**Figura IIIA**). El 64% ($n=77$) de los pacientes fueron diagnosticados en el primer año postrasplante. Al comparar la IA de NODAT según el grupo de edad al trasplante se observa que el grupo con 50 años o más tiene una mayor IA a 1 y 5 años que fue 13% y 17%, mientras que en aquellos con edad al trasplante entre 35 – 50 fue 7,5% y 9,1% y para menores

Figura III: Incidencia acumulada de NODAT (A) y según el grupo de edad al momento del trasplante (B).

Abreviaturas: NODAT: Diabetes posterior al trasplante

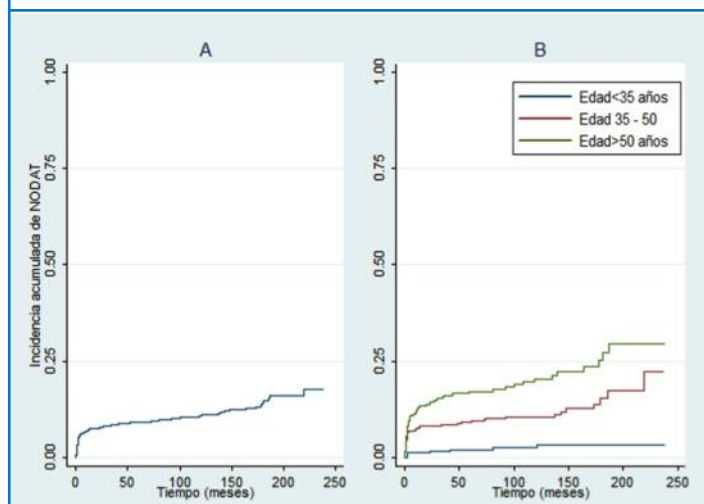


Tabla 1: Características demográficas y clínicas según el diagnóstico de NODAT

Característica	Total (n=1126)	NO DM (n=1005)	NODAT (n=121)	p valor
Edad al trasplante, años				
Mediana (RIC^a)	41 (32 - 52)	40 (31 - 51)	50 (40 - 59)	0,000
Rango	18 - 78	18 - 75	18 - 78	
Grupos de edad al trasplante (años), n (%)				
<35	364 (32)	355 (35)	9 (7)	0,000
35 - 50	417 (37)	369 (37)	48 (40)	
>50	345 (31)	281 (28)	64 (53)	
Género masculino, n (%)	610 (54)	540 (54)	70 (58)	0,390
Raza Afrodescendiente, n (%)	126 (11)	105 (10)	21 (17)	0,023
Donante fallecido	879 (78)	777 (77)	102 (84)	0,079
IMC^b, kg/m²				
Mediana (RIC)	23 (20 - 25)	23 (20 - 26)	26 (23 - 28)	0,000
Rango	15 - 40	15 - 40	17 - 40	
IMC>30 kg/ m², n (%)	50 (6)	34 (5)	16 (15)	0,000
Tacrolimus	214 (19)	180 (18)	34 (28)	0,008
Profilaxis para Citomegalovirus	232 (21)	201 (20)	31 (26)	0,324
Infección por Citomegalovirus	93 (8)	74 (7)	19 (16)	0,002
Rechazo agudo	247 (22)	222 (22)	25 (21)	0,720

Tabla 2: Análisis bivariante y multivariable para los factores asociados a diagnóstico de NODAT

Característica	Bivariable		Multivariable	
	HR ^a	IC ^b 95%	HR	IC 95%
Edad al trasplante, años				
35 - 50	4,7	2,3 - 9,7	3,4	1,9 - 8,0
>50 años	8,8	4,4 - 18	5,6	3,1 - 13
Raza Afrodescendiente	2,0	1,3 - 3,3	2,2	1,31 - 3,47
Donante fallecido	1,7	1,0 - 2,8	1,3	0,72 - 2,31
IMC^c>30 kg/ m²	3,6	2,1 - 6,2	2,9	1,54 - 4,57
Tacrolimus	2,3	1,5 - 3,5	1,8	1,11 - 2,99
Profilaxis para Citomegalovirus	1,7	1,2 - 2,7	1,1	0,64 - 1,73
Infección por Citomegalovirus	2,1	1,3 - 3,4	2,0	1,2 - 3,6

de 35 años fue de 1,4% y 2% (p=0,000) (Figura IIIB).

La supervivencia del injerto a 1 y 5 años fue 95% y 92% para el grupo NODAT comparado con 93% y 87% para el grupo sin diagnóstico de NODAT respectivamente, la cual no fue estadísticamente diferente (p=0,09). La supervivencia del paciente a 5 años fue de 97% para los dos grupos.

Análisis de Regresión de Cox

En el análisis multivariable identificamos que la edad al trasplante mayor de 50 años, ser afrodescendiente, tener un IMC>30, recibir tratamiento con tacrolimus y presentar infección por CMV, fueron factores de riesgo asociados con NODAT. Otros factores estudiados que fueron significativos en el análisis bivariable pero no se asociaron finalmente en el análisis multivariable fueron: recibir el injerto de un donante fallecido y el uso de profilaxis para CMV (Tabla II). Los factores que se asociaron con un mayor riesgo de NODAT fueron edad al trasplante mayor de 50 años (HR: 5.6 [IC95%:3,1 - 13]) e IMC>30 (HR: 2.9 [IC95%:1,54 - 4,57]).

Discusión

La incidencia reportada de NODAT es variable debido a la falta de consenso. Por ello, se reportan amplios rangos de aparición: 7-53%. En el siglo pasado las definiciones podrían ser solo por usar insulina por más de un mes, como también basadas en niveles de glucemia aleatoria mayor de 200 mg/dl o ayuno superior a 140 mg/dl (1). Solo hasta el 2003, se estableció que el diagnóstico sería el mismo usado para diabetes mellitus definido por la World Health Organization (WHO) (9). No obstante, la variación en el reporte de incidencia posterior a esta definición persiste. Por ejemplo: el "Organ Procurement and Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTS), revelan una prevalencia del 5% para el 2012. Mientras en Lati-

noamérica concretamente un grupo argentino reporta una incidencia del 31.37% en el primer año(9) . En Colombia somos los primeros en reportar datos con una incidencia total en el periodo de seguimiento de 1995-2014 del 11% y una incidencia acumulada en el primer año y quinto de año de trasplante del 7% y 9.1%. Esta última, inclusive inferior a los descrito en grupos norteamericanos del 9.1%, 16%, 24% a los 3,12 y 36 meses (10).

La búsqueda de estrategias que redujeran la pérdida del injerto renal y mejoraran la sobrevida del mismo, encontró en Tacrolimus una respuesta muy favorable que lo ha llevado a convertirse en el inhibidor de calcineurina de elección con grandes beneficios a pesar del riesgo de diabetes, puesto que es conocido cómo causan un defecto en la secreción y expresión génica de insulina (5, 6, 11-13). Nosotros encontramos un HR:2.36 IC95% (1.57–3.57), similar a lo ya reportado con RR 1.53 IC 1.29-1.81 $p<0.001$ (13). Sumado a un incremento en los casos de NODAT extrapolable con el inicio de Tacrolimus como nueva estrategia inmunosupresora en nuestro grupo. Por ende, se plantea como opción en pacientes diabéticos de difícil manejo con bajo riesgo inmunológico el uso de otros inmunosupresores como belatacept (14).

A pesar del aumento evidente en la incidencia de NODAT cuando se introdujo al régimen inmunosupresor el uso de Tacrolimus, aun previo a su uso, hay una incidencia no despreciable de la enfermedad, que se atribuye probablemente al uso de esteroides, ya que se ha descrito en la literatura que aumenta la incidencia de NODAT(15), el riesgo de desarrollar NODAT es del 5% por cada aumento de 0.01 mg/kg/día de la dosis de prednisolona (16) y la incidencia acumulada de NODAT a tres años se ha descrito hasta de 17.7% con el uso de esteroides para mantenimiento y 12.3 sin el uso de ellos (17) . Esto se debe a que estos fármacos aumentan gluconeogénesis hepática al generar regulación positiva de genes que codifican para enzimas que participan en la gluconeogenesis (18). De ahí que, evitar el uso de esteroides se asocie a menor requerimiento de tratamiento de NODAT y aunque al parecer es menos frecuente la incidencia cuando se retiran por completo los esteroides que cuando solamente se reduce la dosis de los mismos (19), aún hay controversia, pues estudios han demostrado que no hay beneficio adicional en el control glicémico, con el retiro completo de esteroides, por debajo de 5mg/dL de prednisolona, con riesgo de mayor incidencia de rechazo agudo del injerto (20).

En un estudio multicéntrico prospectivo se empleó un régimen basado en reducción temprana de la dosis de esteroide a 5 mg/día, timoglobulina, baja dosis de ciclosporina y ácido micofenólico, alcanzando una incidencia de NODAT del 4%, en contraste con una incidencia de 18% registrada en una cohorte histórica (21).

Dentro de los factores no modificables la raza afrodescendiente parece tener un incremento de NODAT, presentando un HR 2.08 IC 1.28-3.39, lo cual es concordante con otros

cifras, caso de un estudio norteamericano que mostró un incremento con RR 1.68 IC 1.52-1.8 $p<0.001$ (13). En el escenario de los factores no modificables al igual que otras publicaciones se demostró asociación con la edad al trasplante (3, 22).

Son muchos los factores modificables en diabetes pero sin duda la obesidad constituye una de las asociaciones más frecuentes y letales en la actualidad y la diabetes post trasplante no escapa a esta donde se ha reportado RR 1.73, IC95% 1.57-1.90, $p<0.0001$ (13). En nuestra casuística un IMC > 30 kg/m² asoció un HR 2.69 IC95% 1.56-4.61. De esto último, vale anotar que intervenciones orientadas a modificaciones de estilo de vida para reducción de peso y obesidad han logrado de manera importante reducir la aparición de diabetes tipo 2, por lo que suena lógico extrapolar estos hallazgos a los pacientes trasplantados renales (23, 24). Incluso intervenciones como la cirugía bariátrica podrían ser una intervención (25, 26).

La Infección por CMV también parece tener asociación con diabetes post trasplante, incluso en diabetes tipo 1. En pacientes con predisposición genética la infección favorece la expresión de la enfermedad (27). Además, se ha visto un deterioro de la función de la célula beta en pacientes expuestos al virus (28) . A lo anterior se suma la evidencia clínica: Hjelmesaeth y colaboradores encontraron una incidencia de diabetes post trasplante de 6% en individuos sin infección por CMV vs 23% en un grupo de portadores asintomáticos. Para nuestro caso también la asociación entre infección y enfermedad fue positiva con un HR 1.97 IC95% 1.14-3.42. Otros factores modificables mencionados en la literatura son hipertensión, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y donante fallecido, los primeros dos no evaluados en nuestros estudio, mientras que el ultimo no mostró significancia en el análisis multivariado.

El manejo de NODAT en la población estudiada concuerda con lo descrito en la literatura acerca del tratamiento de NODAT, pues el manejo es similar al realizado a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, recomendado por la ADA (29), la indicación de primera línea es realizar cambios en el estilo de vida, logrando mejoría de 15% de glicemia 2 horas postprandial (30). Y la estrategia para iniciar el tratamiento farmacológico depende del nivel de Hba1c como lo propone la American Association of Clinical Endocrinologist (AAACE) (31). Así, una Hba1c menor de 7.5% obliga a monoterapia siendo la elección Metformina si no hay contraindicación para su uso (32), que aunque hay pocos estudios, demuestran seguridad de la misma (33). Si hay fallo con monoterapia o si se tiene Hba1c > 7.5% se elige terapia combinada individualizando cada caso. Aunque estudios han demostrado la seguridad del uso de inhibidores de DPP4, tiazolinedionas, análogos de péptido similar a glucagón (34-38), su evidencia es limitada en receptores de trasplantes.

La elección de insulinoterapia dependerá del fallo terapéutico

a hipoglucemiantes orales, signos de fallo de célula beta, igual que el paciente diabético no NODAT, aun hacen faltan estudios que demuestren la eficacia y seguridad de muchos fármacos usado en diabetes (35).

Se conoce por la literatura que padecer NODAT incrementa las consecuencias ya asociadas a la DM y acelera la aparición de las mismas, adicionalmente NODAT se ha asociado con un incremento del rechazo del injerto hasta en un 63% (6, 13), en nuestro estudio encontramos que la comparación de la supervivencia del injerto renal en pacientes que desarrollaron NODAT vs los que no lo desarrollaron fue no estadísticamente significativo ($p=0.0863$), adicionalmente es claro que se requiere hacer seguimiento a largo plazo de estos pacientes con el fin de esclarecer asociación entre daño microvascular y NODAT.

La recolección de información a partir de las historias clínicas genera un probable sub-registro. Sumado a las dificultades en la evaluación de factores de riesgo específico y tratamiento para NODAT dado el carácter del estudio. La aparición de NODAT se presentó con una frecuencia e incidencia acumulada menor a lo reportado por otros grupos, observando un cambio en la incidencia a partir del uso de Tacrolimus sin diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente. Sin embargo, es necesario evaluar el impacto del control metabólico en el injerto y otras complicaciones derivadas de la diabetes. En nuestro conocimiento, este es el primer reporte de un análisis descriptivo en pacientes con NODAT en una cohorte de trasplantados renales en Colombia.

Conflictos de interés: Los autores del artículo Incidencia de Diabetes de Novo en paciente trasplantados en la Fundación Valle del Lili- Cali, Colombia, declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en nuestro juicio. Declaramos, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación. Asimismo, las personas que participaron en la recolección y análisis de la información, o en la preparación del manuscrito han sido identificadas en los agradecimientos y han aceptado dicha mención; manifestamos que se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación Biomédica de Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Agradecimientos

Este trabajo se llevó a cabo gracias al apoyo y colaboración de personal del Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili y la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad ICESI, Cali, Colombia, en especial al doctor Fernando Rosso, la doctora Diana Dávalos, el doctor César Guevara y la doctora Yuri Takeuchi que contribuyeron en forma financiera para la divulgación de los resultados de este estudio.

Bibliografía

- 1 Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Post-transplantation Diabetes A systematic review of the literature. *Diabetes care.* 2002;25(3):583-92.
- 2 Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2003;3(5):590-8. PubMed PMID: 12752315.
- 3 Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001;59(2):732-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002732.x. PubMed PMID: 11168956.
- 4 Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines1. *Transplantation.* 2003;75(10):SS3-SS24.
- 5 Mellitus ECotDaCoD. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20. PubMed PMID: 12502614.
- 6 Moore R, Ravindran V, Baboolal K. The burden of new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Clinical transplantation.* 2006;20(6):755-61.
- 7 Association AD. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66. doi: 10.2337/dc13-S011. PubMed PMID: 23264422; PubMed Central PMCID: PMC3537269.
- 8 Go H, Shin S, Kim YH, Han DJ, Cho YM. Refinement of the criteria for ultrastructural peritubular capillary basement membrane multilayering in the diagnosis of chronic active/acute antibody-mediated rejection. *Transpl Int.* 2017. Epub 2017/01/21. doi: 10.1111/tri.12921. PubMed PMID: 28109026.
- 9 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.* 2005;19(3):291-8. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x. PubMed PMID: 15877787.
- 10 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation.* 2003;3(2):178-85.
- 11 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 transplantation1. *Clinical transplantation.* 2005;19(3):291-8.
- 12 Obregón L, Bril F, Petrone H, Baran M. Incidence of Diabetes Within a Year after Renal Transplantation: 1348. *Transplantation.* 2012;94(10S):880.
- 13 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3(2):178-85. PubMed PMID: 12603213.
- 14 Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation Risk assessment and management. *Diabetes care.* 2012;35(1):181-8.
- 15 Schweer T, Gwinner W, Scheffner I, Schwarz A, Haller H, Blume C. High impact of rejection therapy on the incidence of post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(4):512-9. Epub 2014/03/21. doi: 10.1111/ctr.12329. PubMed PMID: 24649873.

- 16 Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenström J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*. 1997;64(7):979-83. PubMed PMID: 9381545.
- 17 Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011;91(3):334-41. doi: 10.1097/TP.0b013e318203c25f. PubMed PMID: 21242885.
- 18 Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2016;2042018816641580.
- 19 Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD005632. Epub 2009/01/21. doi: 10.1002/14651858.CD005632.pub2. PubMed PMID: 19160257.
- 20 Midtvedt K, Hjelmesaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3233-9. doi: 10.1097/01.ASN.0000145435.80005.1E. PubMed PMID: 15579527.
- 21 Cole EH, Prasad GV, Cardella CJ, Kim JS, Tinkam KJ, Cattran DC, et al. A pilot study of reduced dose cyclosporine and corticosteroids to reduce new onset diabetes mellitus and acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Res*. 2013;2(1):1. Epub 2013/01/12. doi: 10.1186/2047-1440-2-1. PubMed PMID: 23369458; PubMed Central PMCID: PMC3599918.
- 22 Gunnarsson R, Amer P, Lundgren G, Magnusson G, Ostman J, Groth CG. Diabetes mellitus--a more-common-than-believed complication of renal transplantation. *Transplant Proc*. 1979;11(2):1280-1. PubMed PMID: 382510.
- 23 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801. PubMed PMID: 11333990.
- 24 Group DPPR. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;2002(346):393-403.
- 25 Arias RH, Mesa L, Posada JG, Vélez JP. Kidney transplantation and gastric bypass: a better control of comorbidities. *Obes Surg*. 2010;20(7):851-4. doi: 10.1007/s11695-010-0165-4. PubMed PMID: 20419504.
- 26 Chan G, Gameau P, Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can J Kidney Health Dis*. 2015;2:26. Epub 2015/08/01. doi: 10.1186/s40697-015-0059-4. PubMed PMID: 26236496; PubMed Central PMCID: PMC4522095.
- 27 Jaeckel E, Manns M, Herrath M. Viruses and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;958(1):7-25.
- 28 Flodström M, Tsai D, Fine C, Maday A, Sarvetnick N. Diabetogenic potential of human pathogens uncovered in experimentally permissive beta-cells. *Diabetes*. 2003;52(8):2025-34. PubMed PMID: 12882919.
- 29 Sharif A, de Vries AP, Porrini E, Hecking M, Saemann M, Group EN-ODATW. Clinical trials for treatment of NODAT: time to collaborate. *Transplantation*. 2012;94(4):e23-4; author reply e4-5. doi: 10.1097/TP.0b013e318260b1e9. PubMed PMID: 22914113.
- 30 Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation*. 2008;85(3):353-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181605ebf. PubMed PMID: 18301331.
- 31 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocrine Practice*. 2016;22(1):84-113.
- 32 Therasse A, Wallia A, Molitch ME. Management of post-transplant diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(1):121-9. doi: 10.1007/s11892-012-0346-8. PubMed PMID: 23188594.
- 33 Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract*. 2008;14(8):979-84. doi: 10.4158/EP.14.8.979. PubMed PMID: 19095596.
- 34 Boemer BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:617638. Epub 2014/04/10. doi: 10.1155/2014/617638. PubMed PMID: 24817885; PubMed Central PMCID: PMC4003765.
- 35 Haidinger M, Wertzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stermer G, Pleiner J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014;14(1):115-23. Epub 2013/11/26. doi: 10.1111/ajt.12518. PubMed PMID: 24279801.
- 36 Luther P, Baldwin D. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2135-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00613.x. PubMed PMID: 15575920.
- 37 Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*. 2005;80(10):1402-5. PubMed PMID: 16340782.
- 38 Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care*. 2013;36(10):e171-2. doi: 10.2337/dc13-1066. PubMed PMID: 24065848; PubMed Central PMCID: PMC3781489.