

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA

**“INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE PACIENTES
CON DIARREA POST TRASPLANTE RENAL”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. DANIEL FERNANDO OVANDO MORGA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SERGIO HERNÁNDEZ ESTRADA

Número de Registro de Protocolo 343-2019

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FELIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

DR. SERGIO HERNÁNDEZ ESTRADA
DIRECTOR DE TESIS

DR. DANIEL FERNANDO OVANDO MORGA
SUSTENTANTE

INDICE

I.	Introducción	4
II.	Marco teórico	5
	1. Infecciones en el paciente post trasplantado renal	5
	2. Diarrea en el post trasplante renal	9
	3. Aspectos epidemiológicos de la diarrea post trasplante.	13
	4. Abordaje diagnóstico	15
III.	Justificación	17
IV.	Objetivos	18
	1. Generales	18
	2. Específicos	18
V.	Metodología de la investigación	19
	1. Diseño de la investigación	19
	2. Muestra de estudio	19
	3. Criterios de inclusión	19
	4. Criterios de exclusión	19
	5. Criterios de eliminación	19
	6. Material y métodos	19
	7. Técnica y procedimiento	20
	8. Definición de variables	22
	9. Análisis estadístico	24
	10. Recursos	24
	11. Consideraciones éticas	25
VI.	Resultados	26
VII.	Discusión	35
VIII.	Conclusión y sugerencias	37
IX.	Bibliografía	38

I. INTRODUCCIÓN

Durante el primer año del post trasplante renal, la supervivencia del paciente suele ser superior al 95% y la del injerto (muerte no censurada) se sitúa alrededor del 90%. Existen múltiples complicaciones asociadas al procedimiento de trasplante renal y las más frecuentes durante el primer año son las infecciones (bacterianas y virales), que afectan al 30- 50% de los pacientes. Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante renal. Otra de las complicaciones frecuentes son las de tipo gastrointestinales, de ellas la diarrea es la mas frecuente. Esta puede ser de origen infeccioso o no infeccioso. Su presencia conlleva a deshidratación, pérdida de peso, alteración de los niveles séricos de inmunosupresores, deterioro de la función renal y pérdida del injerto^{1, 2, 3}.

A pesar de que es un trastorno frecuente, existen escasos reportes epidemiológicos al respecto. La incidencia de esta complicación varia de acuerdo a la zona geográfica del mundo y del centro hospitalario. El conocimiento de la etiología, agentes microbiológicos, factores de riesgo y desenlaces en esta población permitiría la planificación de medidas específicas de prevención, así como la intervención oportuna con una terapia específica y dirigida para limitar las complicaciones de la enfermedad. El centrar el tratamiento en guías o recomendaciones internacionales, sin considerar la microbiología local, puede conllevar errores en el manejo. Por ello es importante evaluar las características epidemiológicas en los pacientes con diarrea post trasplante renal, incluyendo incidencia, factores de riesgo asociados y agentes microbiológicos mas frecuentes.

II. MARCO TEÓRICO

1. INFECCIONES EN EL PACIENTE POST TRASPLANTADO RENAL.

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica terminal. La terapia inmunosupresora de forma crónica previene el rechazo del órgano pero aumenta el riesgo de complicaciones como la enfermedad cardiovascular, las infecciones y los procesos neoplásicos. Las complicaciones más frecuentes durante el primer año son las infecciones (bacterianas y virales), que afectan al 30-50% de los pacientes, y el rechazo que se observa hasta en el 25% de los pacientes. Estas 2 complicaciones reflejan el estado inmunitario del paciente y el efecto del tratamiento inmunosupresor. La USRDS establece que la tasa de infecciones en los tres primeros años postrasplante renal es de 45% en el seguimiento. A pesar de las estrategias de prevención, las infecciones continúan siendo una causa importante de morbimortalidad en receptores de trasplante renal. A nivel mundial se ha descrito que las infecciones más frecuentes en los pacientes trasplantados de riñón son las urinarias, seguidas de la neumonía, infecciones postquirúrgicas y bacteriemias^{11, 12, 14, 20}.

La infección tiene consecuencias directas de la invasión microbiana al órgano blanco (neumonía, infección de herida quirúrgica, abscesos, infección urinaria, infección gastrointestinal) y consecuencias indirectas derivadas la liberación de mediadores inflamatorios locales y sistémicos (efecto inmunosupresor sobre los pacientes, influencia en la patogénesis del rechazo y sobre la aparición de ciertas enfermedades neoplásicas)^{1,12, 14}.

La fiebre y otros signos físicos de infección generalmente se encuentran disminuidos o ausentes. Hasta un 40% de los procesos infecciosos pueden no cursar con fiebre. En la mayoría de las ocasiones los procesos infecciosos se identifican solo por alteraciones bioquímicas de laboratorio o anomalías en estudios de imagen. Asociado a ello, el uso de antimetabolitos como parte de la terapia inmunosupresora, disminuye el conteo leucocitario que refleja una menor respuesta a procesos infecciosos^{1, 2, 3, 4}.

El riesgo de infección en el receptor en cualquier momento del seguimiento post trasplante va en función de 2 factores:

1.- La *exposición epidemiológica del receptor*, previo al trasplante y en el periodo perioperatorio como maniobras invasivas a las que son sometidos en el curso de la cirugía.

2.- El *estado neto de inmunosupresión*, que resulta de la interacción de factores que favorecen el riesgo de infección como, terapia inmunosupresora, tratamientos médicos previos, la presencia o ausencia de leucopenia, la pérdida de integridad de las barreras muco-cutáneas de protección; la situación basal del paciente (enfermedad de base, estado nutricional, la presencia de enfermedad renal) y, por último, la presencia de alguno de los virus considerados inmunomoduladores¹².

Con ello tenemos a factores como la edad avanzada del receptor, la instrumentación del paciente mediante catéteres intravenosos y/o urinarios, diabetes mellitus, obesidad, tratamiento con timoglobulina y la exposición a niveles altos de tacrolimus y/o micofenolato mofetilo que se han considerado de principal relevancia para el desarrollo de algún proceso infeccioso^{7, 12, 14}.

Las fuentes de infección en el paciente trasplantado renal son diversas e incluyen la flora endógena, el aire contaminado, el agua, los alimentos y el contacto directo con portadores de patógenos potenciales (de especial importancia en la transmisión nosocomial). Mediante el propio trasplante de órganos se han transmitido también diversos microorganismos; de especial atención la transmisión de virus latentes como son citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS), virus varicela-zóster (VVZ), virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB), virus herpes 8 y los poliomavirus BK y JC^{1, 2, 3, 7}.

Cronología de las infecciones post trasplante

Con un régimen estandarizado de inmunosupresores, las infecciones más comunes ocurren con un patrón relativamente predecible en la relación al tiempo post trasplante. Esto es reflejo de los cambios en los factores de riesgo a lo largo del tiempo, como el evento quirúrgico, hospitalización, intensidad de inmunosupresión, emergencia de infecciones latentes y exposición comunitaria. Este patrón puede cambiar si existen condiciones como cambio en el régimen de inmunosupresión, infecciones virales, disfunción del injerto o una exposición epidemiológica considerable. La línea del tiempo se utiliza para 1) establecer un diagnóstico diferencial en quien se sospecha infección 2) identificar riesgos exposicionales o de sobreinmunosupresión y 3) diseñar estrategias antimicrobianas preventivas. Cuando se presenta un proceso infeccioso en un momento “incorrecto” sugiere un riesgo epidemiológico excesivo o una inmunosupresión excesiva. A continuación se describen los periodos de tiempo descritos por Fishman¹², ver *Figura 1*.

Primer Periodo: Comprende el 1er mes post trasplante, donde las infecciones son resultado de complicaciones quirúrgicas, como sangrado, estenosis, fugas, lesión al injerto; derivadas del donador o infecciones nosocomiales, de forma similar a lo que ocurre en cualquier paciente inmunocompetente sometido a cirugía mayor. Las infecciones oportunistas tempranas son poco frecuentes.

Segundo Periodo: Comprendido entre 1-6 meses, incluso hasta 12 meses. Las profilaxis administradas contra virus CMV y *Pneumocystis jirovecii* alteran los patrones infecciosos en este periodo. La profilaxis con TMP/SMX previene infecciones por *Toxoplasma gondii*, infecciones del tracto urinario, meningitis por *Listeria monocytogenes*, infecciones por *Nocardia*. Por su parte la profilaxis para CMV previene esta infección y otros herpes virus. El diagnóstico diferencial en este periodo incluyen: A) Rechazo del injerto B) Infección persistente del periodo perioperatorio, como colitis por *C. difficile*, neumonía residual o complicaciones quirúrgicas C) Infecciones virales que incluyen CMV, VHS, VHZ, VEB, VHH, VBK, hepatitis recurrente; virus respiratorios adquiridos en la comunidad como

adenovirus, influenza, parainfluenza, VSR. Estas infecciones tiene un papel central, especialmente en pacientes seronegativos inmunodeprimidos, con órganos de donantes seropositivos D) Infecciones oportunistas por *Pneumocystis jirovecci*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Nocardia spp*, *Aspergillus spp*, hongos endémicos.

Tercer Periodo: Comprendido posterior a los 6-12 meses. Los pacientes con una función adecuada del injerto, que aproximadamente representa el 60%, tolerarán una inmunosupresión de mantenimiento reducida con un menor riesgo de infección. En este periodo la exposición comunitaria de la vida diaria es la que juega el papel mas importante. Una minoría de estos pacientes requerirán continuar con mayor inmunosupresión, presentando mayor riesgo de infecciones oportunistas durante este periodo. En este periodo los principales diferenciales incluyen infección tardía por CMV, infección por VEB con presentación de una enfermedad linfoproliferativa post trasplante, infección por virus BK, infección por virus de Papiloma, entre otros^{7, 12, 14}.

Figura 1. Cronología de las infecciones post trasplante. *Modificado de Fishman¹².*

2. DIARREA EN EL POST TRASPLANTE RENAL.

La IDSA y la OMS define la diarrea como un incremento de la frecuencia de movimiento intestinal normal caracterizado por el paso de heces inusualmente suaves o líquidas ≥ 3 veces en 24 horas y cambio en la consistencia de las heces de suaves o blandas a líquidas. También se clasifica en cuanto a la duración de los síntomas, en *aguda* <14 días, *persistente* 14-29 días y *crónica* de >30 días^{1, 2}.

Existe una falta de definición clara respecto a la diarrea post trasplante, que generalmente es un dato reportado por los pacientes, conlleva a errores en su diagnóstico¹.

La diarrea en esta población conlleva una morbilidad importante, asociándose a deshidratación, potenciación de la toxicidad medicamentosa, rechazo del órgano y muerte. Otros efectos de la diarrea incluyen el impacto en la calidad de vida, hospitalizaciones repetidas y pérdida de peso. Si bien muchas de las etiologías son similares entre las poblaciones de trasplantados y no trasplantados, existen algunas diferencias importantes como: mayor incidencia de patógenos oportunistas, mayor probabilidad de desarrollar diarrea crónica o diarrea inducida por medicamentos^{1, 2, 3, 7}.

Diarrea infecciosa

La identificación de un patógeno sucede en aproximadamente 20-30% de los casos cuando se realizan ensayos estándar. Cuando se lleva a cabo mediante técnicas moleculares el rendimiento diagnóstico aumenta hasta un 70%⁵. La diarrea infecciosa es ocasionada principalmente por *CMV* y *C. difficile*, pero la literatura describe una amplia gama de organismos en receptores de trasplante de órgano sólido (SOT) (1,12). En el primer mes después del trasplante, los pacientes aún no están completamente inmunodeprimidos y la infección por patógenos oportunistas es relativamente poco frecuente. Después de los primeros meses posteriores al trasplante, los patógenos oportunistas se vuelven más evidentes como causa de infección. Así mismo es importante considerar la exposición a gérmenes

comunitarios, por ejemplo, *Norovirus* y bacterias enteropatógenas^{1, 2, 3, 4, 20}.

La disbiosis intestinal, donde existe alteración de la microbiota intestinal, es asociado con un número creciente de condiciones clínicas como enfermedades reumatológicas, síndrome metabólico, obesidad, cardiovasculares, desordenes psicológicos y ciertos procesos malignos. Adicionalmente a estos factores, el desbalance ente la flora comensal, incrementa el riesgo de crecimiento de patógenos tales como *Clostridium difficile*. En el contexto de trasplante renal, los antibióticos son la primer causa de disbiosis intestinal, sin embargo existen otras condiciones asociadas con cambios en la microbiota intestinal como la dieta diaria, el tipo de inducción recibida y eventos de rechazo^{1, 2, 3, 12}.

Clostridium difficile es el germen que causa diarrea nosocomial mas frecuente. Es una bacteria anaerobia que causa diarrea por la producción de 2 exotoxinas: toxina A y B. Estas toxinas inician una respuesta citotóxica en la mucosa colónica, resultando en una producción de citocinas y en un infiltrado de neutrófilos. Su incidencia en post trasplantados varía entre 1-8-12.4%. A lo largo de los años ha ido en aumento dicha incidencia y la severidad de los cuadros, asociado a la presencia de cepas mas virulentas. El factor de riesgo mas importante para el desarrollo de infección por *C. difficile* es la exposición antibiótica. Si bien todos los antibióticos se asocian con desarrollo de infección, son las penicilinas, cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas las que tienen el mayor riesgo. En el contexto del trasplante renal, los pacientes reciben numerosos y prolongados cursos de tratamiento y profilaxis antibiótica. Factores de específicos en población trasplantada destacan la edad >55 años, uso de timoglobulina, retrasplante y el tipo de órgano trasplantado, siendo el hígado el de las tasas mas altas de infección. El desarrollo de infección por *C. difficile* incrementa las tasas de disfunción del injerto, otras infecciones, mayor estancia hospitalaria, mayores costos y mayor mortalidad.

Norovirus, un virus ARN, se ha asociado a eventos diarreicos crónicos en receptores de órgano sólido, estimándose >90% de las causas no bacterianas en algunas series americanas. El cuadro clínico es inespecífico con nauseas, vómitos

acompañando a las evacuaciones líquidas. El manejo de esta infección es sintomático asociado en ocasiones a disminución de la inmunosupresión^{1, 2, 3, 20}.

La infección por CMV, un herpesvirus, es ampliamente conocido como causas de morbilidad en pacientes con trasplante renal. Se asocia principalmente a disfunción del injerto, rechazo, aumento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas y muerte. El espectro de afección gastrointestinal va desde colitis, esofagitis, gastritis y enteritis. Debe ser considerada como etiología dentro del abordaje de diarrea post trasplante^{2, 3, 20}.

Tabla 1. Causas comunes de diarrea post trasplante. *Modificado de Angarone³.*

CAUSAS INFECCIOSAS	
<p>Bacterias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clostridium difficile • Campylobacter spp. • Salmonella spp. • Sobrecrecimiento bacteriano • Aeromonas spp. • Escherichia coli <p>Parásitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giardia • Cryptosporidium • Cystoisospora • Cyclospora • Microsporidium • Entamoeba 	<p>Virus</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV • Norovirus • Sapovirus • Rotavirus • Adenovirus • Enterovirus
CAUSAS NO INFECCIOSAS	
<p>Inmunosupresores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato • Tacrolimus • Ciclosporina • Sirolimus <p>Fármacos NO inmunosupresores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Antiarrítmicos • Antidiabéticos orales • Laxantes • Inhibidores de bomba de protones • Inhibidores de proteasa 	<p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad del injerto contra el hospedero • Enfermedad linfoproliferativa post trasplante • Enfermedad inflamatoria intestinal • Cáncer de colon • Síndromes malabsortivos

Diarrea no infecciosa

La causa no infecciosa es muy común y debe ser considerada como una etiología dentro del abordaje de estos pacientes. La diarrea inducida por fármacos es un problema importante ya que muchos de los agentes inmunosupresores que se usan comúnmente en el trasplante pueden causar diarrea, con la mayor incidencia asociada al ácido micofenólico (AMF). La diarrea inducida por AMF depende de la dosis y es secundaria al daño directo de los enterocitos. Un metaanálisis reciente identificó que el riesgo relativo de diarrea asociado con el uso de AMF es 1.5. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) también pueden causar diarrea en 29 a 64% de los pacientes, dependiendo de la dosis y la duración del uso del fármaco. Esta puede estar relacionada con el “efecto macrólido” de tacrolimus, que resultan en un aumento de la motilidad gastrointestinal. La mayoría de los efectos secundarios gastrointestinales asociados con tacrolimus tienen un curso leve y rara vez requieren la interrupción del fármaco^{1, 2, 20}.

La diarrea es un efecto adverso poco frecuente de sirolimus y everolimus. Otras causas no infecciosas de diarrea incluyen la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) y el trastorno linfoproliferativo post trasplante (PTLD). La GVHD se considera una causa de diarrea principalmente en receptores de trasplante de intestino delgado, y es una causa muy rara de diarrea en otros trasplantes de órganos. La PTLD es un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que van desde una enfermedad linfoide benigna a una maligna y se asocia más comúnmente con la infección por el virus de *Epstein-Barr* (VEB) de los linfocitos B. El tracto gastrointestinal es el sitio extranodal más frecuente para la PTLD, y cualquier porción del tracto GI puede estar involucrada^{1, 2, 3, 20}.

3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA DIARREA POST TRASPLANTE

La prevalencia de diarrea en el trasplante de órgano sólido en receptores de trasplante renal varía de 20-50%¹. Dentro de los reportes epidemiológicos más relevantes, se enumeran los siguientes. En una cohorte retrospectiva realizada en Estados Unidos, evaluaron los factores de riesgo y desenlaces en quienes desarrollaron distintos tipos de diarrea. La incidencia acumulada a 3 años fue de 22%. Más del 80% de los pacientes presentó diarrea no infecciosa. Los factores de riesgo asociados para desarrollo de diarrea no infecciosa fueron género femenino, presencia de diabetes tipo 1, régimen inmunosupresor que contenga MMF y tacrolimus. La diarrea no infecciosa se asoció a un incremento en el riesgo de falla del injerto y mortalidad. (10) Un estudio en Turquía comparó la etiología de la diarrea post trasplante de órgano sólido vs pacientes inmunocompetentes. El 76.7% de los casos fue de origen infeccioso y 23.3% asociado a fármacos donde MMF fue el más frecuente. Los agentes que se aislaron con más frecuencia fueron los parásitos (*Giardia* y *Cryptosporidium*). (11) En un estudio unicéntrico reciente en Estados Unidos, la mayoría de los episodios de diarrea no tuvieron una causa identificable y fueron autolimitadas. Las causas identificables más comunes incluyeron infección por *Clostridium difficile* 13.1% infección por *Norovirus* 3.9% e infección gastrointestinal por CMV 3.5%. Alrededor del 32% de las personas que tomaron micofenolato mofetilo (MMF) o ácido micofenólico y se les diagnosticó diarrea tuvieron reducciones o cambios en su supresión inmunológica. (13)

En Latinoamérica, de acuerdo a Carena et al. en una población argentina de pacientes con diarrea post trasplante renal, en el 50% de los casos no se documentó un diagnóstico etiológico, 36% fueron por causas infecciosas, de las cuales la más frecuente fue CMV seguida de *Rotavirus* y por último *Clostridium difficile*. El 14% fue atribuido a fármacos, siendo el MMF el medicamento con mayor frecuencia⁸.

En México, un estudio de Ramírez-Zermeño et al en el 2016, describió las infecciones más comunes en el post trasplante que ameritaron hospitalización. Las más frecuentes fueron infecciones de vías urinarias, seguidas de infección por CMV,

síndrome diarreico de origen infeccioso, neutropenia febril secundaria a procesos infecciosos, neumonía, parvovirus, poliomavirus entre otros. La diarrea representó el 15% de los casos. El CMV representó el 11.7% de las etiologías de diarrea¹⁹.

La variabilidad en los hallazgos clínicos y microbiológicos en estos pacientes es multifactorial y es único de cada hospital. El centrar el tratamiento en guías o recomendaciones, sin considerar la microbiología local, puede conllevar errores en el manejo.

4. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

En el contexto del trasplante renal es fundamental tomar en cuenta la cronología descrita por Fishman³, donde se describen los gérmenes mas frecuentes de acuerdo al tiempo post trasplante. Si bien la clínica del paciente puede orientar a ciertas etiologías, en el contexto de un paciente inmunocomprometido, las manifestaciones clínicas son diferentes.

De acuerdo a la sospecha clínica se han ideado múltiples algoritmos, de los mas importantes, el que deriva del estudio AUDIT, donde se sientan las bases para el abordaje de esta entidad. En este algoritmo se consideraba la suspensión de fármacos que causaran eventos de diarrea, seguido de pruebas diagnósticas como coprocultivos, PCR para virus, PCR para CMV, incluso realización de colonoscopia.

Recientemente se publicó la guía americana para el abordaje y tratamiento de la diarrea en paciente que recibe donación de órgano sólido, la cual describe los pasos mas importantes a considerar en aquellos pacientes que desarrollan esta complicación, ver Figura 2.

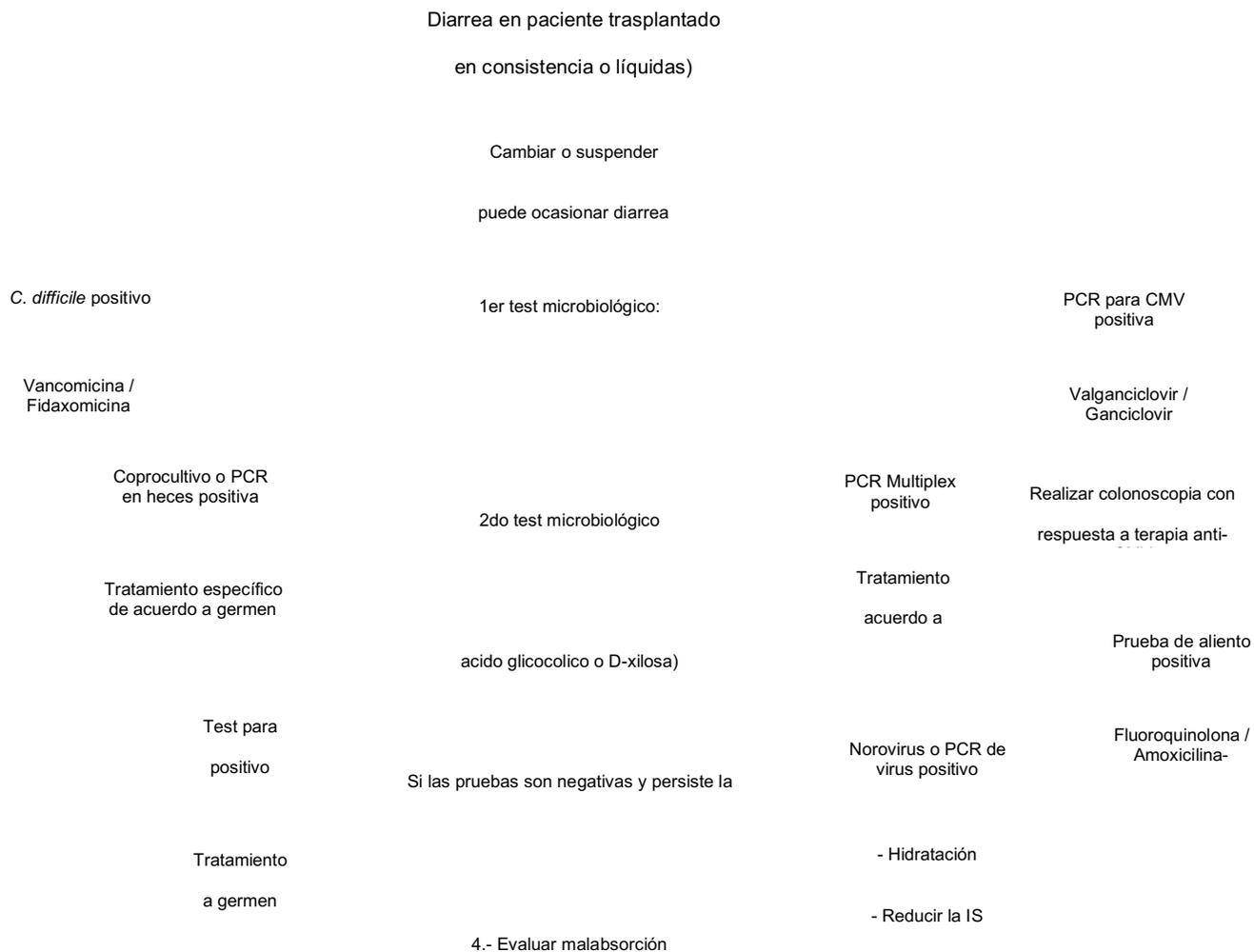


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de diarrea post trasplante. CMV, citomegalovirus; IS, inmunosupresión; ELPT, enfermedad linfoproliferativa post trasplante; EIH, enfermedad injerto contra el hospedero; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; Tb, tuberculosis. *Modificado de Angarone et al³.*

III. JUSTIFICACIÓN

El departamento de Nefrología y Trasplante renal del CMN 20 de Noviembre es un servicio de concentración de trasplante renal a nivel nacional, que atiende a pacientes que desarrollan complicaciones frecuentes como la diarrea post trasplante. Los escasos datos epidemiológicos que existen en Latinoamérica y en nuestro país, asociado a las diferencias entre cada centro hospitalario, motivan a realizar una descripción de la incidencia de esta entidad y los aspectos epidemiológicos locales, lo cual permitirá disminuir el riesgo de efectos adversos de tratamientos empíricos centrados en guías o recomendaciones internacionales; optimizar los recursos diagnósticos y el tiempo en la toma de decisiones en el cuidado de estos pacientes. Por otro lado, sentará las bases para el desarrollo de nuevos estudios que desarrollen y evalúen algoritmos diagnósticos y terapéuticos basados en la evidencia local.

IV. OBJETIVOS

1. Generales

Describir los factores de riesgo asociados para el desarrollo de eventos de diarrea en pacientes post operados de trasplante renal.

2. Específicos o particulares

Describir la incidencia acumulada de eventos de diarrea en pacientes post operados de trasplante renal.

Evaluar la supervivencia del injerto en los eventos de diarrea en pacientes post operados de trasplante renal.

Evaluar la supervivencia acumulada de los eventos de diarrea en pacientes post operados de trasplante renal.

IV. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1. Diseño y tipo de estudio

Estudio de cohorte, analítico y de carácter retrospectivo, en que se incluirán pacientes que fueron trasplantados durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2018 en el servicio de Nefrología y Trasplante Renal.

2. Muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia, siendo la población de estudio pacientes trasplantados de injerto renal en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2018.

3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes post trasplantados de injerto renal en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2018 que tengan seguimiento al menos por 6 meses post trasplante.
- Pacientes que desarrollen diarrea aguda post trasplante renal hospitalizados o que requieran hospitalización.

4. Criterios exclusión

- Pacientes menores de edad
- Pacientes que no requirieron hospitalización.
- Pacientes que padezcan alteración en la motilidad gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto).
- Pacientes con segundo trasplante renal.
- Pacientes receptores de trasplante multiorgánico.
- Pacientes con evidencia de rechazo durante evento de diarrea.

5. Criterios de eliminación

- Pacientes con falla primaria de injerto renal
- Pacientes que perdieron seguimiento en el servicio.

- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

6. Material y métodos

Se revisó la base de datos de los pacientes que fueron trasplantados a partir de enero de 2014 a diciembre 2018. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos electrónicos de pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión, con búsqueda intencionada de las variables a analizar, con un seguimiento mínimo de 6 meses post trasplante. Finalmente se realizó una base de datos en Excel y posterior análisis de los mismos en programa estadístico SPSS.

7. Técnica y procedimiento

La recolección de datos se obtuvo de la revisión de expedientes clínicos electrónicos, a través de una hoja de recolección, en donde se vació la siguiente información:

EVALUACIÓN PRE TRASPLANTE

- 1.- Edad
- 2.- Género
- 3.- IMC
- 4.- Etiología de la enfermedad renal crónica
- 5.- Comorbilidades
- 6.- Tipo de terapia de reemplazo renal
- 7.- Tiempo en terapia de reemplazo renal
- 8.- Años en lista de espera de trasplante cadavérico

EVALUACIÓN PERITRASPLANTE

- 1.- Edad del donador
- 2.- Criterios extendidos
- 3.- Riesgo inmunológico
- 4.- Riesgo infección CMV
- 5.- Tratamiento de inducción

- 6.- Tiempo de isquemia fría
- 7.- Complicaciones perioperatorias
- 8.- Función retardada del injerto
- 9.- Días de hospitalización
- 10.- CrS de egreso
- 11.- Tratamiento de mantenimiento

EVALUACIÓN POSTRASPLANTE

- 1.- CrS 1, 3, 6 meses, 1 año, 2 años
- 2.- Hb 1, 6 meses, 1, 2 años
- 3.- Ca 1, 6 meses, 1, 2 años
- 4.- P 1, 6 meses, 1, 2 años.
- 5.- Eventos de rechazo
- 6.- Tratamiento de rechazo
- 7.- Pérdida del injerto
- 8.- Causa de perdida
- 9.- Muerte
- 10.- Ultima consulta
- 11.- Ultima CrS

EVENTOS DE DIARREA

- 1.- Temporalidad
- 2.- Tratamiento al momento del evento
- 3.- Etiología
- 4.- Aislamiento
- 5.- Germen aislado
- 6.- Tratamiento recibido
- 7.- Disfunción del injerto
- 8.- CrS al termino del evento

8. Definición de variables

Las variables de estudio se enumeran a continuación.

<u>Variable</u>	<u>Tipo</u>	<u>Unidad de medida</u>	<u>Definición conceptual</u>	<u>Definición operativa</u>
<i>Edad</i>	Cuantitativa, discreta	Años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio.	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido en el sistema SIAH
<i>Género</i>	Cualitativa, nominal	Masculino o femenino	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres
<i>Diarrea</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Cambio en el movimiento intestinal normal caracterizado por el paso de heces inusualmente suaves o líquidas ≥ 3 veces en 24 horas (> 250 g de heces no formadas / día).	Presencia de heces inusualmente suaves o líquidas ≥ 3 veces en 24 horas.
<i>Diarrea aguda</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Cambio en el movimiento intestinal normal caracterizado por el paso de heces inusualmente suaves o líquidas ≥ 3 veces en 24 horas (> 250 g de heces no formadas / día) con duración < 14 días.	Presencia de heces inusualmente suaves o líquidas ≥ 3 veces en 24 horas con duración < 14 días.
<i>Diarrea infecciosa</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Diarrea secundario a un germen infectocontagioso.	Diarrea que documenta la causalidad a un agente infeccioso mediante hallazgos clínicos, bioquímico o por cultivos o aislamiento.
<i>Diarrea no infecciosa</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Diarrea secundaria a desordenes gastrointestinales funcionales, medicamentos, enfermedad inflamatoria intestinal	Diarrea secundaria a procesos que no cumplen características de origen infeccioso y que se limitan sin uso de antibióticos.

			o síndromes malabsortivos.	
<i>Disfunción aguda del injerto</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	El incremento en la creatinina sérica de ≥ 0.3 mg/dl dentro de 48 horas, o incremento de la creatinina sérica 1.5 veces el valor que se sabe o se presume ha ocurrido dentro de 7 días previos, o el volumen urinario < 0.5 mL/kg/hra por 6 horas.	Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl dentro de 48 horas, o incremento de la creatinina sérica 1.5 veces el valor que se sabe o se presume ha ocurrido dentro de 7 días previos.
<i>Pérdida del injerto</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Condición propia respecto a la conservación de la función del injerto renal.	Funcionalidad del injerto renal con base en la TFG < 15 ml/min.

9. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 22.0. Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Se aplicará promedio y desviación estándar para variables continuas, con prueba de t de Student, y prueba de X^2 para variables nominales, considerando un valor de $p < 0.05$, con IC 95% como estadísticamente significativa. Se realizó cálculo de incidencia acumulada anual. El análisis de supervivencia fue mediante curvas de Kaplan-Meier, aplicando el test de log-Rank. Se empleó regresión logística binaria para la evaluación de factores de riesgo para el desarrollo de diarrea post trasplante.

10. Recursos

Personal

- Médico adscrito al servicio de Nefrología y Trasplante renal. Asesoramiento en la realización del protocolo, en la selección de los pacientes, en la correcta recolección de datos, análisis estadístico y redacción de informe final.
- Residente de Nefrología. Revisión bibliográfica, realización de protocolo de estudio, revisión de expedientes clínicos, selección de pacientes, recolección de datos y realización de base de datos así como el análisis estadístico. Redacción del informe final.

Materiales

- Acceso a publicaciones científicas a través del portal de la Biblioteca Médica Digital de la Facultad de Medicina de la UNAM.
- Acceso a los expedientes clínicos y los valores de laboratorio electrónico de los pacientes del CMN 20 de noviembre, Sistema SIAH
- Equipo de computo con software para recolección de datos tipo Microsoft Office, con Word y Excel, así mismo software para análisis estadístico tipo SPSS v.22

- Material de oficina diverso, hojas blancas, bolígrafo, impresora.

Financieros

- No se requirió apoyo financiero.

Gasto corriente

- La papelería y equipo de computo fue cubierto por los investigadores.

11. Consideraciones éticas

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación para la salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio engloba dentro de la categoría I, investigación con riesgo mínimo para el sujeto de investigación. Este proyecto de investigación se apegó a la Ley de salud promulgada en 1895 y a las normas éticas elaboradas de Helsinki de 1972 y modificado en 1989. El estudio no presentó implicación de riesgos de salud, intimidad y derechos individuales de los pacientes, además que se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

Al manejar información retrospectiva, se cumplió a cabalidad con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, además que la información se utilizó exclusivamente para fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

VI. RESULTADOS

De un total de 113 pacientes trasplantados del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre de 2018 en el servicio de Nefrología del Trasplante del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, la población en estudio consistió en 92 pacientes (Figura 1), las características basales de la población se muestran en la Tabla 1.

Criterios de eliminación

Expediente incompleto (n=11)
Disfunción primaria injerto

Figura 1. Distribución de la población

De la población estudiada el 67.4% eran de género masculino y 32.6% del femenino. De nuestra población trasplantada en este periodo de tiempo hasta un 15% tenían obesidad al momento del trasplante. La etiología de la enfermedad renal crónica no estaba filiada en el 62% de los casos. El 96.7% de los pacientes se encontraban en terapia de reemplazo renal y el 3.3% no tenían sustitución renal. El tiempo en terapia de reemplazo renal promedio de los pacientes fue de 55.5 ± 38.6 meses.

TABLA 1. Características basales de la población

	<i>Total (n=92)</i>	<i>Sin diarrea (n=64)</i>	<i>Con diarrea (n=28)</i>	<i>p</i>
Edad receptor (años) \pm DE	34.16 \pm 12.2	34.14 \pm 12.2	34.21 \pm 12.6	0.97
Género, (%)				
Masculino	62 (67.4)	44 (68.8)	18 (64.3)	0.67
Femenino	30 (32.6)	20 (31.3)	10 (35.7)	0.67
IMC, (%)				
Normal	42 (45.7)	25 (39.1)	17 (60.7)	0.05
Sobrepeso	32 (34.8)	24 (37.5)	8 (28.6)	0.03
Obesidad	14 (15.2)	12 (18.8)	2 (7.1)	0.15
Bajo peso	4 (4.3)	3 (4.7)	1 (3.6)	0.80
Etiología de la ERC, (%)				
Glomerulopatía	9 (9.8)	4 (6.3)	5 (17.9)	0.08
Nefropatía diabética	4 (4.3)	1 (1.6)	3 (10.7)	0.04
Hipertensión arterial	4 (4.3)	2 (3.1)	2 (7.1)	0.38
Enfermedad renal poliquística	8 (8.7)	6 (9.4)	2 (7.1)	0.72
Enfermedad hipertensiva del embarazo	3 (3.3)	3 (4.7)	-	-
No filiada	57 (62)	44 (68.8)	13 (46.4)	0.05
Otras causas	7 (7.6)	4 (6.3)	3 (10.7)	0.40
Comorbilidades, (%)				
Hipertensión arterial	72 (78.3)	53 (82.8)	19 (67.9)	0.10
2 o más comorbilidades	7 (7.6)	4 (6.3)	3 (10.7)	0.40
Otras	2 (2.2)	1 (1.6)	1 (3.6)	0.54
Ninguna	7 (7.6)	4 (6.3)	3 (10.7)	0.45
Tipo de TRR, (%)				
Hemodiálisis	39 (42.4)	29 (45.3)	10 (35.7)	0.39
Diálisis peritoneal	50 (54.3)	32 (50)	18 (64.3)	0.20
Sin tratamiento dialítico	3 (3.3)	3 (4.6)	0	-
Tiempo en TRR (meses) \pm DE	55.5 \pm 38.6	52.17 \pm 34.8	63 \pm 45.6	0.97

IMC: Índice de Masa Corporal, ERC: Enfermedad Renal Crónica, TRR: Terapia de reemplazo renal.

Las características peri y post trasplante se describen en la Tabla 2. La edad de los donadores fue de 41.2 ± 12.5 años. 67.4% de los pacientes recibieron un injerto de donación viva, 32.6% de tipo cadavérico. Los pacientes en donación cadavérica tuvieron en promedio 17.2 ± 4.2 horas de isquemia fría. 10.9% de los pacientes presentaron función retardada del injerto. Los días de hospitalización post trasplante fue de 10.9 ± 5.3 . La creatinina sérica de egreso fue de 1.4 ± 1.5 mg/dl.

TABLA 2. Evaluación y seguimiento post trasplante renal

	<i>Total (n=92)</i>	<i>Sin diarrea (n=64)</i>	<i>Con diarrea (n=28)</i>	<i>p</i>
Edad del donador (años) \pm DE	41.29 \pm 12.5	34.1 \pm 12.2	34.2 \pm 12.6	0.35
Tipo de donación, (%)				
Vivo	62 (67.4)	45 (68.8)	17 (60.7)	0.36
Cadavérico	30 (32.6)	19 (29.7)	11 (39.3)	0.36
Riesgo inmunológico, (%)				
Bajo	49 (53.3)	37 (57.8)	12 (42.9)	0.18
Alto	43 (46.7)	27 (42.2)	16 (57.1)	0.18
Riesgo infección CMV, (%)				
Bajo	2 (2.2)	2 (3.1)	-	-
Intermedio	37 (40.2)	28 (43.8)	9 (32.1)	0.29
Alto	53 (57.6)	34 (53.1)	19 (67.9)	0.18
Tratamiento de inducción, (%)				
Basiliximab	44 (47.8)	36 (56.3)	8 (28.6)	0.01
Timoglobulina	48 (52.2)	28 (43.8)	20 (71.4)	0.01
Tiempo de isquemia fría (horas) \pm DE	17.27 \pm 4.2	16.8 \pm 4.3	17.9 \pm 4.0	0.49
Complicaciones perioperatorias, (%)				
Ninguna	78 (84.8)	52 (81.3)	26 (92.9)	0.15
Vasculares	1 (1.1)	1 (1.6)	-	-
Urológicas	2 (2.2)	2 (3.1)	-	-
Colecciones	5 (5.4)	4 (6.3)	1 (3.6)	0.60
Asociada a herida quirúrgica	6 (6.5)	5 (7.8)	1 (3.6)	0.44
Función retardada del injerto, (%)	10 (10.9)	5 (7.8)	5 (17.9)	0.15
Días de hospitalización \pm DE	10.91 \pm 5.35	9.9 \pm 4.2	13 \pm 6.8	0.03
Tratamiento de mantenimiento, (%)				
FK + AMF + PDN	90 (97.8)	63 (98.4)	27 (96.3)	0.54
CSA + AMF + PDN	1 (1.1)	-	1 (3.6)	-
Otro esquema	1 (1.1)	1 (1.6)	-	-
CrS al egreso \pm DE	1.4 \pm 1.5	1.44 \pm 1.6	1.58 \pm 1.33	0.68
TFG (CKD-EPI) \pm DE	78.1 \pm 34.4	80.3 \pm 33.7	73.10 \pm 35.7	0.35
Rechazo, (%)	23	14 (21.8)	9 (32.1)	0.29
Tipo de rechazo, (%)				
Humoral	10 (43.4)	7 (50)	3 (33.3)	0.43
Celular	9 (39.1)	4 (28.5)	5 (55.5)	0.19
Mixto	4 (17.3)	3 (21.4)	1 (11.1)	0.52
Pérdida del injerto (<15 ml/min/1.73m²), (%)	5 (5.4)	4 (6.3)	1 (3.6)	0.60
Muerte, (%)	3 (3.3)	1 (1.6)	2 (7.1)	0.16

CMV: Citomegalovirus, FK: Tacrolimus, AMF: Ácido micofenólico, CSA: Ciclosporina, PDN: Prednisona, CrS: Creatinina sérica.

El porcentaje de rechazo en la población estudiada fue del 25%. 5.4% de los pacientes tuvieron pérdida del injerto renal. Existieron 3 defunciones, ninguna de ellas por diarrea, todas secundarias a procesos infecciosos.

EVENTOS DE DIARREA

Se consignaron 32 eventos de diarrea aguda en 28 pacientes. El 40.6% de los eventos se presentaron en el periodo de 1-6 meses, el 34.4% en el periodo >6 meses y 25% en el primer mes post trasplante. Al momento del evento de diarrea el 93.8% de los pacientes estaba con un tratamiento de mantenimiento que tenía un inhibidor de calcineurina mas ácido micofenólico. En el 56.3% de los casos de diarrea ocasionaron disfunción aguda del injerto. El 71.9% de los casos fue una diarrea infecciosa, 28.1% de tipo no infecciosa. Dentro del abordaje, solo en el 45.8% se documentó un aislamiento microbiológico. El germen mas frecuentemente aislado fue *Entamoeba histolytica* en 45.5%, el resto se describen en la Figura 4.

Figura 2. Etiología de la diarrea post trasplante

Figura 3. Cronología de los eventos de diarrea

Figura 4. Aislamientos microbiológicos

El tratamiento principal en los eventos de diarrea fue el uso de antibióticos en 62.5% de los casos, 18.8% requirió ajuste del inmunosupresor. 15.6% recibió únicamente solo manejo de sostén. Solo un 3.1% requirió la suspensión y cambio del tratamiento antimetabolito, ver Figura 5.

Figura 5. Tratamiento de la diarrea aguda

Dentro de las características basales de los pacientes, la terapia de inducción con timoglobulina fue mayor en el grupo que presentó diarrea en 71.4% en comparación con el grupo de que no la presentó 43.8% ($p= 0.01$). Así mismo los pacientes que desarrollaron diarrea tuvieron mas días de estancia hospitalaria post trasplante en comparación con los que no la desarrollaron (13.6 ± 6.8 vs 9.9 ± 4.2 $p= 0.03$).

El seguimiento bioquímico post trasplante de ambos grupos se describe en la Tabla 3.

TABLA 3. Parámetros bioquímicos de seguimiento

	1ER MES			3ER MES			6TO MES		
	Sin diarrea (n=64)	Con diarrea (n=28)	p	Sin diarrea (n=64)	Con diarrea (n=28)	p	Sin diarrea (n=64)	Con diarrea (n=27)	P
CRS (MG/DL)	1.25 ± 0.5	1.65 ± 1.5	0.19	1.22 ± 0.4	1.45 ± 0.8	0.17	1.42 ± 1.9	1.54 ± 0.7	0.76
TFG (CKD-EPI)	78.8 ± 29.6	68.2 ± 30.3	0.13	78.4 ± 26.4	68.1 ± 25.2	0.08	78.2 ± 26.0	64.7 ± 26.6	0.02
HB	12.2 ± 1.6	11.2 ± 2.0	0.03	-	-	-	13.8 ± 2.1	13 ± 3.4	0.18
CA	9.6 ± 0.7	9.3 ± 0.9	0.07	-	-	-	9.5 ± 0.6	9.3 ± 0.9	0.20
P	2.67 ± 0.8	2.85 ± 0.8	0.35	-	-	-	3.1 ± 0.8	3.4 ± 0.5	0.11

	1ER AÑO			2DO AÑO			ULTIMA CONSULTA		
	Sin diarrea (n=49)	Con diarrea (n=19)	p	Sin diarrea (n=25)	Con diarrea (n=10)	p	Sin diarrea (n=64)	Con diarrea (n=28)	p
CRS (MG/DL)	1.33 ± 0.8	1.55 ± 0.5	0.27	1.1 ± 0.4	1.7 ± 0.6	0.04	1.85 ± 2.63	1.71 ± 0.89	0.79
TFG (CKD-EPI)	75 ± 22.4	61.4 ± 24.1	0.04	80.5 ± 21.3	59.2 ± 34.2	0.09	66.3 ± 26.5	55.7 ± 23.6	0.07
HB	14.7 ± 2	14.1 ± 2.2	0.28	14.3 ± 1.7	14.6 ± 2	0.66	-	-	-
CA	9.6 ± 0.7	9.3 ± 1.3	0.24	9.5 ± 0.5	9.6 ± 0.5	0.53	-	-	-
P	3.2 ± 0.6	3.6 ± 0.9	0.11	3.1 ± 0.5	3.6 ± 0.8	0.14	-	-	-

CRS: Creatinina sérica, TFG: Tasas de filtrado glomerular; Hb: Hemoglobina; Ca: Calcio; P: Fósforo.

Dentro del seguimiento post trasplante, al primer post trasplante los pacientes que desarrollaron diarrea tuvieron una cifra de Hb menor en comparación a los que no la desarrollaron (12.2 ± vs 11.2 ± 2 p= 0.03). En el 6to mes y el 1 er año post trasplante la TFG CKD-EPI fue menor en los pacientes que desarrollaron diarrea en comparación con los que no la desarrollaron.

La incidencia acumulada de los eventos de diarrea post trasplante fue del 34%. La incidencia acumulada anual del 2016 fue del 30%, del 2017 del 32% y del 2018 del 34%.

Se evaluaron factores de riesgo para el desarrollo de diarrea post trasplante, siendo el uso de timoglobulina la que incrementa hasta 5 veces mas la probabilidad de desarrollarla (HR 5.98 p=0.01), ver Tabla 4.

TABLA 4. Factores de riesgo para desarrollo de diarrea post trasplante

FACTORES DE RIESGO	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (95% CI)	valor P	HR (95% CI)	valor P
Femenino	1.22 (0.47- 3.11)	0.87	0.17 (0.53 - 4.1)	0.67
Receptor >55a	1.13 (0.40 - 3.1)	0.84	0.05 (0.27 - 3.15)	0.80
Donador criterios extendidos	0.22 (0.22 - 8.14)	0.63	-	-
Uso de timoglobulina	3.21 (1.23 - 8.37)	0.01	5.98 (1.17 - 9.19)	0.014
Función retardada del injerto	2.56 (0.67 - 9.69)	0.15	2.0 (0.47 – 8.60)	0.15
Uso de FK + MMF	0.42 (0.02 - 7.10)	0.54	-	-
Rechazo	1.69 (0.62 - 4.55)	0.30	1.0 (0.55 - 4.70)	0.29

Se realizó cálculo de supervivencia del injerto en ambos grupos usando una TFG $<40 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ver Figura 6. Así mismo se realizó cálculo de supervivencia acumulada, mediante Kaplan-Meier, ver Figura 7.

Sin diarrea *Log-rank = 0.40*

Figura 6. Supervivencia del injerto

Figura 2. Supervivencia del injerto

Sin diarrea *Log-rank = 0.17*
Con diarrea

Figura 7. Supervivencia acumulada

VII. DISCUSIÓN

La diarrea post trasplante es una complicación frecuente en el post trasplante renal. De acuerdo a los resultados descritos, en el CMN 20 de noviembre, la incidencia acumulada de la diarrea post trasplante en nuestro centro médico es similar a la reportada en series internacionales.

Al comparar los grupos que desarrollaron diarrea y los que no la desarrollaron, no existe diferencia en ellos respecto a los datos basales pre trasplante. Durante el seguimiento peri trasplante, la inducción con agente depletor con timoglobulina fue mayor en los pacientes que desarrollaron diarrea, seguido de los días de estancia hospitalaria que fue mayor igualmente en este grupo. Esto secundario a lo ya ampliamente descrito con el uso de medicamento. En otras características relacionadas al trasplante, no hubo diferencias en los grupos.

En el seguimiento post trasplante, se registraron 3 defunciones, las cuales fueron relacionadas a eventos infeccioso, sin embargo ninguna de ellas se asoció a eventos de diarrea.

En la etiología de los eventos de diarrea, en nuestra población fue la de tipo infecciosa la mas frecuente, esto utilizando variables clínicas y bioquímicas para documentar el diagnóstico. El rendimiento diagnóstico de las pruebas utilizadas es menos del 40%. La microbiología de los eventos de diarrea, a diferencia de lo descrito en múltiples series, en nuestro centro es principalmente asociada a parásitos.

Como se ha descrito en la literatura, el desarrollo de diarrea post trasplante se relaciona a disminución de la función del injerto, lo cual se documenta en nuestra población en el seguimiento al 6to mes, 1ro y 2do año de seguimiento evaluando la TFG. Sin embargo cuando evaluamos sobrevida del injerto y sobrevida acumulada no existe diferencia en los grupos que desarrollaron diarrea y lo que no.

Dentro de las limitaciones de esta serie, al ser una cohorte retrospectiva, los datos tienen un menor peso en comparación a seguimientos prospectivos. En nuestra serie el seguimiento mínimo fue únicamente por 6 meses. Al analizar la población de estudio, se eliminó el 18% de la población total.

Dado que el abordaje diagnóstico de la diarrea post trasplante, al inicio del tiempo de estudio, no se encontraba estandarizado, la variabilidad de los datos a lo largo del tiempo es igualmente distinta.

Los agentes microbiológicos aislados en nuestro centro distan mucho de lo descrito a nivel mundial, teniendo un mayor porcentaje para agentes parasitarios. Esto probablemente influenciado por la falta de pruebas diagnósticas con mayor rendimiento diagnóstico que se utilizan en nuestro centro médico, para el abordaje de diarrea aguda.

A pesar de lo descrito en la literatura del impacto de esta complicación en la sobrevida del injerto y la sobrevida acumulada, en nuestra población no existe diferencia en los pacientes con o sin diarrea.

VIII. CONCLUSIÓN Y SUGERENCIAS

Existen pocos trabajos en nuestro país que describan las características de los episodios de diarrea post trasplante renal. En nuestra institución no existe algún estudio con estas características. La relevancia de ello radica en conocer la microbiología local con el fin apoyar la decisión terapéutica en esta población.

Es necesario continuar con un estudio prospectivo, y con ello disminuir la posibilidad de datos incompletos o no reportados y tener un mayor control de las variables estudiadas. Así mismo es importante complementar con las técnicas diagnósticas utilizadas y dentro de ellas, los cultivos con reportes de susceptibilidad antimicrobiana para un mayor impacto en los resultados, así como la implementación de nuevas técnicas diagnósticas, utilizadas hoy en día en centros hospitalarios de primer mundo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Altparmak M et al. Diarrhoea following renal transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16: 212–216
2. Angarone M, Ison M. Diarrhea in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(4):308–16.
3. Angarone M, Snyderman D. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019.
4. Arslan H, Inci EK, Azap OK, Karakayali H, Torgay A, Haberal M. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(4):270–5
5. Aulagnon F, Scemla A, DeWolf S, Legendre C, Zuber J. Diarrhea After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2014;98(8):806–16.
6. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, et al. Incidence and Risk Factors for Diarrhea Following Kidney Transplantation and Association With Graft Loss and Mortality. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):478–86.
7. Castón J, López-Oliva M, Torres-Cisneros J. Infecciones en el trasplante renal. *Nefrología al día*. Sociedad Española de Nefrología. Disponible en <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-infecciones-el-trasplante-renal-153>
8. Carena AA, Boughen S, Gagliardi MI, Galante M. Diarrea aguda en trasplantes renales y reno-pancreáticos. *Med*. 2015;75(1):29–36.
9. Devresse A et al. Baseline graft status is a critical predictor of kidney graft failure after diarrhea. *Nephrol Dial Transplant* (2019) 1–8
10. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V, Ison MG, Angarone MP. Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):729–37.
11. Evenepoel P, Lemahieu W, Maes BD, Coosemans W, Pirenne J, Kuypers D, et al. Differential Effect of Diarrhea on FK506 Versus Cyclosporine A Trough Levels and Resultant Prevention of Allograft Rejection in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2003;2(10):989–92
12. Fishman J. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 856–879.

13. Gil-Vernet S, Amado A, Ortega F, Alarcón A, Bernal G, Capdevila L, et al. Gastrointestinal Complications in Renal Transplant Recipients: MITOS Study. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2190–3.
14. Gonzalez-Monte E et al. 13. Manejo de infecciones. En: Arias M, Campistol J, Morales J. *Manual de trasplante renal.* 2ª Ed. España: Hospital Clinic Barcelona. p. 113-124.
15. Karuthu S, Blumberg E. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 2058–2070.
16. Kim JE, Ha J, Kim YS, Han SS. Effect of severe diarrhea on kidney transplant outcomes. *Nephrology.* 2019. nep. 13599.
17. Lucan VC, Berardinelli L. Gastrointestinal side effects of post-transplant therapy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(3):367–73.
18. Maes B, Hadaya K, De Moor B, Cambier P, Peeters P, De Meester J, et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: Results of the DIDACT study. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1466–72.
19. Ramírez-Zermeño AE, Marcial-Guzmán, Moisés . Torres-González, Marco Antonio. Cerrillos-Gutiérrez, José Ignacio. Rojas-Campos, Enrique Gómez-Navarro B. Infecciones en trasplantados renales en Centro Médico Nacional de Occidente. *Rev Mex de Trasplantes.* 2016;5:102–12.
20. Shin HS, Chandraker A. Causes and management of postrenal transplant diarrhea: An underappreciated cause of transplant-associated morbidity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(6):484–93.