

## DIARREA AGUDA EN TRASPLANTES RENALES Y RENO-PANCREÁTICOS

ALBERTO A. CARENA, SANTIAGO BOUGHEN, MARÍA INÉS GAGLIARDI, MARIANA GALANTE

*Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** La diarrea es una complicación frecuente y potencialmente grave del trasplante renal. Se describen aquí, en un estudio de corte transversal, las características epidemiológicas y microbiológicas de la diarrea aguda y persistente en pacientes internados con trasplante renal o reno-páncreas. Se incluyeron 52 pacientes internados en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, 42 (80.8%) habían recibido un trasplante renal y 10 (19.2%) reno-páncreas. La diarrea fue el motivo de ingreso en 34 casos (65.4%). La etiología de la diarrea pudo estudiarse en 50 pacientes: en 25 (50%) no se arribó a un diagnóstico etiológico y en 18 (36%) se constató diarrea con causa microbiológica específica: 3 (6%) enfermedad por citomegalovirus, 6 (12%) diarrea atribuida a citomegalovirus, 5 (10%) a rotavirus y 4 (8%) a *Clostridium difficile*. En 7 (14%) la diarrea fue atribuida a fármacos (mofetil micofenolato y sirolimus). Aquellos con diarrea con causa microbiológica habían recibido recientemente inmunosupresores a altas dosis con mayor frecuencia que el resto ( $p = 0.048$ ). Los pacientes con diarrea atribuida a fármacos recibían más frecuentemente mofetil micofenolato ( $p = 0.039$ ). En 16 (30.8%) se realizaron modificaciones de los inmunosupresores como medida terapéutica, y a 47 (90.4%) se les indicó antibioticoterapia empírica. La mediana de duración de internación fue de 6 días y 7 pacientes (14.6%) persistieron con diarrea al quinto día. Todos tuvieron resolución de la diarrea al alta y un tercio persistió con insuficiencia renal. La información de este estudio puede servir para mejorar las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas en estos pacientes.

**Palabras clave:** diarrea, trasplante de riñón, citomegalovirus, ácido micofenólico

**Abstract** *Acute diarrhea after kidney or kidney-pancreas transplantation.* Diarrhea is a frequent and potentially severe complication of kidney transplantation. We describe here, in a cross-sectional study, the epidemiological and microbiological characteristics of acute and persistent diarrhea in 52 inpatients with kidney and kidney-pancreas transplant in a hospital in Buenos Aires, 42 (80.8%) of whom had received a kidney and 10 (19.2%) a kidney-pancreas transplant. Diarrhea was the reason of admission of 34 cases (65.4%). The etiology could be studied in 50 patients: 25 (50%) had no etiological diagnosis of diarrhea and 18 (36%) had a specific infectious etiology: 3 (6%) cytomegalovirus disease, 6 (12%) diarrhea attributed to cytomegalovirus, 5 (10%) to rotavirus and 4 (8%) to *Clostridium difficile*. In 7 (14%) diarrhea was attributed to drugs (mycophenolate mofetil and sirolimus). Patients with infectious diarrhea had recently received high doses of immunosuppressive therapy more frequently than the rest ( $p = 0.048$ ). Those with diarrhea attributed to drugs were more frequently on mycophenolate mofetil than the rest ( $p = 0.039$ ). Empirical modification of the immunosuppressive treatment was done in 16 (30.8%) and empirical antibiotic therapy was given to 47 patients (90.4%). Median length of hospital stay was 6 days. Seven patients (14.6%) persisted with diarrhea at the fifth day of admission. At hospital discharge all cases had complete resolution of symptoms and one third persisted with kidney failure. Information provided in this study can be useful as a starting point for improving preventive, diagnostic and therapeutic measures in these patients.

**Key words:** diarrhea, kidney transplant, cytomegalovirus, mycophenolate mofetil

La diarrea aguda o persistente es un efecto adverso frecuente en los pacientes con trasplante renal. La evidencia indica que hasta el 22% de ellos presenta esta complicación<sup>1</sup>, e incluso hay trabajos que aseguran

porcentajes mayores al 50%<sup>2</sup>. Además de generar molestias, la presencia de diarrea puede desencadenar deshidratación, pérdida de peso, alteración de los niveles séricos de los inmunosupresores, deterioro de la función renal y pérdida del injerto<sup>1,3,4</sup>.

A pesar de su alta incidencia en pacientes trasplantados<sup>1</sup> existen pocos datos sobre la epidemiología y los agentes etiológicos prevalentes en esta condición. Con excepción de tres estudios de cohorte de pacientes atendidos en Turquía y Bélgica<sup>3,5,6</sup>, y un estudio retrospectivo

Recibido: 1-IX-2014

Aceptado: 10-XI-2014

**Dirección postal:** Dr. Alberto Carena, CEMIC, Av. Las Heras 2900, 1425 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 5299-0600 e-mail: albertocarena@yahoo.com.ar

de EE.UU.<sup>1</sup> la información disponible se limita a algunas series de casos. Asimismo, en nuestro país existe información sobre agentes virales asociados a diarrea post-trasplante<sup>7</sup>. Aparentemente no se han publicado análisis globales del paciente con diarrea.

Esa escasa información local e internacional podría influir en la atención médica de los pacientes. Ante un episodio de diarrea aguda o persistente se poseen pocas herramientas para un tratamiento específico. Asimismo, el conocimiento de las causas frecuentes de diarrea en pacientes con trasplante renal permitiría la planificación de políticas ambientales y medidas específicas de control de infección.

Por ello es importante evaluar las características epidemiológicas en los pacientes con diarrea y trasplante renal o reno-páncreas en nuestro medio, incluyendo en el análisis diferentes causas microbiológicas (bacterianas, parasitarias, virales, fúngicas) y posibles factores de riesgo. El objetivo principal de este estudio es describir las características epidemiológicas y los hallazgos microbiológicos en pacientes con trasplante renal o reno-páncreas internados por diarrea aguda o persistente en un centro asistencial de la Ciudad de Buenos Aires.

## Materiales y métodos

Se efectuó un estudio descriptivo de corte transversal. Se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes mayores de 18 años de edad con trasplante renal o reno-páncreas que se internaron por o con diarrea aguda (3 o más deposiciones líquidas por día o > 200 g/día, de duración menor a 2 semanas y mayor a 24 h) o persistente (diarrea que dura más de 2 semanas y menos de cuatro), o intercurrieron con diarrea durante una internación motivada por otras causas en sala general, unidad de trasplante renal o terapia intensiva de un Hospital de la Ciudad de Buenos Aires, desde noviembre de 2011 hasta abril de 2014.

Se excluyeron pacientes con diarrea crónica (diarrea de duración mayor a cuatro semanas), diarrea recurrente (dos o más episodios de diarrea aguda o persistente estudiada en el último trimestre), aquellos en los que no fuera necesaria la internación hospitalaria, aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal o síndrome de intestino corto, y aquellos que no otorgaron consentimiento para su estudio.

El estudio se llevó a cabo en una de las sedes de un Hospital Universitario de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires, que cuenta con un total aproximado de 60 camas. Se estiman 300 internaciones anuales de pacientes con trasplante renal, por diversas causas, pertenecientes a la cohorte atendida por los nefrólogos de la institución, con diferentes coberturas médicas (Obras sociales, Prepagas y del Programa de Atención Médica Integral PAMI) y nivel socioeconómico, provenientes de distintos puntos del país.

La información fue obtenida mediante anamnesis directa al paciente o a un *proxy* (familiar, médico de cabecera), revisión de historia clínica previa a la internación para evaluar antecedentes de importancia y utilización de datos de los estudios de laboratorio. A todos los pacientes ingresados se les tomó una muestra de sangre y una o más muestras de materia fecal, al momento de la internación o al primer día de ingreso al estudio (día de inicio de diarrea) si ya estuviera internado

por otra causa. Las muestras de sangre y de materia fecal se tomaron de acuerdo al protocolo habitual de la institución.

Se solicitó un mismo panel de estudios microbiológicos a todos los pacientes incluidos que consistió en: análisis microscópico simple (leucocitos en materia fecal y examen parasitológico directo); coprocultivo (detección de *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*); detección de *Cryptosporidium*, *Microsporidium* e *Isospora* (microscopía directa); coproparasitológico seriado de materia fecal; detección de rotavirus (ELISA) y adenovirus (cultivo celular); toxina para *Clostridium difficile* en materia fecal (Toxina A y B) (se requirieron 2 muestras negativas para descartarlo como etiología); dos hemocultivos en pacientes con fiebre; dosaje sérico de drogas inmunosupresoras: tacrolimus/sirolimus/mofetil micofenolato (MMF) según correspondiera; antigenemia pp65 para citomegalovirus (CMV) en sangre y PCR cualitativa para CMV en sangre. En algunos pacientes seleccionados, por fuera del protocolo de este estudio y bajo decisión del médico tratante, se realizaron estudios adicionales como videocolonoscopia.

Se clasificó la diarrea según su etiología en diarrea infecciosa, diarrea atribuida a fármacos y diarrea sin diagnóstico etiológico. La primera, a su vez, fue clasificada según etiología microbiológica específica. Se consideró diarrea atribuida a CMV al resultado positivo de antigenemia por pp65 o PCR para CMV en sangre, el resto de estudios microbiológicos negativos y buena respuesta al tratamiento con ganciclovir<sup>8</sup>. La enfermedad gastrointestinal por CMV se definió por el aislamiento viral por método de cultivo rápido (*Shell Vial*) o cambios anatomopatológicos característicos (efecto citopático viral) en muestra de mucosa por biopsia de colon<sup>8</sup>. Solo se pudo llegar a este diagnóstico cuando se realizó videocolonoscopia, a criterio del médico tratante. Se definió como diarrea por *C. difficile* a la presencia de toxina positiva para el germen en materia fecal (detección de Toxina A y B) o visualización directa de colitis pseudo-membranosa en caso de realización de endoscopia digestiva. Se definió como diarrea por *Enterobacteriaceae* (*Shigella* y *Salmonella*) o por *Campylobacter* al coprocultivo positivo para dichos gérmenes. Se determinó el diagnóstico de diarrea por *Microsporidium*, *Cryptosporidium* o *Isospora belli* a la demostración de alguno de estos gérmenes por examen microscópico de las heces. La diarrea por rotavirus se diagnosticó mediante detección de antígeno de rotavirus en materia fecal (ELISA). Se definió como diarrea atribuida a fármacos a la que no presentaba hallazgos positivos en los estudios microbiológicos, sumado a una de las siguientes situaciones: (a) modificación reciente de la dosis de un fármaco habitual (Ej.: inmunosupresor) dentro de los 30 días previos; (b) instalación de un nuevo tratamiento farmacológico en los 30 días previos al comienzo de la diarrea; (c) instalación de nuevo tratamiento antibiótico en los 7 días previos al comienzo de la diarrea; y a mejoría ante la suspensión de dicho fármaco. Se consideró diarrea sin diagnóstico etiológico a aquella cuyo análisis no cumplía ninguno de los criterios diagnósticos para las variables operacionales antes descriptas.

Asimismo, se obtuvo información sobre características socio-demográficas, antecedentes de salud, datos relacionados con el trasplante como el período post-trasplante (Inmediato: primeros 30 días post-trasplante, Medio: entre 30 y 180 días; y Tardío: mayor a 6 meses), características de la internación (duración, forma de presentación de diarrea), medicación del paciente (medicación actual y cambios recientes), características ambientales de la residencia del paciente, variables clínicas y de laboratorio durante la internación y, finalmente, tratamiento recibido, evolución y diagnóstico final.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población de estudio. Para las variables continuas se utilizó la mediana y percentiles 25 y 75 (P25-P75). Las variables

categorías se informaron mediante la frecuencia absoluta y porcentaje. Para comparar las características de los pacientes que presentaban diarrea de diferentes etiologías se utilizó: (1) el test exacto de Fisher para variables categóricas y (2) el test de Kruskal-Wallis para variables continuas. Para todos los análisis se consideró un nivel de significancia estadística del 95%. Todos los tests se realizaron a dos colas. Se utilizó el software SPSS 13.0.2004 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de CEMIC, de acuerdo a la legislación vigente, y se llevó a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración de Helsinki y a las normas de buena práctica clínica. La participación del paciente en este estudio fue voluntaria, requiriendo consentimiento informado escrito.

## Resultados

Se registraron 52 pacientes con diarrea durante el período de estudio, 42 (80.8%) con trasplante renal y 10 (19.2%)

con trasplante reno-páncreas. La mediana de edad fue de 47 años y 24 (46.2%) fueron mujeres. El 71.2% (37 pacientes) se encontraba en el período post-trasplante tardío. La diarrea fue el motivo de ingreso en 34 (65.4%), mientras que la misma se presentó como intercurencia en 13 (25%) y como síntoma agregado a otra condición en 5 (9.6%). Los inmunosupresores más frecuentemente utilizados como medicación de base fueron: la prednisona en 50 pacientes (96.2%), el mofetil micofenolato (MMF) sin cubierta entérica en 33 (63.5%) y el tacrolimus en 29 (55.8%). La mediana de duración de la diarrea al ingreso al estudio fue de 2 días (P25-P75 = 1-5) (Tabla 1).

En la Fig. 1 se observa la distribución de frecuencias de las diferentes etiologías probables de diarrea. Ese análisis se realizó para 50 de los 52 pacientes, dado que los 2 restantes no completaron el protocolo diagnóstico. Las etiologías se dividieron en los siguientes grupos: diarrea

TABLA 1.- Características de la población (n = 52)

Variable	Mediana (P25-P75)	n (%)
Edad (años)	47 (34-62)	
Sexo femenino		24 (46.2)
Tipo de Trasplante		
Renal		42 (80.8)
Reno-páncreas		10 (19.2)
Motivo de trasplante:		
Glomerulopatía		20 (38.5)
Diabetes mellitus		11 (21.2)
Desconocido		6 (11.5)
Otros *		15 (28.8)
Período post-trasplante		
Tardío		37 (71.2)
Medio		14 (26.9)
Inmediato		1 (1.9)
Inmunosupresión al ingreso		
Prednisona		50 (96.2)
Mofetil micofenolato †		33 (63.5)
Tacrolimus		29 (55.8)
Sirolimus		13 (25.2)
Micofenolato sódico ‡		11 (21.2)
Azatioprina		3 (5.8)
Ciclosporina		1 (1.9)
Forma de presentación de la diarrea		
Motivo de ingreso		34 (65.4)
Intercurrencia		13 (25)
Síntoma agregado		5 (9.6)
Duración de diarrea al ingreso (días)	2 (1-5)	
Creatinina basal (mg/dl)	1.6 (1.1-2)	
Score de Charlson	3 (2-4)	

\* Nefroangioesclerosis, Poliquistosis renal, Síndrome Urémico Hemolítico, Reflujo vesico-ureteral, Amiloidosis

† Sin cubierta entérica

‡ Con cubierta entérica

con causa microbiológica específica (18 casos, 36%), diarrea atribuida a fármacos (7 casos, 14%) y diarrea sin diagnóstico etiológico (25 casos, 50%). Dentro del primer grupo, la causa más frecuente fue la diarrea atribuida a CMV, seguida por el rotavirus y por último *Clostridium difficile*. No se halló ninguna otra etiología bacteriana (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) o parasitaria durante la realización del estudio.

Los factores asociados a la etiología de la diarrea se detallan en la Tabla 2. El 44% de los pacientes con diarrea con causa microbiológica específica había recibido inmunosupresores a altas dosis recientemente ( $p = 0.048$ ). El

uso de MMF fue más frecuente en los casos con diarrea atribuida a fármacos ( $p = 0.039$ ). De los 6 pacientes con causa microbiológica específica e internación reciente, 2 presentaron diarrea por *C. difficile*. Ambos pacientes habían estado internados en la sala general de clínica médica.

La mayor parte de los pacientes residía en ciudades (47 casos, 97.9%), poseía agua potable (45 casos, 93.8%) y cloacas (40 casos, 83.3%) (Tabla 3). En la Tabla 4 se describen las características clínicas y de laboratorio. Once pacientes (21.6%) presentaron hipotensión arterial al ingreso, 31 (59.6%) insuficiencia renal aguda (de tipo

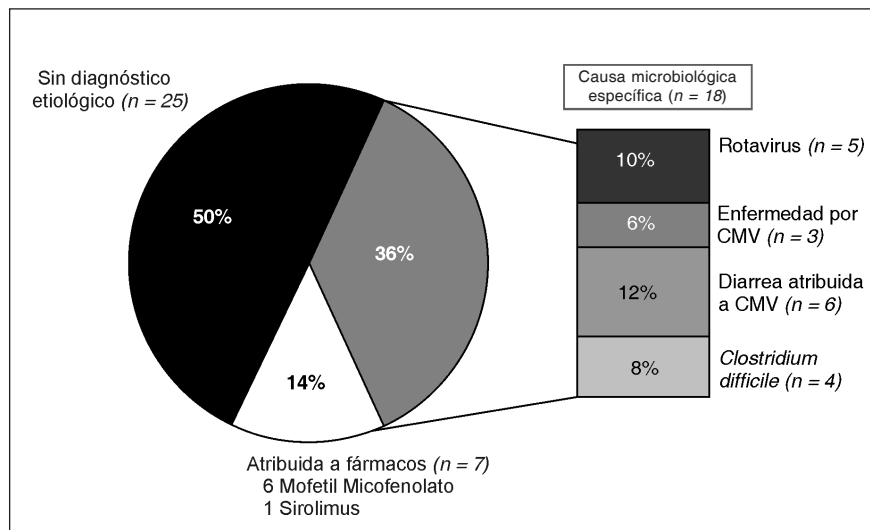


Fig. 1.- Distribución de las etiologías de diarrea (n = 50).

TABLA 2.- Factores asociados a la etiología de diarrea (n = 50)

Variable	Con causa microbiológica específica n = 18 n (%)	Diarrea atribuida a fármacos n = 7 n (%)	Sin diagnóstico etiológico de diarrea n = 25 n (%)	p
Trasplante renal	15 (83.3)	5 (71.4)	21 (84)	0.77
Trasplante reno-páncreas	3 (16.7)	2 (28.6)	4 (16)	0.77
Internación reciente *	6 (33.3)	0 (0)	9 (36)	0.18
Antecedentes de altas dosis de IS †	8 (44)	0 (0)	5 (20)	0.048
Cambio reciente de dosis de IS *	8 (44)	4 (57.1)	7 (28)	0.29
Tratamiento antibiótico reciente ‡	7 (38.9)	2 (28.6)	8 (32)	0.91
Uso de mofetil micofenolato al ingreso	12 (66.7)	7 (100)	12 (48)	0.039
Uso de tacrolimus al ingreso	11 (61.1)	4 (57.1)	13 (52)	0.92

\* 30 días previos al ingreso hospitalario

† 6 meses previos al ingreso hospitalario

‡ 7 días previos al ingreso hospitalario

IS: Inmunosupresores (tacrolimus, prednisona, sirolimus, ciclosporina, azatioprina, MMF, micofenolato sódico)

pre-renal) y 18 (34.6%) leucocitosis. Ninguna de las características ambientales de la residencia, clínicas ni de laboratorio se asoció a la etiología de la diarrea.

La videocolonoscopia fue efectuada, por decisión de los médicos tratantes, en 12 pacientes (23.1%). Este estudio contribuyó al diagnóstico en solo tres de ellos (todos con enfermedad por CMV). En 13 casos (26%) se realizó diagnóstico de infección urinaria, siendo similar el porcentaje para cada grupo etiológico.

En relación con el tratamiento (Tabla 5), 47 pacientes (90.4%) recibieron antibioticoterapia empírica (por decisión del médico tratante) siendo en más de la mitad de los casos piperacilina tazobactam, observando respuesta clínica solo en los 13 que tuvieron infección urinaria. En el resto, el tratamiento antibiótico se mantuvo por 7 días, sin tener documentación microbiológica. Además, en 18 pacientes se usó metronidazol como parte del esquema inicial (por decisión del médico tratante), observándose únicamente en 4 diarrea por *C. difficile*, teniendo una buena respuesta clínica. En el resto, el mismo se suspendió a

las 72 horas. Los 9 pacientes con diarrea por CMV (3 con enfermedad por CMV y 6 con diarrea atribuida a CMV) recibieron tratamiento con ganciclovir, teniendo buena respuesta clínica y virológica. En 16 casos (30.8%) se realizaron cambios en la inmunosupresión como medida terapéutica empírica. En 7 de estos últimos (60%) el diagnóstico final fue diarrea por fármacos. Cuatro pacientes (7.7%) requirieron cuidados críticos y tres (2.8%) hemodiálisis durante la internación. La mediana de duración de internación fue de 6 días y fue similar en las diferentes etiologías ( $p = 0.35$ ). Todos los pacientes fueron dados de alta hospitalaria a su domicilio con resolución de la diarrea. Finalmente, dieciséis pacientes (30.8%) persistieron con insuficiencia renal en el momento del alta hospitalaria, con una mediana de aumento de creatinina de 0.48 mg/dl (P25-P75 = 0.31-0.89) con respecto a la basal. Seis de ellos presentaban diarrea con causa microbiológica específica (3 diarrea atribuida a CMV, 2 rotavirus y 1 *Clostridium difficile*).

## Discusión

Este estudio describe la epidemiología de la diarrea aguda y persistente en pacientes con trasplante renal o renopáncreas. En la mitad de los casos no se arribó a un diagnóstico específico, en aproximadamente un tercio la diarrea se debió a una etiología microbiológica específica y en el resto de los pacientes la diarrea fue atribuida a fármacos (mofetil micofenolato). La mayoría de los casos de diarrea con causa microbiológica se consideró debida a CMV (9/18), seguida en frecuencia por rotavirus (5/18) y

TABLA 3.- Características ambientales de la residencia de los pacientes (n = 52)

Variable	n (%)
Agua potable (n = 48)	45 (93.8)
Agua de pozo (n = 30)	4 (13.3)
Hábitat urbano (n = 48)	47 (97.9)
Cloacas (n = 48)	40 (83.3)
Conviviente con diarrea (n = 48)	2 (4.2)

TABLA 4.- Características clínicas y de laboratorio (n = 52)

Variable	n (%)	Mediana (P25-P75)
Motivo de ingreso		
Diarrea	34 (65.4)	
Fiebre (n = 51)	29 (56.9)	
Síntomas urinarios (n = 51)	5 (9.8)	
Otros (n = 51)	12 (23.5)	
Hipotensión arterial al ingreso (n = 51)	11 (21.6)	
Fiebre en domicilio	26 (50)	
Taquicardia al ingreso	6 (11.5)	
Diarrea disintérica	3 (5.8)	
Siete o más deposiciones por día	16 (30.8)	
Creatinina al ingreso (mg/dl) (n = 51)		2 (1.3-2.9)
Insuficiencia renal aguda al ingreso*	31 (59.6)	
Leucocitosis al ingreso (> a 10900 Gbs/microl)	18 (34.6)	
Leucopenia al ingreso (< a 4000 Gbs/microl)	5 (9.6)	
Dosaje de IS en rango al ingreso	34 (65.4)	

IS: Inmunosupresores

\* De tipo pre-renal



TABLA 5.- Tratamiento y evolución clínica (n = 52)

Variable	n (%)	Mediana (P25-P75)
Tratamiento antibiótico empírico	47 (90.4)	
Cambio de dosis de IS durante la internación	16 (30.8)	
Requerimientos de Terapia Intensiva	4 (7.7)	
Requerimiento de hemodiálisis	3 (2.8)	
Alta hospitalaria	52 (100)	
Duración de internación (días)		6 (4-13)
Persistencia de diarrea al quinto día de internación	7 (14.6)	
Persistencia de insuficiencia renal al alta*	16 (30.8)	
Creatinina al alta (mg/dl) (n = 51)		1.5 (1.2-2.1)

\* Definida como creatinina al alta mayor que creatinina basal

IS: Inmunosupresores

por *C. difficile* (4/18). La inmunosupresión farmacológica reciente a altas dosis se asoció al diagnóstico de diarrea infecciosa, mientras que el tratamiento con MMF se asoció a la diarrea por fármacos. Casi la totalidad de los pacientes recibieron antibioticoterapia empírica y a aproximadamente un tercio se le modificó empíricamente el tratamiento inmunosupresor. Todos los pacientes fueron dados de alta a su domicilio, aunque alrededor de un tercio no recuperó los niveles basales de creatinina al egreso.

En este trabajo, aproximadamente un tercio de los pacientes presentaron una causa microbiológica específica. La diarrea de etiología infecciosa varía entre 30%<sup>6</sup> al 76.7%<sup>5</sup>, diferencias que podrían atribuirse a la cantidad de estudios microbiológicos y procedimientos invasivos que se realizan para arribar al diagnóstico. Los agentes etiológicos comunicados difieren en la mayoría de los casos respecto de nuestros hallazgos, siendo principalmente patógenos oportunistas parasitarios (*Cryptosporidium*), bacterias (*Shigella* y *Clostridium difficile* primeros en frecuencia), y finalmente virus (CMV principalmente)<sup>3, 5, 6</sup>. Este hecho subraya la importancia del estudio de la epidemiología a nivel local para dirigir la terapéutica de una manera efectiva.

La frecuencia de diarrea por CMV evidenciada en este y otros estudios<sup>3, 5</sup> podría estar subestimada debido a que la videocolonoscopia no se realizó en todos los pacientes. Sin embargo, en un estudio reciente<sup>9</sup> se observó que la PCR plasmática cuantitativa mostraba una aceptable sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad por CMV en trasplantados renales y hepáticos, sugiriendo que en medios o condiciones clínicas donde la videocolonoscopia no puede utilizarse, el uso del método diagnóstico aquí empleado (PCR plasmática detectable, sin otros hallazgos positivos en los estudios, y buena respuesta al tratamiento con ganciclovir) podría ser una opción válida.

La diarrea por rotavirus fue más frecuente en nuestro estudio (10%) que en lo expuesto en otros trabajos (2%<sup>5</sup>, 1.5%<sup>10</sup>), probablemente debido, al menos en parte, a la variación geográfica en la prevalencia del virus<sup>11</sup>. La diarrea por este agente debe ser un diagnóstico de sospecha en pacientes trasplantados renales con diarrea aguda, ya que si bien no tiene tratamiento específico, las medidas de aislamiento de contacto y de higiene son fundamentales para evitar la aparición de brotes con eventuales consecuencias adversas en pacientes inmunosuprimidos<sup>10</sup>. Por lo tanto sugerimos la búsqueda de este agente en nuestro medio para instrumentar medidas preventivas. Además del rotavirus, en una publicación reciente<sup>12</sup> se hace énfasis en el uso de técnicas moleculares para la detección de genoma viral en materia fecal, con el objeto de mejorar la sensibilidad diagnóstica para estos agentes, especialmente en el caso del norovirus como agente causal de diarrea crónica en pacientes trasplantados.

La diarrea por *Clostridium difficile* (CD) fue evidenciada en un porcentaje similar a lo publicado<sup>3, 5</sup> y en solo la mitad de los casos se observó tratamiento antibiótico previo. Este hecho ha sido ya publicado<sup>13, 14</sup>, reafirmando la necesidad de tener en cuenta este diagnóstico en esta población, aun en casos sin antecedentes de antibioticoterapia.

Cabe enfatizar la ausencia de parásitos como etiología de diarrea en este trabajo, hallazgo diferente a lo publicado, donde en 40 a 50% de los casos es de origen parasitario<sup>3, 5</sup>. Los motivos más importantes son la variación epidemiológica de la prevalencia de dichos microorganismos según la geografía, el tipo de diarrea que producen (este trabajo incluyó pacientes con diarrea aguda o persistente, excluyendo a aquellos con diarrea crónica) y a que algunas de las muestras para el estudio de parásitos fueron insuficientes o no pudieron recolectarse.

El diagnóstico de diarrea atribuida a fármacos se realizó en 14% de los pacientes, siendo el MMF (sin cubierta entérica) el fármaco responsable en la mayoría de los casos. Esta baja frecuencia es similar a lo descrito previamente<sup>5, 15</sup>, por lo que sugerimos que en pacientes tratados con MMF, y solo luego de haber realizado estudios microbiológicos iniciales no invasivos y no tener diagnóstico, se podría atribuir al MMF y disminuir su dosis, teniendo en cuenta el riesgo en la función del injerto que esto conlleva<sup>16</sup>.

En un 50% de los pacientes no se pudo determinar el origen específico de la diarrea. Creemos que esto podría ser debido a que algunas etiologías infecciosas pudieron haber sido subestimadas (ya sea por no realizar métodos invasivos en todos los pacientes), pero también a otras razones, como el hecho de que la diarrea en este grupo de pacientes podría ser la manifestación de una enfermedad extraintestinal, como infección urinaria, o ser secundaria a trastornos motores o funcionales intestinales que mejoran en la internación con el control nutricional y el tratamiento sintomático. Este porcentaje es mayor a lo expuesto en series previas (20%, 17.4%), probablemente relacionado a la menor cantidad de procedimientos diagnósticos invasivos (solo a 12 (23.1%) de los pacientes se les realizó videocolonoscopia, teniendo en solo tres pacientes resultado positivo) y no invasivos no realizados (tales como cultivo de materia fecal para *Candida*, *Aeromonas*, o test de ELISA en materia fecal para detección de *Entamoeba*) y que sí fueron utilizados en otros estudios<sup>3, 5</sup>.

Casi la totalidad de los pacientes recibieron antibioterapia empírica y a aproximadamente un tercio se le modificó empíricamente el tratamiento inmunosupresor. En muchos de estos pacientes esas medidas fueron innecesarias. Se requieren más estudios que profundicen en la evaluación de factores de riesgo que permitan predecir la etiología de la diarrea.

Los resultados de este trabajo deben ser interpretados considerando sus limitaciones. En primer lugar, el diseño de corte transversal tiene un valor limitado para establecer asociación y secuencia temporal entre factor de riesgo y diarrea. Sin embargo, este diseño permite brindar información relevante sobre la distribución de las diferentes etiologías de diarrea y factores epidemiológicos, objetivo principal del estudio. Asimismo, dado que la población analizada es heterogénea (en cuanto a tipo de cobertura de salud, nivel socioeconómico) y que los pacientes provienen de distintas partes del país, los resultados pueden ser de utilidad en otros centros, incluso posiblemente para aquellos que estén alejados de la Ciudad de Buenos Aires. En segundo lugar, al tener un tamaño muestral pequeño ninguna característica clínica ni de laboratorio permitió predecir la etiología de la diarrea, y por otra parte fue difícil detectar eventos poco frecuentes como agentes etiológicos de baja prevalencia. Aun así, esta información es casi exclusiva en nuestro medio, por

lo que los resultados pueden tener cierta relevancia para el enfoque diagnóstico y terapéutico. En tercer lugar, como antes se mencionó, algunas etiologías pudieron haber sido subestimadas debido a que no se realizaron estudios invasivos en todos los pacientes. Por último, los pacientes trasplantados pueden presentar un origen multifactorial de la diarrea y muchas veces el resultado microbiológico aislado no corresponde al causante de la misma. Sin embargo, si bien este estudio no permite sacar conclusiones de causalidad, permite plantear hipótesis para estudios futuros así como conocer y caracterizar la población en nuestro país, cuya información es limitada.

En conclusión, la información aquí presentada podría contribuir a la atención médica de los pacientes con trasplante renal y diarrea aguda o persistente. Asimismo, sirve como punto de partida para nuevos estudios que desarrollen y evalúen algoritmos diagnósticos y terapéuticos basados en la evidencia local, que permitan disminuir el riesgo de efectos adversos de tratamientos empíricos y optimicen los recursos diagnósticos y los tiempos para la toma de decisiones.

**Agradecimientos:** Agradecemos en forma especial la colaboración de:

Jorgelina Smayevsky: Jefa del Servicio de Bacteriología de CEMIC; Silvia Relloso: Equipo de Bacteriología, Micología y Parasitología de CEMIC; Alfredo Martínez: Jefe del Servicio de Virología de CEMIC; Cristina Videla: Equipo de Virología de CEMIC.

A todo el Equipo de Bioquímica, Bacteriología y Virología de CEMIC.

A toda la Residencia de Medicina Interna y Nefrología de CEMIC.

Investigación financiada por el Programa de Becas "Carrillo-Oñativia", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 478-86.
2. Gil-Vernet S, Amado A, Ortega F, et al. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients: MITOS study. *Transplant Proc* 2007; 39: 2190-3.
3. Altıparmak MR, Trablus S, Pamuk ON, et al. Diarrhoea following renal transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16: 212-6.
4. Tierce JC, Porterfield-Baxa J, Petrilla AA, Kilburg A, Ferguson RM. Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2005; 19: 779-84.
5. 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: 270-5.
6. Maes B, Hadaya K, De Moor B. Severe diarrhea in renal transplant patients: Results of the DIDACT Study. *Am J Transplant* 2006; 6: 1466-72.

7. Mildre C, Valle MC, Laura C, Martínez LC, Leonardo J, Ferreyra LJ, et al. Agentes virales asociados al síndrome diarreico en pacientes transplantados renales. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 179-82.
8. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094-7.
9. Durand CM, Marr KA, Arnold CA, et al. Detection of cytomegalovirus in plasma as an adjunct diagnostic for gastrointestinal tract disease in kidney and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1550-9.
10. Stelzmueller I, Wiesmayr S, Swenson BR, et al. Rotavirus enteritis in solid organ transplant recipients: an underestimated problem? *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 281-5.
11. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 171-7.
12. Aulagnon F, Scemia A, DeWolf S, Legendre C, Zuber J. Diarrhea after kidney transplantation: a new look at a frequent symptom. *Transplantation* 2014; 98: 806-16.
13. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18: 643-50.
14. Keven K, Basu A, Re L, et al. Clostridium difficile colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004; 6: 10-4.
15. Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 2004; 17: 609-16.
16. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation* 2006; 82: 102-7.

-----

### **Armchair experimentation**

*By scientific experimentation is meant the actual work involved in directly dealing with the things about one hypothesizes. Armchair experimentation refers to the habit of substituting reasoning alone for scientific experimentation in seeking the solution of a problem. [...] Armchair experimentation has been indulged in most heavily by philosophers whose indulgence of deduction has at times been outstanding. However, it is maintained here that deductive procedures without reference, for validation purposes, to the event under discussion is logic without logic.*

Introduction to experimental method for psychology and the social sciences. McGraw-Hill publications in psychology. Townsend, John C. New York, NY, US: McGraw-Hill Book Company. (1953). ix 220 pp

<http://dx.doi.org/10.1037/11235-000>. Chapter 3, p 25

### **Experimentación de sillón**

Por experimentación científica se entiende el trabajo directo con los elementos sobre los que se armó la hipótesis. La experimentación de sillón se refiere a la costumbre de sustituir la experimentación científica en la búsqueda de la solución de un problema por solo el razonamiento [...] La experimentación de sillón ha sido muy empleada con ligereza por filósofos cuya complacencia con la deducción a veces ha resultado excepcional. Sin embargo, se sostiene aquí que los procedimientos deductivos sin referencias, con el propósito de validación para el evento en discusión, es lógica sin lógica.