



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Y DE LA SALUD
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN HUMANA



ÁREA DE NUTRIOLOGÍA RENAL
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y
METABOLISMO MINERAL

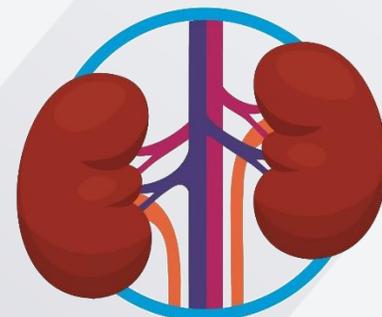
INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL REVISIÓN NARRATIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

Periodo de realización:
AGOSTO 02, 2021 A JULIO 29, 2022

Alumno: **JORGE LUIS NAVARRO MORALES**
Matrícula: 2163081269

Asesor Interno: 
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES ESPINOSA CUEVAS
(24112)

Asesor externo: 
DRA. PAOLA VANESSA MIRANDA ALATRISTE
(32004)



INTRODUCCIÓN

Enfermedad Renal Crónica en México y la necesidad del Trasplante

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública creciente y de gran relevancia en México y el mundo, que se define como una serie de anormalidades en la estructura y función renal que persisten por más de 3 meses con implicaciones para la salud. Los criterios utilizados para el diagnóstico de ERC incluyen tasa de filtrado glomerular (TFG) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o evidencia de daño renal, tales como albuminuria (índice de albúmina-creatinina en orina $\geq 30 \text{ mg/g}$), sedimento urinario anormal, histología o imágenes, anomalías debidas a trastornos tubulares o trasplante renal (AIRG-E).^{3,5}

La ERC un trastorno de origen multifactorial que está fuertemente asociado a las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) de mayor prevalencia en nuestro país, como la *diabetes mellitus tipo 2*, que según la ENSANUT MC 2016, existían aproximadamente 6.4 millones de personas diagnosticadas, es decir, unos 60,000 casos más que los reportados en la ENSANUT 2012; así como la *hipertensión arterial*, que según resultados de la ENSANUT MC 2016, afecta aproximadamente al 25.5% de los adultos mexicanos. Aunque en México no existe un registro nacional de enfermos renales, se estima que aproximadamente 14.5 millones de personas vivían con esta enfermedad en el 2017, ocupando el sexto lugar de mortalidad por dicha causa a nivel mundial.^{3,5,12}

La gravedad de la ERC se clasifica en 5 estadios, en función de la TFG, siendo que las etapas 1-4 requieren de control y cuidados médicos y nutricionales específicos; mientras que en el estadio 5, conocido como enfermedad renal crónica avanzada o terminal (ERCT), el paciente necesita de terapia de reemplazo renal (TRR), ya que, si no se trata de manera efectiva, puede conducir a la muerte; la TRR incluye la diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. La TRR representa un reto económico para los sistemas de salud, ya que, por ejemplo, en un estudio realizado por Sánchez-Cedillo y cols. en 2020, que buscaba estimar el costo promedio per cápita de pacientes atendidos y tratados a nivel institucional con diálisis-hemodiálisis (IMSS, ISSSTE), tomando en cuenta consultas médicas, laboratorios, gabinetes, cirugías, etc., se encontró que el costo de atención anual promedio per cápita para estos pacientes fue de 465, 485.95 pesos para diálisis y 783,780.44 pesos para hemodiálisis; se estima que si en nuestro país, el acceso a diálisis fuese universal, requeriría una inversión de más de 33,000 millones de pesos anuales, a pesar de que la esperanza de vida para dichos pacientes se reduce severamente, alrededor del 70% (40 años menos), en otras palabras, la mortalidad de personas en TRR es hasta 100 veces mayor que la de personas sanas de edad similar, incluso, se dice que la supervivencia a 5 años de los pacientes en diálisis, es menor que para todas las formas de cáncer combinadas.^{5,6,11,14}

En cuanto al trasplante renal (TR) en la actualidad se considera como la mejor opción de tratamiento para la ERC, ya que, en primer lugar, resulta ser la alternativa más económica, considerando los costos mismos del trasplante, que al primer año es muy elevado (799 mil pesos aproximadamente), pero que, con el paso de los años, es mucho más económico que la terapia con hemodiálisis en la que su costo de mantenimiento es hasta 3.2 veces mayor que en el TR (176 mil pesos contra 453 mil). Además de que, a diferencia de los pacientes tratados con diálisis, el trasplante renal ofrece por sí mismo de 20 a 25 años más de supervivencia. El TR es un procedimiento quirúrgico que consiste en el implante de un riñón

de un donante (paciente sano sin enfermedad renal) *vivo relacionado* (emparentado genéticamente) o *no relacionado* (no familiar) o de *donante cadavérico* (con muerte encefálica). Podemos darnos cuenta de la elevada morbilidad ocasionada por la ERCT en nuestro país, cuando al 2do trimestre del 2022 están en lista de espera alrededor de 17,080 pacientes por un trasplante de riñón, según cifras del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA).^{2,14}

Existen factores muy importantes a considerar antes de llevar a cabo un trasplante renal, tales como la edad, condiciones de morbilidad del paciente, que no haya presencia de aterosclerosis o calcificaciones vasculares (especialmente, para que sea viable la anastomosis de los vasos del injerto renal con los vasos iliacos del receptor) y que no exista riesgo o presencia de tumores malignos; sobre todo, antes de proceder a realizar un trasplante se debe valorar la compatibilidad antigénica entre el receptor y el donante para optimizar la supervivencia del injerto y minimizar posibles reacciones inmunológicas, esto mediante:

- 1) determinación del grupo sanguíneo ABO/Rh: los antígenos de los grupos eritrocitarios humanos ABO son potentes en cuestión de trasplantes, ya que se encuentran en los endotelios vasculares de distintos órganos, siendo que, si se trasplantara un órgano a un paciente ABO incompatible, los anticuerpos naturales (isoaglutininas) Anti A y/o Anti B del receptor, producirían una lesión tisular que conduciría al rechazo.⁴
- 2) tipificación de los antígenos HLA clase I – clase II: los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, son un grupo de proteínas que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6, que se heredan como un bloque llamado *haplotipo*, las cuales se expresan en la membrana celular y cuya función es presentar antígenos extraños al linfocito T, para iniciar la respuesta inmune; existen tres grupos de HLA: clase I (locus A, B y C), que se encuentran en todas las células nucleadas del organismo, constituyendo los blancos mayores para las reacciones inmunes contra tejidos y órganos trasplantados; los de clase II (locus DR, DP y DQ) que se limitan a las células presentadoras de antígenos (CPA) (linfocitos B, macrófagos, células dendríticas); la clase III no intervienen propiamente como antígenos de histocompatibilidad en los trasplantes; las moléculas de clase I se especializan en presentar los péptidos T CD8(+) citotóxicos, mientras que los de clase II presentan a los CD4(+).⁴

El elevado polimorfismo genético del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) permite un gran número de combinaciones de estas moléculas y la probabilidad de que dos pacientes tengan los mismos determinantes antigénicos es muy baja, salvo en casos de gemelos HLA idénticos, es por ello que el injerto activará el sistema inmunitario del receptor que reconocerá a las células extrañas y las destruirá, es decir, mientras mayor sea la disparidad inmunológica entre el donante y el receptor daría lugar a una destrucción inmediata del injerto mediante una activación más intensa y por lo tanto, se requiere de una terapia inmunosupresora para frenar esta respuesta inmunológica. Con fines académicos, los rechazos se pueden clasificar de acuerdo al tiempo (hiperagudo, agudo y crónico) y por el tipo inmunológico (humoral o celular). El tipo de rechazo se puede diferenciar mediante la obtención de tejido renal (biopsia renal percutánea) y categorizado mediante la clasificación de Banff.

Los métodos más usados para la tipificación del HLA han sido, la prueba de microlinfocitotoxicidad o test NHI y más recientemente la tipificación basada en el DNA.

- 3) Realización de pruebas cruzadas linfocitarias: esta prueba es necesaria para detectar anticuerpos anti-HLA preformados en contra de las células del donador, presentes en el suero del potencial receptor para evitar un rechazo hiperagudo, siendo que un resultado positivo en esta prueba, contraindica el trasplante. ⁴
- 4) Monitoreo y detección de anticuerpos anti-HLA mediante un panel de linfocitos o antígenos HLA purificados: es necesaria la vigilancia periódica de la presencia de anticuerpos anti-HLA en los sueros de los pacientes que se encuentran en lista de espera, para conocer el grado de aloinmunización humoral que se expresa como porcentaje de reactividad (%PRA); permite conocer la especificidad de los anticuerpos formados que precisa si existe o no incompatibilidad del receptor con el potencial donador y la posibilidad de desarrollar algún tipo de rechazo. En otras palabras, mientras mayor sea el porcentaje de PRA, mayor sensibilización tendrá el paciente con menor posibilidad de tener una prueba cruzada negativa con el potencial donador. ⁴

El papel de la microbiota en el trasplante renal

En décadas anteriores ha habido una mejora significativa en la supervivencia del aloinjerto renal, sin embargo, sus resultados a largo plazo han presentado numerosos obstáculos; factores inmunológicos y no inmunológicos, incluyendo variación genética, epigenética, farmacogenética, infecciones, lesiones, hormonas citoquinas, factores de crecimiento, así como el ambiente se reportan como asociados con el incremento en el riesgo de falla del injerto del trasplante renal. Recientemente se ha reportado que la comunidad microbiana intestinal y su estructura (microbiota) se asocian con complicaciones en los receptores de aloinjerto renal. ^{1,13}

El microbioma humano saludable consta de más de 30 billones de microorganismos por persona, incluidos principalmente bacterias, virus (bacteriófagos y virus humanos) y levaduras.

Los microbios humanos residen en la piel, en la cavidad oral y en los tractos gastrointestinal (GI), respiratorio y genitourinario, y representan del 1 al 3% de nuestro peso corporal total. El tracto GI humano contiene comunidades microbianas relativamente ricas y complejas en individuos sanos. Los microbios intestinales albergan genes que codifican miles de enzimas y metabolitos microbianos. Estas vías metabólicas y compuestos microbianos facilitan la digestión y la asimilación de los nutrientes de la dieta, al tiempo que fomentan la maduración y el funcionamiento adecuado de los sistemas inmunológico y nervioso. ¹³

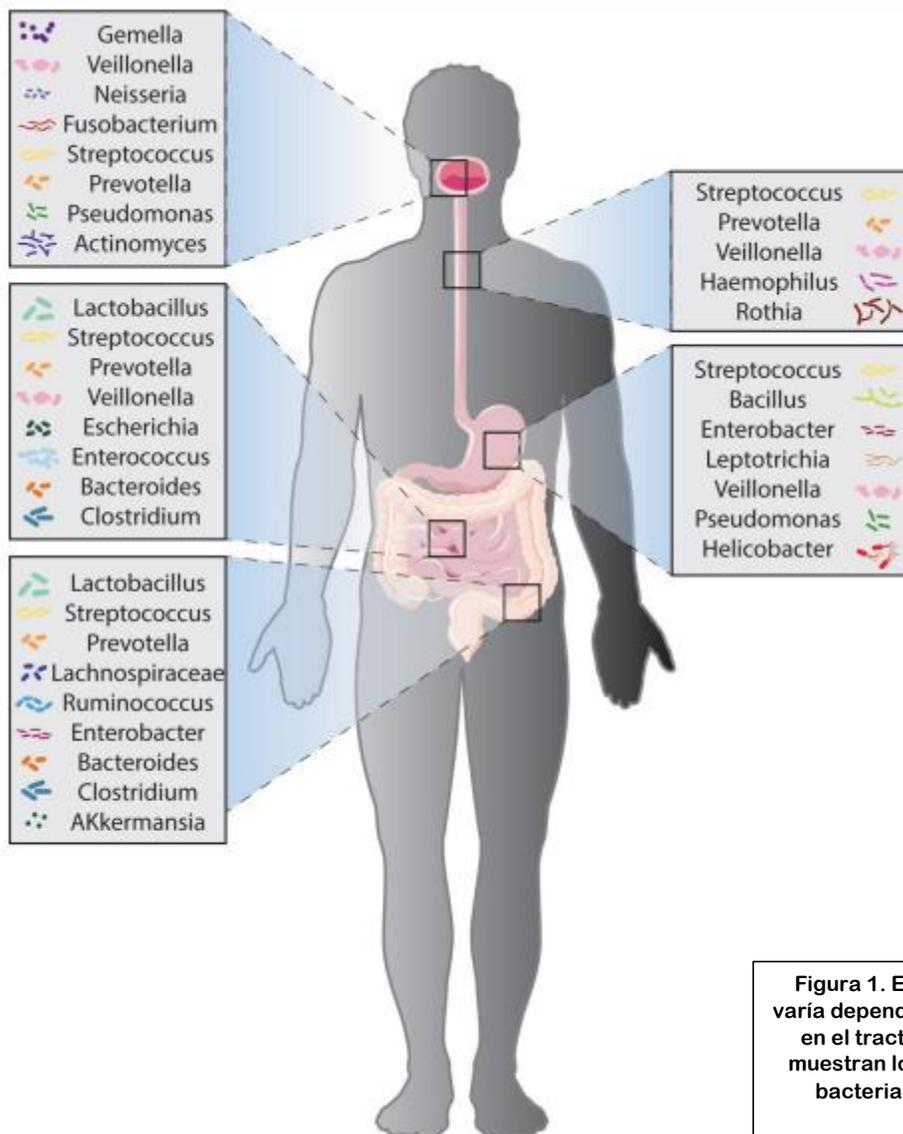


Figura 1. El microbioma humano varía dependiendo de la localización en el tracto gastrointestinal; se muestran los principales géneros bacterianos (Ruan, W. 2020)

Ardalan, M., explica que diferentes factores, como la inmunosupresión y la terapia con antibióticos, el estilo de vida y la dieta, pueden alterar la microbiota y provocar disbiosis. La disbiosis altera la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal, pierde su integridad y conduce al crecimiento excesivo de patógenos. El intestino permeable permite la translocación de bacterias y sus componentes (es decir, lipopolisacáridos) al entorno interno. En esta situación de disbiosis, se desencadena una respuesta proinflamatoria para eliminar patógenos por parte de las células del epitelio intestinal (secreción de IL-1, IL-6 e IL-18), células dendríticas y macrófagos que inducen el desarrollo de los linfocitos TCD4+ efectoros TH1 y TH17. Las respuestas inmunes innatas conducen a un estado de inflamación sistémica y del aloinjerto. ¹

Además, la disbiosis disminuye las células T reguladoras y aumenta las células T efectoras que, además de la inmunidad innata activa, aumentan la inmunidad adaptativa. Estas respuestas inmunes pueden preservar la activación de las células T alorreactivas mediante

la reacción cruzada con organismos comensales y el mimetismo molecular, lo que lleva al rechazo del injerto. Por otro lado, en el colon y el hígado, las toxinas urémicas disbióticas derivadas del intestino (es decir, fenoles e indoles) se metabolizan aún más a TMAO (trimetilamina-N-óxido), PCS (sulfato de p-cresilo e IS (sulfato de indoxilo) y se filtran a la circulación sistémica. La acumulación de PCS en las células tubulares renales genera ROS (especies reactivas de oxígeno) que conducen a la producción de citocinas inflamatorias y factores pro-fibróticos, lo que da como resultado una lesión celular. Además, a través de receptores especiales localizados en la membrana basolateral de las células tubulares proximales renales, la IS induce inflamación y nefrotoxicidad. ¹

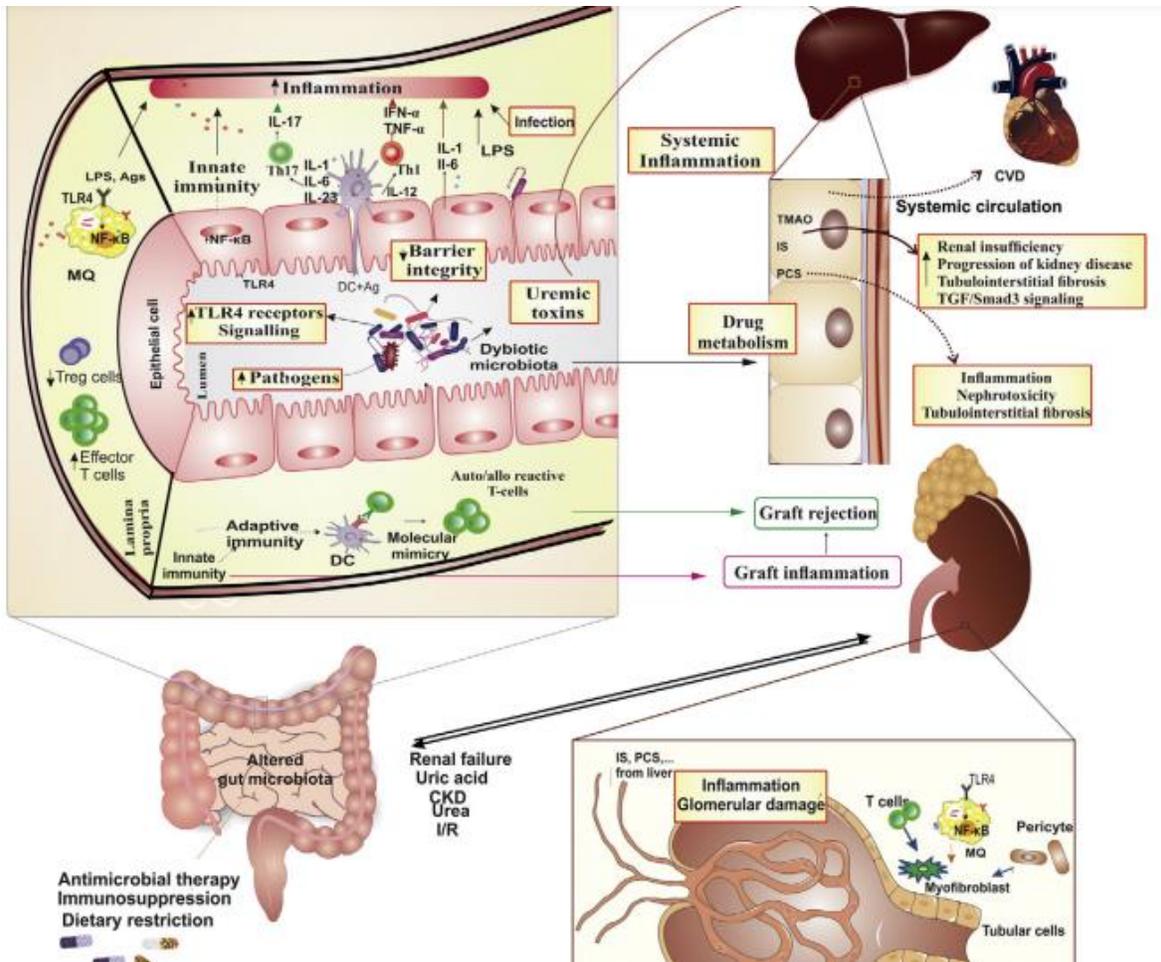


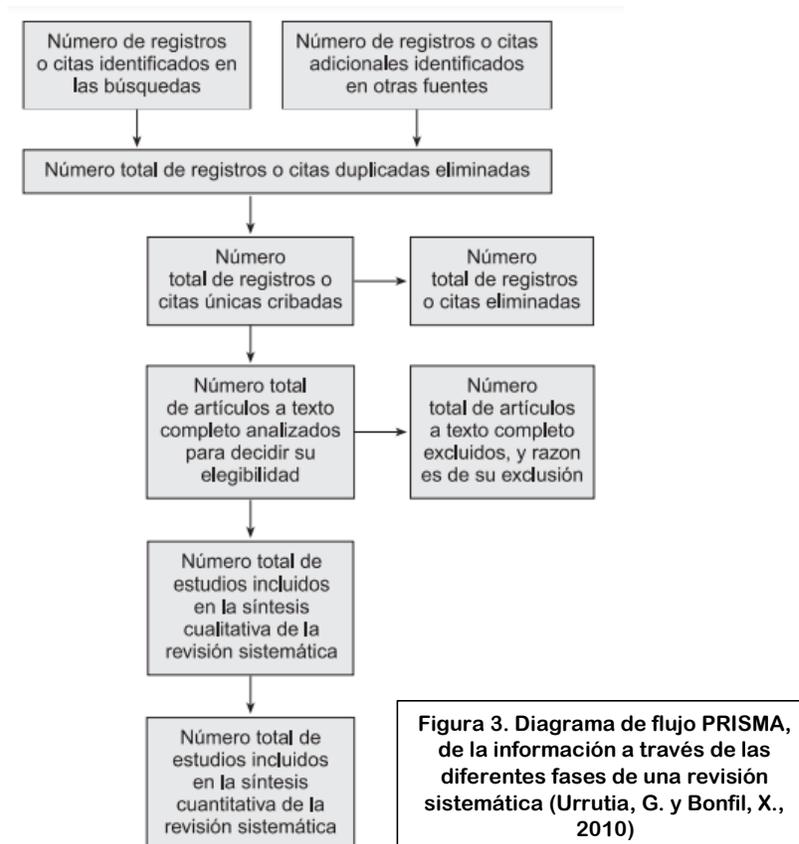
Figura 2. Disbiosis de la microbiota intestinal y alteración del injerto renal (Ardalan, M. 2017)

OBJETIVO GENERAL

- Identificar la caracterización de la microbiota intestinal en el paciente con trasplante renal.

METODOLOGÍA

Se utilizó el modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) que es una lista de comprobación de requisitos que debe cumplir una revisión sistemática de ensayos clínicos para presentar la información. Se ha diseñado este modelo para las revisiones sistemáticas de estudios que evalúan los efectos de las intervenciones sanitarias, la evaluación de la etiología, la prevalencia o el pronóstico, independientemente del diseño de los estudios incluidos.¹⁷



ACTIVIDADES REALIZADAS

- Se realizó una búsqueda sistemática (exhaustiva, transparente y reproducible) para identificar todos los estudios científicos (publicados) a incluir que pudieran responder a la pregunta de revisión sistemática, mediante los términos “DeCS” (Descriptor en Ciencias de la Salud) y “MeSH” (Medical Subject Headings) definidos. Dicha búsqueda se efectuó en las siguientes bases de datos: **PubMed, Web Of Science, Scopus, Central-Cochrane y LILACS.**

➤ MeSH

Kidney Transplantation; Transplant Recipients; Gut Microbiota; Gastrointestinal Microbiota; Microbiome; Microbial Diversity; Dysbiosis; Immunosuppressive Agents; Humans; Graft Rejection; Graft Survival; Probiotics; Glomerular Filtration Rate.

Los criterios para seleccionar los estudios científicos adecuados fueron:

- **Revisiones narrativas y sistemáticas.**
 - **Ensayos clínicos aleatorizados controlados en humanos, mayores de 18 años.**
 - **Artículos completos con acceso libre en inglés y español publicados en el periodo del 2000 al 2021.**
- Se confeccionó un formulario de comprobación en Excel, ordenado por criterios posterior a la búsqueda en las bases de datos, tomando en cuenta las etapas del proceso de selección:
- Paso 1:** examinar título y resumen (Abstract);
- Paso 2:** Revisión del texto completo de aquellos estudios que hayan pasado la primera criba.
- Se llevó a cabo la extracción de datos para obtener la información necesaria para contestar a la pregunta de investigación planteada; una vez sintetizados los estudios juntos de forma narrativa, se obtuvieron las recomendaciones necesarias basadas en la evidencia para esclarecer riesgos, beneficios, así como valores y preferencias tanto de pacientes, como de profesionales de la salud.
- Antes de utilizar los estudios en la revisión sistemática se evaluó la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en su diseño, realización y análisis.
- Análisis de resultados y realización de reporte final.
- Se presentó la propuesta del tema, los avances y los resultados finales de esta investigación en sesiones académicas del Área de Nutriología Renal a través de la plataforma ZOOM.

METAS ALCANZADAS

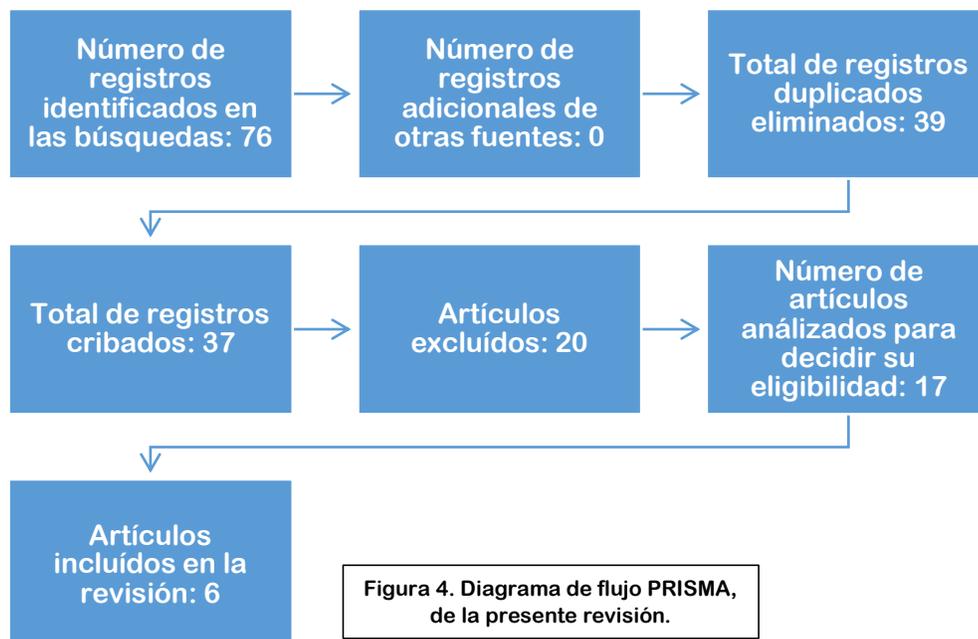


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA, de la presente revisión.

RESULTADOS

Primer autor y año de publicación	Título	Características de la población	Método de secuenciación	Características de la microbiota
Swarte, S. 2020 ¹⁶	Characteristics and Dysbiosis of the gut microbiome in Renal Transplant Recipients	Se incluyeron 139 pacientes con al menos un año de trasplante renal y 105 donadores (como grupo control) de "Transplant Lines Biobank and Cohort Study". Sept. 2015- abril 2018.	El ADN se obtuvo de 0.25g de heces. Los genes para la región V4 y V5 del ARNr 16S se amplificaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el kit TaKaRa Taq Hot Stat versión; se utilizaron los cebadores 341F y 806R que contenía secuencia adaptadora Illumina MiSeq de 6 nucleótidos.	Índice de diversidad de Shannon 3.4 (3.1-3.8) vs 3.7 (3.5-4) de grupo control (p <0.001). Para OTUs 256 (214-304) vs 314 (260-351) (p <0.001). Mediante prueba de ADONIS se correlacionó la diversidad de Shannon con características de base, siendo la edad, IMC, TFGe y uso de agentes inhibidores de la bomba de protones las que explican la varianza significativa en la composición de la microbiota intestinal (p <0.05), además se encontró que el uso de micofenolato y antibióticos se relacionan negativamente con la diversidad. Se encontraron alteraciones significativas en 127 de 447 abundancias de taxones bacterianos de los RTR. A nivel filo los RTR tienen mayor abundancia de <i>Proteobacteria</i> (con mayor cantidad de <i>E. coli</i> (PFDR<0.10) y menores niveles de <i>Actinobacteria</i> (especialmente múltiples especies de <i>Bifidobacterium</i>) (PFDR<0.10). (Disminución de bacterias productoras de butirato). El filo dominante, <i>Firmicutes</i> , no fue significativamente diferente entre los grupos, aunque si había especies diferentes de este filo en los RTR.
<p>Observaciones:</p> <p>Se midió peso, estatura, circunferencia de cintura y cadera, porcentaje de grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica, presión arterial (hipertensión: >140 mmHg presión sistólica o >90 mmHg presión diastólica); TFGe calculada con la formula CKD-EPI. Proteinuria con excreción >0.5g/24h; hemoglobina glucosilada. Se tomaron muestras de sangre con ayuno nocturno de 8 a 12hr, junto con una muestra fecal, reservadas a -80°C; además los participantes llevaron a cabo recolección de orina de 24h, antes del día de estudio.</p> <p>La taxonomía bacteriana se asignó: QIIME para nivel filo, clase, orden, familia y género. ARB para asignar taxonomía a nivel de especie y PANDASeq para aumentar la calidad de las lecturas de secuencias.</p> <p>Se incluyeron 105 controles y 139 RTR (50% hombres de 58.3±12.8 años) con IMC de 27.7 Kg/m², 27% con DM2 (p <0.001), 83% con HTA (p <0.001), TFGe 48.3±16.7 (p <0.001).</p> <p><i>Proteobacteria</i> se puede relacionar con la disminución de la diversidad en la composición de la microbiota en RTR. Menor diversidad se asocia a problemas intestinales como la EII, enfermedad metabólica y enfermedad cardiovascular. <i>Proteobacteria</i> se ha propuesto como <u>marcador para disbiosis</u>.</p>				

Butirato es un AGCC que tiene un papel fundamental en la salud intestinal, asociado al transporte de fluido trans epitelial, reducción de la inflamación y estrés oxidativo, refuerzo de la barrera epitelial además de tener propiedades protectoras potenciales contra el cáncer colorrectal. Bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Gemmiger formicilis*, *Eubacterium rectale*, *Coprococcus catus*, *Coprococcus comes* y *Roseburia* se encuentran disminuidas en la microbiota de RTR. En estudios animales se ha observado que el butirato tiene propiedades inmunomoduladoras sobre el efecto en la regulación de células T (Treg), las cuales tienen efecto en la supresión de la respuesta inflamatoria. Restauración de los niveles de butirato conducen a la integridad de unión mejorada, disminución de la apoptosis, y mejoró la función del injerto.

En este estudio, la diarrea post trasplante se asoció no con bacterias patógenas, sino a la disbiosis.

La inflamación intestinal podría explicarse por el aumento de la disponibilidad de oxígeno en los colonocitos intestinales lo cual impulsa la expansión de *Proteobacteria aeróbica*, *Enterobacteriaceae* y *E. coli*, mientras que reduce los niveles de bacteria anaeróbicas como los *Bifidobacterium* y bacterias productoras de butirato. Lo cual podría explicar que los RTR sufren de inflamación lo cual conlleva a la disminución de la función de la barrera epitelial y diarrea. La disbiosis podría contribuir al deterioro cognitivo debido a un efecto del microbioma intestinal en el eje intestino-cerebro.

La dieta se ha identificado como un factor potencialmente modificable de la composición del microbioma intestinal. Muchos pacientes siguen la dieta prescrita pre- trasplante que es baja en proteínas, fósforo y potasio, lo cual podría explicar la deficiencia en la composición de la microbiota de dichos pacientes. Se necesitan mayores estudios que involucren la dieta y el sexo en la evolución de la microbiota post trasplante.

Primer autor y año de publicación	Título	Características de la población	Método de secuenciación	Características de la microbiota
Eun Kim, J. 2020 ⁹	Effect of the similarity of gut microbiota composition between donor and recipient on graft function after living donor kidney transplantation	Se incluyeron 67 parejas receptor-donador, con media de 47.8 ±13 años y 48 ±11 años respectivamente; 56.7% de los receptores eran hombres y el 59.7% fueron donantes femeninas. 30 parejas eran relacionadas, 32 matrimonios y 5 parejas no relacionadas.	Se obtuvieron un total de 37,135 ±14,013 lecturas para donadores y 36,615 ±18,553 lecturas para receptores de la secuenciación de resultados del gen 16S RNAr.	El 81.6% de los matrimonios eran “más similares” y similares; el 50% de las parejas relacionadas se incluyeron en el grupo “diferentes”, siendo que la mayoría de los receptores de este grupo recibieron el injerto de donantes genéticamente relacionados. Índice de diversidad de Shannon no fue significativamente diferente entre parejas de los tres grupos.
Observaciones:				
<p>Todos los participantes recolectaron muestras de heces antes del trasplante, cuyo periodo más largo fue de 85 días; las distancias microbianas cuantificadas, representadas por la distancia UniFrac ponderada oscilaron entre 0,22 y 0,77 (0,44 ±0.13), las distancias microbianas se dividieron por terciles y se clasificaron por grupos: más similares, similares y diferentes y se compararon sus características de referencia.</p> <p>En una encuesta sobre la relación con la alimentación, para estimar la fuerza de la interacción e intimidad entre parejas, se encontró que el número promedio de comidas compartidas era mayor en parejas no emparentadas (matrimonios y otros) que los emparentados (p 0.024)</p>				

Primer autor y año de publicación	Título	Características de la población	Método de secuenciación	Características de la microbiota
Lee, J. 2014 ¹⁰	Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study	Se extrajo ADN de 85 muestras fecales obtenidas de 26 recipientes de trasplante renal. Edad promedio de 56 años, 50% eran mujeres, 24 pacientes solo recibieron trasplante renal y dos simultáneo de riñón y páncreas; 14 de donador vivo y 12 de donador cadavérico. 20 recibieron terapia inmunosupresora de inducción con globulina antitimocito y 6 con basiliximab; 81% recibieron profilaxis preoperativa con cefazolina, y el 88% con trimetoprim/sulfametoxazol contra <i>Pneumocystis jirovecii</i> . Post-trasplante, 25 continuaron con tacrolimus y ácido micofenólico.	Se caracterizó la microbiota intestinal mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de la región variable V4-V5 del gen 16S RNAr y secuenciación profunda utilizando la plataforma Illumina MiSeq, con un total de 1, 946, 273 secuencias de alta calidad y se computaron 4, 764±777 lecturas por muestra.	La microbiota de los 5 receptores pre-trasplante tenía una mayor abundancia de <i>Firmicutes</i> , que de <i>Bacteroidetes</i> , característica de pacientes con ERCT. A nivel de filo, las <i>Proteobacterias</i> aumentaron su abundancia relativa de 0.9% a 4.1% post trasplante (p= 0.04). A nivel de orden, aumentó la abundancia relativa de <i>Erysipelotrichales</i> (de 5.6 a 10.2%) y de <i>Enterobacteriales</i> (de 0.4 a 3.9%) (p= 0.04). La media de diversidad de Shannon en las muestras post-trasplante se redujo a 3.1 ±0.8 vs. 3.7 ±0.3 pre trasplante. La diversidad de Shannon fue significativamente más baja en los pacientes con diarrea (2.5 ±0.3 vs. 3.4 ±0.8 respectivamente (p= 0.02). A nivel filo y orden, la abundancia de <i>Bacteroidetes</i> (p= 0.007) y <i>Bacteroidales</i> fueron menores en las muestras fecales de pacientes con diarrea. Mediante LEfSe se identificó que el filo <i>Bacteroidetes</i> y sus derivados, <i>Bacteroides</i> y <i>Ruminococcus</i> , <i>Coprococcus</i> y <i>Dorea</i> estaban significativamente elevados en las muestras de los pacientes sin diarrea.
<p>Observaciones: 5 de los 26 recipientes entregaron muestra antes del trasplante y del inicio de la terapia de inducción y profilaxis, así como dos semanas después del trasplante. El índice de diversidad de Shannon refleja la riqueza de especies microbianas diferentes en un ambiente y su uniformidad. Una baja diversidad medida por el índice de Shannon se ha asociado con estados de enfermedad como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Seis pacientes desarrollaron diarrea dentro del primer mes post trasplante; se comparó la composición microbiana de las muestras de dichos pacientes con las de nueve receptores sin diarrea emparejados en tiempo.</p>				

Mediante análisis de coordenadas principales (PCoA) se analizaron las diferencias entre las cohortes con y sin diarrea. Dicho análisis utiliza una matriz de distancia que se basa en un sistema de coordenadas N-dimensional donde N es el número de muestras. La matriz se puede crear a partir de UniFrac que mide las distancias filogenéticas entre sets de taxones como la fracción de longitud de la rama del árbol que da descendencia de un medio u otro. Se utilizó el análisis discriminante lineal, efecto-tamaño (LEfSe: LDA Effect size) para comparar los taxones entre los grupos con y sin diarrea, el cual es un algoritmo para la identificación de características genómicas, estudiando la diferencia entre dos o más condiciones biológicas. Identifica primero las características que son estadísticamente diferentes entre las clases biológicas y después realiza pruebas adicionales para determinar si estas diferencias son consistentes con respecto al comportamiento biológico esperado (Suárez, A. 2017).

Un cladograma es un diagrama que proporciona la relación entre taxones en diferentes niveles taxonómicos, por ejemplo, *Bacteroides* (género), está bajo *Bacteroidales* (orden) que está bajo *Bacteroidetes* (filo). Un clado es un grupo de organismos con un ancestro común (por ejemplo, *Bacteroidetes* es el ancestro común de todos los géneros debajo de él).

3 de los 26 recipientes de aloinjerto rechazo agudo confirmado por biopsia dentro de los primeros 90 días post trasplante; dos de los pacientes (uno con trasplante simultáneo) al día 64 y día 23 respectivamente, demostraron rechazo agudo mixto mediado por células T; paciente 18 con biopsia al día 7 post trasplante desarrolló rechazo agudo mediado por anticuerpos. Se comparó la composición microbiana de las muestras de ambas cohortes (con y sin rechazo); el análisis de coordenadas principales (PCoA) mostró que la cohorte con rechazo agudo a nivel de filo, la abundancia de *Bacteroidetes* era menor que en la cohorte sin rechazo (0.02% VS. 3.1% p= 0.03 prueba de suma de rangos de Wilcoxon). A nivel de orden, los *Lactobacillales* era mayor en la cohorte con rechazo (49.9% vs. 12.7% p= 0.04), mientras que *Clostridiales* (16.9% vs. 63.1% p= 0.01) y *Bacteroidales* (0.02% vs. 3.1% p= 0.03) fueron menores en el grupo con rechazo. Mediante prueba de LEfSe se encontraron diferencias significativas entre taxones, ya que el grupo de rechazo agudo mostró mayor abundancia relativa de *Lactobacillales*: *Enterococcus*, *Anaerofilum* y *Clostridium tertium*, mientras que mostró una menor abundancia relativa de *Clostridiales*, *Bacteroidales* y *Lachnospiraceae* y de ésta última *Blautia*, *Eubacterium dolichum*, *Ruminococcus* y *Bacteroides*. Tres pacientes desarrollaron infección del tracto urinario por *Enterococcus*.

DISCUSIÓN

El filo *Proteobacteria* está compuesto de amplia gama de bacterias gramnegativas que incluye numerosos patógenos infecciosos conocidos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis*). Se ha reportado que una dominación en muestras fecales de *Proteobacteria* mayor al 30% se asocia con un riesgo cinco veces mayor de bacteriemia por gramnegativos, lo anterior podría explicar que el aumento de dichas bacterias post trasplante podría potencialmente contribuir al desarrollo de complicaciones infecciosas.

Se identificó una asociación entre la ausencia de *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Corpococcus* y *Dorea* con la aparición de diarrea post trasplante. *Bacteroides* y *Ruminococcus* son algunos de los géneros más comunes del intestino humano y desempeñan un rol en el uso de los hidratos de carbono, en la degradación de hidratos de carbono no digeribles y en la fermentación de los mismos.

Primer autor y año de publicación	Título	Características de la población	Método de secuenciación	Características de la microbiota
Wang, J. 2021 ¹⁸	Gut microbiota alterations associated with antibody-mediated rejection after kidney transplantation	Se recolectaron muestras fecales de 53 receptores de trasplante renal (nov 2018 – marzo 2019), de los cuales, 24 cursaban con RAMA (rechazo agudo mediado por anticuerpos) (clasificación de Banff) y 29 tenían función renal normal (se excluyeron pacientes con historial de infecciones, uso de antibióticos o resección gástrica o de colon, así como aquellos con diarrea. Pacientes con RAMA obtuvieron valores significativamente elevados de creatinina sérica, BUN, cistatina C, proteína C reactiva, proteína en orina, así como niveles menores de CO ² sérico, albúmina, hemoglobina y células blancas (P <0.0001).	Se entregó una muestra fecal, con una hora de recolección, para una alícuota de 100 mg y almacenada a -80°C. Se aplicó el paquete contenedor QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology) para procesar datos crudos. Las secuencias filtradas de alta calidad se agruparon con un 97% de identidad en OTUs mediante UCLUST, y así, generar una tabla para registrar abundancia y taxonomía.	La diversidad alfa, índice Chao 1 y ACE fueron significativamente menores en el grupo con rechazo. Las distancias UniFrac no ponderada y ponderada entre grupos fue estadísticamente significativa (F= 2.3202 P=0.001) y F= 2.4872 P= 0.02). <i>Bacilli</i> P= 0.0032 (clase) y <i>Lactobacillales</i> P= 0.0009 (orden) más abundantes en recipientes con rechazo. El análisis de curva ROC indicó que la abundancia en el grupo con RAMA de <i>Lactobacillales</i> (AUC 0.72 P=0.0022), <i>Erysipelotrichi</i> (AUC =0.72 P=0.0068), <i>Erysipelotrichales</i> (AUC 0.72 P=0.0068) y <i>Bacilli</i> (AUC 0.74 P=0.0031) pueden ser indicadores de RAMA con fuerza de predicción, así como la disminución de <i>Clostridia</i> y <i>Clostridiales</i> (AUC 0.77 P=0.0009), <i>Roseburia</i> (AUC 0.74 P=0.0025); entre estos taxones <i>Clostridia/Clostridiales</i> son el mejor indicador ya que su límite de abundancia de 55.6% pueden predecir RAMA con sensibilidad de 75% y especificidad de 72.4%. El grupo con RAMA mostró aumento de las vías del metabolismo de hidratos de carbono, biodegradación y metabolismo de xenobióticos (fármacos, carcinógenos químicos, bifenilos policlorados, insecticidas), metabolismo, enfermedades infecciosas, moléculas de señalización e interacción, enfermedades neurodegenerativas y sistema de excreción. Mientras que las funciones genéticas microbianas relacionadas con motilidad celular, metabolismo de aminoácidos, metabolismo de cofactores y vitaminas, metabolismo energético y sistema inmunológico se encontraban significativamente disminuidas.

Observaciones:

El rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) es una de las mayores complicaciones del trasplante renal, que es principalmente inducido por anticuerpos específicos del donante, contra el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA), el antígeno de grupo sanguíneo (ABO) o antígenos de células endoteliales. Dichos anticuerpos pueden afectar al injerto ya sea activando el sistema del complemento o por células citotóxicas. La disbiosis

intestinal posterior al trasplante afecta los umbrales inmunitarios del hospedero que genera complicaciones clínicamente significativas (infecciones, cambios en metabolismo y rechazo del injerto).

BIOINFORMÁTICA: Diversidad Alfa (compuesta de especies observadas), Chao 1, Shannon, Simpson y ACE (abundance-based coverage estimators), se evaluaron mediante QIIME; Chao 1 y ACE representan la riqueza de las especies, mientras que Shannon y Simpson son indicadores de la diversidad de especies.

Para comparar la composición de las comunidades microbianas fecales entre el grupo control y los receptores con RAMA se llevó a cabo un análisis de diversidad beta mediante el cálculo de métricas de distancia UniFrac ponderadas y no ponderadas.

Se aplicó LEfSe para identificar diferencias significativas entre las bacterias por grupo.

La prueba de la suma de rangos de Kruskal Wallis y el test de Wilcoxon se emplearon para identificar taxones significativamente diferentes. Los taxones con puntuación LDA (análisis discriminante lineal) logarítmica superior a 2 y con $p < 0.05$ se consideraron significativamente enriquecidos.

Se realizó un análisis de curva ROC para evaluar si los receptores con rechazo podían diferenciarse de los controles con diferentes bacterias.

RESULTADOS

Se encontraron niveles significativamente mayores de creatinina sérica, BUN, cistatina C, proteína C reactiva, proteína en orina, así como menores concentraciones de albúmina, hemoglobina y células blancas en el grupo con rechazo.

Mediante análisis con PICRUSt (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States), se infirieron las vías funcionales entre la microbiota intestinal de los receptores con RAMA y el grupo control; se encontraron 16 vías KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, que es una colección de bases de datos en línea de genomas, rutas enzimáticas y químicos biológicos, es parte del enfoque biología de sistemas), con abundancias significativamente diferentes en la microbiota entre ambos grupos ($P < 0.05$).

Primer autor y año de publicación	Título	Características de la población	Método de secuenciación	Características de la microbiota
Zaza, G. 2017 ¹⁹	Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: comparison between an everolimus and a standard tacrolimus based regimen.	20 adultos receptores de trasplante renal (donador cadavérico) con 6 meses post trasplante con régimen diferente: 9 con everolimus y 11 con tacrolimus (ambos combinados con micofenolato y metilprednisolona).	Se llevó a cabo mediante kit Illumina Nextera y cuantificado con Quant-iT dsDNA.	Ambos grupos tenían grados similares en la diversidad de Shannon a nivel de OTUs.

Observaciones:

Los inhibidores de calcineurina mayormente utilizados (ciclosporina y tacrolimus) suprimen el sistema inmune al prevenir la producción de de IL-2 en células T, ambos se utilizan de forma aislada o combinada junto con glucocorticoides (metilprednisolona, prednisolona) y agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato de mofetilo); la administración continua de estos fármacos en receptores de trasplante puede alterar el balance microbiano intestinal, que a su vez puede perjudicar su farmacocinética causando severos efectos renales y sistémicos.

POBLACIÓN: se excluyeron pacientes con rechazo agudo e infecciones por CMV, VEB, VBK, infecciones urinarias, desórdenes gastrointestinales, y malignidades.

Todos los pacientes contestaron un cuestionario de frecuencia de alimentos y estilo de vida.

El consumo de azúcar tiene influencia en la diversidad beta, ocasionando disbiosis, obesidad, diabetes y síndrome metabólico.

Primer autor y año de publicación	Título	Características de la población	Método de secuenciación	Características de la microbiota
Guirong, Y. 2018 ⁷	Gut microbiota in renal transplant recipients, patients with chronic kidney disease and healthy subjects	Estudio retrospectivo con 16 recipientes de trasplante renal (42.8 ±11.5 años), 84 pacientes con ERC, estadios 3-4 con HD (55.9 ±18.2 años) y 53 voluntarios sanos (54.7 ±12.8 años).	Se amplificó la región V3 del 16S ARNr con PCR y secuenciado con Ion Personal Genome Machine platform. Se generó perfil KEGG mediante PICRUST.	El grupo de receptores de TR tenía menor riqueza microbiana por índice de Chao1 (249.6 ± 118.7) seguido de los pacientes con ERC (286.4 ±89.3) y los voluntarios sanos tenían mayor riqueza (394.5 ±86.8). La diferencia intergrupala dada por la distancia UniFrac ponderada entre los receptores y voluntarios sanos fue mucho mayor comparada con los pacientes con ERC, lo que evidencia la similitud entre la microbiota de enfermos y trasplantados (P< 0.01). Pacientes con TR y aquellos con ERC tenían mayor abundancia de <i>Proteobacterias</i> y <i>Bacteroidetes</i> , así como abundancia disminuida de <i>Firmicutes</i> .

Observaciones:

Se ha demostrado que la microbiota intestinal puede activar el sistema inmune innato y adaptativo del hospedero al interactuar con los receptores tipo Toll (TLRs) que son sensores de reconocimiento de membrana evolutivamente conservados, que forman parte de la inmunidad innata y reconocen características presentes en la superficie de agentes patógenos (se expresan en células dendríticas, macrófagos, neutrófilos y linfocitos); además de los receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NLRs) de células epiteliales intestinales. Se sabe también que las respuestas inmunes desreguladas afectan a la microbiota de forma bidireccional.

RESULTADOS

Mediante LEfSe se identificaron las bacterias dominantes en los receptores de TR (*Enterobacteriales*, *Enterococcaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Sphingobacteriaceae*, *Cryptosporangiaceae*, *Vibrionaceae*, *Streptococcaceae*, *Actinomycetaceae*, *Ruminococcus*, *Dorea* y *Phascolarctobacterium*).

A nivel KEGG 2 con PICRUST, hubo incremento en el metabolismo de hidratos de carbono, otros aminoácidos y xenobióticos, y un decremento significativo en el metabolismo de cofactores, vitaminas, nucleótidos, terpenoides y policétidos, así como en el procesamiento de información genética y procesos celulares (crecimiento, movilidad y muerte celular) en los recipientes de trasplante renal y pacientes con ERC.

Se encontraron alteraciones significativas en las funciones microbianas a nivel KEGG 3: el metabolismo de fructosa, manosa, galactosa y piruvato era mayor en los receptores de TR y pacientes con ERC. Mientras que funciones como metabolismo de pirimidinas, procesamiento de información genética fue significativamente mayor en voluntarios sanos.

En comparación con los pacientes con ERC los receptores de TR tenían abundancia significativamente mayor de miembros del sistema fosfotransferasa (PTS: sistema complejo de traslocación de grupo presente en muchas bacterias; transporta azúcares, como glucosa, manosa y manitol, hacia el interior de la célula), y de transportadores dependientes de ATP (ABC: ATP-binding cassette, que transportan aminoácidos, péptidos, azúcares y otras moléculas hidrofílicas), así como una glucólisis/gluconeogénesis mejorada y metabolismo de fructosa y manosa.

Una abundancia elevada de *Enterobacteriaceae* se relaciona frecuentemente con un estado proinflamatorio y un estado de salud deficiente.

Se ha encontrado que las bacterias productoras de butirato (*Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Coprococcus* y *Prevotella*) están disminuidas en pacientes con ERCT. Una dieta baja en proteínas necesaria en pacientes con ERC, sugiere que los hidratos de carbono son la principal fuente de energía para la microbiota, lo que demuestra el incremento en el metabolismo de los mismos.

Primer autor y año de publicación	Título	Características de la población	Método de secuenciación	Características de la microbiota
Souai, N. 2020 ¹⁵	Impact of the post-transplant period and lifestyle diseases on human microbiota in kidney graft recipients.	Se recolectaron muestras fecales de 40 receptores de TR y de 18 voluntarios sanos. Se dividió al grupo de estudio en 3: "periodo corto" de 3 meses a 1 año (n=11); "periodo medio de 1 a 10 años (n=20) y "periodo largo" de 10 a 22 años (n=9)	Se amplificó la región variable V3-V4 del gen 16S RNAr bacteriano con el par de cebadores U341F-MiSeq. La taxonomía se asignó utilizando la opción de sintaxis contra la base de datos de la versión SILVA 128.	Los 5 filos de mayor abundancia en la cohorte de TR fueron: <i>Bacteroidetes</i> (<i>Prevotella 9</i> y <i>Faecalibacterium</i>), <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , y <i>Actinobacteria</i> . La media en la diversidad de Shannon era menor en el grupo de TR que en el control (2.3 vs. 2.7 P=0.0035 Wilcoxon Rank-sum test). Asimismo, el análisis PCoA demostró que el grupo de TR es significativamente diferente del grupo control. Los filos <i>Actinobacteria</i> y <i>Verrucomicrobia</i> tenían abundancias relativamente mayores en el grupo control (1.87% y 1.51%) vs. el grupo de TR (0.77% y 0.41%); mientras que las <i>Proteobacterias</i> eran tres veces más abundantes en grupo con TR con 13.8% vs. 4.94% del grupo control. Los taxones de menor presencia en el grupo de TR fueron <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Clostridium sensustrico</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Dialister</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Alistipes</i> y <i>Prevotella 9</i> , mientras que la abundancia de <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Faecalibacterium</i> y <i>Bacteroides</i> era mayor.

Observaciones:

El incremento de la ERC está relacionado con el envejecimiento de la sociedad y a la morbilidad ocasionada por enfermedades que se desarrollan debido al estilo de vida, como la diabetes, aterosclerosis e hipertensión arterial. En la última década el trasplante renal se ha reconocido como el tratamiento de preferencia para pacientes médicamente adecuados que viven con ERCT, ya que este procedimiento mejora la morbi mortalidad sobre aquellos que cursan con diálisis. A pesar de ello, la preocupación clínica de los receptores de TR exitoso es el rechazo, ya que se ha observado que a los cinco años post trasplante la supervivencia del injerto renal es menor al 71%. El protocolo recomienda chequeos periódicos para detectar y tratar adecuadamente los episodios de rechazo, a través de los niveles de creatinina, proteína en orina, o mediante biopsia de rutina. Sin embargo, cerca del 41% de los pacientes se han sometido a biopsias innecesarias. Lo cual evidencia la necesidad de establecer mejores herramientas de diagnóstico, así como no invasivas y de bajo costo, a diferencia de las biopsias. Aunado a ello, la prescripción de las dosis de inmunosupresores con niveles terapéuticos con pacientes trasplantados continúa siendo todo un reto debido a la variabilidad entre los pacientes en el metabolismo de medicamentos, ya que, por ejemplo, el tacrolimus tiene un índice terapéutico reducido con niveles subterapéuticos que conducen al rechazo inmunológico y niveles supraterapéuticos que podrían conducir a nefrotoxicidad y nefrotoxicidad.

Se ha demostrado que la microbiota modula la farmacocinética de los fármacos y su respuesta terapéutica. Se ha identificado que la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* en el periodo inmediato al trasplante se debe asociar a la dosificación de tacrolimus.

RESULTADOS

Redes bacterianas en el intestino: se construyeron redes de co-ocurrencia y exclusión mutua entre reinos de los receptores de TR y el grupo control, para identificar interacciones potenciales; aunque el número de nodos en el grupo de TR y controles no fue variable, se encontró que el número de interacciones (bordes) era mayor en el grupo control que en el grupo de TR, de 1417 vs 894 respectivamente. Lo cual indica que las redes estructurales de las comunidades intestinales están significativamente alteradas en el grupo de TR, con menor complejidad y conectividad que en el grupo control

RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES

Como se ha podido observar en la revisión de los escasos estudios referentes a la microbiota intestinal en los pacientes con trasplante renal (y en otro tipo de injertos en general), la diversidad y tamaño de abundancias microbianas tienen gran repercusión sobre el estado de salud del paciente, así como de la supervivencia del injerto. Por lo que nutricionalmente, se recomienda lo siguiente:

- Consumo de dieta basada en plantas y alimentos ricos en prebióticos; Son componentes alimentarios no viables que confieren beneficios para la salud del hospedero asociados a la modulación de la microbiota. Deben ser resistentes al ácido gástrico y enzimas digestivas. Oligosacáridos, sirven de alimento para bacterias que expresan enzimas como beta fructofuranosidasa, alfa y beta galactosidasas y otras carbohidrasas. Se llama efecto bifidogénico. Fermentación de prebióticos en el colon promueve la producción de AGCC (butírico, láctico, acético, propiónico).⁸
- Tras el trasplante, debido a la terapia con fármacos inmunosupresores y de antibiosis profiláctica, el perfil de la microbiota intestinal se modifica, sobre todo en el primer mes tras el trasplante. Esta modificación puede influir en los resultados del injerto provocando rechazo agudo, infecciones, fibrosis renal y modificaciones del metabolismo de fármacos, incluidos los inmunosupresores. Es posible modificar una microbiota anormal con el uso de prebióticos, probióticos y modificación de la dieta.
- Cabe destacar que todos los estudios referentes a la microbiota en el trasplante renal son escasos, se refieren a un número reducido de pacientes, muchas veces retrospectivos. Además, muchos de estos estudios se han realizado en animales. Por ello, la microbiota en general y en el trasplante de órganos sólidos en particular, puede considerarse una nueva frontera en los estudios médicos.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Ardalan, M., & Vahed, S. Z. (2017). Gut microbiota and renal transplant outcome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 90, 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.114>
2. CENATRA. 2022. Estado actual de receptores, donación y trasplantes en México: 2do Trimestre 2022. <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060>
3. Cortés-Valencia, A., Ortiz-Rodríguez, S., Balderas-Arteaga, N., Catzin-Kuhlmann, A., Correa-Rotter, R., González-Villalpando, C., Jiménez-Corona, A., López-Ridaura, R., Mejía, M., Salmerón, J., Tamayo, J., Lajous, M., & Gutiérrez, E. D. (2022). The Mexican Consortium of Epidemiological Studies for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Kidney Disease: a review of collaborating studies. *Salud Publica De Mexico*, 64(4, jul-ago), 434–442. <https://doi.org/10.21149/13101>
4. De-Leo-Cervantes, C. (2005). Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes. *Revista De Investigacion Clinica*, 57(2), 142–146. <http://scielo.unam.mx/pdf/ric/v57n2/v57n2a6.pdf>
5. Espinosa-Cuevas, M. (2016) Enfermedad Renal. *Gaceta Médica de México*, 152(1), 90-96. http://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_090-096.pdf
6. García-Maset, R., Bover, J., De La Morena, J. S., Diezhandino, M. G., Del Hoyo, J., Escalada, J., Rubio, L., Ortiz, J. U., García-Donaire, J. A., García-Matarín, L., Garcia, S., Pérez, M. D. O., Moreno, J., Ramos, P., Bermudez, R. M., Torres, M., De Pablos-Velasco, P., Pérez-Maraver, M., Fernández, C. J., . . . Górriz, J. L. (2021). Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*, 42(3), 233–264. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010>
7. Guirong, Y. E., Minjie, Z., Lixin, Y., Junsheng, Y. E., Lin, Y., & Lisha, S. (2018). [Gut microbiota in renal transplant recipients, patients with chronic kidney disease and healthy subjects]. *Journal of Southern Medical University*, 38(12), 1401–1408. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2018.12.01>
8. Joshi, S., McMacken, M., & Kalantar-Zadeh, K. (2021). Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(2), 287–296. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.003>
9. Kim, J., Kim, H., Cho, H., Park, J., Kwak, M. S., Kim, B., Yang, S. H., Lee, J. P., Kim, D., Joo, K. W., Kim, Y. S., Kim, B. H., & Lee, J. P. (2020). Effect of the similarity of gut microbiota composition between donor and recipient on graft function after living donor kidney transplantation. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76072-8>
10. Lee, J. D., Muthukumar, T., Dadhania, D., Toussaint, N. C., Ling, L., Pamer, E. G., & Suthanthiran, M. (2014). Gut Microbial Community Structure and Complications After Kidney Transplantation. *Transplantation*, 98(7), 697–705. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000370>

11. Ont, A. E. E. a. F. R. R. S. S. (2021). CKD: The burden of disease invisible to research funders. *Nefrologia*, 42(1), 65–84. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.004>
12. Rojas-Martínez, R., Basto-Abreu, A., Aguilar-Salinas, C. A., Zárate-Rojas, E., Villalpando, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2018). Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica De Mexico*, 60(3, may-jun), 224. <https://doi.org/10.21149/8566>
13. Ruan, W., Engevik, M. A., Spinler, J. K., & Versalovic, J. (2020). Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(3), 695–705. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>
14. Sánchez-Cedillo, A., Cruz-Santiago, J., Mariño-Rojas, F. B., Hernández-Estrada, S., & García-Ramírez, C. (2020). Carga de la enfermedad: insuficiencia renal, diálisis-hemodiálisis y trasplante renal en México. Costo de la enfermedad. *Revista Mexicana De Trasplantes*, 9(1), 15–25. <https://doi.org/10.35366/94025>
15. Souai, N., Zidi, O., Mosbah, A., Kosai, I., Manaa, J., Mokhtar, N. B., Asimakis, E., Stathopoulou, P., Cherif, A., Tsiamis, G., & Kouidhi, S. (2020). Impact of the Post-Transplant Period and Lifestyle Diseases on Human Gut Microbiota in Kidney Graft Recipients. *Microorganisms*, 8(11), 1724. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111724>
16. Swarte, J. C., Douwes, R. M., Hu, S., Vila, A. V., Eisenga, M. F., Van Londen, M., Gomes-Neto, A. W., Weersma, R. K., Harmsen, H. J. M., & Bakker, S. J. L. (2020). Characteristics and Dysbiosis of the Gut Microbiome in Renal Transplant Recipients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 386. <https://doi.org/10.3390/jcm9020386>
17. Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clinica*, 135(11), 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
18. Wang, J., Li, X., Wu, X., Wang, Z., Zhang, C., Cao, G., Liu, S., & Yan, T. (2021). Gut microbiota alterations associated with antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(6), 2473–2484. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11069-x>
19. Zaza, G., Dalla, A., Felis, G., Granata, S., Torriani, S., Lupo, A. (2017) Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: comparison between an everolimus- and a standard tacrolimus-based regimen. *PLoS ONE* 12(5): e0178228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178228>

ANEXOS

TRATAMIENTO NUTRICIO



OBJETIVOS POSTRASPLANTE INMEDIATO

- Adecuada cicatrización
- Promoción de anabolismo
- Prevención de infecciones
- Disminución de efectos farmacológicos



OBJETIVOS POSTRASPLANTE CRÓNICO

- Evitar obesidad
- Corregir complicaciones cardiovasculares y metabólicas
- Disminución de efectos farmacológicos
- Protección de la función renal



ENERGÍA

30-35 Kcal/kg peso ideal (peso ajustado en obesidad)
25-30 Kcal peso ideal en postrasplante crónico.



PROTEÍNA

1.3 g/kg peso ideal (T.R.I.)
0.8 - 1.0 (T.R.C.)



HIDRATOS DE CARBONO

50-65 % GET



LÍPIDOS

30-35 % GET

HIPERINSULINEMIA/
RESISTENCIA A LA
INSULINA



ALBUMINURIA

OBESIDAD

HIPERTENSIÓN

DISFUNCIÓN RENAL

REABSORCIÓN TUBULAR
INCREMENTADA

FUERZA FÍSICA INTRARRENAL
ANORMAL

