

FACTORES ETIOLOGICOS DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA (NTA) Y SU REPERCUSION EN EL TRASPLANTE RENAL

*Carlos Grau Ferrero, Pilar Molla, Amparo Angresola, Carmen Ortega Rodriguez,
M.a Teresa Martinez Ruiz*

Hospital General «La Fe». Servicio de Nefrología. Valencia

INTRODUCCION

La NTA constituye una forma de debut frecuente en los enfermos trasplantados. La incidencia en los distintos grupos oscila entre un 30 % y un 50 %, siendo ampliamente debatida su influencia en la futura evolución del injerto. Resulta indiscutible, en todo caso, que a corto plazo la NTA comporta una mayor morbilidad y tiempo de estancia hospitalaria.

Para prevenir la aparición de esta complicación es necesario conocer cuáles son los factores que pueden condicionarla, y para analizar sus influencias en la evolución del trasplante deben estudiarse diversos parámetros en el seguimiento de estos pacientes.

Se habla de NTA, en el post-trasplante inmediato, cuando no se obtiene una recuperación de la función renal tras el implante, bien sea de carácter oligúrico o con diuresis conservada. Para llegar al diagnóstico de NTA (cuya confirmación se realiza exclusivamente mediante técnicas histológicas) deben descartarse en primer lugar los factores obstructivos -estenosis ureteral, coágulos, obstrucción del ureter o de la sonda -, en segundo lugar la falta de perfusión del injerto -por trombosis o embolismo de los vasos renales-, y en tercer lugar el rechazo del órgano de carácter hiperagudo o acelerado. Todo ello en el contexto de un paciente bien hidratado y hemodinámicamente estable.

OBJETIVOS

Resulta obvio que algunas de estas causas de NTA escapan a nuestra competencia, pero también es cierto que nuestra labor se revela como primordial en el caso de aquellos factores que dependen en gran medida de un manejo cuidadoso del paciente recién trasplantado. Esto puede explicarse por la frecuencia en que, en muchas Unidades de Trasplante, somos receptores directos del paciente cuando éste sale del quirófano. Tales cuidados pueden concretarse en los siguientes puntos:

1. Valoración del nivel de conciencia y ventilación.
2. Comprobación de la permeabilidad de la sonda y de los drenajes.
3. Comprobación del estado hemodinámico: frecuencia cardíaca, presión arterial y PVC.
4. Control estricto de las pérdidas y reposición de volumen con fluidoterapia según los parámetros referidos en el punto anterior que se comprobarán con una periodicidad mínima horaria.
5. Atención permanente al eventual desarrollo de cualquier situación anómala que pueda requerir la inmediata presencia del facultativo.

Objetivos, todos ellos, que difícilmente pueden alcanzarse sin un alto nivel de cualificación profesional.

MATERIAL Y METODOS

Desde diciembre de 1985 se han realizado en nuestro hospital 308 trasplantes renales tratados con un protocolo que incluye la administración de ciclosporina A, prednisona y azatioprina. Hemos querido conocer la incidencia de NTA y analizar los factores que han podido influir en su aparición. También, cómo ha podido condicionar esta complicación del post-trasplante inmediato la evolución posterior del paciente. Analizando los resultados se excluyeron aquellos pacientes con injerto fracasado por trombosis. Estadísticamente, el análisis se ha valido del test X² (chi-cuadrado) y T-Test de Student, utilizando para ello el paquete informático «BIV1PD Staditiscal Software Inc».

FACTORES ETIOLOGICOS DE LA NTA

Analizamos una serie de factores epidemiológicos y técnicos, estos últimos relativos al propio acto quirúrgico.

A. *RELATIVOS AL DONANTE*: No podemos detenernos en la descripción de la situación clínica del donante antes de su muerte por depender dicha información de la Unidad de Reanimación. Los factores analizados fueron:

1. Tipo de donante (vivo o cadáver).
2. Edad.
3. Sexo.
4. Grupo sanguíneo.
5. Transfusiones recibidas.
6. Causa de la muerte.
7. Hospital de procedencia.

B. *FACTORES TECNICOS*.- Donde incluimos los relativos al acto quirúrgico y a la conservación del riñón antes de su implante.

1. Tiempo de isquemia fría.
2. Tiempo de isquemia caliente.
3. Tiempo de sutura.
4. Año del trasplante (factor experiencia).

C. *FACTORES RELATIVOS AL RECEPTOR*: Incluimos aquí una serie de factores de similar trascendencia epidemiológica a los analizados en el caso del donante:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Nefropatía de base.
4. Tiempo en programa de hemodiálisis.
5. Número de transfusiones pretrasplante y perioperatoria.
6. Anticuerpos citotóxicos.
7. Número del trasplante.
8. Grado de compatibilidad donante-receptor (evaluado por el número de identidades DR).

INFLUENCIA DE LA NTA EN LA EVOLUCION POSTRASPLANTE

Hemos querido conocer si la NTA tiene o no repercusión en la evolución del trasplante. Para ello comparamos los siguientes parámetros separando dos grupos de pacientes según esta complicación hubiera tenido lugar o no.

1. Días de hospitalización en el postrasplante inmediato.
2. Incidencia de rechazo agudo.
3. Infecciones en el primer trimestre.
4. Evolución de la creatinina sérica.
5. Fracaso del injerto y causas.

RESULTADOS

Hemos abordado el análisis de los resultados considerando dos grupos de pacientes:

GRUPO A - Pacientes que han sufrido NTA.

GRUPO B - Pacientes que no han presentado NTA.

A continuación, hemos analizado separadamente las variables descritas en el apartado anterior, obteniendo los siguientes resultados:

(I) FACTORES ETIOLOGICOS DE LA NTA

A. FACTORES DEL DONANTE.

1. Tipo de *donante*: En nuestra serie sólo se realizó un trasplante de donante vivo, por lo cual no podemos realizar ningún tipo de estudio estadístico.

2. *Edad*: La edad media de los donantes fue de 28 + 15 años. No observamos diferencias estadísticamente significativas.

	NTA	NO NTA
edad media (mín-máx)	30.28 (4-64)	27.88 (1-65)

$p = 0.89$

3. Sexo: Un total de 83 donantes eran mujeres frente a 198 varones. Se observó una tendencia mayor a NTA cuando el donante era varón, y esta diferencia resultó significativa desde el punto de vista estadístico.

	NO FUNCIONA	FUNCIONA	TOTAL
mujeres	25 (30.1)	58 (69.9)	83 (100)
varones	88 (44.4)	110 (55.6)	198(100)

$p = 0.035$

4. Grupo *sanguíneo*: El grupo sanguíneo del donante no influyó significativamente en el desarrollo de NTA.

	NTA no funcionante	NO NTA funcionante
Grupo 0	58 (47.5)	64 (52.5)
Grupo A	43 (33.3)	86 (66.7)
Grupo B+AB	19 (43.2)	25 (56.8)

$p = 0.067$

5. Transfusiones recibidas: 23 de los donantes habían recibido transfusiones durante su estancia en la Unidad de Reanimación. Se observó una mayor tendencia a la NTA en los pacientes receptores de un riñón procedente de donante transfundido, no siendo la diferencia significativa respecto al grupo receptor de riñón procedente de donante no transfundido. Ello podría reflejar, indirectamente, una mayor complejidad en el manejo hemodinámico del donante.

	NTA	NO NTA
no transfundido	35 (37.6)	58 (62.4)
transfundido	10 (43.5)	13(56.5)

$p = 0.60$

6. *Causas de la muerte*: Se observó una frecuencia ligeramente superior de NTA cuando el donante falleció a causa de TCE. Es de suponer que a menudo, el paciente politraumatizado accede al hospital en situación de shock con necesidad de drogas vasoactivas y transfusiones por pérdidas hemáticas. Gracias a unos cuidados intensivos puede mantenerse, sin embargo, una adecuada función renal que posibilita su aceptación como posterior donante de órganos. A pesar de ello, el riñón puede sufrir un tipo de lesión que le hace más susceptible al desarrollo de NTA cuando es trasplantado.

	NTA	NO NTA
NO TCE	8 (30.8)	18 (69.2)
TCE	92 (41.6)	129 (58.4)

p = 0.28

4. Año de trasplante: El año de trasplante, como indicador de la experiencia del Centro, no ha sido un factor que se asocie a la NTA.

	NTA	FUNCIONA
años 85-86	39.1	60.9
años 87-88	46.0	54.0
años 89-91	37.4	62.6

p = 0.40

C. FACTORES RELATIVOS AL RECEPTOR.

1. *Edad*: Se observó una mayor incidencia de NTA conforme aumentaba la edad del receptor, posiblemente debido a factores vasculares que hacen más probables las complicaciones técnicas y la disminución en la perfusión adecuada M injerto. Sin embargo, en nuestra experiencia, las diferencias no resultan muy evidentes.

	NTA	NO NTA
<30	26 (34.7)	49 (65.3)
31-45	54 (41.9)	75 (58.1)
> 46	40 (44.0)	51 (56.0)

p = 0.44

2. *Sexo*: Según nuestras observaciones, el sexo del receptor no influye en el desarrollo de NTA.

	NTA	NO NTA
mujeres	43 (41.0)	62(59.0)
varones	77 (40.5)	113 (59.5)

p =1.00

3. *Nefropatía de base*: La nefropatía intersticial como causa de la IRC se asoció a una menor incidencia de NTA, siendo el grupo de pacientes que con menor frecuencia presentaba HTA y es probable que también las lesiones vasculares sean menores que en el caso de otras etiologías (en las cuales la HTA es una complicación frecuente). Las diferencias no eran aquí estadísticamente significativas.

	NTA	NO NTA
glomerulonefritis	52 (39.4)	8,0 (60.6)
intersticial	13 (29.5)	31 (70.5)
vascular	10 (33.3)	20 (66.7)
poliquistosis	16 (55.2)	13 (44.8)
diabetes mellitus	29 (49.2)	30 (50.8)

p = 0.12

4. *Tiempo en diálisis*. Resulta lógico pensar que a mayor tiempo en programa de hemodiálisis el deterioro del paciente será superior, por lo que no resulta extraño que la NTA se de con mayor frecuencia en los pacientes que llevaban más tiempo bajo tratamiento sustitutivo de su IRC

	NTA	NO NTA
< 7 meses	1 (12.0)	7 (87.5)
7-12 meses	5 (13.5)	22 (81.5)
13-60 meses	64 (38.6)	102 (61.4)
> 60 meses	50 (53.2)	44 (46.8)

p = 0.0023

5. *Número de transfusiones:* La frecuencia de necrosis tubular aguda se duplica cuando el receptor ha recibido previamente al trasplante renal, más de 5 unidades de sangre, y es prácticamente similar en los que recibieron de ninguna a 5 unidades.

	NTA	NO NTA
0 - 02	15 (28.8)	37 (71.2)
3 - 05	22 (25.9)	63 (74.1)
6 - 10	59 (50.0)	59 (50.0)
> 10	24 (60.0)	16 (40.0)

p = 0.0001

En cambio, el número de transfusiones preoperatorias no se correlaciona con la aparición de NTA,

	NTA	NO NTA
0	18 (37.5)	30 (62.5)
2	78 (41.9)	108 (58.1)
5	16 (50.0)	16 (50.0)

p = 0.53

6. Anticuerpos linfocitotóxicos: El paciente sensibilizado es considerado de riesgo elevado para la aparición de rechazo agudo. Según nuestro análisis, la existencia de anticuerpos linfocitotóxicos podría ser también un factor asociado a la necrosis tubular aguda.

	NTA	NO NTA
sin ac.	86 (36.4)	150 (63.6)
con ac.	34 (57.6)	25 (42.4)

$p = 0.0049$

7. Número del trasplante: Del conjunto de pacientes estudiados, 262 recibían por primera vez un injerto real. Los 33 restantes eran retrasplantes. No hubo diferencias significativas en la aparición de NTA según este parámetro.

	NTA	NO NTA
primero	104(39.7)	158 (60.3)
segundo	16(48.5)	17 (51.5)

$p = 0.43$

8. Grado de compatibilidad HLA: La compatibilidad HLA puede ser importante en el rechazo del trasplante, pero no se identifica como factor de NTA. Mostramos los datos relativos al número de identidades DR.

	NTA	NO NTA
ninguna	17 (53.1)	15 (46.9)
1	72 (41.4)	102 (58.6)
2	30 (35.3)	55 (64.7)

$p = 0.21$

(II) INFLUENCIA DE LA NTA EN LA EVOLUCION POSTRASPLANTE

1. Días de hospitalización en el postrasplante inmediato: Es fácil comprender que la estancia media del paciente tras el trasplante se prolonga cuando debuta con NTA. Esto es importante porque, aparte de su mayor coste hospitalario, conlleva mayor riesgo de infección hospitalaria en este paciente inmunosuprimido y también plantea problemas de índole psicológica.

	NTA	NO NTA
MEDIA	21.85	12.75
DESVIACION STANDARD	12.89	06.97

$p = 0.0001$

2. Incidencia de rechazo agudo: En nuestra serie el rechazo agudo se dio con menor frecuencia en aquellos pacientes que habían sufrido NTA, quizá por un estado neto de inmunosupresión superior (dado que a la administración de fármacos inmunosupresores se une la inmunodepresión condicionada por la uremia). La diferencia, sin embargo, no es estadísticamente significativa.

	NO F	F
NO RA	88 (40.2)	131(59.8)
RA	31 (41.3)	44 (58.7)

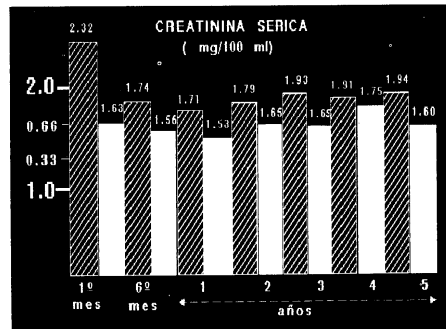
$p = 0.86$

3. *Número de infecciones en el 1er trimestre:* Los pacientes que debutaron con NTA sufrieron más episodios de infección en el primer trimestre postrasplante, lo que se asocia, probablemente, al mayor tiempo de estancia hospitalaria y al estado de inmunosupresión al que hacíamos referencia en el apartado anterior.

	NTA	NO NTA
MEDIA	0.66	0.57

p = 0.40

4. Nivel de *creatinina sérica:* Los niveles de creatinina sérica son superiores en los pacientes que sufrieron NTA tras su recuperación. Las diferencias son máximas durante los dos primeros años postrasplante, pero se mantienen durante los 5 años del estudio.



5. Fracaso del injerto y causas: Durante el periodo de estudio 21 pacientes han regresado para terapia de diálisis y 15 han fallecido. De estos últimos, 12 pacientes habían debutado con NTA tras el trasplante. La causa más importante de la muerte fue la infección, sobre todo ocasionada por CMV. De nuevo observamos cómo la NTA condiciona un mayor riesgo asociado a infección y muerte.

CONCLUSIONES

La necrosis tubular aguda (NTA) es una complicación frecuente del trasplante renal y no debemos escatimar esfuerzos a la hora de intentar prevenirla mediante un cuidadoso manejo del paciente (sobre todo en lo que se refiere al mantenimiento de una hemodinámica adecuada) y el aporte controlado de fluidos intravenosos durante las primeras horas tras el trasplante. Como hemos visto, la NTA se acompaña de una evolución negativa del trasplante, como lo refleja el hecho de que tales pacientes tendrán una peor función renal (mayores tasas de creatinina sérica), un mayor número de pérdidas del injerto y, lo que resulta más importante, un mayor número de fallecimientos por causa infecciosa. Resulta útil conocer cuáles son las variables que se asocian con la aparición de NTA para identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo. El donante de sexo masculino, un largo tiempo de diálisis pretrasplante, un número superior a 5 transfusiones previas y la existencia de anticuerpos finfocitotóxicos, se revelan, en nuestro estudio, como las variables que de un modo significativo se asocian con la NTA. Los cuidados de enfermería han de ser aún más esmerados sobre este grupo de pacientes, con el fin de prevenir su aparición. Si, pese a todo, aparece la NTA, no debe olvidarse que se trata de un paciente inmunosuprimido, con elevado riesgo de infecciones e incluso de fallecimiento.

Agradecimiento personal a:

Dr Luis Pallardó y Dra. Pilar Sánchez por su aportación inestimable para la realización de este trabajo.

CAUSA DEL FRACASO	NF	F
RECHAZO AGUDO	3	3
RECHAZO CRONICO	3	6
COMPLICACIONES ARTERIALES	0	0
COMPLICACIONES URINARIAS	0	3
FALLECIMIENTOS	12	3
VARIAS	2	1

p = 0.019

CAUSA DE MUERTE	NTA	NO NTA
INFECCIOSA	7	1
CARDIOVASCULAR	2	2
DIGESTIVA	1	0
HEPATICA	2	0

p = 0.015