

Revista Cubana de Urología

ARTÍCULO ORIGINAL

Trasplante Renal

Necrosis tubular agudo y rechazo agudo y su impacto en la función del injerto renal

*Acute tubular necrosis and acute rejection and its impact on renal graft function***Christian Leyva de la Torre¹, Luis Manuel Hernández Vázquez¹, Marilet Muradas Augier¹, Saúl Molina Alfonso¹, Silvia Fernandez Vega Garcia¹**¹Instituto de Nefrología "Abelardo Buch López". La Habana, Cuba.**RESUMEN**

Introducción: El fallo en la función inicial del injerto renal debido a necrosis tubular aguda y rechazo agudo o ambos continúan influyendo negativamente en la función y supervivencia del injerto renal. **Objetivos:** Conocer la frecuencia de aparición de estas complicaciones y su impacto en la función y supervivencia del injerto y pacientes al año de trasplante. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo a fin de determinar frecuencia de necrosis tubular aguda y rechazo agudo, así como su posible relación con la función y supervivencia del injerto renal en pacientes al año. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados en el Instituto de Nefrología entre los años 2012-2015. Para todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación alfa de 0,05. **Resultados:** Se realizaron 140 trasplantes, de ellos 103 (73,6 %) de donantes cadavéricos; 90 (94,3 %) del sexo masculino; 85 (60,7 %) blancos y la mayoría adultos menores de 60 años. No tuvieron fallos en la función inicial en 78 pacientes (55,7 %); la necrosis tubular aguda se presentó de forma aislada en 34 casos (24,3 %) y asociada al rechazo agudo en 4 (2,9 %). El rechazo agudo se presentó de forma aislada en 4 casos (2,9 %). **Conclusiones:** La frecuencia de necrosis tubular aguda coincide con reportes internacionales. La necrosis tubular aguda aislada no impactó de forma significativa en la función o supervivencia del injerto al año. La asociación de necrosis tubular aguda más rechazo agudo o el rechazo agudo aislado se asociaron a reducción significativa de la función renal y la supervivencia del injerto en el donante cadavérico.

Palabras clave: Trasplante renal; necrosis tubular aguda; rechazo agudo; función renal.

Introduction: Failure in the initial function of the renal graft due to acute tubular necrosis (ATN) and acute rejection (AR) or both continue to negatively influence the function and survival of the renal graft.

Method: A retrospective descriptive study was carried out, in order to determine the frequency of ATN and RA, as well as its possible relationship with function and survival of the renal graft and patients per year. We reviewed the medical records of all patients transplanted in the Nephrology Institute between the years 2012-2015. For all hypothesis tests, an alpha significance level of 0.05 was set. **Results:** 140 transplants were performed, 103 of them (73.6 %) of cadaveric donation; 90 (94.3 %) of the male sex; 85 (60.7 %) whites and most adults under 60 years of age. There were no failure in the initial function 78 patients (55.7 %); ATN was presented in 34 cases (24.3 %) and associated with RA in 4 (2.9 %); the AR was presented in 4 cases (2.9 %). **Conclusions:** The frequency of ATN coincides with international reports. Isolated ATN did not significantly impact graft function or survival at 1th year. The association of ATN plus AR or isolated AR was associated with significant reduction in renal function and graft survival in the cadaveric donor.

Keywords: Renal transplantation, acute tubular necrosis, acute rejection, renal function.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se considera la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica, ya que mejora la supervivencia, la calidad de vida respecto a los pacientes que permanecen en las otras terapias de sustitución, y es más barato a partir del primer año de postrasplante.¹ Después de la cirugía del trasplante es deseable que el injerto inicie de forma inmediata la producción de orina y que se produzca de manera progresiva la recuperación de la función renal. Sin embargo, en ocasiones, tras la cirugía del trasplante el injerto no inicia la producción de orina o, a pesar de mantener diuresis, no se acompaña de una recuperación de la función renal, lo cual se conoce como función renal retrasada. Este fenómeno es relativamente frecuente y se presenta en alrededor del 30 % de trasplantes del donante cadáver y hasta en el 5 % de los trasplantes procedentes del donante vivo; su prevalencia dependerá de las características del donante y

receptor, así como de distintas variables relacionadas con la cirugía.²

La causa más frecuente de función retrasada del injerto es la necrosis tubular aguda (NTA), pero obliga a descartar otras causas, así como a monitorizar de forma estrecha el injerto para diagnosticar la aparición de nuevas complicaciones, entre las que se encuentra el rechazo agudo (RA), el cual ha disminuido su incidencia en los últimos años con la creación de nuevos protocolos inmunosupresores, y llega a alcanzar cifras entorno al 10-15 % en el primer año. Es más común en el trasplante de cadáver que en el vivo.³ Su incidencia es mayor en presencia de necrosis tubular aguda y de infección por citomegalovirus debido al aumento en la inmunogenicidad del injerto por mayor expresión de antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad.⁴

Diversos estudios en Hispanoamérica y España han situado el rechazo agudo como una de las

principales complicaciones en el primer año tanto en donante vivo como cadavérico, con una incidencia que oscila entre el 20 y 30 % y un impacto importante en la supervivencia del injerto.⁵⁻⁸

El sistema de información renal de los Estados Unidos reportó al cierre del 2009, que el porcentaje de receptores de trasplante renal que experimentan un rechazo agudo dentro del primer año es del 10 %. El retardo en la función del injerto se reportó en 3,4 % de los trasplantes de donantes vivos, comparado con 20 % de donantes fallecidos con criterios estándar; 31 % donantes fallecidos con criterios expandidos; y 37 % donaciones luego de parada cardiaca.⁹

Un estudio en el Hospital "Hermanos Ameijeiras", con 275 pacientes trasplantados de donantes cadavéricos, reportó 40 % de NTA. Estos casos tuvieron mayor incidencia de rechazo agudo y menor supervivencia del injerto.¹⁰ Otros estudios cubanos también reportan alta incidencia de NTA y señalan el rechazo agudo como causa frecuente de pérdida precoz del injerto.^{11,12} El Instituto de Nefrología de Cuba reportó en 2015 una incidencia NTA en trasplante cadavérico de 25 % y demostró su impacto desfavorable en la función posterior del injerto.¹³

No existen otras publicaciones recientes sobre frecuencia de NTA y su asociación con rechazo agudo en Instituto de Nefrología "Abelardo Buch López". El objetivo de este estudio es conocer la frecuencia de aparición de estas complicaciones y su impacto en la función y supervivencia del injerto y pacientes al año de trasplante en nuestro centro.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo con todos los pacientes con trasplantes renales de donantes vivos y cadavéricos, realizados en el Instituto de Nefrología "Abelardo Buch López, entre enero de 2012 y diciembre de 2015.

Se revisaron las Historias Clínicas, pancartas de consulta externa e informes de biopsias renales durante este período y se recogieron variables demográficas: tipo de donante, presencia de NTA, rechazo agudo, filtrado glomerular y fecha de última noticia del injerto y paciente.

La determinación de la función del injerto renal se realizó a los 3,6 y 12 meses. Se utilizó la ecuación de MDRD (modification of diet in renal disease) de 4 variables que permite estimar el filtrado glomerular utilizando la creatinina sérica, la edad, la raza y el sexo. Para los diagnósticos de necrosis tubular aguda y rechazo agudo se recogieron los datos del informe de biopsia, emitidos por el departamento de anatomía patológica de la institución. Clínicamente se diagnosticaron con necrosis tubular aguda aquellos que requirieron terapia dialítica en la primera semana descartándose otras complicaciones quirúrgicas.

Se empleó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22.0 para Windows. Se utilizó la técnica estadística de análisis de distribución de frecuencias. Fue calculada la media y la desviación estándar de los valores de función renal estimados por la fórmula MDRD, y para identificar la posible relación de la necrosis tubular aguda y del rechazo agudo con la función renal, se utilizó la técnica de análisis de varianza

(ANOVA) para medidas repetidas. Para la supervivencia del injerto renal y del paciente se utilizó el método de Kaplan Meier. El tiempo de seguimiento del injerto y del paciente fue calculado como la diferencia entre la fecha de última noticia del injerto o del paciente y la fecha de trasplante. La fecha de corte del estudio fue 31 de diciembre del 2016. Para determinar la fecha de la última noticia se tomó la última anotación en la historia clínica o pancarta del paciente en el término de 1 año posterior al trasplante. Las curvas de supervivencia entre las categorías de las variables de necrosis tubular aguda y rechazo agudo se compararon mediante los test no paramétricos de log rank o Breslow, en dependencia de la proporcionalidad de las curvas. Para todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación alfa de 0,05.

El presente estudio se realizó en conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, modificada en la 64ª Asamblea Médica Mundial, llevada a cabo en Fortaleza, Brasil, en octubre 2013. Se tuvo cuidado en el procesamiento de los datos personales con el objetivo que terceras personas no tuvieran acceso a ellos.

RESULTADOS

En el periodo estudiado se realizaron 140 trasplantes renales, de ellos 103 (73,6 %) de donantes cadavéricos y 37 (26,4 %) de donantes vivos. Predominó el sexo masculino con 90 pacientes (64,3 %). Las edades comprendidas entre los 40 y 49 años al momento del trasplante representaron el 30 % del total con 42 pacientes, seguido de los que se encontraban entre 50 y 59 años y entre 30 y 39 años, los cuales representaron el 25 % y el 22,1 %

respectivamente. Predominaron los pertenecientes a la raza blanca con 85 individuos (60,7 %).

Según se observa en la [tabla 1](#), recuperaron de forma inmediata la función renal 78 pacientes (55,7 %), mientras que 62 casos (44,3 %) tuvieron fallo en la función inicial (FFI); de ellos, 34 pacientes (24,3 %) tuvieron NTA y 20 pacientes (14,3 %) otras complicaciones. El RA aislado se presentó en 4 pacientes (2,9 %) y la asociación de NTA mas RA se presentó en otros 4 (2,9 %).

Tabla 1. Etiología del fallo en la función inicial

Etiología del fallo en la función inicial	No.	%
No FFI	78	55,7
NTA	34	24,3
NTA+RA	4	2,9
RA	4	2,9
Otras	20	14,3
TOTAL	140	100,0

FFI: fallo en la función inicial, NTA: necrosis tubular aguda, RA: rechazo agudo.

La presencia de NTA aislada no tuvo un impacto significativo en la función del injerto al año; pero su asociación al rechazo agudo o el rechazo agudo aislado si afectó la función del injerto de forma significativa ($p=0,003$) según se observa en la [figura 1](#).

En los trasplantados con donantes cadavéricos la supervivencia del injerto al año fue de 97,9 % en el grupo sin FFI y de 81,8 % en el grupo con NTA aislada. La asociación de NTA más RA tuvo una supervivencia del injerto al año de 75 %; con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,004$) como podemos observar en la [figura 2](#). Los pacientes que presentaron RA aislados mantuvieron una supervivencia renal

de 100 % al año, aunque con peor función del injerto.

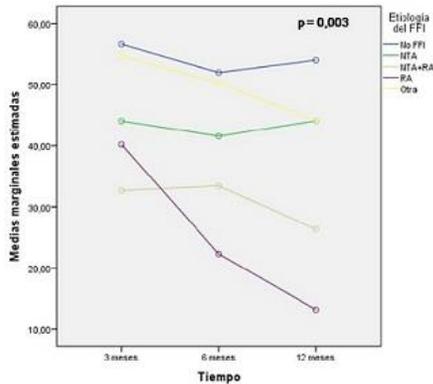


Fig. 1. Necrosis tubular aguda y función renal al año del trasplante.

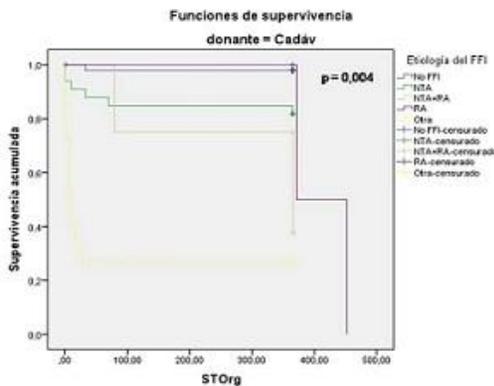


Fig. 2. Funciones de la supervivencia del trasplante de donante cadavérico.

En los receptores de donantes vivos la supervivencia del injerto al año fue de 96,4 % en el grupo sin FFI; y de 92,3 % en los que tuvieron NTA, según se observa en la [figura 3](#). No hubo pacientes con rechazos agudo durante el primer año en este tipo de trasplantados. De manera global los injertos renales procedentes de

donantes vivos tuvieron mayor supervivencia que los procedentes de donantes cadáveres.

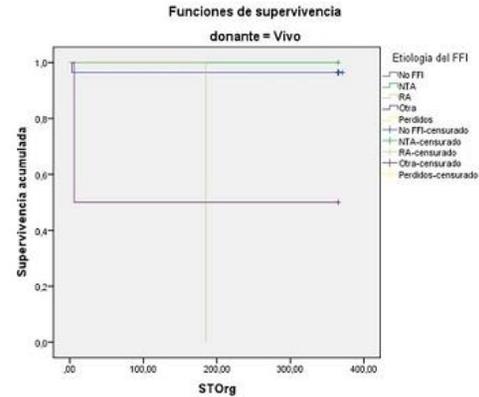


Fig. 3. Funciones de la supervivencia del trasplante de donante vivo.

La supervivencia de los receptores de cadáveres que no tuvieron FFI fue de 97,7 % y de 100 % en los grupos con NTA o con RA aislado, en el grupo con NTA más RA fue de 75 % y de 74,3 % cuando tuvieron otra causa de FFI. En los trasplantados con donantes vivos la supervivencia de los receptores al año fue 96,4 % en el grupo sin FFI y de 100 % en el resto de los grupos.

DISCUSIÓN

El trasplante renal es aceptado universalmente como la mejor terapia para el enfermo renal crónico; sin embargo, a pesar de que los avances en las últimas décadas han mejorado ostensiblemente el éxito del trasplante, la aparición de complicaciones inmunológicas y no inmunológicas continúan influyendo negativamente en la supervivencia del injerto renal, así como del paciente que lo recibe.

En los pacientes estudiados encontramos un franco predominio del sexo masculino casi al

punto de establecer una relación 2:1 entre los géneros. Resultados similares han sido reportados en otros estudios de la región.^{7,8}

Los pacientes que estudiamos se encontraron mayoritariamente entre la 4ta y 5ta década de la vida. Otro estudio en Cuba reporta rangos de edades similares a las nuestras.¹¹ Los cambios que acompañan al proceso de envejecimiento y las enfermedades asociadas pueden impedir que el paciente pueda ser candidato a trasplante renal, se ha demostrado además, que a mayor edad se presentan un mayor número de complicaciones inmunológicas.¹ La experiencia de los grupos de trasplantes puede ir cambiando esta realidad a fin de responder mejor a las necesidades de una población cada vez más envejecida.

Ajustados al programa nacional de trasplante, en nuestro centro predomina el trasplante de donante cadavérico, siendo el de donante vivo alrededor de la cuarta parte del total, cifras que nos parecen adecuadas. En otras investigaciones cubanas, también predomina el trasplante de donante cadavérico, aunque en un porcentaje menor.¹⁰⁻¹² En España, con un sistema de procuración de órganos que roza la excelencia, también se realizan más trasplantes renales de donante cadáver que de vivo.¹⁴ Sin embargo, en algunos países de la región, sin un programa sólido de procuración de órganos, predomina un escaso número de trasplantes con donante vivo.¹⁵

Después de realizado el trasplante renal es necesario conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped, así como otras

complicaciones que pueden aparecer y que conllevan a la pérdida del injerto.

La complicación más frecuente es el retardo en la función inicial. Su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz mejoran la supervivencia del mismo.¹⁶ Nuestro estudio encontró recuperación inmediata de la función renal en el 55,7 % de los trasplantes y una frecuencia de NTA aislada de 24,3 % y de 2,9 % asociada a rechazo agudo. Asimismo encontramos que el rechazo agudo y la asociación de NTA más rechazo agudo impactan de forma significativa la función del injerto al año.

*Borroto y otros*¹⁰ reportaron 40 % de frecuencia de NTA y señalaron el tratamiento con ciclosporina A como un factor contribuyente a la misma, asimismo señalaron la asociación frecuente del rechazo agudo en pacientes con NTA y su impacto negativo en la supervivencia del injerto.

Un estudio en trasplantados con donantes cadavéricos de criterios expandidos ha reportado que el rechazo agudo, la estimación del filtrado glomerular bajo o la proteinuria en el primer trimestre se asocian a peor función renal al año.⁵

Hassanain y otros, informaron en un análisis de 583 trasplantes de donantes fallecidos que la función del injerto en los primeros meses fue determinante para la función a largo plazo.¹⁷ Coincidimos al plantear que la aparición de necrosis tubular aguda y rechazo agudo es una combinación que influye de manera significativa en la supervivencia del injerto renal.

El trasplante renal de donante vivo ofrece mejores resultados que el trasplante renal de donante cadáver. Esta afirmación ha sido recogida ampliamente por la literatura médica, especialmente en los grandes registros de pacientes. En un estudio europeo, *Opelz y otros*¹⁸ encuentra que la mayor supervivencia de los injertos renales se consigue con los gemelos univitelinos, seguido del donante vivo haploidéntico y finalmente la peor supervivencia se consigue con el trasplante renal de donante cadáver. Otros estudios más recientes también han encontrado excelentes resultados en el trasplante con donante cadavérico, aunque siempre con mejor supervivencia del injerto y de pacientes en el trasplante con donante vivo.¹⁹

A pesar de que los citados estudios se basan en grandes series, no queda claro que las diferencias encontradas puedan ser atribuidas en exclusiva a la mejor calidad del injerto de donante vivo. De hecho, en un estudio previo, realizado con otra metodología, encontramos que al ajustar por determinados factores se igualaban las supervivencias del paciente y del injerto.²⁰

Nuestro estudio tiene las limitaciones propias de una descripción retrospectiva, siempre hay factores asociados que pueden no quedar adecuadamente documentados. El alcance de sus resultados delimita al entorno de nuestro centro de trasplante.

Concluimos que la NTA en el posoperatorio del trasplante renal se presenta en nuestro centro con una frecuencia similar a reportes internacionales y es menor a la reportada en otros centros en Cuba. La NTA aislada no afectó

de forma importante la función renal o la supervivencia del injerto al año en los trasplantes de donante vivo o cadavérico; sin embargo, su asociación a rechazo agudo o el rechazo agudo aislado impactaron de forma negativa la función y la supervivencia del injerto al año en trasplantes de donante cadavérico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha MJ, Ferreira S, Martins LS, Almeida M, Dias L, Pedrosa S, et al. Cost analysis of renal replacement therapy by transplant in a system of bundled payment of dialysis. *Clin Transplant*. 2012;26:529-31.
2. Morariu AM, Schuurs TA, Leuvenink HGD, van Oeveren W, Rakhorst G, Ploeg RG. Early events in kidney donation: progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death. *Am J Transplant* 2008;8:933-41.
3. Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S, et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrol Latinoam*. 2017;14(4):119-30.
4. Shabir S, Halimi J-M, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, et al. Predicting 5-Year Risk of Kidney Transplant Failure: A Prediction Instrument Using Data Available at 1 Year Posttransplantation. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:643-51.

5. López V, Cabello M, Ruíz-Esteban P, Sola E, Gutiérrez C, Jironda C, et al. Impact of Early Low-Grade Proteinuria and Allograft Dysfunction on Survival in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2015;47(9):2611-4.
6. Nga HS, Andrade LGM, Contti MM, Valiatti MF, Silva MMD, Takase HM. Evaluation of the 1000 renal transplants carried out at the University Hospital of the Botucatu Medical School (HCFMB) - UNESP and their evolution over the years. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):162-169. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3871.
7. Ticona-Garrón AB, Álvarez-Rangel LE, Jiménez-Domínguez A, Cruz-Santiago J, Medina-Uicab C, Meza-Jiménez G, et al. Supervivencia del paciente e injerto renal al año de trasplante de donante fallecido; comparación con resultados de donante vivo. *Rev Mex Urol.* 2010;70(6):347-53.
8. Cubillos J, Sandoval CL, Andrade E, Hermida NH. Factors contributing to the loss of deceased donor kidney at Fundación Surcolombiana de Trasplantes. February 2007 - November 2012, Neiva, Colombia. *rev colomb anesthesiol.* 2014;42(2):83-9.
9. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11:450-62.
10. Borroto Díaz G, Barceló Acosta M, Guerrero Díaz C, Rodríguez Alonso H. Frecuencia y factores de riesgo de la necrosis tubular aguda en elpostrasplante renal inmediato. *Rev cubana med.* 2002 [citado 2018 Jul 02];41(6). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232002000600002&lng=es
11. Hernández Fernández ME, Ramírez González T, Fernández Ruiz E, López Romero J, Cruz Abascal RE, Fariña Peláez RA. Comportamiento de la función inicial del injerto renal en receptores de donantes con criterios ampliados para la edad. *Acta Médica del Centro.* 2016 [citado 2018 Jul 2];5(2). Disponible en:
<http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/565>.
12. Ávila Riopedre Francisco, Velazco Oiz Yadira, Triana del Toro Tomás, Pila Pérez Rafael. Pérdida del injerto renal: estudio en un trienio. *AMC.* 2007 [citado 2018 Jul 02];11(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000100008&lng=es
13. Leyva C, Pumariaga M, Pérez A, Pérez de Padro JC, Gutierrez F. Comportamiento de la necrosis tubular aguda en el trasplante renal donante cadavérico. *INEF 2012-2015. Revista Mexicana de trasplante.* 2015;4(Suppl 1):S41.
14. Domínguez-Gil B, Valentín M, Martín E, García M, Cruzado JM, Pascual J, et al. Situación actual del trasplante renal de donante vivo en España y otros países: pasado, presente y futuro de una excelente opción terapéutica. *Nefrología.* 2010;30(Suppl 2):3-13.
15. González-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreira A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *nefrol latinoam.* 2017;14(1):12-21.

16. Lai Q, Pretagostini R, Poli L, Levi Sandri GB, Melandro F, Grieco M, et al. Early Urine Output Predicts Graft Survival After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1090-2.

17. Hassanain M, Tchervenkov JI, Cantarovich M, Metrakos P, Paraskevas S, Keith D, et al. Recovery of graft function early posttransplantant determines long-term graft survival in deceased donor renal transplants. *Transplant Proc.* 2009;41:124-6.

18. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999;1(3):334-42.

19. Nemati E, Einollahi B, Lesan Pezeshki M, Porfarziani V, Fattahi MR. Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival? *Nephrourol Mon.* 2014 Jul 5;6(4):e12182. doi: 10.5812/numonthly.12182. eCollection 2014 Jul.

20. Solá R, Vela E, Cleries M, Guirado LI, Díaz JM, Facundo C, Deulofeu. R. Living donor kidney transplantation in Catalonia: comparison with cadaveric kidney donors. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2208-9.

Recibido: 03/03/2018.

Aprobado: 27/04/2018.

Christian Leyva de la Torre. Instituto de Nefrología "Abelardo Buch López". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: leyvachr@infomed.sld.cu