

**Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Medicas**

**“FACTORES DETERMINANTES Y CONTRIBUYENTES
DE NECROSIS TUBULAR AGUDA EN EL TRASPLANTE RENAL”**

MARIO FLAVIO DAVILA RIVERA

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Agosto del 2001

TITULO

FACTORES DETERMINANTES Y CONTRIBUYENTES
DE NECROSIS TUBULAR AGUDA EN EL TRASPLANTE RENAL

Asesor y Coordinador: **Dr.: Manuel Humberto Toledo Solares**

Asesor Segundo: **Dr.: Leonel de Gandarias**

Revisor del Proyecto: **Dr.: Rolando Beber Díaz**

SUB-TITULO

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en la Unidad de Trasplante Renal del Hospital General San Juan de Dios con datos del periodo de agosto de 1992 a abril del 2001.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
I. INTRODUCCIÓN	1 - 2
II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	3 - 4
III. JUSTIFICACIÓN	5
IV. OBJETIVOS	6 - 7
V. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	
Insuficiencia Renal Crónica Terminal	8 - 12
Trasplante Renal	13 - 19
Necrosis Tubular Aguda	20 - 24
VI. MATERIAL Y METODOS	25 - 29
VII. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	30 - 39
VIII. CONCLUSIONES	40 - 41
IX. RECOMENDACIONES	42
X. RESUMEN	43
XI. BIBLIOGRAFIA	44 - 47
XII. ANEXOS	48 - 51

I. INTRODUCCION

En Guatemala la insuficiencia renal crónica terminal es el destino de muchos enfermos de nefropatías no tratadas o no diagnosticadas. En la Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico (UNAERC), creada en Agosto de 1997, la prevalencia de pacientes cada año ha aumentado de forma alarmante, de la siguiente manera^α: en 1,998 se registraron 425 pacientes nuevos; en 1,999 fueron 825 y para el año dos mil 955; estos pacientes son únicamente los que están en un programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal, no contando aquellos a quienes se les hace el diagnóstico y no vuelven a consultar. El aumento creciente de los pacientes cada año es preocupante, sin reflejar la verdadera realidad guatemalteca, pues aunque a UNAERC son referidos pacientes de varios lugares de la República y de los hospitales públicos de la ciudad se cree que son solo una parte del total de los enfermos renales crónicos que realmente existen en el país.

Cada vez aparecen mas y más enfermos con insuficiencia renal crónica en quienes el tratamiento inmediato es la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Este es el paso antes de llegar al tratamiento ideal el cual es el trasplante de riñón; este paso siempre es largo y más aun cuando se espera el riñón de un paciente cadavérico, debido posiblemente a que en nuestro país la donación de órganos aun es un tabú desde el punto de vista cultural y religioso.

Con el trasplante los pacientes llegan a tener una calidad de vida normal, sin embargo inmediato al procedimiento se pueden presentar complicaciones que ponen en riesgo de rechazo el nuevo riñón principalmente la Necrosis Tubular Aguda la que se presenta mas frecuentemente, estando influida por diversos factores del receptor y/o donador que deben de ser detectados previo al procedimiento quirúrgico.

^α Fuente: Base de Datos de U.N.A.E.R..C.

En este estudio se revisaron cuidadosamente los expedientes de los pacientes que recibieron injerto de riñón buscando los antecedentes del receptor y donador, así como factores técnicos que influyeran negativamente en la presentación de Necrosis Tubular Aguda en los pacientes después del trasplante.

Los resultados son claros y se demuestra que las variables estudiadas influyen significativamente en las complicaciones que se presentan inmediatamente seguido al procedimiento quirúrgico; además se comprobó que la complicación es reversible si se realiza un diagnóstico pronto y se aplica un cuidado individualizado a cada paciente.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

El éxito de un trasplante renal depende de varios factores relacionados entre sí, los cuales al alterarse pueden ocasionar complicaciones e incluso el rechazo.

El trasplante renal es un procedimiento que ofrece muchas ventajas al paciente enfermo renal crónico comparado con los programas de diálisis, los cuales además de ocasionar complicaciones representan sesiones dos o tres veces a la semana lo que se traduce en inversión de tiempo y consecuentemente una baja productividad de los pacientes.

Los esfuerzos por devolver una mejor calidad de vida al enfermo renal crónico se iniciaron a principios del siglo pasado, existiendo informes desde 1,902 en los que se reportan los primeros intentos fallidos de trasplante renal en animales de experimentación. Luego en 1,906 se realizó el primer trasplante renal en humanos el cual tampoco tuvo mucho éxito. Hasta 1,910 se continuó realizando otros intentos que sirvieron para perfeccionar la técnica de la cirugía moderna de vasos sanguíneos. [18]

Después de tres décadas de varios intentos, en 1,946, luego de estudios sistemáticos, se establecieron los principios del rechazo, sin embargo se continuó llevando a cabo estudios clínicos sin mucho éxito. No fue sino hasta 1,954 en que una serie de trasplantes en gemelos idénticos dieron resultados positivos y a finales de esta misma década se evitó el rechazo en algunos pacientes mediante inmunosupresión empleando irradiación completa del cuerpo. Más tarde en 1,959 se realiza la primera inmunosupresión farmacológica con 6-mercaptopurina y un año mas tarde aparece la azatioprina con la cual se combina demostrando prolongar la supervivencia del aloinjerto.

Durante los siguientes veinte años luego de adelantos en inmunogenética, tratamientos inmunosupresores, así como la acumulación de experiencia clínica, se logró que el trasplante renal fuera bastante exitoso, pero no fue hasta en 1,978 que con la introducción de la ciclosporina se revolucionó y se inició una nueva era para el trasplante renal. Este

inmunosupresor ha mejorado los resultados, disminuido los efectos secundarios y mejorado el pronóstico del paciente y los injertos, por lo que actualmente es el inmunosupresor más usado. [18]

El trasplante renal, en buena medida devuelve la calidad de vida al paciente, sin embargo éste debe de mantener un control estricto de su salud después del procedimiento, administrarse sus medicamentos antirrechazo cada día y asistir a sus citas cada vez que el nefrólogo lo indique, entre otros.

Después del procedimiento quirúrgico pueden presentarse algunas complicaciones sobre las cuales el médico debe estar atento. En Guatemala, en la Unidad de Trasplante del Hospital General San Juan de Dios se ha observado que una de las complicaciones más frecuentes post-trasplante es la Necrosis Tubular Aguda (NTA), presentándose hasta en un 19% de los pacientes trasplantados. La N.T.A. es una complicación a nivel del órgano trasplantado, la cual es generada por perturbaciones isquémicas en el riñón del donante emparentado. En el trasplante de cadáver la N.T.A. suele presentarse con mayor frecuencia por la inestabilidad hemodinámica del donante antes del procedimiento.

Como se explica, el trasplante renal es la esperanza de una mejor calidad de vida para pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que se encuentren o no en un programa de diálisis, por lo que dar a conocer los problemas que ocasiona la N.T.A. como una de sus principales complicaciones, servirá para diagnosticar mejor y dar un tratamiento tempranamente a estos pacientes.

III. JUSTIFICACION

En Guatemala los casos de Insuficiencia Renal Crónica aumentan cada año y cada vez hay mas pacientes trasplantados de riñón en quienes debe haber un monitoreo constante para evaluar la función del nuevo órgano.

Desde 1992 que se inició la Unidad de Trasplante Renal en el Hospital General San Juan de Dios se han realizado mas de 100 trasplantes y se ha documentado múltiples complicaciones por diversos factores, siendo la Necrosis Tubular Aguda la que afecta hasta un 19% de los trasplantados.

La Necrosis Tubular Aguda es una complicación post-trasplante que en la mayoría de casos es reversible, por lo que dar a conocer las manifestaciones de esta complicación, para diagnosticarla y tratarla rápidamente, son los objetivos principales del estudio.

Es importante mencionar que, aunque la Necrosis Tubular Aguda es una situación habitualmente estacionaria y reversible cerca del 5% de los riñones afectados nunca llegan a funcionar [6]. Sabiendo que la incidencia de esta complicación es mayor en nuestro país que lo reportado en la literatura extranjera, debemos de estudiar los factores que determinan y contribuyen su aparición para tratar de actuar oportunamente sobre ellos.

IV. OBJETIVOS

GENERAL

- Describir los factores determinantes y contribuyentes de Necrosis Tubular Aguda en los pacientes trasplantados de riñón.

ESPECIFICOS

- 1) Establecer la edad y sexo de los pacientes trasplantados que presentaron Necrosis Tubular Aguda (N.T.A.).
- 2) Identificar el momento post-trasplante en el que los pacientes presentaron N.T.A.
- 3) Comparar el tipo de injerto, según donador, que desarrolla mayormente N.T.A. en el receptor.
- 4) Determinar el tipo de solución para preservación del injerto y su relación con N.T.A.
- 5) Determinar la frecuencia de N.T.A. con relación al tiempo de isquemia fría o isquemia caliente y al inicio del uso de ciclosporina.
- 6) Determinar la frecuencia de N.T.A. con relación al tipo de diálisis previo al procedimiento quirúrgico.
- 7) Determinar la edad de los donadores con relación al apareamiento de N.T.A.
- 8) Evaluar los antecedentes médicos del receptor como del donador que puedan aumentar la frecuencia de N.T.A.

- 9) Conocer los signos y síntomas que se presentan en la N.T.A.
- 10) Conocer como y al cuanto tiempo se hizo el diagnóstico de N.T.A.
- 11) Conocer el tratamiento administrado a los pacientes con N.T.A.
- 12) Establecer que porcentaje de los pacientes con N.T.A. presentaron reversibilidad de la complicación.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL:

Decimos que un órgano es insuficiente cuando no es capaz de realizar correctamente la función que tiene asignada. El riñón desempeña tres funciones que son necesarias para el mantenimiento de la vida: 1) La primera, es la eliminación de la mayoría de los productos finales del metabolismo; 2) La segunda, mantener constante la composición del líquido que rodea nuestras células, o líquido extracelular, tanto en la cantidad de agua como en la de las sales minerales que van disueltas, las que deben mantenerse dentro de unos determinados límites; y 3) La tercera, el riñón debe actuar como un órgano endócrino o formador de hormonas.

Las enfermedades renales de forma sostenida suelen ser irreversibles, y conducen a la progresiva destrucción de la masa de nefronas. Esta reducción de la masa renal produce hipertrofia estructural y funcional de las nefronas que quedan, lo que se denomina hipertrofia compensadora; sin embargo estas adaptaciones terminan por demostrar que son una mala adaptación dado que predisponen a la esclerosis glomerular, un aumento de la carga funcional sobre los glomérulos menos afectados, que a su vez conduce a su destrucción final. [13,27]

Actualmente las causas principales de insuficiencia renal crónica (I.R.C.) son la diabetes mellitus seguido de la hipertensión arterial y en tercer lugar esta la glomerulonefritis en sus diversas formas. Esta última constituía la causa principal de I.R.C. en el pasado, pero ahora con los tratamientos más específicos para las nefropatías, pasa a estar en un tercer plano. [13,16]

Epidemiología:

Las enfermedades renales de naturaleza progresiva tienen gran variabilidad con relación a la distribución geográfica, condiciones socioeconómicas de los países y factores de susceptibilidad a estas enfermedades; en Latinoamérica esta enfermedad ha venido en aumento, se calcula que aproximadamente 100 – 150 personas por 1,000,000 de habitantes desarrollan insuficiencia renal crónica cada año. La edad de inicio

depende de la etiología y su frecuencia en la mayoría de casos depende del sexo, principalmente cuando se trata de niños. [13,16]

Clínica:

Es importante mencionar que los signos y síntomas de uremia no siempre aparecen al inicio de la enfermedad, sino que dependen más de la cantidad de nefronas afectadas y de la rapidez de la enfermedad. Aunque existen múltiples excepciones, la insuficiencia renal desde su inicio hasta hacerse manifiesta pasa por cuatro estadios que se funden unos con otros. Estos son los siguientes: 1) *Disminución de la reserva renal*, aquí el índice de Filtración Glomerular (FG) se ha reducido entre un 50 – 35 %, esto aun es suficiente para mantener al paciente sin síntomas y la creatinina y el nitrógeno de urea están entre límites normales; sin embargo los pacientes están más propensos a desarrollar azotemia ante cualquier daño renal adicional, por muy leve que sea. 2) *Insuficiencia Renal*, en esta etapa la FG oscila entre un 35 – 20 % de la reserva renal. Los pacientes presentan azoemia asociada a anemia e hipertensión arterial. Aunque puede presentarse poliuria y nicturia a consecuencia de la disminución de concentración de orina por el riñón; los pacientes están asintomáticos, sin embargo pueden presentar uremia por cualquier estrés repentino. 3) *Fracaso Renal*, en esta etapa la FG esta apenas entre un 20 – 10 % de su valor normal, los riñones no pueden regular el volumen de la orina ni la composición de los solutos y los pacientes desarrollan edema, acidosis metabólica e hipocalcemia. Puede aparecer uremia franca con sus complicaciones neurológicas, gastrointestinales y cardiovasculares. 4) *Insuficiencia Renal Terminal*, la filtración glomerular es inferior al 10% de la reserva renal. Es el estadio final de la función renal. [13,21]

Los pacientes que padecen de la grave pérdida de la función renal presentan generalmente el estado clínico denominado *Síndrome Uremico*, este término se utiliza para referirse a la constelación de signos y síntomas que presentan los pacientes con I.R.C. pues muchas funciones metabólicas y endócrinas dirigidas por el riñón sano también se ven alteradas con la enfermedad por lo que suele acompañarse de malnutrición grave, alteración del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y por consiguiente una mala utilización de energía. [13]

Las anomalías principalmente preocupantes son las alteraciones de líquidos y electrolitos entre las que se encuentran expansión y contracción de volumen, hipernatremia e hiponatremia, hiperpotasemia e hipopotasemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia e hipocalcemia; las alteraciones cardiovasculares y pulmonares como hipertensión arterial, I.C.C. o edema pulmonar, pericarditis, miocardiopatía, pulmón urémico, aterosclerosis acelerada e hipotensión y arritmias. Además pueden encontrarse alteraciones dermatológicas, gastrointestinales, neuromusculares, endocrinas y metabólicas y hematológicas e inmunológicas. Prácticamente todas estas anomalías son reversibles mediante un trasplante renal con éxito y mientras que con un programa de diálisis la respuesta es variable.

Diagnóstico:

El interrogatorio es fundamental porque permite identificar el comienzo de la sintomatología urémica y determinar si existen antecedentes de afecciones sistémicas, congénitas u otros factores coexistentes. Al examen físico se puede obtener una evaluación somática normal, sin embargo pueden observarse todas las alteraciones de los sistemas anteriormente descritos (ver clínica de I.R.C.). Al estudio psicológico pueden haber cambios de carácter como irritabilidad, indiferencia y depresión importante.

Otros exámenes complementarios para el diagnóstico son:

- Laboratorios: biometría hemática, tiempo de protombina, tiempo parcial de tromboplastina, electrolitos séricos, nitrógeno de urea, creatinina, glicemia, fosfatasa alcalina, paratohormona, colesterol, triglicéridos, proteínas totales y específicas, gasometría arterial y uroanálisis completo.
- Imágenes: ecografía renal, principalmente; renograma, si fuera necesario; radiografía de huesos largos, si se sospecha de osteodistrofia.
- Histopatológico: la biopsia renal es la que proporciona un diagnóstico definitivo, la causa real de la insuficiencia renal terminal. [13,16]

Tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica deben recibir un tratamiento conservador antes y mientras son sometidos a diálisis y/o trasplante, para evitar complicaciones graves y quizá incluso para enlentecer la progresión de la enfermedad.

El **tratamiento conservador** debe iniciar con la modificación de la dieta. La reducción proteica disminuye la anorexia, náuseas y vómitos y, si se inicia cuando la filtración glomerular esta aun por encima de 50 mL/min. puede retrasar la progresión de la enfermedad. Para evitar un balance nitrogenado negativo el adulto debe recibir un mínimo de 0.6 g de proteína por kg. de peso corporal. Además debe existir restricción del sodio en la dieta para controlar la hipertensión, esto asociado a uso de inhibidores de las enzimas convertidoras de la angiotensina (IECA) con diuréticos, antagonistas del calcio o bloqueantes beta-adrenergicos tienen un efecto beneficioso. [13,23]

Además la corrección del desorden electrolítico regula la uremia de los pacientes, principalmente se deben restringir los alimentos ricos en sodio, fosfato y potasio. La hipermagnesemia, la hiperamilasemia y la hipertrigliceridemia no son susceptibles de tratamiento. En los pacientes con I.R.C. la eritropoyesis esta deprimida tanto por los efectos de las toxinas retenidas sobre la médula ósea como por la disminución de la biosíntesis de eritropoyetina por el riñón enfermo. La administración de eritropoyetina humana recombinante (EPO) de 25 a 50 U/kg. de peso corporal tres veces por semana es una dosis de comienzo razonable, luego, a la 6 – 8 semanas debe de aumentarse la dosis. Por último la insuficiencia renal puede verse afectada por un hiperparatiroidismo secundario, posiblemente por hiperfosfatemia, a un producto calcio-fosforo elevado o a la propia hormona paratiroidea. Cualquiera que sea su origen debe haber una adecuada administración de agentes fijadores de fosfato, de suplementos de calcio y vitamina D; todo esto contribuye a evitar la osteopatía grave y quizá retarda la progresión de la insuficiencia renal. [13,23]

Cuando no hay respuesta al tratamiento conservador deben iniciarse sesiones de diálisis. La indicación de hemodiálisis o diálisis peritoneal dependerá del grado de deterioro que el paciente presente, cada una tiene sus ventajas y desventajas y lo recomendable es consultar al nefrólogo para seleccionar al tratamiento adecuado de sustitución renal.

Hemodiálisis: Emplea un proceso de difusión a través de una membrana semipermeable para retirar sustancias no deseadas de la sangre mientras se añaden componentes deseables. Un flujo constante de sangre a un lado de la membrana y una solución limpiadora de dializado al otro permite la retirada de los productos de desecho de forma similar a la de la

filtración glomerular. Alterando la composición del dializado, el método de exposición de la sangre y del dializado, el tipo y el área de superficie de la membrana de diálisis y la frecuencia y duración de la exposición, se puede mantener a los pacientes con insuficiencia renal en un estado relativamente saludable.

El equipo de hemodiálisis esta formado por tres componentes: el sistema de suministro de sangre, el sistema de composición y suministro de dializado y el propio dializado. El pronóstico del paciente mejoraría si la hemodiálisis se inicia de forma profiláctica, es decir antes que la creatinina subiera por encima de 8 mg/dl y el nitrógeno de urea supera los 100 mg/dl. [13,23]

El acceso vascular para la hemodiálisis suele obtenerse mediante catéteres para diálisis de doble luz, que se insertan por vía percutánea, en las posiciones yugular, subclavia o femoral. Estos cuerpos extraños insertados a permanencia originan bacteremia y sepsis secundaria, lo que en 1966 llevó a la creación de las fístulas arterio-venosas para llevar a cabo la hemodiálisis; con varios lugares de acceso las fístulas tienen mayor tiempo de vida útil, sin embargo también suelen presentar complicaciones como infecciones, trombosis y aneurismas en la fístula, por lo que debe hacerse una buena evaluación antes de implantarlas. [13] A pesar de todas las posibles complicaciones, la hemodiálisis depura la sangre de los desechos tóxicos de una forma muy similar a la de los riñones, manteniendo así saludablemente estables a los pacientes, además que en casi el 80% de los pacientes puede controlar la hipertensión mediante ultrafiltración y reducción del volumen extracelular hasta alcanzar una hipotensión leve, el denominado "peso seco". [13]

Diálisis Peritoneal: este procedimiento esta mejor indicado en aquellos pacientes con cardiopatía coronaria grave, infarto miocárdico agudo, insuficiencia cardiaca avanzada e hipotensión o enfermedad cerebrovascular conocida; ya que en pacientes con estas patologías complicantes la hemodiálisis es muy arriesgada. [23]

La diálisis peritoneal se intentó por primera vez al final de los años cuarenta, pero fue poco práctica hasta la aparición del catéter peritoneal permanente, el catéter de Tenckhoff. Con la diálisis peritoneal se eliminan metabolitos tóxicos, se corrigen trastornos electrolíticos y se extraen

líquidos mediante ultrafiltración con una eficiencia de casi una quinta parte que la de la hemodiálisis. Sin embargo, la diálisis peritoneal es un tratamiento continuo que se administra durante 24 hr. ; de manera que su ineficacia aparente no es tan prohibitiva como pareciera en un principio. Para realizar el procedimiento se instila 1000 – 2000 mL de dializado peritoneal en los pacientes por medio del catéter de Tenckhoff, se cierra el catéter, se continua las actividades normales, y cada 4 – 6 horas se intercambia el dializado. La principal diferencia en las fórmulas de dializado peritoneal es la mayor cantidad de dextrosa que se emplea como agente osmótico para lograr la retirada de líquido (1.5, 2.5 ó 4.25 g/dL.), estas composiciones de dializado pueden adecuarse a las necesidades del paciente. Las ventajas de la diálisis peritoneal son que evita la heparinización y la cirugía vascular y que tiene un ritmo de depuración más lento, lo que puede ser ventajoso en algunos pacientes con inestabilidad cardiovascular. Una contraindicación para este tipo de diálisis es el paciente hipercatabólico, no se debe utilizar en pacientes sometidos a cirugía abdominal extensa ni con enfermedad pulmonar. Algunas complicaciones que se pueden presentar son la infección del catéter, la peritonitis, la pérdida de proteínas con malnutrición, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la obesidad y las hernias inguinales y abdominales. [13,23]

B. TRASPLANTE RENAL:

El trasplante renal es la mejor opción terapéutica para una gran parte de los pacientes con insuficiencia renal terminal, por la calidad de vida que permite y la excelente relación costo-efectividad. [1,8,13,15,23]

En Guatemala cada año aumentan los casos de insuficiencia renal crónica y también han aumentado las operaciones para trasplante renal; sin embargo los procedimientos quirúrgicos para trasplantar son mínimos en comparación con aquellos pacientes que cursan I.R.C., ya que muchos de ellos no tienen un donador y permanecen en la lista de espera para un donador cadavérico. Actualmente el donador puede ser:

1) *Vivo Relacionado*, en quienes las complicaciones subsiguientes al trasplante disminuyen al reducirse las posibilidades de crisis tempranas de rechazo gracias a la mejor histocompatibilidad, siguen siendo mejores que los que se obtienen con otro tipo de donador. Para el receptor, constituye una

ventaja notable contar con un donante relacionado que ahorrará aspectos desagradables, gastos y el riesgo de diálisis mientras se cuenta con un riñón de cadáver. Los donantes voluntarios vivos deben ser normales al examen físico.

No obstante, gracias a la mejor histocompatibilidad, los resultados a largo plazo en el trasplante de donante emparentado siguen siendo mejores que los que se obtienen con injertos de cadáveres. [2,13,20,23]

2) Vivo no Relacionado, estos también llamados "emocionalmente relacionados" por lo general esposos. En la antigüedad este tipo de donador se excluía de la donación, ya que los resultados no ofrecían suficientes ventajas a comparación de los trasplantes de cadáver; sin embargo con el advenimiento de la ciclosporina y la escasez de donantes cadavéricos, se ha vuelto a tomar en cuenta este tipo de donador.

Aunque el empleo de donantes pagados no es legal, en la actualidad los donantes genéticamente no relacionados pero emocionalmente relacionados se consideran aceptables en muchos centros, incluso aquí en Guatemala ya se han comunicado resultados excelentes. [2,18,23]

3) Donante cadavéricos, debemos considerar como posibles donantes de órganos aquellos pacientes con una patología neurológica severa y conocida que puede llevarles a la muerte encefálica (ME). El concepto o definición de la ME es controvertido. Dentro de las formulaciones de la muerte según criterios neurológicos, han existido divergencias en cuanto a definir la parte del encéfalo que debe perder irreversiblemente sus funciones para que la persona pueda declararse fallecida: "todo el encéfalo", "muerte del tronco del encéfalo" o "muerte de la neocorteza cerebral". La muerte de "todo el encéfalo" (la más aceptada en la mayoría de los países) se refiere al cese irreversible de todas las funciones de las estructuras intracraneales (hemisferios cerebrales, troncoencéfalo y cerebelo), manteniendo los sistemas cardiovascular y respiratorio por medio de procedimientos artificiales.

El diagnóstico clínico de ME está basado en la ausencia irreversible de respuesta de reflejos troncoencefálicos y de actividad cortical. Así mismo, puede complementarse el diagnóstico clínico de ME con otras pruebas instrumentales confirmatorias. Este tipo de donador representa hasta un 75%

de los trasplantes. Cabe mencionar que en los trasplantes con histocompatibilidades idénticas, la supervivencia del injerto al primer año es del 95% con una vida media subsiguiente de 25 años en los casos de donador vivo compatible. Los casos de cadáver sin incompatibilidad antigénica presentan una supervivencia del 85% al primer año, con una vida media de 11 – 12 años. [8,13,18,22,28]

Tratamiento Inmunosupresor

Los inmunosupresores son medicamentos que tienen la capacidad de bloquear la respuesta del sistema inmune o de defensa. En el trasplantado renal tratan de impedir la respuesta del sistema inmune del receptor a los antígenos extraños del órgano trasplantado.

Los límites entre su toxicidad y el efecto deseado son tan próximos que su manejo debe estar controlado por personal experto. Otro factor a destacar en la inmunosupresión es la variabilidad y susceptibilidad individual de respuesta a estos medicamentos hasta el extremo de que ello podría constituir un factor más a tener en cuenta ante el éxito o fracaso del trasplante.

La **ciclosporina (Sandimmun®)** es un potente inmunosupresor derivado inicialmente del hongo *Tolypocladium inflatum* y posteriormente sintético; es soluble sólo en grasas y solventes orgánicos.

La ciclosporina (Cs-A) posee un efecto inhibitor altamente selectivo en los linfocitos T y suprime la respuesta celular temprana a estímulos antigénicos y reguladores. El efecto inmunosupresor aparece después de que se forma un complejo heterodimérico que consiste en ciclosporina ligada a una proteína receptora citoplásmica, la *ciclofilina*. Después de esto, el compuesto se liga a calcineurina e inhibe la actividad de fosfatasa de serina/treonina estimulada por calcio, que es de máxima importancia para la desfosforilación de proteínas reguladoras citosólicas las que después de eliminar el fosfato son translocadas al núcleo para servir como subunidades del complejo de factor de transcripción. La activación de células T intensifica la transcripción de diversos genes de dichas células, que codifican citocinas específicas, en particular la IL-2 y algunos protooncogenes (*c-myc* y *H-Ras*) en receptores de citocina escogidos. La consecuencia de la unión de

ciclosporina con su receptor ciclofilina es la inhibición de la actividad de calcineurina y la supresión de los fenómenos estimulados por esta última. La ciclosporina también atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del factor transformante de crecimiento β (TGF- β), que es un inhibidor potente de la proliferación de células T estimuladas por IL-2, y la generación de linfocitos T citotóxicos con especificidad de antígenos.

De todos sus efectos tóxicos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperpalsia gingival) sólo la nefrotoxicidad representa un grave problema de tratamiento, manifestándose como un retardo en la función de un riñón recién trasplantado. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ciclosporina hasta que se haya estabilizado la función renal.

Los órganos más afectados por ciclosporina son el hígado y el riñón. Con las dosis normales la toxicidad hepática es rara y se expresa por la elevación de las transaminasas; se normaliza con la reducción de la dosis. A nivel renal produce alteraciones reversibles, caracterizadas por la subida de la creatinina, sobre todo en los primeros meses de evolución, que se normaliza con la reducción de la dosis y, aunque no siempre, coincide con niveles altos de ciclosporina en sangre. [1,11,15,23,24,25,27]

Los **glucocorticoides** en trasplante renal el más usado es la prednisona. Los corticoesteroides pueden inhibir la proliferación de células T, la inmunidad que depende de dichas células, y la expresión de genes que codifican las citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, interferón α y factor de necrosis tumoral [TNF- α]).

Además de su efecto inmunosupresor, los esteroides son antiinflamatorios. Se utilizan como medicación de mantenimiento y para tratar los episodios de rechazo agudo. Como tratamiento crónico, las dosis son muy variables según los grupos de trasplante, pero por lo general son significativamente menores que las empleadas anteriormente. La dosis inicial se va reduciendo lentamente hasta dejarla en cantidades muy pequeñas o hasta su supresión (generalmente a partir del 6° mes). Estimulan el apetito, producen acné, favorecen la obesidad y es típico, en algunos casos, una mayor pronunciación de los pómulos lo que da a la cara un aspecto especial llamado de luna llena; sin embargo, con las dosis usadas actualmente sus efectos indeseables han disminuido de forma significativa.

Retardan el crecimiento en niños, aunque, a las dosis adecuadas, menos que la insuficiencia renal terminal en diálisis. El trasplante renal favorece el crecimiento, hecho que prevalece sobre el efecto de los esteroides. Retrasan la cicatrización y por esta la razón los puntos de la herida se retiran más tarde de lo habitual (generalmente entre los 10 y los 14 días).

Favorecen la aparición de osteoporosis, cataratas y diabetes mellitus. Constituye el segundo fármaco en importancia del tratamiento crónico convencional, y el principal en la terapéutica de las crisis de rechazo. En general, se dan 30 – 40 mg de prednisona inmediatamente antes o en el momento del transplante, y la dosis se reduce gradualmente. [1,11,23,25,27]

El uso de **mycophenolate mofetil (MMF) (Cellcept®)** ha revolucionado el tratamiento inmunosupresor principalmente en receptores de injerto cadavérico inhibiendo selectivamente la proliferación de linfocitos T y B, puede reducir la frecuencia y severidad del rechazo agudo. La mycophenolate mofetil es un ester de morpholinoethy, compuesto activo del ácido mucophenolico, este ultimo aislado del cultivo de un tipo de *Penicillium* a finales del siglo pasado.

El ácido micofenólico (MPA), como metabolito activo, es un inhibidor potente de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina, enzima de importancia decisiva para la síntesis de novo de purina. El efecto funcionalmente selectivo del MPA en el sistema inmunitario se explica porque los linfocitos T y B dependen de la vía de novo y no de la vía de recuperación de fragmentos que utiliza este mecanismo por acción de la fosforribosiltransferasa de hipoxantina-guanina, para la biosíntesis de purina.

Al principio la droga fue investigada como agente antifúngico y antibiótico pero muy pronto fueron descubiertas sus propiedades como antiviral, antineoplásico e inmunosupresor.

Mycophenolate mofetil en conjunto con ciclosporina y glucocorticoides han demostrado que reducen la incidencia de rechazos agudos post-trasplante renal en casi el 50% y prolongar la aceptación del organo. En contraste a la ciclosporina no es nefrotóxico. [10,11]

La **azatioprina (Imuran®)** un análogo de la mercaptopurina, fue durante dos decenios el mejor tratamiento inmunosupresor en humanos. La azatioprina se desdobla a 6-mercaptopurina, que a su vez puede ser transformada en nucleótido de 6-mercaptopurina, todo lo cual culmina en inhibición de la síntesis de purina de novo o anabolismo, hasta dar Tio-IMP que, como un nucleótido fraudulento, interfiere en la vía de “recuperación” de fragmentos en la síntesis de purina. Tio-IMP se transforma más adelante en Tio-GMP y al final en Tio-GTP, todo lo cual culmina en daño de DNA, al intercalar Tio-GMP en el esqueleto de DNA.

Su efecto tóxico más importante se produce sobre la médula ósea donde se forman hematíes, leucocitos (especialmente sobre estas células) y plaquetas, por lo que es necesario un control periódico de la sangre y modificar la dosis de acuerdo con las necesidades. La dosis habitual oscila entre los 2 y los 3 miligramos por kilo de peso y día. Dado que la división y proliferación celular son una parte necesaria de la respuesta inmunitaria para la estimulación antigénica, la supresión por este agente puede ser mediada por la inhibición de la mitosis de células linfoides inmunológicamente competentes, interfiriendo con la síntesis de ADN. [11,13,27]

Por su efecto selectivo en el aparato inmune celular, favorece el incremento de las infecciones oportunistas y también es posible que el uso del medicamento aumente la incidencia de las enfermedades neoplásicas. Otras complicaciones por dosis excesivas de Azatioprina son ictericia, anemia y alopecia. [3,11,27]

Gamaglobulinas antilinfocíticas. La globulina antilinfocítica se usa, en trasplante renal, en situaciones muy concretas: en la primera fase como tratamiento de inducción (en general los primeros 14 días), y en el tratamiento del rechazo agudo.

Los **anticuerpos monoclonales (Orthoclone okt3®)** se utilizan fundamentalmente para tratar el rechazo agudo que no responde a la medicación clásica, su mecanismo de acción inicia cuando el anticuerpo monoclonal se liga a la glucoproteína CD3 de los linfocitos T bloqueando el antígeno y no puede ligarse al complejo de reconocimiento antigénico. Al unirse a los linfocitos T también hace que se libere citocinas, por la activación de dichas células. Como consecuencia de esas acciones, se inhibe la

participación de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria y este efecto es rápido; hay depleción total de los linfocitos T circulantes de la sangre, en términos de minutos de administrar el anticuerpo monoclonal. Este tipo de anticuerpo específico se ha utilizado más bien para evitar el rechazo agudo de riñones, hígado y corazón transplantados, además, ese anticuerpo se ha usado para eliminar células T de la medula ósea de donante antes de trasplantarla.

La globulina antilinfocítica, un tipo de **antisuero policlonal (Atgam®)**, se prepara contra linfocitos o timocitos por inyección repetida de células humanas en un receptor no humano (caballos en este caso). El antisuero o la fracción de inmunoglobulina purificada (IgG o globulina γ) se usan para producir la inmunosupresión buscada. La globulina antilinfocítica o antitimocítica se liga a la superficie de los linfocitos T que están en la circulación y, como consecuencia, surge linfopenia y disminución de las respuestas inmunitarias de células T. Sus aplicaciones terapéuticas son similares a las de los anticuerpos monoclonales.

Cuando un suero de animales que se ha hecho inmune a los linfocitos del huésped se inyecta en el receptor, se produce una marcada supresión de la inmunidad celular del injerto. La acción sobre la inmunidad mediada por células es mayor que sobre la inmunidad humoral. La gamaglobulina antilinfocítica es la fracción globulínica del antisuero heterólogo de linfocitos humanos. [1,11,13,27]

El paciente trasplantado debe de conocer el tratamiento inmunosupresor que toma y además debe de seguir algunos consejos que para ellos deben de ser reglas: 1) No modificar las dosis de los inmunosupresores por iniciativa propia. El éxito del trasplante depende de estos medicamentos y, aunque parezca increíble, hay receptores de trasplante que confiados en su buena evolución suspenden o disminuyen la dosis de los inmunosupresores; 2) Debe ser ordenado en la toma de la medicación inmunosupresora. Una consulta habitual del trasplantado es que no sabe si ha tomado o no la dosis de la mañana o la noche, el paciente debe de anotar en una libreta o almanaque cada vez que tome la medicación inmunosupresora; 3) Cuando se recete algún medicamento en otra consulta médica, el paciente debe comunicárselo a su médico antes de tomarlo. Los

inmunosupresores tienen interferencias con otros medicamentos, el médico que le trata conoce si puede tomarlo.

Complicaciones del Trasplante Renal

La complicación más común del trasplante renal es la disfunción del aloinjerto, lo cual en algunos casos evoluciona hasta la pérdida del nuevo riñón. En las primeras horas o días del trasplante también puede deberse a problemas técnicos para establecer la continuidad de vasos o vías urinarias, o a lesión durante la nefrectomía del donante o la conservación del injerto. El rechazo también ocurre tempranamente, por lo cual a veces es difícil diferenciarlo de otras causas de disfunción del injerto.

Podemos dividir en dos las principales complicaciones post-trasplante:

1) *Complicaciones vasculares:*

- Oclusión o trombosis de la vena renal (TVR)
- Trombosis de la arteria renal (TAR)
- Estenosis de la arteria renal (EAR)

2) *Complicaciones del parénquima:*

- **Necrosis tubular aguda (NTA)**
- Rechazo (R)
 - Rechazo agudo (RA)
 - Rechazo agudo acelerado (RAA)
 - Rechazo crónico (RC)
 - Toxicidad por ciclosporina (TpC)

Las causas de la disfunción del aloinjerto varían según el tiempo después del trasplante, por lo que para considerar los diagnósticos diferenciales es recomendable tomar en cuenta el tiempo de evolución por periodos.

Inmediatamente después del trasplante, si el riñón implantado no inicia a trabajar la situación es llamada **Injerto de Función Retardada** (DGF, *del ingles Delayed Graft Function*) o **Necrosis Tubular Aguda**, por ser la principal causa de ésta. Esta situación generalmente refiere oliguria y la necesidad de diálisis en la primer semana post-trasplante.

Este síndrome clínico ocurre en un 30%-60% de los casos cuando el riñón proviene de un donante cadáver. Aunque es una situación habitualmente estacionaria y reversible menos del 5% de los riñones afectados nunca llegan a funcionar.

Es menos frecuente en los receptores de riñones provenientes de donantes vivos, puesto que, al ser un acto en este caso planificado en meses, las pruebas inmunológicas pueden llevarse a cabo antes de la extracción del órgano. Esto permite que la extracción del riñón del donante y su trasplante al receptor sean procesos inmediatamente consecutivos, sin mayor tiempo de almacenamiento en frío del órgano. En contraste, cuando el riñón es extraído del cuerpo del donante cadavérico, debe ser almacenado mientras se procede a las pruebas pertinentes para la selección del receptor. Este almacenamiento se lleva a cabo mediante la introducción del órgano en un recipiente lleno de un líquido protector (solución de preservación). Este recipiente es introducido a su vez en una nevera a 4 grados centígrados, para evitar que la acción de la temperatura ambiente destruya el tejido. La solución más frecuentemente usada, fue desarrollada en la universidad de Wisconsin rápidamente extendida para el tiempo de preservación de múltiples órganos. Esto suplantó la solución de Eurocollins utilizada previamente y tiene la ventaja de suprimir la hipotermia inducida, edema celular y daño de las membranas celulares y mantiene integridad de las enzimas intracelulares y concentraciones normales intracelulares de ATP. Sin embargo en Guatemala las soluciones que se utilizan para el periodo de isquemia fría es la de Eurocollins y la solución Hartmann. [4,6,30]

La *incidencia* de la NTA aumenta en los siguientes casos:

- Un tiempo de isquemia fría que exceda las 24 horas, asociado al inicio de la terapia con Ciclosporina, (especialmente si la dosis sobrepasa los 10 – 12 mg/kg por día). La isquemia caliente por más de 30 minutos también aumenta el riesgo de NTA.
- Previa sensibilización en pacientes re-transplantados, indicando la posibilidad que en algunos casos esta disfunción es mediada por acción inmunológica.
- El tipo de diálisis realizado previo al procedimiento quirúrgico. En un análisis retrospectivo, el uso en las sesiones de bio-membranas incompatibles

y/o la ultrafiltración entre las 24 horas previas al trasplante aumenta el riesgo de cursar con insuficiencia renal aguda y disfunción temprana del injerto [29]. La causa aparente de esto es la activación del sistema inmune por la incompatibilidad de las membranas.

Otros factores agregados a la *patogenia* que pueden aumentar el riesgo de Necrosis Tubular Aguda incluye donadores mayores de 60 años de edad, preservación del injerto en solución de Eurocollins, el uso de hemodiálisis crónica en vez de diálisis peritoneal, hipotensión en el donador previo al trasplante (agravada por el uso de diuréticos o vasoconstrictores para mantener excreción urinaria y presión sanguínea normales), enfermedad vascular severa tanto del donador como del receptor y posiblemente nefrectomía laparoscópica [3,17,19].

Como se mencionó, con soporte dialítico y terapia inmunosupresiva el cuadro de NTA resuelve en 5 a 10 días, aunque puede persistir durante 4 – 6 semanas. El médico debe vigilar al paciente muy de cerca, pues el paciente al estar en diálisis puede iniciar con episodios de rechazo por efecto nefrotóxico agudo de la ciclosporina, lo cual podría no ser reconocido clínicamente. Esto es porque los parámetros clínicos seguidos para evaluar la función del injerto, incluyen excreta de orina y concentración sérica de creatinina, lo cual no puede ser evaluado adecuadamente mientras el paciente permanece en diálisis. Esto podría complicar el tiempo de recuperación y complicar el diagnóstico. [6,4,30]

La Necrosis Tubular Aguda en el trasplante renal, representa una condición relativamente benigna. Esto puede ser ampliamente asumido por ser patológicamente idéntico a la NTA en los riñones nativos^ψ, sin embargo la presentación histológica, aunque no ha sido estudiada en detalle, al parecer es diferente. En comparaciones de biopsias renales con NTA de pacientes trasplantados versus riñones nativos fueron encontradas múltiples diferencias cualitativas y cuantitativas.

Comparando la NTA en los riñones nativos, los injertos con NTA mostraron significativamente menos lesión y/o reducción del borde en cepillo de la porción tubular proximal y menos variabilidad en el tamaño y forma de las células en secciones de los túbulos. Se observó también poca dilatación

^ψ Riñones nativos: se refiere a los riñones propios del individuo.

del espacio de Bowman y un significativo aumento en el número de cristales de oxalato en los trasplantados con NTA.

En riñones nativos con NTA los sitios tubulares dañados fueron mayormente caracterizados por la descamación de células epiteliales dejando áreas basales descubiertas, sin haber regeneración del área.

En trasplantados con NTA los sitios de daño en los túbulos, si bien son raros y afectan solo pequeños segmentos, fueron caracterizados por la presencia de células tubulares necróticas, un hallazgo raramente visto en NTA de riñones nativos.

Se observó mas a nivel intersticial un infiltrado de células mononucleares inflamatorias en trasplantados con NTA. No hubo alteraciones significativas en las áreas basolaterales proximales o distales, a comparación de la marcada reducción de las células de las áreas basolaterales vistas en NTA de riñones nativos.

Células necróticas desintegradas fueron encontradas por microscopia electrónica en NTA de aloinjertos, mientras que esto no fue observado en riñones nativos. Hubo significativamente mas células en apoptosis en NTA de trasplantados que en NTA de riñones nativos. Por otro lado, se observaron mayor número de sitios basales no regenerados en túbulos distales en NTA de riñones nativos comparado a la NTA de trasplantados. La terapia inmunosupresiva con ciclosporina agrega un factor adicional de complejidad a los cambios morfológicos observados. [5]

Clinicamente la Necrosis Tubular Aguda tiene diagnósticos diferenciales de los que debe diferenciarse, como: nefrotoxicidad por ciclosporina, oclusión del tracto urinario, trombosis aguda de la arteria o vena renal y nefritis intersticial debido a drogas o infección (p.Ej. papiloma virus humano, citomegalovirus y parvovirus B19).

Los signos clínicos principales son disminución en la excreción de orina, elevación de desechos nitrogenados, puede haber retención de agua y sodio y otras manifestaciones de uremia. Un período de insuficiencia renal oligúrica va seguido de un período de diuresis, durante el cual la función renal empieza a mejorar. Finalmente hay una fase de recuperación, durante la cual tiene lugar el restablecimiento renal y extrarrenal. Habiendo confianza clínica

de que el diagnóstico es N.T.A., convendrá no realizar estudios invasivos, como cistoscopia, arteriografía o biopsia, pues con estos no se obtendrán hallazgos de necrosis; si el problema no resuelve en más de seis semanas entonces está indicado el estudio histopatológico.

Para hacer el *diagnóstico*, dado a que en el trasplante renal la N.T.A. se presenta principalmente por isquemia, el médico sólo esperará que entre la primera y la cuarta semanas reaparezca el funcionamiento del nuevo injerto, vigilando los cuerpos nitrogenados en sangre, si es posible realizar gammagrafías seriadas y al mismo tiempo conservando la inmunosupresión adecuada.

Las imágenes sonográficas de NTA pueden tener presentaciones variables. El riñón puede parecer normal, pero en otras situaciones puede verse agrandado o edematoso y poca ecogenicidad con pérdida de la diferenciación córtico-medular. El seno renal puede verse comprimido u obliterado debido a la inflamación. [30,7,23]

Al confirmar la Necrosis Tubular Aguda, el *tratamiento* debe asegurar, en la fase oligúrica, tratarse con fracciones de líquido y coloides a fin de excluir la hipovolemia, procurando no sobrecargar con líquidos a los pacientes. Algunas veces mientras transcurre la N.T.A. puede iniciarse el rechazo el cual si se pasa inadvertidamente y no se da tratamiento antirrechazo evoluciona hasta una etapa irreversible. Para tratar de evitar esta secuencia, puede utilizarse fracción de globulina purificada o anticuerpos monoclonales anti-células T, de forma profiláctica, (ver pag. 18-19) [23,26]

El *pronóstico* depende del momento en que se realice el diagnóstico, pues con una vigilancia cercana y tratamiento pronto, la evolución es favorable. El tratamiento inmunosupresor debe adecuarse según la severidad de la crisis, esto con el fin de evitar entrar en la etapa de rechazo del nuevo riñón.

Toxicidad inducida por ciclosporina (Cs-A):

La toxicidad por ciclosporina resulta del efecto nefrotóxico directo cuando existen niveles altos en suero de Cs-A. Aunque esta complicación puede ocurrir en cualquier momento, al parecer es más frecuente en el segundo o tercer mes post-trasplante. El diagnóstico se establece cuando existe función renal anormal en la presencia de niveles elevados de Cs-A. Los

hallazgos sonográficos no son específicos y frecuentemente se observa normal. [30]

VI. MATERIAL Y METODOS

A. METODOLOGÍA.

Tipo de Estudio:

Estudio Descriptivo – Retrospectivo.

Selección del Objeto de Estudio:

Expedientes clínicos de los pacientes trasplantados de riñón entre Agosto de 1992 a Abril del 2001.

Población:

Durante el periodo señalado se realizaron alrededor de 113 trasplantes, de los cuales se estudiaron los expedientes de los pacientes que presentaron Necrosis Tubular Aguda, calculando que fueron hasta esa fecha aproximadamente 20 casos.

Criterios de Inclusión:

Se tomaron para el estudio los registros médicos que reportaron Necrosis Tubular Aguda como complicación post-trasplante renal.

Criterios de Exclusión:

Los registros médicos que presentarán información incompleta o que se encontraran deteriorados.

Definición de Variables:

Instrumentos de recolección y medición de las variables o datos:

Se procedió a solicitar los expedientes clínicos al departamento de registros del Hospital General San Juan de Dios. Posteriormente se recolectaron los datos más importantes con un una boleta previamente elaborada (ver boleta en anexos).

Ejecución de la investigación:

Con la aprobación del tema se inició a recolectar información y se realizó un borrador de protocolo el cual fue presentado a los dos nefrólogos asesores del estudio, el cual después de haber sido corregido se presentó en el Comité de Investigaciones del H.G.S.J.D. y luego al Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud (-CICS-) de la Facultad de Ciencias Medicas en la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Posteriormente a esto, la investigación se complementó recolectando la información necesaria con una boleta previamente elaborada y con autorización del Dr. Manuel Toledo Jefe de la Unidad de Trasplante del H.G.S.J.D. se procedió a revisar los expedientes.

Presentación de resultados y tipo de tratamiento estadístico:

Los resultados se presentaron por medio de cuadros y gráficas a través de la aplicación de estadística descriptiva.

Aspectos éticos:

El estudio tuvo como objetivo el análisis de una de las complicaciones del trasplante renal con el fin de que el paciente logre de una forma definitiva, luego del procedimiento quirúrgico, mejorar la calidad de vida.

B. RECURSOS.

Materiales Físicos:

Expedientes clínicos de los pacientes, Materiales de escritorio, Bibliotecas (Libros, Revistas, Boletas, Informes), Internet, Boleta recolectora de Datos.

Humanos:

Se contó con la asesoría y coordinación del proyecto del Dr. Manuel Toledo, Jefe de la Unidad de Trasplante de H.G.S.J.D.; con la asesoría del Dr. Leonel de Gandarias, Jefe de la Unidad de Diálisis de UNAERC y con el apoyo como revisor de tesis del Dr. Rolando Beber Díaz docente de la universidad en el hospital, unidad de tesis de USAC y comité de investigaciones de H.G.S.J.D.

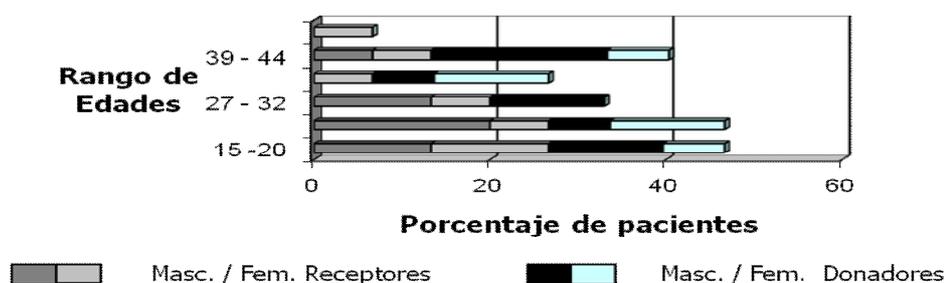
Económicos:

Equipo de Computación	Q. 1000.00
Consulta de Internet	Q. 160.00
Fotocopias	Q. 50.00
Impresión de Tesis	<u>Q. 1000.00</u>
Total	Q.2210.00

VII. ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

Cuadro Uno / Figura Uno
Edad de Paciente Receptor - Donador

EDAD	Receptor %		Donador %	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
15 - 20	13.33	13.33	13.33	6.67
21 - 26	20.00	6.67	6.67	13.33
27 - 32	13.33	6.67	13.33	0.00
33 - 38	0.00	6.67	6.67	13.33
39 - 44	6.67	6.67	20.00	6.67
45 - 50	0.00	6.67	0.00	0.00
TOTAL	53.33%	46.67%	60.00%	40.00%



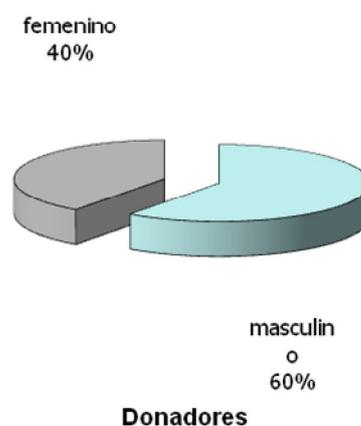
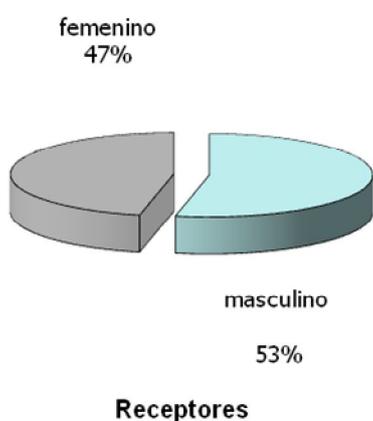
Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.

Análisis:

Las edades de los pacientes receptores y donadores del estudio estuvieron entre los 15 y 50 años, lo cual aparentemente no influyó en la presentación de la N.T.A., siendo pacientes adultos jóvenes en donde casi el 75 % de los receptores estuvo entre el rango de los 15 y 32 años. La edad de los donadores no influyó en la incidencia de Necrosis Tubular Aguda, pues tanto los donadores vivos como en los trasplantes de donante cadavérico los pacientes seleccionados fueron personas jóvenes, el menor de 18 y el mayor de 44 y no hubo mayores de 60 años lo que pudiese haber

Cuadro Dos / Figura Dos
Sexo de Paciente Receptor - Donador

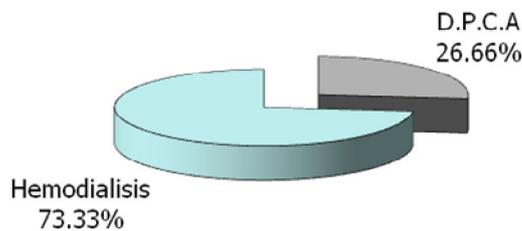
SEXO	Masculino %	Femenino %
Receptores	53.33	46.67
Donadores	60.00	40.00



Fuente: Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.
 Análisis: No existe dato en la literatura que indique si el sexo de la persona receptora o donadora influye en la presentación de N.T.A. obteniendo en este estudio una cantidad similar de pacientes receptores masculinos y femeninos. Mientras que los pacientes donadores fueron un 60 % hombres y un 40 % mujeres. Es importante hacer mención que del grupo de las mujeres todas fueron relacionadas genética o emocionalmente (madre, hermana o cuñada), m

Cuadro Tres / Figura Tres
Tipo de Tratamiento Dialítico previo al Trasplante

TIPO de DIÁLISIS	Uso %	Tiempo
Diálisis Peritoneal	26.66	entre 2 - 8 meses hasta 6 años
Hemodiálisis	73.33	entre 12 meses hasta 2 años
TOTAL	100.00%	



Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.

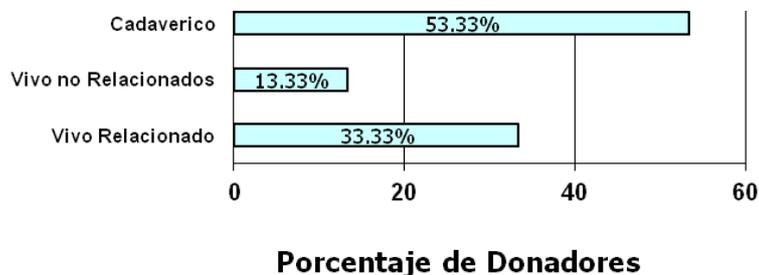
Análisis:

Casi el 75 % de los pacientes trasplantados que presentaron N.T.A. habían estado en un programa crónico de hemodiálisis previo a la operación, lo que haría pensar que este tipo de tratamiento aparte de mantener a los pacientes con insuficiencia renal terminal en un estado relativamente saludable, posiblemente produce una activación del sistema inmune por la incompatibilidad de las membranas dializantes, lo que a su vez aumenta la incidencia de Necrosis Tubular Aguda. Los casos de N.T.A. en pacientes que permanecieron en tratamiento de diálisis peritoneal crónica ambulatoria previo al trasplante, fueron un porcentaje mucho menor de los cuales todos presentaron una evolución hacia la recuperación.

El tiempo en que permanecieron los pacientes en cada uno de los tratamientos es el siguiente: en hemodiálisis estuvieron entre 2 a 8 meses, hasta casi los 2 años utilizando fístulas arterio-venosas, mientras que la diálisis peritoneal, siendo un tratamiento mucho mas fisiológico, hubo pacientes que la realizaron entre 12 meses hasta 6 años.

Cuadro Cuatro / Figura Cuatro
Tipo de Donador e incidencia de Necrosis Tubular Aguda

TIPO de DONADOR	Frecuencia %
Vivo Relacionado	33.33
Vivo no Relacionado	13.33
Cadavérico	53.33
TOTAL	100.00%



Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.

Análisis:

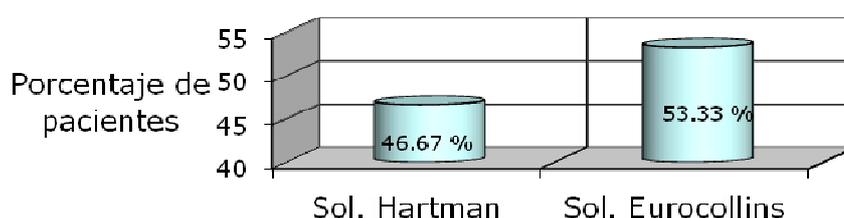
Es evidente que la inestabilidad hemodinámica en donadores cadavéricos y la isquemia fría prolongada del injerto previo al trasplante aumenta la presentación de N.T.A., en este estudio, a más de la mitad de los casos.

Es importante mencionar que de los pacientes trasplantados de donador vivo (46.67%) el cien por cien de los pacientes evolucionó hacia la recuperación, comparado con el grupo de receptores cadavéricos, 88%, por lo que se puede concluir que una isquemia fría prolongada en este tipo de injerto aumenta la probabilidad de producir N.T.A.

Realizando pruebas de triple panel de histocompatibilidad antigénica entre el receptor y el donador se puede tener mayor seguridad de la supervivencia del injerto desde su inicio, mientras que cuando el riñón es extraído del cuerpo del donante cadavérico, este debe ser almacenado mientras se procede a las pruebas pertinentes para la selección del receptor.

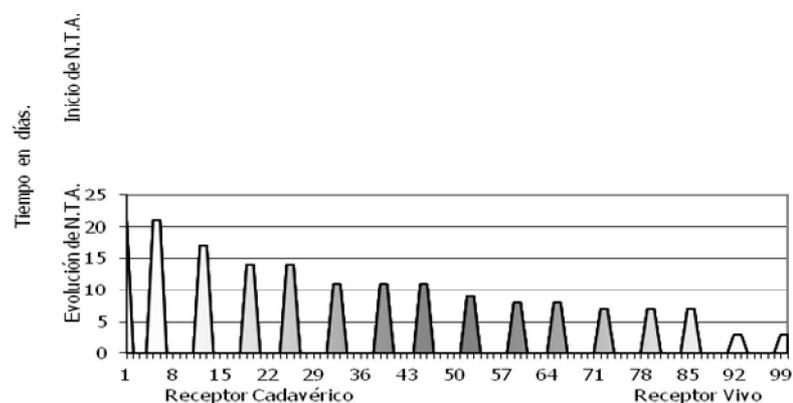
Cuadro Cinco / Figura Cinco
Tipo de Solución Preservante para Isquemia Fría

TIPÓ de SOLUCIÓN	ASOCIADO A CASOS DE N.T.A.
Solución Hartman	46.67
Solución Eurocollins	53.33
TOTAL	100.00%



Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.
 Análisis:

El tipo de solución preservante no influyó de alguna manera en la presentación de la Necrosis Tubular Aguda, adecuando su uso al origen del injerto de la siguiente manera: para injerto de donante vivo se utilizó solución Hartman mientras que para injerto de donante cadavérico solución Eurocollins, se hace así debido a que cuando el riñón del donante cadavérico es extraído del cuerpo, se debe almacenar por varias horas mientras se procede a las pruebas pertinentes para la selección del receptor y la solución utilizada para su preservación otorga una mejor integridad al tejido por mas tiempo. En contraste, el donante vivo por estar en una situación en donde se estudió y realizaron pruebas genéticas previas, puede permanecer durante la isquemia fría en la solución de Hartman por menos tiempo ya que esta mantiene adecuadamente el tejido mientras es receptor el preparado.



Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.

Análisis:

Es evidente que la inestabilidad hemodinámica que se presenta en el injerto del donante cadavérico influye tanto en la precipitación de la N.T.A. como en el tiempo de evolución de la crisis. En este estudio el 40% de los casos se iniciaron dentro de las primeras 24 horas después del procedimiento quirúrgico, siendo esto únicamente en receptores de injerto cadavérico, mientras que los pacientes de donadores relacionados genética o emocionalmente iniciaron la crisis mas tarde, incluso algunos hasta el décimo día, lo cual sugiere que su origen no necesariamente fue isquemia trans-operatoria en el injerto y que hubo interacción de medicamentos potencialmente nefrotóxicos como la ciclosporina o AINES.

Con el tratamiento de soporte dialítico y adecuación de la terapia inmunosupresiva adecuada, el cuadro de N.T.A. en los receptores de donantes vivos resolvió dentro de los primeros 8 días después de su inicio (40%); en contraste con un 33% de casos de injertos cadavéricos que extendieron el tiempo de evolución hasta casi 3 semanas, existiendo solamente un caso entre todos,

Cuadro Seis
Cuadro Clínico y Metodología Diagnóstica

DATOS DIAGNOSTICOS	RESULTADOS
Fase oligurica	100% de pacientes
Fase poliurica	100% de pacientes
Edema leve a moderado	100% de pacientes
Creatinina serica	> 2,5 hasta 9,5 mg/dL
Nitrógeno de u+C19rea serico (BUN)	> 25,8 hasta 178,0 mg/dL
Sodio (Na)	> 133,2 hasta 148,0 mEq/L
Potasio (K)	> 3,41 hasta 6,08 mEq/L
Hematocrito (Ht)	< 37,5 hasta 18,6 %
Hemoglobina (Hb)	< 11,0 hasta 6,2 gr/dL

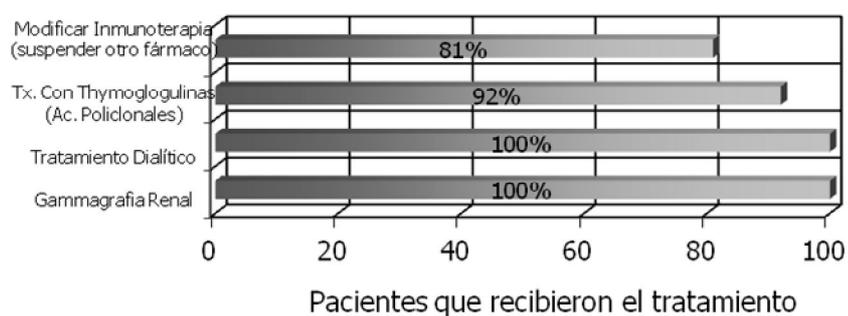
Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.

Análisis:

Clínicamente la Necrosis Tubular Aguda se presentó de una forma clásica como la reportada en la literatura, manifestándose en el 100% de los pacientes principalmente por disminución en la excreción urinaria, retención de líquidos (hipervolemia, edema de leve a moderado), elevación de cuerpos nitrogenados y alteración del sodio y potasio sérico, seguido de un periodo de diuresis, en ocasiones abundante, en el cual la función renal comenzaba a restablecerse. Asociado a esto, existieron otros síntomas y signos inespecíficos.

En la mayoría de los casos existió seguridad diagnóstica del cuadro de N.T.A., por lo que nunca se realizaron procedimientos invasivos para evitar agravar la crisis, sin embargo en todos los casos se realizaron gammagrafias del injerto para evaluar la viabilidad del mismo.

Figura Siete
Conductas y Tratamientos Administrados



Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.

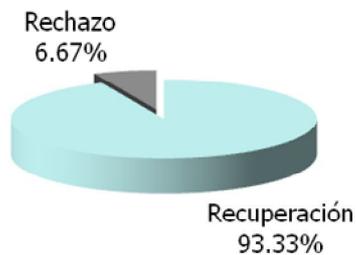
Análisis:

La conducta o tratamiento que se tomó con todos los pacientes luego de hacer el diagnóstico de N.T.A. fue muy similar, iniciando con la realización de una gammagrafía del injerto, para evaluar la viabilidad del mismo, luego dando un tratamiento de sostén al paciente con hemodiálisis y modificaciones en la terapia inmunosupresora principalmente de la ciclosporina por su efecto nefrotóxico. Además a casi todos los pacientes se les administró tratamiento profiláctico antirrechazo con anticuerpos policlonales (Thymoglobulina) de 50mg/día lo cual demostró su efectividad en la mejoría la crisis y evitar que evolucionaran hasta una etapa irreversible de rechazo.

Todos los pacientes fueron vigilados estrechamente para conducirlos a una evolución favorable. Además los pacientes que presentaron otros signos ó síntomas asociados a esta complicación recibieron tratamientos específicos para cada una de las manifestaciones.

Cuadro Siete / Figura Ocho
Evolución final de la Necrosis Tubular Aguda

CURSO	INCIDENCIA %
Recuperación	93.33
Rechazo	6.67
Muerte	0.00
TOTAL	100.00%



Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de trasplante del H.G.S.J.D.

Análisis:

Los pacientes trasplantados que presentaron Necrosis Tubular Aguda fueron identificados rápidamente, lo que permitió vigilarlos y aplicar en ellos un tratamiento de recuperación adecuado, provocando con esto una evolución satisfactoria de más del 90 % de los casos. Todos estuvieron bajo las mismas condiciones de cuidado y recibieron el mismo tratamiento de sostén para la crisis, ningún paciente evolucionó hacia la muerte debido a la N.T.A. y los pacientes que se recuperaron lo hicieron de forma total egresando de la unidad de trasplante estables y con un tratamiento inmunomodulador adecuado.

VIII. CONCLUSIONES

- 1) Mas del 50 % de los casos de Necrosis Tubular Aguda fueron presentados en receptores de injerto proveniente de donantes cadavéricos varones.
- 2) Los pacientes con tratamiento de diálisis peritoneal previo al trasplante presentaron mayor estabilidad durante la N.T.A. y todos evolucionaron hacia la recuperación.
- 3) El injerto proveniente del donante cadavérico aumenta significativamente el inicio como el tiempo de evolución de la Necrosis Tubular Aguda.
- 4) El injerto del donador vivo relacionado disminuye las posibilidades de complicaciones como Necrosis Tubular Aguda y crisis de rechazo.
- 5) La Necrosis Tubular Aguda post-trasplante renal se caracteriza principalmente por disminución en la excreción urinaria, elevación de desechos nitrogenados y alteración del Na y K, seguido de un período de diuresis en donde la función del injerto comienza a mejorar.
- 6) Al vigilar de cerca y aplicar un tratamiento de sostén pronto con anticuerpos policlonales, hemodiálisis y modificación de la inmunoterapia el paciente con N.T.A. favorece positivamente su evolución.
- 7) La Necrosis Tubular Aguda post-trasplante renal es una condición generalmente estacionaria y reversible.

- 8) La ciclosporina y el anti-inflamatorio no esteroideo Ketorolac, considerados medicamentos potencialmente nefrotóxicos y utilizados en los pacientes de este estudio, influyeron significativamente en la presentación de la Necrosis Tubular Aguda.

- 9) La solución Hartman es útil para la preservación de injertos de donante vivo durante el tiempo de isquemia fría, mientras que el injerto de donador cadavérico se conservó mejor en solución Eurocollins.

IX. RECOMENDACIONES

- 1) Hacerle saber al paciente las complicaciones que existen después del trasplante renal y de la importancia de realizar de forma constante y adecuada el tratamiento antirrechazo.
- 2) Es importante asegurar el diagnóstico de Necrosis Tubular Aguda por clínica y laboratorios y no realizar procedimientos invasivos que puedan empeorar la evolución de la crisis.
- 3) Para el trasplante renal tanto el receptor como el donador deben de ser estudiados cuidadosamente previo al procedimiento para detectar y eliminar cualquier factor contribuyente o determinante de Necrosis Tubular Aguda u otra complicación.
- 4) Hacer diagnóstico pronto y aplicar el tratamiento adecuado a los pacientes que cursan con N.T.A. post-trasplante para evitar daños irreversibles y favorecer positivamente la evolución de la crisis.
- 5) Al extraer el injerto se debe mantener en una solución preservante a temperatura ideal, mientras se procede a preparar al receptor, para disminuir los daños celulares.
- 6) Que los tiempos de isquemia caliente y fría sean menores de 30 minutos y 24 horas respectivamente para evitar daños histológicos en el injerto.
- 7) Se deben de publicitar las campañas de donación de órganos a la población en general para hacerles saber de los beneficios que trae consigo.

X. RESUMEN

La investigación de los diversos factores que influyen en la presentación de Necrosis Tubular Aguda en el paciente trasplantado de riñón se realizó revisando de los expedientes clínicos de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital General San Juan de Dios, desde su inicio en Agosto de 1992 hasta Abril del 2001, además de una revisión bibliográfica de lo mas actualizado sobre el tema.

Los resultados fueron datos similares a los reportados en la literatura extranjera; primeramente, la N.T.A., se presentó de forma clásica con oliguria y elevación de desechos nitrogenados, seguido de una fase poliúrica en la cual el injerto comenzó a recuperara su función. Los donadores fueron pacientes jóvenes y adultos menores de 40 años lo cual no influyó en la presentación de esta complicación.

La Necrosis Tubular Aguda se observó mas en pacientes que permanecieron en hemodiálisis previamente al trasplante y mayormente en receptores de donantes cadavéricos, aun administrando al injerto solución Eurocollins la cual otorga mejor integridad al tejido por mas tiempo durante la isquemia fría, además el injerto de donante cadavérico presentó esta complicación mas rápidamente que los riñones de los donantes vivos y su tiempo de evolución fue también mas prolongada a comparación del otro tipo de injerto. La evolución final fue satisfactoria en casi el cien por cien de los casos.

Por lo tanto previo al trasplante el receptor y el donador deben de ser estudiados cuidadosamente para advertir cualquier factor que afecte el injerto, además es importante realizar el diagnostico de la N.T.A. pronto y de forma clínica y no realizar procedimientos invasivos que puedan empeorar su evolución, detectando rápidamente esta complicación que generalmente se comporta de forma estacionaria y reversible.

XI. BIBLIOGRAFIA

- 01) Barrios Chang, Manuel Antonio. Trasplante Renal. Tesis (Medico y Cirujano). Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Medicas. Guatemala. 1987. 74p.
- 02) Bay, W. H., Hebert, L. A. The living donor in kidney transplantation. Annals of Internal Medicine. 1987, May. Vol. 106 (5) pp 719 – 727.
- 03) Bleyer, A.J., et al. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. Journal American Society Nephrology 1999; Vol. 10: pp 154.
- 04) Brenner, B.M. The Kidney; 5° Edition, Massachusetts, Saunders, 1996. Vol. II, p 2618 – 2620.
- 05) Burdick JF, Keown PA, Olsen S, Racusen LC, Solez K , Wallace A.C. Primary: Acute Renal Failure ("Acute Tubular Necrosis") in the Transplanted Kidney: Morphology and Pathogenesis. University Institute of Pathology, Aarhus Kommunehospital, Denmark.: Medicine (Baltimore) 1989 May;68(3):173-187
- 06) Carpenter, C.B., Sayegh, M.H., Differential diagnosis of renal allograft dysfunction. UpToDate® Vol. 7 No. 3 Copyright 1999, Inc. (800) 998-6374 (781) 237-4788.
- 07) Carpenter, C.B., Sayegh, M.H., Vella, J.P., Acute renal allograft rejection: Diagnosis. UpToDate® Vol. 7 No. 3 Copyright 1999, Inc. (800) 998-6374 (781) 237-4788.
- 08) Contreras Castellanos, Jose Raúl. Trasplante Renal, su evaluación quirúrgica y complicaciones. Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Medicas. Guatemala. 1997. 53 p.

- 09) Datz FL, Mettler FA, Guiberteau MJ, Thrall JH, Ziessman HA.
DISCUSSION
<http://gamma.wustl.edu/rs011te184.html>
- 10) Department of Nephrology and Renal Transplantation, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium. The Use on Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation. Nephron. 1997. Vol 76. pp 392 – 299.
- 11) Goodman & Gilman. Inmunomoduladores: Fármacos Inmunosupresores e Inmunoestimulantes. En: Diasio, R.B., LoBuglio A.F., Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9°Edi. México: Interamericana,1996. Vol. II (pp1371 – 1386)
- 12) Harlan, D. M., Kirk, A. D. The Future of Organ and Tissue Transplantation. Jama. 1999. September. Vol. 282. (11) pp 1076 – 1081.
- 13) Harrison. et al. Transtorno de riñón y de las vías urinarias. En su: Principios de Medicina Interna. 13° ed. Madrid: Interamericana, 1994. Vol. II (pp 1437 -1540)
- 14) Holzgreve, W., et al. Kidney transplantation from anencephalic donors. The New England Journal of Medicine. 1987. April 23. Vol. 316 (17) pp 1069 – 1070.
- 15) Indicaciones de Trasplante Renal
<http://193.144.108.99/nuclear/nefrourologia/trasren.htm>
- 16) Kurtzman, N. A., et al. American Journal of Kidney Diseases. 1998. August. Vol. 32 (2), Suppl. 1. p 162.
- 17) Lechevallier, E., et al. Post-transplantation acute tubular necrosis: Risk factors and implications for graft survival. American Journal Kidney Disease, 1998; Vol. 32 : pp 984.
- 18) Levey, A. S., et al. Kidney transplantation from unrelated living donor. The New England Journal of Medicine. 1986. April 3. Vol. 314 (14) pp 914 – 916.

- 19) Nogueira, J.M. et al. A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic versus open live donor nephrectomy. Transplantation 1999; Vol. 67 : pp 723.
- 20) O.P.S. y Sección de Docencia e Investigación I.G.S.S. Manual para pacientes sobre trasplante renal. Guatemala: Offset I.G.S.S., 1994. 19 p.
- 21) Robbins, S. L. et al. Patología Estructural y Funcional. 5° ed., Madrid: Interamericana, 1995. 1533 p.
- 22) Rosenberg, H. Anatomía Patológica de los Aparatos Urinario y Genital Masculino
http://uvirtual.ing.ucv.edu/datos/facultades/medicina/datos/escmedicina/datos/anatomia_patologica/datos/anatomia_patologica/11cc.htm
- 23) Sabiston, D.C. et al. Insuficiencia Renal aguda en pacientes quirúrgicos, Trasplantes. En su: Bollinger, R. R. Tratado de Patología Quirúrgica. 14° ed. México: Interamericana, 1995. Vol I (pp 361 - 529).
- 24) Sterioff, S. Unilateral nephrectomy in living related kidney donors is safe and beneficial. Mayo Clin Proc. 1985. June. Vol. 60. pp 423 – 424.
- 25) Suthanthiran, M et al. Renal Transplantation. The New England Journal of Medicine. 1994. Aug. 11. Vol. 331 (6) pp 365 – 376.
- 26) Tanagho, E. A. et al. Urología General de Smith. 9° ed. México: Manual Moderno, 1989. 1029 p.
- 27) Trasplante Renal, consejos prácticos.
<http://www.trans-net.org/gtr/pacientes/indice.htm>
- 28) Valero, R. Mantenimiento del Donante de Organos. Servei d'Anestesiologia i Reanimació Hospital Clínic de Barcelona

- 29) Van Loo, A.A., Vanholder, RC, Bernaert, PR, et al. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function.; Journal American Society Nephrology , 1998; Vol. 9: pp 437.
- 30) Zwirewich, C.V. Renal Transplant imaging and intervention practical aspects – 3 zwirecv@unixg.ubc.ca <<mailto:zwirecv@unixg.ubc.ca>>
Last updated 11th August 1998
<http://www.gla.ac.uk/external/SRS/xrayfile/xray/tutors/renaltx/ren3.htm>

XII. ANEXOS

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencia Medicas
Unidad de Tesis
Responsable: Mario Flavio Dávila Rivera

**FACTORES DETERMINANTES Y CONTRIBUYENTES
DE NECROSIS TUBULAR AGUDA EN EL TRASPLANTE RENAL**

Numero de Expediente: □□□□□□□□□□

1.- Edad: Receptor _____años Donador _____años

2.- Sexo: Receptor M F Donador M F

3.- Tipo y tiempo de tratamiento dialítico:

Diálisis peritoneal: _____

Hemodiálisis: _____

4.- Tipo de Donador:

Vivo Relacionado Parentesco _____

Vivo no Relacionado

Cadavérico

5.- Trasplante renal: 1° vez ___ 2° vez ___ 3° vez ___

6.- Tiempo post-trasplante en que presento la Necrosis Tubular Aguda:

Horas _____ Días _____ Semanas _____

7.- Tipo de solución preservante: Solución Hartmann

Solución Eurocollins

Otro tipo: _____

8.- Tiempo de isquemias e inicio y dosis de ciclosporina:

Isquemia Fría: _____ horas.

Isquemia Caliente: _____ minutos.

Ciclosporina: _____ mg. Inicio: ____/____/____.

9.- Antecedentes de importancia del donador y el receptor:

Donador: _____

Receptor: _____

10.-Cuadro Clínico presentado: _____

11.- Metodología Diagnostica:

Cuadro Clínico e Historia: _____

Exámenes de Laboratorio: _____

Gammagrafias: _____

12.- Uso de Medicamentos Potencialmente Nefrotoxicos:

Inmunosupresores: _____

Antibioticos: _____

AINES: _____

13.- Conducta o Tratamiento Administrado: _____

14.- Tiempo de Evolución de la Crisis:

Días _____ Semanas _____

15.- Paciente evoluciona hacia la/el:

Recuperación

Rechazo

Muerte

Comentario u Observaciones: _____
