



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Fracaso renal agudo en el paciente trasplantado renal. Análisis clínico evolutivo.

Acute renal failure in renal transplant patients. Clinical evolutionary analysis.

Autor

Marcos Buey Aguilar

Director

José María Peña Porta

Contenido

Índice de tablas	3
Índice de figuras	3
Resumen.....	4
Abstract	5
Palabras clave.....	6
Keywords.....	6
Abreviaturas.....	7
Introducción	8
Concepto de FRA.....	8
Clasificación del FRA	8
Historia del trasplante renal.....	9
Epidemiología del trasplante renal	10
FRA y complicaciones en el trasplantado renal	10
Generalidades	10
Causas de FRA	11
Justificación y objetivos.....	14
Objetivos primarios.....	14
Objetivos secundarios	14
Material y métodos	15
Métodos estadísticos.....	17
Resultados	18
Análisis descriptivo.....	18
Distribución según sexo, edad.	18
Distribución según el tipo de trasplante recibido y tiempo desde trasplante.....	18
Distribución según etiología del FRA.....	18
Distribución según comorbilidades.....	18
Distribución según consumo de fármacos	19
Distribución según principios activos pautados a los pacientes con FRA e inmunosupresores.....	20
Distribución según recuperación	21
Distribución según niveles de potasio al ingreso	21
Distribución según los niveles de fosforo, PTH, albúmina y proteinuria	22

Distribución según necesidades de UCI o hemodiálisis durante el ingreso.....	22
Distribución según ERC previa y estadio.....	24
Distribución según mortalidad en el ingreso.....	25
Distribución según gravedad de fracaso renal al ingreso.....	25
Análisis de los niveles de creatinina en los dos grupos de la muestra.....	26
Análisis de la mortalidad durante el periodo de estudio.....	27
Discusión.....	28
Análisis según edad y sexo.....	28
Análisis según etiología del FRA.....	29
Análisis según comorbilidades.....	30
Análisis según tiempo transcurrido desde el trasplante.....	31
Análisis según el consumo de fármacos.....	31
Análisis según principios activos en tratamiento habitual.....	32
Análisis de la terapia de inmunosupresión y niveles de inmunosupresores.....	33
Análisis según función renal previa.....	34
Análisis según urocultivo.....	34
Análisis de la severidad del FRA.....	36
Según la escala KDIGO y el ISI.....	36
Según los niveles de potasio al ingreso.....	36
Según la recuperación de la función renal.....	37
Según la necesidad de UCI, hemodiálisis y estancia hospitalaria.....	37
Según mortalidad en el ingreso.....	38
Análisis según la evolución de niveles de creatinina.....	39
Análisis según supervivencia global.....	40
Conclusiones.....	42
Bibliografía.....	44

Índice de tablas

TABLA 1. ESCALA KDIGO	9
TABLA 2. ETIOLOGÍA DE FRA EN TR	12

Índice de figuras

FIGURA 1. PREVALENCIA POR MODALIDAD DE TRS. FUENTE:SENEFRO	10
FIGURA 2. ETIOLOGÍA FRA SEGÚN TIEMPO TRANSCURRIDO POSTRASPLANTE	13
FIGURA 3. COMPARATIVA SEGÚN COMORBILIDADES	19
FIGURA 4. COMPARATIVA SEGÚN INMUNOSUPRESIÓN UTILIZADA	20
FIGURA 5. COMPARATIVA SEGÚN NIVELES DE INMUNOSUPRESIÓN	20
FIGURA 6: COMPARATIVA SEGÚN NIVELES DE POTASIO AL INGRESO	21
FIGURA 7. COMPARATIVA SEGÚN NECESIDAD DE UCI/HEMODIÁLISIS	22
FIGURA 8. COMPARATIVA SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA.....	23
FIGURA 9. UROCULTIVO EN NO TR.....	24
FIGURA 10. UROCULTIVO EN TR.....	24
FIGURA 11. COMPARATIVA SEGÚN ERC PREVIA	24
FIGURA 12. COMPARATIVA SEGÚN GRAVEDAD FRA (KDIGO).....	25
FIGURA 13. COMPARATIVA SEGÚN EVOLUCIÓN DE LA CREATININA.....	26
FIGURA 14. COMPARATIVA SEGÚN MORTALIDAD GLOBAL	27

Resumen

El fracaso renal agudo (FRA) es una entidad de gran importancia en la práctica clínica y que condiciona una gran morbimortalidad a los pacientes que la sufren. Muchos son los estudios que evalúan el FRA desde distintas perspectivas, sin embargo, no tantos lo hacen centrándose en los pacientes trasplantados renales. Es debido a la falta de evidencia y a las características propias del FRA de este grupo de pacientes lo que ha motivado la realización de este estudio.

Nuestro estudio está realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, un hospital de tercer nivel no trasplantador. Recogimos los datos de pacientes con FRA desde el año 2010 hasta el 2020 y los dividimos en dos grupos: portadores de trasplante renal (TR) y no portadores. Posteriormente hemos analizado las diferencias en el FRA de ambos grupos. Del análisis estadístico de las mismas hemos obtenido importantes conclusiones y nueva evidencia al respecto.

Hemos observado como el FRA es menos grave en pacientes portadores de TR y la recuperación también es mayor en este grupo de pacientes. Con respecto a la mortalidad ninguno de los pacientes portadores de TR falleció durante el ingreso frente al 12,5% de los pacientes no portadores de TR. Las necesidades de terapia renal sustitutiva en el ingreso fue mayor también en el grupo de no portadores de TR, en relación a la mayor gravedad de su FRA. Sin embargo, nos llama la atención que las necesidades de UCI fueron superiores en los portadores de TR. Se deberán realizar más estudios para confirmar este hallazgo.

Con respecto a las causas de este FRA en ambos grupos la causa más frecuente es la prerrenal, hecho coincidente con la evidencia existente hasta el momento.

También constatamos que los pacientes portadores de TR tenían una mayor incidencia de ITU al ingreso que los no TR, predominantemente por E.Coli.

Se deberán seguir realizando más estudios, sobre todo del FRA en el paciente trasplantado de más de un año tras el trasplante ya que la evidencia al respecto es muy escasa, y nuestro trabajo contribuye a ampliarla.

Abstract

Acute renal failure (ARF) is an entity of great importance in clinical practice and causes great morbidity and mortality in patients who suffer from it. There are many studies that evaluate ARF from different perspectives, however, not many do so focusing on renal transplant patients. It is due to the lack of evidence and the specific characteristics of ARF in this group of patients what motivated this study.

Our study was conducted at the Clínico Universitario Lozano Blesa hospital in Zaragoza, a third level hospital that does not transplant. We collected data on patients with ARF from 2010 to 2020 and divided them into two groups: renal transplant (RT) recipients and non-transplant recipients. Subsequently, we analysed the differences in ARF in both groups. From the statistical analysis we have obtained important conclusions and new evidence in this regard.

We have observed that ARF is less severe in patients with RT and recovery is also greater in this group of patients. With regard to mortality, none of the patients with RT died during admission compared to 12.5% of patients without RT. The need for renal replacement therapy on admission was also higher in the non-RT group, in relation to the greater severity of their ARF. However, it is noteworthy that ICU requirements were higher in patients with RT. Further studies should be performed to confirm this finding.

Regarding the causes of ARF in both groups, the most frequent cause was pre-renal ARF, a fact that coincides with the evidence available to date.

We also found that patients with RT had a higher incidence of urinary infection on admission than those without RT, predominantly due to E.coli.

Further studies should be conducted, especially on ARF in transplant patients more than one year after transplantation, as the evidence on this subject is very scarce, and our study contributes to expanding it.

Palabras clave

FACASO RENAL AGUDO, TRASPLANTE RENAL, ENFERMEDAD RENAL CRONICA,
INMUNOSUPRESION, FILTRADO GLOMERULAR, MORTALIDAD

Keywords

ACUTE RENAL FAILURE, RENAL TRANSPLANT, CHRONIC KIDNEY DISEASE, INMUNOSUPPRESSION,
GLOMERULAR FILTRATION RATE, MORTALITY

Abreviaturas

- AKI: Acute Kidney Injury (Fracaso renal agudo en inglés)
- AKIN: Acute Kidney Injury Network (Grupo de trabajo de lesión renal aguda)
- DL: Dislipemia
- DM: Diabetes Mellitus
- ERC: Enfermedad renal crónica
- FG: Filtrado glomerular
- FRA: Fracaso renal agudo
- HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- HTA: Hipertensión arterial
- HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet
- IC: Insuficiencia cardiaca
- ISI: índice de Severidad Individual
- KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- NTA: Necrosis tubular aguda
- PMP: Porcentaje por millón de población
- RIFLE: acrónimo de tres niveles de gravedad, «Risk», «Injury» y «Failure»: riesgo, lesión y fracaso, y dos resultados: insuficiencia renal aguda persistente denomina pérdida y enfermedad renal en etapa terminal, “Lost” y “End”.
- TR: Trasplante renal
- TRS: Terapia renal sustitutiva

Introducción

Concepto de FRA

El fracaso renal agudo es una entidad que está tomando cada vez mayor relevancia en nuestra sociedad debido a las condiciones de vida y los hábitos de las personas. Hábitos que condicionan un aumento de la prevalencia de obesidad y, consecuentemente, de diabetes (factor de riesgo más importante de pérdida de función renal en países desarrollados), pero también hábitos que condicionan un aumento de estrés para la sociedad (sobre todo por motivos laborales) que puede condicionar la aparición de HTA temprana (segunda causa de pérdida de la función renal en países desarrollados).

El fracaso renal agudo supone la manifestación clínico-analítica de diferentes entidades que producen daño renal, condicionando la pérdida brusca de su función y su consecuente repercusión sistémica. Se define como un “síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, provocando la alteración de la homeostasis del organismo, que se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre”. Ésta definición refleja los tres aspectos más importantes del FRA: la aparición brusca con un descenso del filtrado glomerular importante; la elevación de la creatinina y de los productos nitrogenados; y la pérdida del resto de funciones sistémicas del riñón tales como el balance hídrico, funciones endocrinas o mantenimiento de la homeostasis. Dentro del FRA podemos hablar de múltiples etiologías como la hipovolemia, la hipotensión, la sepsis, la toxicidad de fármacos...(1)

Clasificación del FRA

Existen diferentes escalas que nos permiten valorar la severidad de un FRA. Todas ellas tienen en cuenta los tres aspectos más relevantes para valorar la gravedad del cuadro. Estos aspectos son el volumen de diuresis, el aumento de la creatinina (o indirectamente aumento de productos nitrogenados) y la caída del filtrado glomerular.

En 2004 se creó la clasificación RIFLE, en el año 2007 la escala AKIN y el año 2012 se elaboró la escala de valoración KDIGO. Ésta última es la escala que mayor vigencia tiene actualmente.

La KDIGO (TABLA1), habla de FRA cuando tenemos una elevación de la creatinina por encima de 0,3 mg/dl en 48 horas o 1,5 veces en 7 días. Considera el criterio de la diuresis cuando esta sea inferior a 0.5 ml/Kg/h durante las 6 primeras horas.

Estadio AKI	Creatinina Sérica	Flujo Urinario
Estadio 1	1,5-1,9 veces el valor de creatinina basal o incremento igual o superior a 0,3 mg/dl (26,4 µmol/L)	< 0,5 ml/kg/hora durante 6-12 horas
Estadio 2	2-2,9 veces el valor de creatinina basal	< 0,5 ml/kg/hora durante más de 12 horas
Estadio 3	3 veces el valor de creatinina basal o valor de creatinina sérica igual o superior a 4 mg/dl (353,5 µmol/L) o Inicio de tratamiento sustitutivo renal o En pacientes menores de 18 años descenso del filtrado glomerular por debajo de 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/hora durante más de 24 horas o anuria durante 12 horas

Tabla 1. Escala Kdigo

Historia del trasplante renal

La historia del trasplante renal se remonta a principios del siglo XX donde en reputados centros de prestigio como Viena, Bucarest o Lyon comenzaron a realizar autotrasplantes renales en perros desde su posición anatómica fisiológica a otras zonas, como el cuello. Con este tipo de ensayos se perfeccionó la técnica de la anastomosis vascular que posteriormente tan importante sería en los trasplantes en humanos.

El primer trasplante realizado a humanos data del año 1906 en el que el profesor Jaboulay implantó un xenoinjerto (procedente de cerdo) a un paciente con ERC. Colocó el riñón trasplantado en el brazo del paciente y consiguió que funcionara durante una hora. Sin embargo, estos médicos no conocían algo que es imprescindible para la realización de un trasplante renal: la inmunosupresión y la compatibilidad inmunológica entre donante y receptor. Fue en los años 60 cuando, con el descubrimiento de las propiedades inmunosupresoras de la azatioprina así como la realización sistemática de tipaje y crossmatch entre células de donante y suero del receptor posibilitó que realmente se consiguiera un injerto viable durante años. Esto propició el auge del trasplante renal (2).

Epidemiología del trasplante renal

En el año 2019 en España hubo una incidencia de 5614 casos de hemodiálisis, 1133 pacientes en diálisis peritoneal y 395 de trasplante renal. Esto supone que un total de 7142 pacientes entraron en TRS durante el año 2019 (151,9 pmp), siendo la hemodiálisis la TRS mas incidente durante el curso de este año con un 78,6%.

Por otro lado, hablando en términos de prevalencia los registros del año 2019 muestran que tenemos 35183 con un trasplante funcionando, 25935 en hemodiálisis y 3174 en diálisis peritoneal, haciendo una prevalencia total de 1367,12 pmp. Por tanto, actualmente tenemos, dentro de los pacientes que han necesitado TRS, un 54.7% de trasplantados, un 40.3% en hemodiálisis y un 4.9% en diálisis peritoneal. (3)(FIGURA1)



Figura 1. Prevalencia por modalidad de TRS. Fuente:SENEFRO

FRA y complicaciones en el trasplantado renal

Generalidades

El manejo de los pacientes trasplantados renales es realmente un reto. Únicamente cuentan con un riñón funcionando, además han sido portadores de una enfermedad crónica muchas veces de muchos años de evolución y están sometidos a un estado de inmunosupresión doble (tanto por su ERC como por la inmunosupresión iatrógena secundaria al trasplante renal). Los pacientes con trasplante renal desarrollan FRA por las mismas causas que los pacientes sin trasplante, pero, además, también por causas específicas. De todo ello hablaremos más adelante.

Causas de FRA

Como se ha comentado previamente las causas de pérdida de función del injerto son múltiples y el abanico diagnóstico del FRA en el trasplantado renal es amplio. Es por ello que nos podemos apoyar, como herramienta que nos oriente al diagnóstico de la causa del cuadro, en el tiempo transcurrido desde el trasplante, pues este tiempo nos orienta a la etiología.

Los pacientes trasplantados pueden presentar un fenómeno denominado necrosis tubular aguda (NTA) que se asocia con fatales resultados tanto para el injerto como para el paciente ya que no hay tratamiento resolutivo para tratar esta disfunción. A pesar de que se busca el mejor match posible donante-receptor la prevalencia de NTA llega hasta el 30% de los trasplantes de donante fallecido. Parece que es la inmunidad innata la que está detrás de esta disfunción del injerto, además de una correcta perfusión postrasplante y un adecuado estado del riñón en el momento de su implantación (4).

Más adelante podemos examinar la TABLA 2, que hace referencia a las causas de FRA que podemos encontrar en un paciente trasplantado. Si bien no todas son igual de frecuentes, todas ellas deberán estar incluidas en el diagnóstico diferencial guiadas por el tiempo de aparición tras el trasplante y también por su frecuencia de aparición (FIGURA 2).

En el riñón trasplantado tenemos que considerar que está denervado y consecuentemente la capacidad de autorregulación vascular que tiene es mucho menor. Esto conduce a una mayor susceptibilidad a sufrir FRA y NTA hemodinámicamente mediada debido a una disminución en el aporte vascular renal efectivo.

Por otro lado, la incidencia de rechazo agudo del injerto es del 10%/año, esto condiciona resultados negativos para el injerto a medio-largo plazo.

Otra situación ante la que nos podemos encontrar es la recurrencia de la enfermedad renal primaria que condiciona el trasplante pudiéndose manifestarse inicialmente como un FRA. Las dos patologías primarias que más recurren son las glomerulonefritis mediadas por el C3 y el síndrome hemolítico urémico atípico. Tienen tasas de recurrencia que se aproximan al 90%. Sin embargo, la glomerulonefritis focal y segmentaria sigue siendo la causa más frecuente de recurrencia tras el trasplante renal, condicionando en la mitad de las veces la pérdida de la viabilidad del injerto (5).

AKI susceptibility factors	<ul style="list-style-type: none"> • Solitary kidney • Calcineurin inhibitors • Iodine contrast-enhanced studies • Nephrotoxic antibiotics
Immunologic	<ul style="list-style-type: none"> • Acute cellular rejection • Acute antibody-mediated rejection • Mixed rejection
Recurrence of native kidney disease	<ul style="list-style-type: none"> • C3 glomerulonephritis • Atypical hemolytic uremic syndrome • Primary focal segmental glomerulosclerosis • IgA glomerulonephritis • Primary hyperoxaluria • Other (membranous nephropathy, pauci-immune glomerulonephritis, anti-GBM disease, lupus nephritis, diabetic nephropathy)
Medication induced	<ul style="list-style-type: none"> • Calcineurin inhibitors • Intravenous immunoglobulin • Nephrotoxic antibiotics
Infections	<ul style="list-style-type: none"> • BK virus nephropathy • Urinary tract infection/Pyelonephritis • Other (CMV, EBV, Histoplasma infections)
Urinary tract obstruction	<ul style="list-style-type: none"> • Ureteral stricture • Bladder outlet obstruction • Neurogenic bladder • Ureteral stent • Lymphocele • Seroma • Hematoma • Urinoma
Hematologic	<ul style="list-style-type: none"> • Renal artery thrombosis • Renal vein thrombosis • Kidney allograft thrombosis
Malignancy	<ul style="list-style-type: none"> • Post-transplant lymphoproliferative disorder • Nephrotoxic chemotherapy

Tabla 2. Etiología de FRA en TR

Las infecciones postrasplante son situaciones muy preocupantes y que hay que tratar con extrema delicadeza. La nefropatía por virus BK, que ocurre en fases muy tempranas postrasplante (hasta un 10% de los pacientes) puede condicionar la pérdida del injerto. Como único tratamiento se postula la reducción del nivel de inmunosupresión, sin embargo, esto puede conducir secundariamente a una pérdida del injerto por rechazo agudo. Por otro lado, la infección del tracto urinario, incluyendo la pielonefritis, es la infección bacteriana más frecuente tras el trasplante. Estas infecciones tienden a ocurrir en el primer año postrasplante pero, particularmente, los primeros tres meses tras la colocación del injerto. Asimismo deberemos tener en cuenta bacterias oportunistas secundarias a la inmunosupresión como TBC, CMV, VEB entre otros (5).

La obstrucción del tracto urinario es una complicación y una causa de FRA que se puede producir más allá de los 3 meses postrasplante, sobre todo tras la retirada del catéter doble J. Deberá ser primordial el diagnóstico guiado por ecografía y el tratamiento precoz ya que en pocas horas puede conllevar la pérdida del riñón.(6)

Por último, hablaremos del rechazo agudo que puede sufrir el riñón. Se puede manifestar como un FRA o como un deterioro progresivo de la función renal a lo largo del tiempo. Siempre deberá estar incluido en el diagnóstico diferencial del deterioro de la función renal aguda o crónica en un paciente trasplantado. Será primordial valorar el estado de inmunosupresión del paciente (niveles de inmunosupresores) y aumentar el grado de inmunosupresión para intentar frenar el daño renal que está produciendo el mecanismo inmunológico del rechazo.(7)

Centrándonos en la cronología de las causas de FRA según el tiempo transcurrido desde el trasplante renal tenemos la siguiente figura (FIGURA 2) en la que quedan representadas. (7)

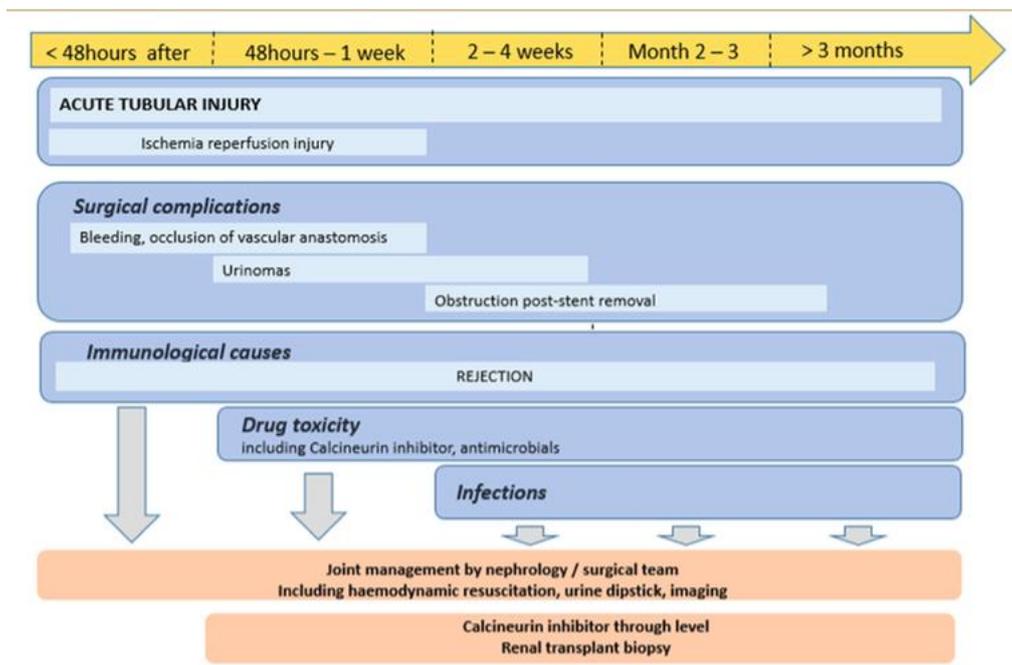


Figura 2. Etiología FRA según tiempo transcurrido postrasplante

Justificación y objetivos

Objetivos primarios

- Analizar el pronóstico y la evolución del FRA en el paciente TR que ingresa en un hospital de 3 nivel que no realiza trasplante renal.

Objetivos secundarios

- Descripción de las variables clínicas y epidemiológicas de esta población de pacientes:

- Edad
- Sexo
- Éxitus en el ingreso
- Índice de comorbilidad de Charlson
- Índice de severidad individual de Liaño
- Comorbilidades
- Estancia hospitalaria
- Enfermedad renal crónica previa
- Tipo de trasplante
- Creatinina basal, pico y al alta
- Recuperación de FRA durante el ingreso
- Niveles de potasio (meq/L)
- Niveles de fósforo(mg/dl)
- Niveles de Albúmina (g/L)
- Proteinuria de 24h (g/24h)
- Urocultivo positivo
- Necesidad de hemodiálisis
- Necesidad de UCI
- Supervivencia tras el alta hospitalaria.

- Comparar los pacientes con FRA con TR frente a los pacientes con FRA no portadores de TR en términos de morbimortalidad.

Material y métodos

La muestra de pacientes corresponde a una muestra anonimizada de pacientes pertenecientes al Sector III de Zaragoza que ingresan en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) con FRA. De ellos escogemos dos muestras: por un lado, los pacientes con FRA que son portadores de trasplante renal cuyo periodo de reclutamiento fue de 2010 a 2020. Por otro lado, seleccionamos un grupo control constituido por pacientes que no portaban trasplante renal cuyo periodo de seguimiento fue de 2010 a 2015. Por cada caso (trasplante renal) tenemos 5,9 controles. El método de escoger los pacientes fue, a partir de la cohorte de pacientes del HCULB con FRA escogíamos los pacientes trasplantados con FRA que iban apareciendo y a estos les asignábamos sus correspondientes controles. El método de inclusión en el estudio fue secuencial, basándonos en la técnica de un estudio de casos y controles anidado.

Para valorar el grado de FRA se ha utilizado la escala KDIGO.

Para valorar la posible etiología infecciosa del FRA hemos utilizado los datos de los urocultivos realizados a los pacientes durante el ingreso.

En referencia a conocer los datos sobre comorbilidades y sobre medicación pautada nos hemos basado en la historia clínica electrónica de los pacientes.

Para conocer los niveles de inmunosupresión nos hemos basado en los informes emitidos por el laboratorio del hospital durante el ingreso.

Con respecto a los datos bioquímicos y de hematimetría nos hemos basado en las analíticas sanguíneas pedidas a los pacientes durante el ingreso.

Para establecer la cifra de creatinina basal o previa de estos pacientes, se calculó la media aproximada considerando los datos de este parámetro analítico en los 12 (menos los últimos 7 días) meses previos al ingreso.

Criterios de exclusión: Pacientes con una función renal basal en Estadio 5 según la escala KDIGO (FG basal menor de 15 ml/min).

Hemos recogido las siguientes variables estadísticas de ambos grupos:

1. Portador de trasplante
2. Edad en años cumplidos
3. Sexo
4. Exitus en el ingreso
5. Índice de comorbilidades de Charlson
6. Índice de severidad individual de Liaño
7. Estancia hospitalaria
8. Creatinina basal, pico, al alta y bianual al alta
9. Recuperación del FRA durante el ingreso
10. Índice neutrófilo/linfocito
11. Índice plaqueta/linfocito
12. Niveles de magnesio
13. Niveles de fósforo
14. Niveles de albúmina
15. Niveles de PTH
16. Proteinuria de 24 horas
17. Microhematuria
18. Leucocituria
19. Terapia inmunosupresora
20. Niveles de inmunosupresores
21. Número de principios activos pautados
22. Origen del riñón (cadáver, vivo o riñón y páncreas)
23. Necesidad de hemodiálisis
24. Necesidad UCI
25. Urocultivo al ingreso. En caso positivo anotamos microorganismo causal
26. Supervivencia 1500 días
27. Etiología del FRA: Prerenal/no prerenal (parenquimatoso u obstructivo)
28. Exitus durante el ingreso
29. Diabetes Mellitus
30. HTA
31. Dislipemia
32. Insuficiencia cardiaca
33. Ingesta previa de IECA/ARAI
34. Aine+diurético+IECA/ARAI (Triple Whammy)
35. Estadío previa
36. Recuperación total del FRA en el ingreso
37. Recuperación total menos de 3 meses
38. Estadío KDIGO al ingreso.

Métodos estadísticos

Con respecto a los métodos estadísticos empleados para la realización del trabajo se ha utilizado el programa SPSS versión 22:

-Para la estadística descriptiva y los análisis exploratorios: análisis de las características epidemiológicas, índices medios y marcadores biológicos. Las variables cuantitativas se describen como media \pm 1 desviación estándar (SD).

-La distribución de valores de algunas variables cuantitativas se representarán en forma de diagramas de caja (box plot). En estos diagramas, las cinco líneas horizontales representan, de abajo arriba, el valor mínimo, los percentiles 25, 50 (mediana) y 75, y el valor máximo de la variable estudiada. Los valores alejados y extremos, esto es, aquellos que se separan más de 1.5 y más de 3 amplitudes de caja de los percentiles 25 y 75, respectivamente, se señalan como puntos independientes.

-Se utilizará el test de la "t de Student" en la comparación de variables cuantitativas con distribución normal. En el caso de que la variable no presente una distribución normal, se sustituirá por el test no paramétrico de Mann Whitney. Para la comparación de medias de más de dos grupos se utilizará la técnica del análisis de la varianza con contrastes a posteriori (prueba de Scheffé) o la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis

-Las variables categóricas serán analizadas mediante el test de Chi-cuadrado. Si las condiciones requeridas para la utilización de este test no se cumplen será sustituido por el test exacto de Fisher.

-Se efectúa un análisis de supervivencia según la curva de Kaplan Meyer, valorando la significación estadística mediante un análisis LogRank test.

Resultados

Análisis descriptivo

Distribución según sexo, edad.

De la muestra de 375 pacientes, 54 (14,4%) eran portadores de trasplante renal. 219 son varones de los que un 14,2% eran portadores de trasplante. De la muestra de mujeres un 14.7% era portadora de trasplante renal.

La edad media de los pacientes no trasplantados que sufrían FRA era de 74.5 ± 13.047 mientras que la edad media de los trasplantados era de 61.22 ± 14.618 .

Dentro de los pacientes trasplantados que sufrieron FRA, un 57.4% eran varones frente a un 42.6% de mujeres. De los no trasplantados un 58,6% eran varones frente a un 41,4% de mujeres.

Distribución según el tipo de trasplante recibido y tiempo desde trasplante.

Del total de 54 pacientes portadores de TR, el 87% lo habían recibido de donante cadáver, el 9.3% de donante vivo y el 3.7% eran portadores de un trasplante renopancreático.

El FRA ocurrió de media a los 113.556 ± 25.729 meses tras el trasplante renal.

Distribución según etiología del FRA

En este apartado, dividimos el FRA en prerrenal o no prerrenal (parenquimatoso o obstructivo), obteniendo los siguientes datos sobre la etiología del proceso.

- Prerrenal: De los pacientes con TR un 81,5% tuvieron una causa prerrenal como desencadenante de su FRA frente al 69,8% de los pacientes no trasplantados.
- No prerrenal: Dentro de los pacientes trasplantados, un 18,5% tuvieron una causa obstructiva o parenquimatosa como desencadenante de su FRA frente al 30.2% de los pacientes no trasplantados.

Distribución según comorbilidades

Pacientes con diabetes mellitus: Del grupo de trasplantados, un 55,6% tenía DM frente a un 39,3% en el grupo de no trasplantados. $p(0.025)$.

Pacientes con HTA : De los pacientes con trasplante renal, un 94,4% tenían HTA mientras que dentro de los no trasplantados eran un 86% los hipertensos.

Pacientes con dislipemia: Dentro del grupo de los trasplantados un 70,4% tenían dislipemia frente al 51,1% dentro del grupo de los no trasplantados. p(0.009)

Pacientes con insuficiencia cardiaca: Con respecto a la insuficiencia cardiaca dentro de ambos grupos, observamos que un 9.3% del grupo de trasplantados presentaba insuficiencia cardiaca en alguno de sus grados frente al 31,8% dentro del grupo de no trasplantados. p(0.001).

Todo ello lo dejamos representado en la siguiente figura. (FIGURA 3)

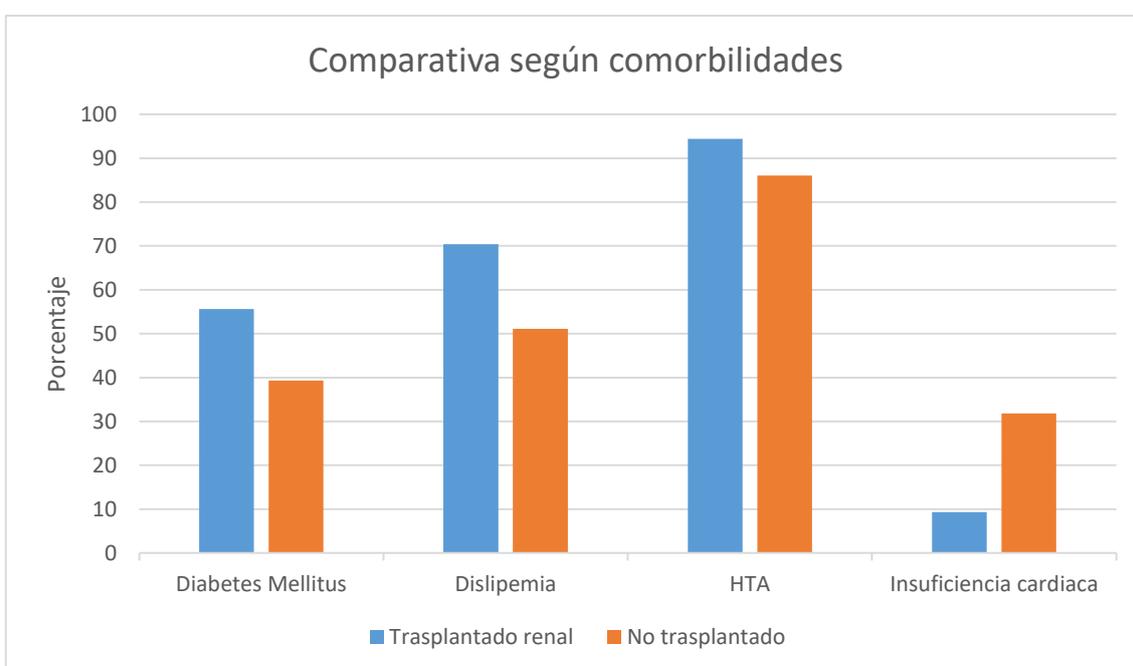


Figura 3. Comparativa según comorbilidades

Distribución según consumo de fármacos

Pacientes con IECA/ARAI: De los pacientes con trasplante renal, un 55,6% tomaban IECA o ARAII en el momento de sufrir el FRA. De los pacientes no trasplantados un 70.4%. p(0.03).

Pacientes con Aine + diurético + IECA/ARAI: Del grupo de pacientes trasplantados, ninguno tomaba esta combinación de fármacos, sin embargo, un 12.1% de los pacientes no trasplantados sí que la tomaba en el momento del diagnóstico. p(0.007).

Numero de principios activos pautados en tratamiento habitual: De los pacientes no portadores de trasplante renal, la media de principios activos que tomaban era de 7.85 ± 3.622 . Por otro lado, de los pacientes con trasplante renal, el número de principios activos que tomaban era de 10.76 ± 4.539 . $p(0.00)$.

Distribución según principios activos pautados a los pacientes con FRA e inmunosupresores

Hemos valorado también que pauta de inmunosupresión llevaban los pacientes trasplantados y cuáles eran las distintas combinaciones. Sin duda el Micofenolato de mofetilo asociado a tacrolimus es la pauta de inmunosupresión más utilizada, seguida del tacrolimus en monoterapia. Lo podemos ver en la siguiente figura (FIGURA 4).

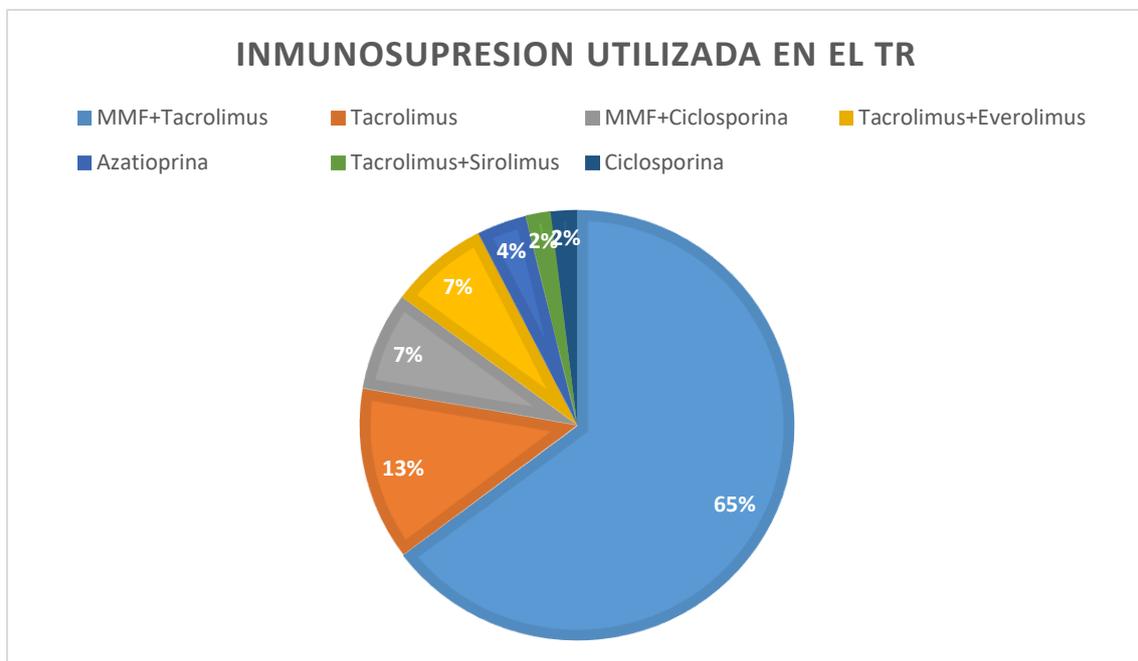


Figura 4. Comparativa según inmunosupresión utilizada

También hemos analizado los niveles de inmunosupresión de los pacientes con TR en el ingreso por FRA. Los resultados son los representamos en la siguiente figura. (FIGURA 5)

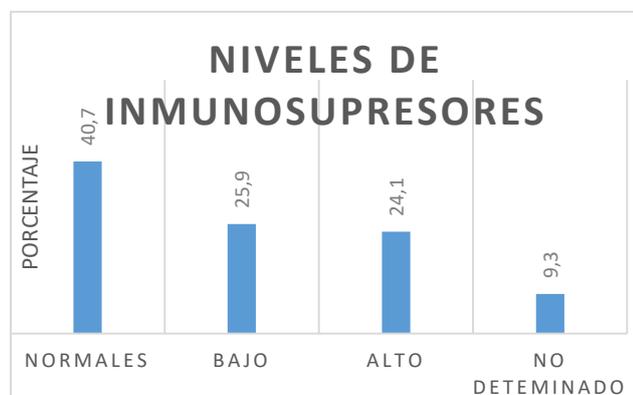


Figura 5. Comparativa según niveles de inmunosupresión

Distribución según recuperación

Recuperación total del FRA tras el ingreso: De los pacientes con TR, un 63% se recuperó totalmente durante el ingreso frente al 47.4% de los pacientes sin TR. $p(0.034)$

De los pacientes que no se habían recuperado durante el ingreso, un 45% de los trasplantados se recuperaron durante los 3 primeros meses tras el alta frente a un 34,4% de los pacientes no trasplantados.

Distribución según niveles de potasio al ingreso

Hemos valorado los niveles de potasio al ingreso, clasificándolos en tres grupos: hipopotasemia, normokaliemia e hiperpotasemia.

Un 5,6% de los pacientes con FRA ingreso con hipopotasemia, un 41,4% lo hizo con normokaliemia y un 53,3% lo hizo con hiperpotasemia.

De los pacientes trasplantados, un 27,8% lo hizo con hiperpotasemia mientras que un 66,7% lo hizo con normokaliemia. Por otro lado, dentro de los pacientes no trasplantados un 57,6% lo hizo con hiperpotasemia mientras que un 36,8% lo hizo con normokaliemia.

Todo ello lo dejamos representado en la siguiente figura. $p(0.000)$ (FIGURA 6)

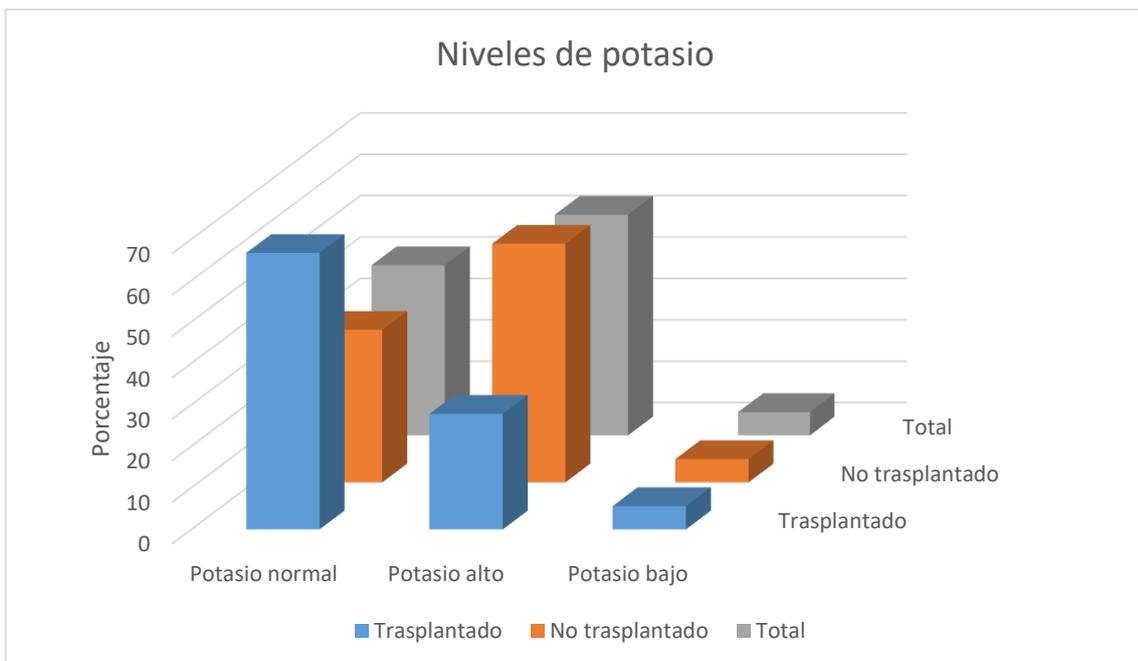


Figura 6: Comparativa según niveles de potasio al ingreso

Distribución según los niveles de fosforo, PTH, albúmina y proteinuria

En el grupo de los pacientes trasplantados la fosforemia era de 3.47 ± 1.45 . En el caso del grupo de los no trasplantados el valor era de 4.3 ± 1.6 . En el grupo de pacientes con TR los niveles de PTH eran de $231,79 \pm 205,87$ mientras que en el grupo de no TR los niveles eran de $247,65 \pm 255,72$. En el grupo de TR los niveles de albúmina eran de $2,77 \pm 0,67$ mientras que en el grupo de no TR eran de $3,00 \pm 0,72$. Por último, analizando los gramos de proteinuria en 24 horas hemos obtenido que los pacientes portadores de TR tenían una media de $0,45 \pm 0,82$ mientras que los valores de los no portadores de TR eran de $1,08 \pm 2,7$.

Distribución según necesidades de UCI o hemodiálisis durante el ingreso.

De los pacientes con TR, un 7,4% requirieron de ingreso en la unidad de cuidados intensivos mientras que el grupo de no trasplantados un 4,7% requirieron de ingreso en esta unidad. (FIGURA 7)

Por otro lado, con respecto a las necesidades de hemodiálisis durante el ingreso. Del grupo de trasplantados, un 11,1% requirió de diálisis durante el ingreso mientras que dentro del grupo de no trasplantados fueron el 17,8% los que la requirieron. (FIGURA 7)

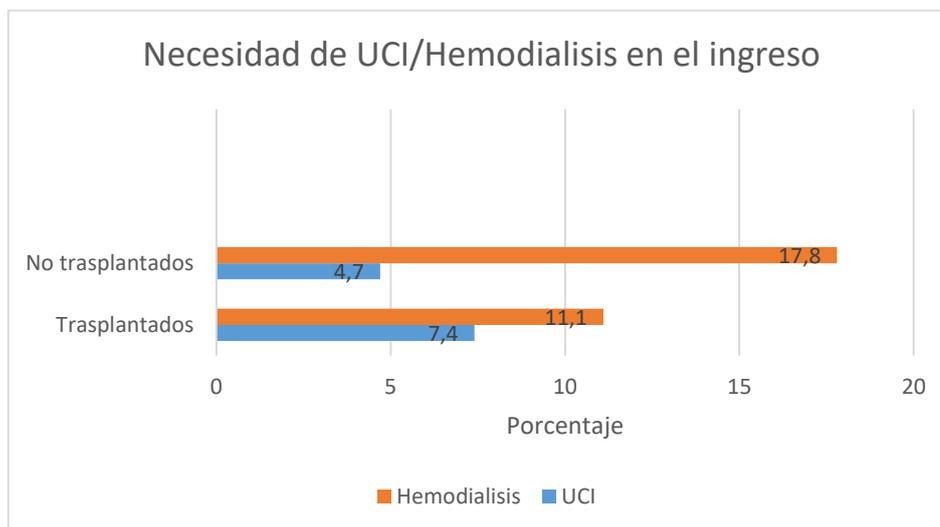


Figura 7. Comparativa según necesidad de UCI/Hemodiálisis

Distribución según estancia hospitalaria

La media de días que pasaron ingresados los pacientes con TR fue de 10,11 ($\pm 7,296$) frente a los pacientes no portadores de trasplante que tuvieron una estancia media de 12,26 ($\pm 10,94$).

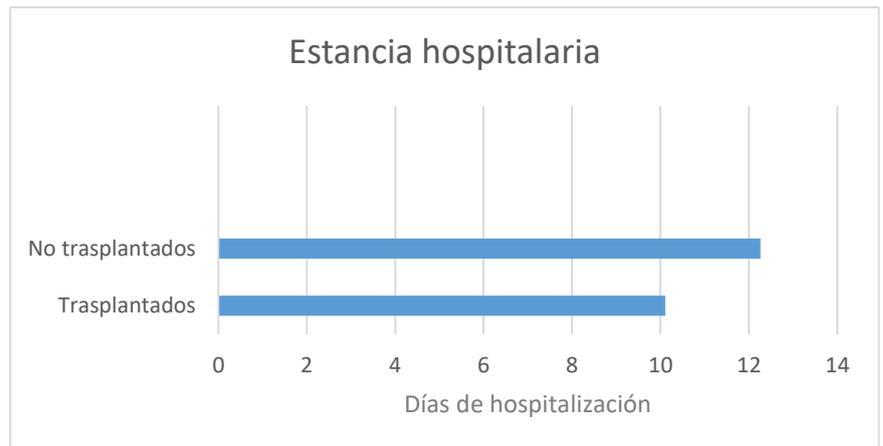


Figura 8. Comparativa según estancia hospitalaria

Distribución según ITU al ingreso.

De los pacientes portadores de TR un 50% presentaron urocultivo positivo al ingreso frente al 29.9% en los no portadores. $p(0.008)$.

De los pacientes trasplantados, un 63.8% presentaba leucocituria al ingreso. Por otro lado, en el grupo de no trasplantados un 59.2% la presentaba.

Dentro de éste mismo análisis valoramos cuantos pacientes con FRA tenían microhematuria (5 hematíes por campo en 100x) en el ingreso. Dentro del grupo de no trasplantados era un 54.1% los que la presentaron mientras que en el grupo de trasplantados fue de un 38.3%. Analizamos cuál era el germen que se aisló en el urocultivo. Diferenciando el grupo de pacientes trasplantados y no trasplantados. *Escherichia Coli* fue la bacteria que se aisló con más frecuencia en ambos grupos.

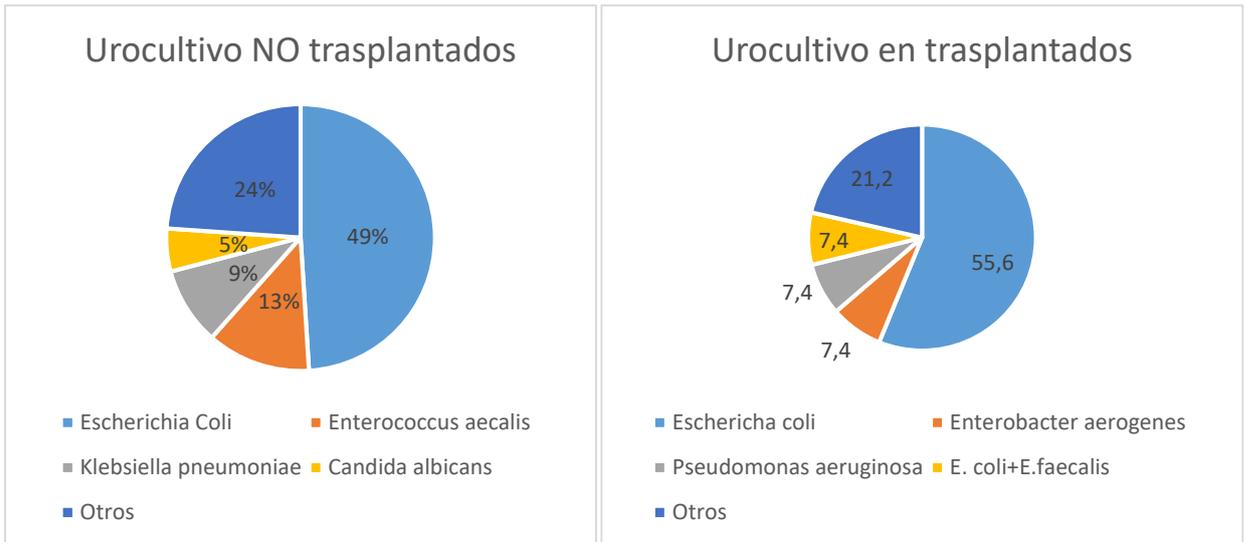


Figura 9. Urocultivo en no TR

Figura 10. Urocultivo en TR

Distribución según ERC previa y estadio.

En primer lugar, para valorar la presencia de ERC previa hemos dividido a los pacientes en cuatro grupos: No ERC previa, ERC estadio 3a, ERC estadio 3b, ERC estadio 4.

De los pacientes no trasplantados un 32.7% no tenían ERC previa cuando desarrollaron el FRA. Del grupo de trasplantados un 16.7% no tenían ERC previa. En estadio 3a estaban un 11.2% de los no trasplantados y un 18.5% de los trasplantados. En estadio 3b estaban un 77.5% de los no trasplantados frente a un 22.5% de los trasplantados. Dentro del último grupo analizado, había un 34.6% de pacientes no trasplantados que estaban en este estadio cuando desarrollaron el FRA frente a un 27.8% de los previamente

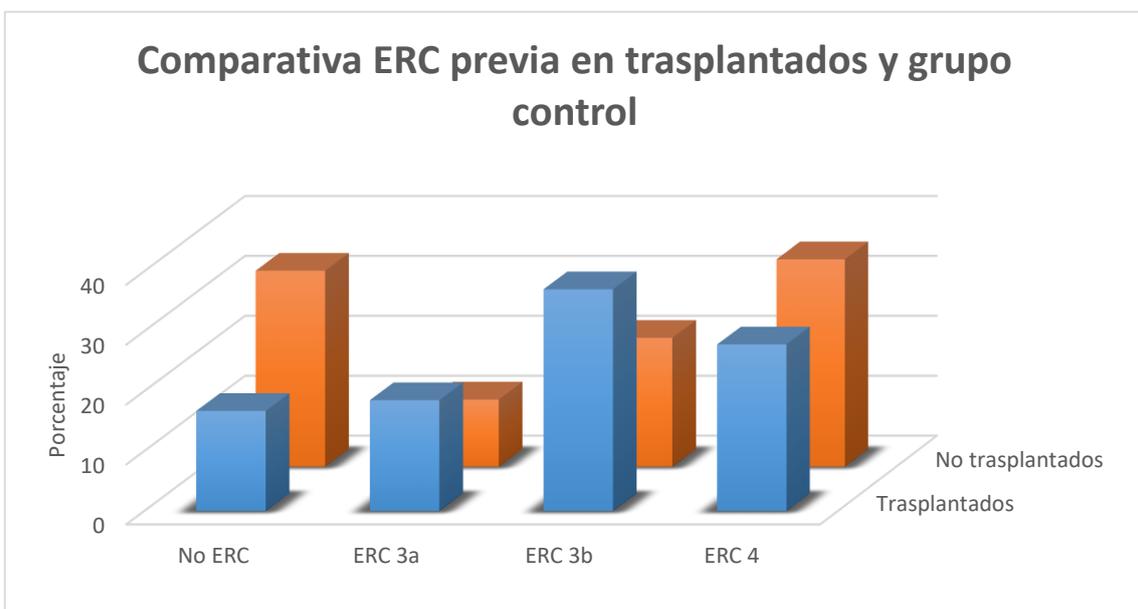


Figura 11. Comparativa según ERC previa

trasplantados. Con lo cual, de los pacientes trasplantados un 81.5% tenían ERC previa, mientras que de los no trasplantados un 67.9%. $p(0.01)$.

Distribución según mortalidad en el ingreso

Con respecto a los pacientes con FRA que fallecieron durante el ingreso, no se ha objetivado ningún paciente con TR que haya fallecido. Sin embargo, de los pacientes no trasplantados, un 12.5% que ingresaron con FRA fallecieron durante el ingreso ($p=0.006$).

Distribución según gravedad de fracaso renal al ingreso

En este apartado hemos dividido a los pacientes en función de la escala KDIGO para la valoración de la gravedad del FRA. Los hemos clasificado en tres estadios en función de esta escala. $p(0.000)$.

Estadio 1: En este estadio estaban un 12.5% de los no trasplantados y un 48.1% del grupo de trasplantados

Estadio 2: En este estadio estaban un 10.9% de los no trasplantados y un 14,8% de los trasplantados

Estadio 3: En este estadio estaban un 76.6% de los no trasplantados y un 37% de los trasplantados.

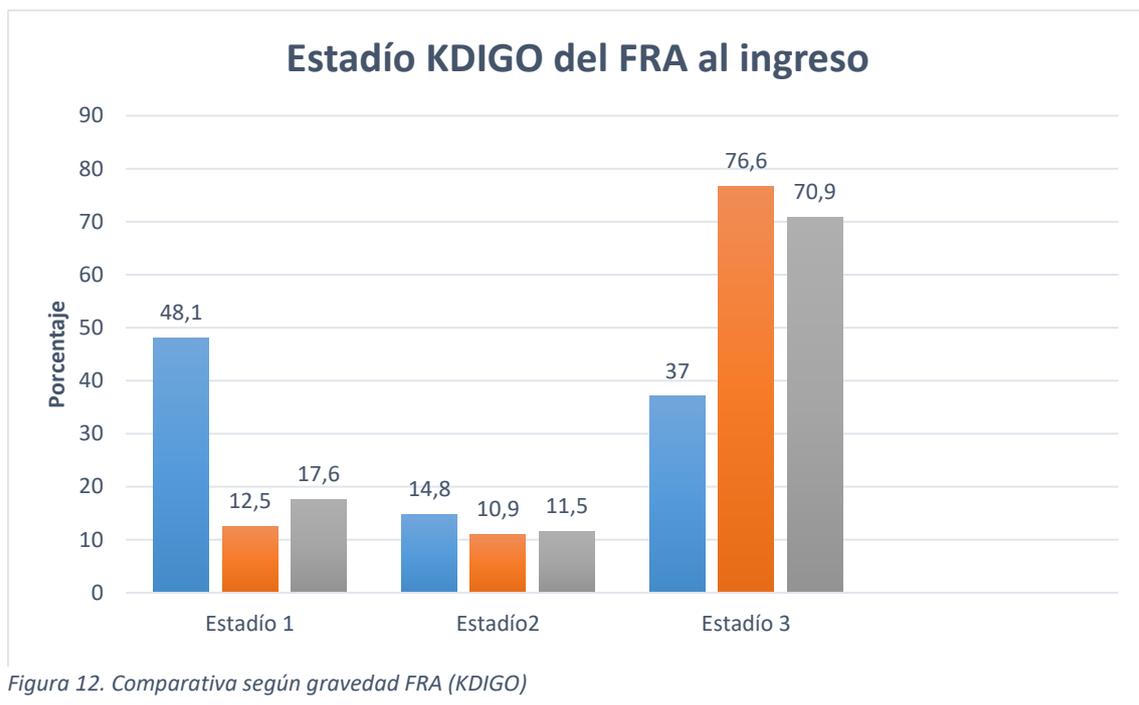


Figura 12. Comparativa según gravedad FRA (KDIGO)

Por último, el Índice de severidad individual de Liaño (ISI) fue de 0.323 ± 0.127 $p(0.000)$ en los pacientes no portadores de TR y de 0.242 ± 0.101 en el caso de los portadores de TR. Cuanto mayor es este índice peor es el pronóstico de un paciente que sufre un FRA.(8)

Análisis de los niveles de creatinina en los dos grupos de la muestra

Analizamos los niveles basales de creatinina de los pacientes que posteriormente sufrieron un FRA. En el grupo de los trasplantados esta creatinina basal media era de 1.81 ± 0.73 . En el grupo de los no trasplantados el valor medio era de $1.65 \pm 0,72$.

Con respecto los niveles pico de creatinina de los pacientes trasplantados y de los que no eran portadores de trasplante. En el caso de los primeros la media era de 3.66 ± 2.07 . En el caso de los no trasplantados el valor medio era de 6.2 ± 3.35 .

Por último, dentro de este apartado analizamos los niveles de creatinina de estos pacientes durante 54 meses de seguimiento tras el alta. Los resultados se muestran en la gráfica.

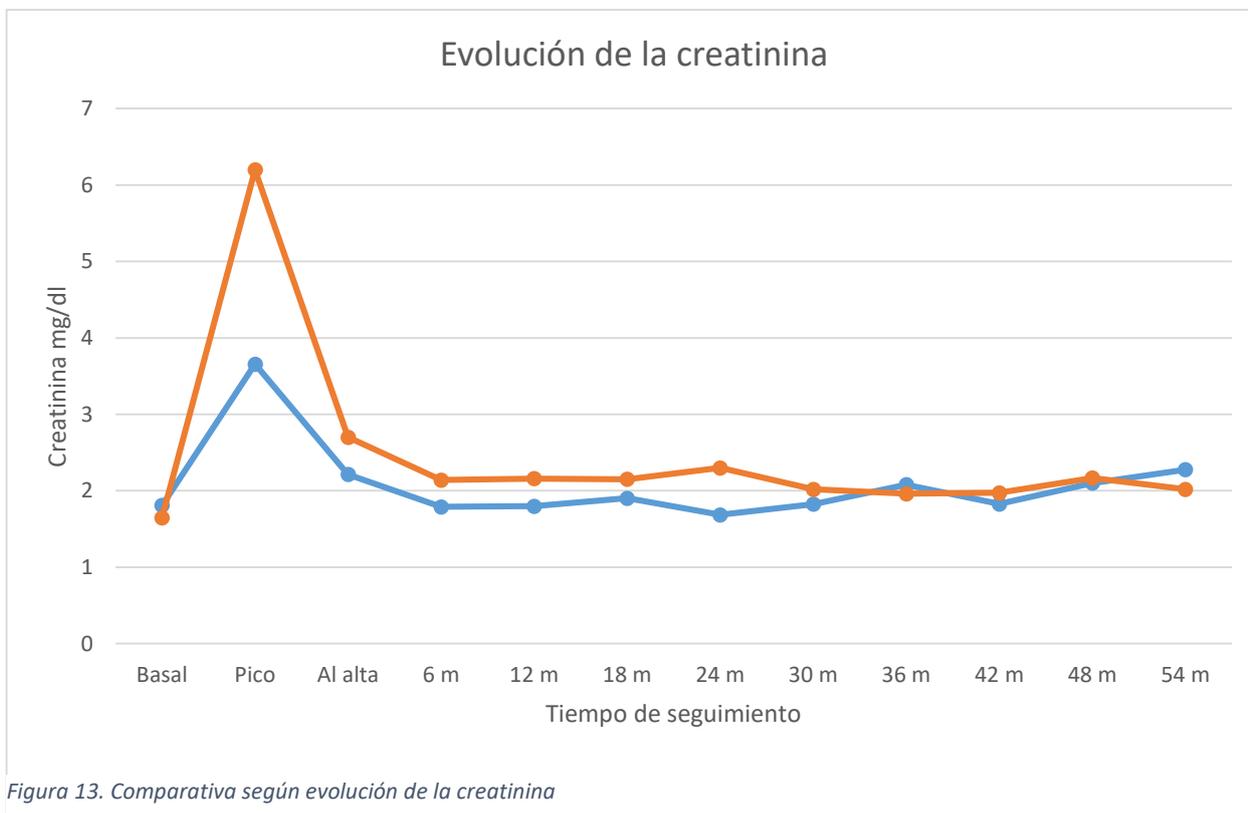


Figura 13. Comparativa según evolución de la creatinina

Análisis de la mortalidad durante el periodo de estudio

La media de seguimiento de los pacientes portadores de TR fue de 1508.32 ± 84.36 días. En el caso de los pacientes no portadores de TR fue de 1172.384 ± 55.01 días. La media global de seguimiento fue de 1242.225 ± 52.451 días. La evolución de la mortalidad a lo largo del tiempo se puede ver en la curva de Kaplan Meier (mortalidad) representada. (FIGURA 14)

Hemos analizado el Hazard Ratio durante el periodo de estudio y nos da un valor de 2.878 IC95 (1.57-5.28). Es decir, los pacientes no trasplantados presentaron un riesgo de mortalidad durante el seguimiento casi tres veces superior respecto al de los pacientes trasplantados renales.

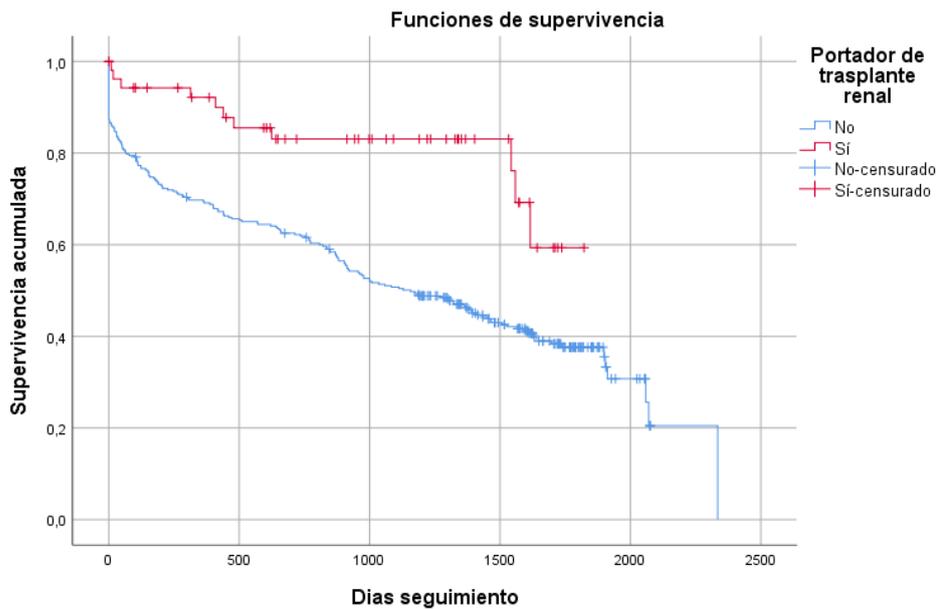


Figura 14. Comparativa según mortalidad global

El índice de comorbilidad de Charlson es mayor en el grupo de no portadores de TR (7.26 ± 2.62) que en el grupo de portadores de TR (6.24 ± 2.47). $p(0.008)$. Valora la esperanza de vida a 10 años y cuanto mayor es su valor, menor esperanza de vida.(9)

Discusión

En este estudio tratamos de encontrar diferencias entre los pacientes con FRA portadores de trasplante renal frente a los pacientes no portadores de trasplante. Es interesante que este estudio a nivel de la población de pacientes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa no se había realizado anteriormente, por lo cual es de gran interés comparar nuestros resultados con los de otros estudios para comprobar si los resultados son similares o presenta diferencias con ellos.

Por otra parte, cabe destacar que los estudios de casos y controles anidados como este estudio en relación al FRA en pacientes postrasplantados no son muy numerosos. Por ello, además con este estudio pretendemos crear literatura y añadir nueva evidencia a la existente.

Análisis según edad y sexo

En este estudio hemos podido ver que no había diferencias con respecto al porcentaje de hombres y mujeres que eran portadores de trasplante renal (14,2 y 14,7% respectivamente). Referido también al sexo, hemos visto que tanto en el grupo de pacientes trasplantados como en el grupo de pacientes no trasplantados es ligeramente más predominante en hombres en ambos grupos. Por otro lado, nos parece significativo remarcar que la edad media de los pacientes trasplantados que sufrían FRA era 13 años menor que la de los pacientes no trasplantados (74 años en los no trasplantados frente a 61 en los pacientes trasplantados). Hemos observado que el FRA era mucho más frecuente en pacientes no trasplantados que en trasplantados (85 y 14% respectivamente) si bien ésta última observación la analizamos con cautela pues la cohorte de pacientes no trasplantados en la población es mucho mayor y no podemos inferir conclusiones significativas.

Comparándolo con un estudio de características similares, concretamente, un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Taiwán por Hsu et al., con una muestra recogida entre 2010 y 2014 de 6287 pacientes con FRA extrahospitalario, estableció con respecto al sexo de los pacientes, que los varones constituían el 58,66% de los casos, como vemos, una cifra muy similar a la que obtenemos en este estudio (57,4%). La evidencia que

nosotros podemos aportar con este estudio es que en los pacientes trasplantados esta proporción se mantiene prácticamente igual.(10)

Análisis según etiología del FRA

Hemos encontrado diferencias interesantes con respecto a la etiología del FRA. En ambos grupos la causa más frecuente es la causa prerrenal, siendo más frecuente en los pacientes con TR que en los no portadores de TR. Esto lo podemos explicar, tal y como refleja en su artículo de revisión Cooper y Wiseman del año 2013, debido a causas de depleción de volumen (que pueden ocurrir en ambos grupos) pero también al FRA prerrenal motivado por los inhibidores de la calcineurina, tales como la ciclosporina o el tacrolimus que únicamente toman el grupo de los trasplantados. Esto último podría contribuir a explicar en parte la mayor presencia de FRA prerrenal en los pacientes trasplantados. (11)

Encontramos diferencias muy considerables con otros estudios, como por ejemplo un estudio realizado por Liaño en Madrid evaluando 748 casos de FRA en 13 hospitales terciarios. En este estudio muestran que el 21% tenían una causa prerrenal de FRA (frente a nuestro 69,8% en pacientes no trasplantados) y un 45% necrosis tubular aguda. Quizás sea debido al momento del FRA en el que se recogen los datos ya que una proporción importante de FRA que evolucionan, lo hacen a una necrosis tubular aguda (parenquimatoso). (12)

Tal y como refleja el análisis realizado por Bassam G et al en el año 2017, la obstrucción es una causa frecuente de FRA en los pacientes portadores de TR y resalta la necesidad de un diagnóstico precoz ya que puede ser deletéreo para el injerto.(5) En nuestra muestra hemos observado cómo en tan solo un 5,6% es la causa del FRA en los pacientes portadores de TR, siendo incluso más frecuente en los pacientes no portadores, un 7,6%.

A pesar de lo anteriormente mencionado hemos de tener en cuenta que este estudio está realizado en un centro no trasplantador, con lo que las causas de FRA precoces tras la cirugía en un paciente post TR no las estamos observando.

Análisis según comorbilidades

Tanto la IC, HTA, DL y DM son factores de riesgo para producir una pérdida de la función renal, que puede llevar a ERC precoz y conducir a la necesidad de un TR. Por ello hemos analizado estas variables en nuestros pacientes observando que el grupo de pacientes portadores de TR tiene más prevalencia de DL, de HTA y DM. Sin embargo, el grupo de pacientes no portadores de TR tenían mayor prevalencia de IC que el grupo de portadores. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el análisis de la IC, la dislipemia y la DM ($p < 0.05$), pero no en la HTA

Un estudio realizado por James MT et al en el año 2010 para la revista Lancet refleja la enfermedad renal crónica como un factor de riesgo importante para el desarrollo de insuficiencia cardiaca y patología cardiovascular.(13) En nuestro estudio hemos visto como un 9,3% de los pacientes portadores de TR tenían IC frente a un 31,8% en los pacientes no portadores de TR. Esto podría explicar en parte el hecho de que en pacientes con la función renal corregida por el trasplante la prevalencia de IC sea menor que en pacientes no portadores. Además, como veremos posteriormente, la mayoría de los pacientes que acudían con un FRA no portadores de TR eran enfermos que tenían ERC evolucionada más grave que los portadores de TR, lo que también concuerda con estos resultados obtenidos. Otro motivo por el cual podemos justificar que los pacientes con TR tengan menos IC que el grupo de no portadores de TR es que los primeros son pacientes muy optimizados, con un control médico mucho más exhaustivo que los pacientes no trasplantados. La mayor juventud de los pacientes con TR sin duda también contribuye.

Por otro lado, cabe resaltar que el 94.4% en el grupo de TR y el 86% en el grupo de no TR tenían HTA. Es decir, prácticamente la totalidad de los pacientes estudiados. Es importante tener en cuenta la gran influencia de la disfunción renal en el desarrollo de HTA, influencia que ocurre de manera bidireccional. La HTA es un factor que per se produce daño renal y deterioro de la función renal, pero, la ERC también empeora el

control de la HTA de estos pacientes. Todo ello concuerda con el número de pacientes del estudio que sufrían HTA.

Con respecto a la dislipemia, presente en el 70.4% de los TR y en el 51.1% de los no TR concuerda con los datos arrojados por otros estudios. Como por ejemplo el realizado por Appel G. para la revista *Kidney Int* en el que un 20-30% con ERC tenían hipercolesterolemia y hasta un 50% de los pacientes presentaban hipertrigliceridemia. Es conocida la influencia de los fármacos anticalcineurínicos en el desarrollo de dislipemia. (14)

Análisis según tiempo transcurrido desde el trasplante

La media de tiempo transcurrido desde la realización del TR hasta la aparición de FRA en el grupo de trasplantados fue de 113 meses (aproximadamente 9 años y medio). Es por este motivo que no hemos podido observar en estos pacientes complicaciones típicas del corto y medio plazo tras el trasplante. Algunas de estas complicaciones son la infección por virus BK, trombosis vascular del injerto, rechazo agudo (mucho más frecuente a corto y medio plazo tras el trasplante), lesión por isquemia reperfusión, urinomas, obstrucción ureteral(5). La recurrencia de patologías tales como la microangiopatía trombótica, la hiperoxaluria primaria, glomerulonefritis anti-MBG, u otras vasculitis lo suele hacer en fases precoces (6) con lo cual estas causas de FRA en el paciente trasplantado no las hemos podido observar.

Sin duda, lo comentado anteriormente está relacionado con el hecho de que el HCULB no es un centro trasplantador, lo cual también influye en el tipo y características de pacientes postrasplantados renales que recibe.

Análisis según el consumo de fármacos

Con respecto al consumo de IECAS llama la atención que es mayor su consumo en los pacientes no portadores de TR que en los portadores (70,4 y 55,6% respectivamente). Salta a la vista puesto que, como hemos analizado en el punto anterior, eran más los pacientes portadores de TR que tenían HTA que los pacientes no portadores de TR. Sin

embargo, hay que recordar que los IECAS no están únicamente indicados para el tratamiento de la HTA sino también como antiproteinúricos. La causa más frecuente de ERC en el mundo es la DM y ésta suele cursar con proteinuria persistente (generalmente a partir de nefropatía diabética grado 3) para lo cual los IECAS son un fármaco excelente. Los pacientes no portadores de TR como veremos posteriormente tienen una nefropatía más grave que los portadores de TR y quizás por ello obtenemos estos resultados con respecto al consumo de IECAS. Además, hay que recordar que era mayor el número de pacientes con IC en el grupo de no portadores de TR que en el grupo de portadores, lo que justifica también la mayor toma de IECAs (forma parte del escalón inicial de la terapia médica óptima de la IC).

Con respecto a la toma de la triple Whammy (constituida por un diurético, un AINE y un IECA) ninguno de los pacientes portadores de TR la tomaba. Es bastante lógico ya que tienen un control continuo por parte del servicio de nefrología. Del grupo de pacientes portadores de TR un 12,1% sí que los tomaba. Según un estudio de casos y controles publicado en el año 2013 por Lapi F et al en el British Medical Journal objetivó que la toma de esta combinación de fármacos aumentaba un 30% el RR de FRA con respecto a la biterapia de IECA/ARAII + diurético, aumentando el RR de hasta el 80% en los primeros 30 días. (15)

Análisis según principios activos en tratamiento habitual

Hemos observado que, tanto los pacientes portadores de TR como los no portadores eran en su inmensa mayoría pacientes polimedicados. Sin embargo, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a los dos grupos. En el caso de los portadores de TR consumían más fármacos diariamente (10 de media) que los no portadores de TR (8 de media). Esto concuerda con lo que considerábamos antes de realizar el estudio ya que, dentro de que ambos son pacientes en general pluripatológicos, los pacientes portadores de TR tienen que llevar, además, la terapia inmunosupresora. Esta terapia inmunosupresora está constituida habitualmente por tres fármacos: Corticoide + Inhibidor de la calcineurina (Ciclosporina/Tacrolimus) + Inmunosupresor (Azatioprina/Micofenolato)

Análisis de la terapia de inmunosupresión y niveles de inmunosupresores

Sin duda alguna la terapia de inmunosupresión más repetida en los pacientes portadores de TR de nuestro estudio es la de Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo (un 65% de los pacientes la tomaban), seguida del tacrolimus en monoterapia. El tratamiento que recibían los pacientes de nuestro estudio se adecuaba a los protocolos de inmunosupresión vigentes actualmente.

Nuestros resultados son congruentes con los obtenidos en un estudio realizado por Hart en Estados Unidos en el que un 90% de los pacientes tomaban Micofenolato asociado a Tacrolimus como terapia inmunosupresora. (16)

Si bien ambos inhibidores de la calcineurina pueden producir toxicidad renal y ser responsables del desarrollo de fracaso renal agudo, ninguno ha demostrado asociar mayor incidencia de FRA cuando se han comparado entre ellos. (17)

Diversos estudios han mostrado que Micofenolato es superior a Azatioprina en cuanto a reducir el riesgo de rechazo y el riesgo de pérdida del injerto. A pesar de ello no ha mostrado una disminución de la mortalidad global. (18)

Con respecto a los niveles de inmunosupresión hemos observado que un 40,7% presentaban niveles adecuados de inmunosupresión mientras que aproximadamente un 25% los tenían elevados y un 25% disminuidos. Cuando hablamos de la monitorización de estos niveles nos referimos exclusivamente a los niveles de ciclosporina, tacrolimus y everólimus. La monitorización de los niveles de micofenolato y 6-tioguanina (Azatioprina) no están disponibles en todos los centros.

Tal y como recoge un artículo de revisión realizado por Tarun Mital et al en el año 2014 para la Indian Journal of Transplantation, típicamente el FRA por alteración de los niveles de inmunosupresión se produce en pacientes con niveles elevados y la causa es la vasoconstricción renal. Generalmente es una pérdida de función renal reversible. Remarca que la toxicidad por los inhibidores de la calcineurina puede verse agravados por el uso de mTOR (everolimus, sirolimus). Sin embargo, refleja que el FRA y la toxicidad renal se puede dar incluso en pacientes con niveles óptimos. Aboga por reducir esta

toxicidad mediante la reducción de la dosis de inmunosupresión al mínimo posible y la asociación con fármacos calcioantagonistas.(6)

Será especialmente necesario descartar rechazo agudo en aquellos pacientes con niveles de inmunosupresión disminuidos, si bien es cierto que puede ocurrir con cualquier nivel de inmunosupresión.

Análisis según función renal previa

Hemos encontrado que la prevalencia de ERC en los pacientes con FRA portadores de TR es mayor que en los no portadores de TR (81,5 y 67,9% respectivamente $p < 0.05$). El manejo de los pacientes con TR es más complejo que los pacientes no portadores. Tal y como establece Dudreuilh et al en su artículo de revisión para la revista Rila Publications en el año 2018 en estos pacientes deberemos considerar, además de las causas generales de FRA causas específicas propias del trasplante renal tales como el rechazo agudo, causas obstructivas postrenales así como infecciones y alteraciones en los niveles de inmunosupresión. Es imprescindible la realización de una prueba de imagen por ultrasonidos y el umbral para hacer una biopsia renal es mucho más bajo que en pacientes no portadores de TR.(7) Hay que recordar que estos pacientes son monorrenos por definición, hecho que no ocurre en general en los pacientes no portadores de TR. Por otro lado, en lo referido a los pacientes no portadores de TR que sí tenían ERC deberemos tener en cuenta que el riesgo de progresión a fases más avanzadas de ERC es mucho mayor tras el fallo renal agudo por lo que el seguimiento deberá ser más estrecho tal y como refleja Eriksen et al en un estudio de cohortes realizado en 3047 pacientes durante 10 años de seguimiento en la ciudad europea de Tromsø. (19)

Por otro lado, de los pacientes que tenían ERC, es mayor el número que se encuentra en grados avanzados (grado 4) de ERC en el grupo de no portadores de TR que en el grupo de portadores de TR. (34.6 y 27.8% respectivamente). Estos resultados los vamos a analizar conjuntamente en el análisis de la severidad del FRA.

Análisis según urocultivo

Definimos la ITU por la presencia de urocultivo positivo. Fue mayor el porcentaje de pacientes con FRA que tenían ITU portadores de TR que los pacientes no portadores (50

y 29,9 % respectivamente). Estas cifras son similares a las de un estudio realizado por James et al en el año 2013 en el que un 74% de sus pacientes portadores de TR que sufrían FRA tenían una ITU al diagnóstico. Tal y como refleja el estudio realizado por Dudreuilh las ITUs son la complicación más frecuente en pacientes trasplantados tanto en periodo precoz postrasplante como de manera tardía(7). Hemos encontrado evidencia sobre el porcentaje de pacientes portadores de TR que sufren un cuadro séptico asociado al FRA. Según el estudio de Mehrotra era de un 13.5%. (17). Sin embargo, no hemos encontrado evidencia con la que comparar el porcentaje de ITUs en los pacientes portadores de TR que sufren un FRA. En este aspecto podemos llegar a la conclusión que la mitad de los pacientes portadores de TR que ingresan por un FRA lo hacen con una ITU concomitante, lo cual deberemos tener en cuenta de cara al despistaje y al manejo terapéutico de los mismos.

Con respecto a los microorganismos aislados en el urocultivo hemos visto que, sin duda alguna E. coli es el uropatógeno más frecuente en ambos grupos, siendo el causante del 55.6% de las ITUs en TR y del 49% de las ITUs en el grupo de no TR. Esto va en consonancia tanto con el estudio de Dudreuil como el de Nicolle, que establecen el E. Coli como el uropatógeno más frecuente aislado en las ITUs.(7,20) Del resto de uropatógenos no dejan clara cuál es su prevalencia pues dependiendo del lugar donde nos encontremos serán unos patógenos u otros. Hemos encontrado que nuestra prevalencia de E. Coli es exactamente la misma que un estudio realizado por Bassam en el año 2017, que cifra en un 55% de casos de ITU causada por E. Coli en pacientes con FRA portadores de TR (5). En el resto de patógenos nuestras prevalencias son distintas, lo cual es lo esperado como he comentado previamente.

Para acabar de analizar este apartado resaltar que fue mayor el porcentaje de pacientes del grupo de no portadores de TR que tenían microhematuria durante el FRA que el grupo de portadores de TR (54.1 y 38.3%). Esto puede deberse a múltiples causas y no lo analizaremos más en profundidad pues excede los términos de este trabajo.

Análisis de la severidad del FRA

Según la escala KDIGO y el ISI

Sin duda este estudio refleja que el FRA fue mucho más severo en los pacientes no portadores de TR. De los pacientes no portadores de TR un 76,6% tuvieron un grado 3 según la escala KDIGO mientras que tan solo un 37% de los pacientes portadores de TR lo presentaron. Por otro lado, casi la mitad (48%) de los pacientes portadores de TR sufrieron el FRA en su grado más leve según la KDIGO. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas $p=0.00$. Esto lo podemos correlacionar con el apartado anterior y establecer la relación entre ERC en grados más avanzados con mayor gravedad del FRA. Por otro lado, resaltar que esto también es congruente con el hecho de que los pacientes no portadores de TR tenían una menor tasa de recuperación total del FRA durante el ingreso como veremos posteriormente. No hemos encontrado apenas evidencia al respecto de este tema con lo que consideramos que es un resultado interesante y novedoso que podemos aportar con este estudio.

El ISI obtenido ha sido mayor en los pacientes no portadores de TR (0.323) que en los portadores de TR (0.24). Este índice predice la mortalidad de los pacientes con FRA durante el episodio agudo. Según un estudio llevado a cabo en la Clínica Universitaria de Navarra, hay un punto de inflexión claramente establecido que es el $ISI > 0,5$. Los pacientes con un $ISI > 0,5$ tuvieron una mortalidad en el ingreso en este estudio de un 70.3% frente a un 8.3% para una puntuación $ISI < 0,5$. (8) En el caso de nuestro estudio la media de ninguno de los grupos ha superado el 0.5. Sin embargo, los pacientes portadores de TR tenían un ISI medio más bajo (en comparación a los no portadores de TR) y no ha fallecido ninguno durante el episodio agudo. De los no portadores de TR han fallecido un 12% durante el ingreso.

Según los niveles de potasio al ingreso

Por otro lado, y como cabría esperar, las alteraciones electrolíticas como la hiperpotasemia han sido más graves en los pacientes no portadores de TR que en pacientes portadores. En este aspecto hemos encontrado significación estadística. Esto va en consonancia con la mayor gravedad del FRA en los no portadores. La mayoría de pacientes con TR tenían niveles de potasio normales en el momento del ingreso (66,7%) sin embargo, la mayoría de pacientes no portadores de FRA tenían hiperpotasemia en

el momento del diagnóstico de FRA (57,6%). Según un estudio de cohortes incluyendo 13621 pacientes realizado en el año 2019 por Gao XP et al para el British Medical Journal concluye como unos niveles de potasio elevados en el curso de un FRA están relacionados con un aumento de las complicaciones del curso clínico y un aumento claro de la mortalidad. Nuestro grupo también ha obtenido resultados similares en un trabajo previo (21).

Según la recuperación de la función renal

Analizando los resultados hemos comprobado como los pacientes con trasplante renal tienen una mayor recuperación del FRA durante el ingreso que los pacientes no portadores de TR (63 y 47,4% respectivamente y $p < 0.05$). Por otro lado, también hemos constatado como en los 3 meses siguientes al FRA también es mayor el número de pacientes portadores de TR que recupera la función renal previa que los pacientes no portadores de TR. (45,4 y 34,4% respectivamente) no encontrando significación estadística en este caso.

Tal y como refleja Nakamura et al en su artículo para la revista Clin Trasplant en el 2012 y otro estudio llevado a cabo por Mehrotra, debemos conocer que en los pacientes portadores de TR que sufren un FRA se ha visto una clara disminución de la vida media del injerto funcionante. (17,22) Mehrotra establece que tras haber sufrido un FRA el HR para la pérdida del injerto es de 2,74 (IC95 2,56-2,92) y el riesgo de muerte de 2,36 (IC95 2,14-2,6). (17)

Los datos obtenidos en este aspecto vuelven a ser congruentes con la mayor gravedad y morbilidad de los pacientes no portadores de TR. En este sentido podríamos proponerla hipótesis de que a mayor gravedad de FRA mayor tiempo para conseguir la recuperación total de la función renal previa.

Según la necesidad de UCI, hemodiálisis y estancia hospitalaria

En este aspecto nos llama la atención que, a pesar de que los pacientes portadores de TR presentaron FRA más leves, fueron superiores las necesidades de ingreso en una unidad de cuidados intensivos. (7,4% frente a 4,7%). Quizás la menor edad de los pacientes con TR que la de los pacientes no portadores de TR hace que sobre los primeros se planteen estrategias más agresivas de tratamiento y quizás por ello los

ingresos en UCI son mayores. Sin embargo, puede haber mucha más casuística que motive este hallazgo y requeriría de un estudio específico para analizarlo. No hemos encontrado evidencia previa sobre la epidemiología de los pacientes con FRA que requieren de una unidad de cuidados intensivos durante su manejo por lo que probablemente generemos evidencia con estos resultados.

Con respecto a la necesidad de hemodiálisis hemos constatado que es mayor en los pacientes no portadores de TR lo que sí es congruente con los niveles de potasio más altos de este grupo al ingreso (causa frecuente de hemodiálisis entre los pacientes con FRA severos), con la mayor gravedad según la KDIGO y con la peor función renal previa tal y como hemos analizado previamente. Según un estudio realizado por Hsu CY et al para la revista *Kidney Int* en el año 2008 en el que comparaba 1746 pacientes con FRA que requirieron diálisis frente a 600.820 que no la requirieron, los pacientes que presentaban tasas de filtrado glomerular más bajas se asociaban a mayor necesidad de tratamiento dialítico para el manejo del FRA.(23) El grupo de pacientes no TR tenían peor función renal y consecuentemente peor filtrado con lo cual es congruente con este estudio que la necesidad de diálisis fuera mayor. Por otro lado, según un estudio realizado por Nakamura ya mencionado anteriormente relaciona la necesidad y la duración de la diálisis en pacientes portadores de TR que tienen FRA con una importante disminución de la vida efectiva del injerto. (22)

Para concluir este apartado hemos encontrado leves diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria de los dos grupos, si bien es verdad que los pacientes no portadores de TR suelen tener una estancia media dos días superior a los pacientes portadores de TR. (12 días y 10 días respectivamente). Según un estudio realizado por Peña JM et al para la revista *Diálisis y Trasplante* en el año 2019 la estancia media de los FRA extrahospitalarios era de 13 días de media lo cual es bastante ajustado a los resultados obtenidos en este estudio.(24)

Según mortalidad en el ingreso

Según el estudio de Peña la mortalidad por FRA intrahospitalario es del 38.6%.(24) Sorprendentemente la mortalidad observada en los pacientes con FRA

extrahospitalario es de tan solo un 12.5% en el grupo de pacientes no portadores de TR. Lo que realmente nos llama la atención es que ninguno de los pacientes del grupo de TR falleció durante el ingreso. Probablemente la menor edad de los pacientes portadores de TR así como la menor gravedad de la ERC previa han contribuido a ello. Ningún paciente tuvo que ser derivado al centro de referencia de trasplante renal de nuestra comunidad, el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). Lo que pone de manifiesto que el manejo del FRA en el paciente trasplantado puede ser llevado a cabo de manera satisfactoria en centros no trasplantadores bien preparados.

La nula mortalidad en el ingreso en los pacientes portadores de TR es un hallazgo esperanzador, sin embargo, a pesar de que no fallezcan durante el ingreso, la viabilidad a largo plazo del injerto se verá mermada por el hecho de haber presentado un episodio de FRA (22).

Análisis según la evolución de niveles de creatinina

Podemos ver como los niveles de creatinina basal de los pacientes portadores de TR son ligeramente superiores a los del grupo de no TR (1.81 y 1.65 mg/dl respectivamente). Esto llama la atención pues los pacientes no portadores de TR tenían, en su conjunto un mayor grado de gravedad de su ERC previa. Sin embargo, debemos recordar que los niveles de creatinina no se utilizan para la valoración de la ERC previa sino el filtrado glomerular, hecho que en este trabajo no hemos recogido.

Con respecto a los niveles pico de creatinina, que se define como la concentración de creatinina máxima alcanzada durante un FRA, podemos ver como los pacientes no portadores de TR tienen unos niveles mucho más elevados que los pacientes portadores de TR. Los niveles de creatinina en este caso sí que se utilizan para la estratificación de la gravedad del FRA según la escala KDIGO como hemos comentado previamente en la introducción de este trabajo. Este hallazgo es totalmente congruente con el hecho ya analizado referente a que los pacientes no portadores de TR tengan FRA de mayor gravedad.

Con respecto a los niveles de creatinina al alta podemos ver como los pacientes no portadores de TR, a pesar de tener niveles de creatinina basales menores que los pacientes portadores de TR, tienen unos niveles al alta mayores que estos. (2.7 y 2,2

mg/dl respectivamente). Esto está bastante en consonancia con la menor recuperación observada previamente de los pacientes no portadores de TR.

Nos llama la atención que, tal y como podemos ver en la gráfica de evolución de la creatinina de ambos grupos, los pacientes no portadores de TR mantienen niveles más elevados que los portadores de TR hasta 3 años después de sufrir el FRA, momento en el cual los niveles de creatinina media de ambos grupos se solapan.

Hemos encontrado mucha evidencia disponible sobre los niveles de creatinina post trasplante y el seguimiento de la misma tras el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, no hemos encontrado bibliografía que refleje la evolución de la creatinina en un paciente con FRA y portador de trasplante renal. Quizás estamos abriendo una vía de conocimiento en este sentido.

Análisis según supervivencia global

Hemos observado como la supervivencia media de los pacientes con FRA portadores de TR es superior a la de no portadores de TR. De media los portadores de TR viven 336 días más tras sufrir el FRA. (1508 días y 1172 respectivamente de media). El HR de mortalidad durante este periodo de seguimiento ha sido de 2.878 con lo cual, durante el seguimiento, el riesgo de fallecer de los no portadores de TR era casi 3 veces mayor que los portadores de TR. El FRA en no portadores además de ser más grave y de tener una mayor mortalidad hospitalaria durante el ingreso, una menor tasa de recuperación durante el mismo, una menor recuperación tras tres meses y requerir un mayor número de veces HD, también se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo. Por otro lado, nos llama la atención un marcado aumento de la mortalidad de los pacientes portadores de TR a partir de los 1500 días de seguimiento que contrasta con una curva de mortalidad mucho más progresiva en los pacientes no portadores de TR. Esto se puede deber a múltiples factores, entre ellos la edad de los pacientes, la viabilidad del injerto, sus comorbilidades...con lo cual no podemos concluir nada al respecto en este caso más allá de reseñar el hallazgo.

La gravedad del FRA es probablemente uno de los factores que más influya en esta menor supervivencia de los pacientes no portadores de TR. Tal y como recoge un estudio realizado en el año 2005 sobre 183 pacientes con FRA dividiéndolos en función de la

gravedad según la escala RIFLE se comprobó como la mortalidad al mes y a los seis meses de seguimiento era significativamente mayor cuanto mayor era la gravedad. (25)

Por otro lado, según un estudio de Bassam previamente mencionado los pacientes con FRA portadores de TR tienen una mortalidad muy superior a los pacientes portadores de TR que no desarrollan nunca FRA. El Hazard ratio de mortalidad es de de 2.4 según el estudio. (5)

La mayoría de los pacientes portadores de TR tenían un injerto de donante cadáver (87%) y un pequeño número de donante vivo y trasplante renopancreatico. Quizás el tipo de trasplante afecte también a la supervivencia global pero el análisis de este aspecto excede los objetivos de este trabajo.

Por último, reseñar que estos hallazgos concuerdan con la mayor puntuación del Índice de comorbilidad de Charlson de los pacientes no portadores de TR.

Conclusiones

-No se registró mortalidad durante el ingreso en los pacientes trasplantados frente a un 12 % en el resto de los pacientes con FRA. A pesar de que los trasplantados requirieron UCI en mayor proporción (diferencia no significativa) pero precisaron HD en menor proporción (diferencia no significativa).

-Hemos observado mayor incidencia de ITU en trasplantados, predominantemente por E Coli.

-Como era de esperar los pacientes trasplantados eran de modo significativo más jóvenes, lo que sin duda repercute en el pronóstico. El índice de comorbilidad también era significativamente inferior. El ISI fue inferior en los trasplantados.

- Los trasplantados presentaron mayor incidencia de estadios leves de FRA, con menor creatinina pico además de mayor porcentaje de causa prerrenal, con mayor porcentaje de recuperación completa durante el ingreso.

-Mayor porcentaje de ERC previa en los trasplantados, aunque en estadios más bajos que el resto.

-Los trasplantados precisaban mayor número de principios activos, probablemente influenciado por la necesidad de tomar inmunosupresores de modo obligado. Dentro de estos la pauta más frecuente fue la combinación de MMF + Tacrólimus.

-La media de meses con trasplante fue de 113 meses. Por ello los episodios de FRA en ningún caso se produjeron en el contexto de rechazo agudo, más habitual en los primeros meses post-trasplante.

-En cuanto a los inmunosupresores: aproximadamente sólo la mitad de los pacientes presentaban unos niveles adecuados. Pero esto no repercutió en los resultados clínicos.

-Ningún paciente tuvo que ser trasladado al HUMS, centro de referencia del trasplante renal en nuestra comunidad. Los casos se manejaron en nuestro hospital satisfactoriamente.

-Tras el alta, durante el seguimiento los pacientes no trasplantados presentaron de modo significativo peor curva de supervivencia.

-En resumen, el pronóstico del FRA en la población de pacientes trasplantados atendidos en nuestro servicio los 10 últimos años fue bueno, sin registrarse mortalidad. La mayoría de los episodios fueron de origen prerrenal, en el contexto de ITU, con tasas elevadas de recuperación completa de la función renal al alta.

Bibliografía

1. Gaínza de los Ríos FJ. Insuficiencia Renal Aguda. *Nefrología al día* 2017; 309-334.
2. Puig JM. Historia del Trasplante. *Corporación del Traspl.* 2016;1.
3. Durán BM. Informe de diálisis y trasplante. En: Congreso virtual Sociedad Española de Nefrología; 2019. 1-49
4. Mannon RB. Acute Kidney Injury in Kidney Transplants: New Insights. *Nephron.* 2019;143(3):193–6.
5. Abu Jawdeh BG, Govil A. Acute Kidney Injury in Transplant Setting: Differential Diagnosis and Impact on Health and Health Care. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(4):228–32.
6. Mittal T, Kohli HS. Post renal transplant acute kidney injury. *Indian J Transplant [Internet].* 2014;8:33–6.
7. Dudreuilh C, Aguiar R, Ostermann M. Acute kidney injury in kidney transplant patients. *Acute Med.* 2018;17(1):31–5.
8. Lavilla J, Rossich E, Hernandez A, Pujante D, Martin P, García-Fernandez N, et al. Estudio unicéntrico sobre fracaso renal agudo. Utilidad del índice de severidad individual. In: 3º Congreso de Nefrología por internet. 2003.
9. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008 Dec;61(12):1234–40.
10. Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007 Jul;72(2):208–12.
11. Cooper JE, Wiseman AC. Acute kidney injury in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(6):698–703.
12. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996 Sep;50(3):811–8.
13. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010;376(9758):2096–103.
14. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169–83.
15. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study..
16. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. *Kidney. Am J Transplant* 2016;16(2):11–46.
17. Mehrotra A, Rose C, Pannu N, Gill J, Tonelli M, Gill JS. Incidence and consequences of acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2012;59(4):558–65.

18. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev* 2015;12:CD007746.
19. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69(2):375–82.
20. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging* 2001;18(4):243–54.
21. Peña Porta JM, Castellano Calvo A, Coscojuela Otto A, Tomás Latorre A, Ferreras Gascó J, Álvarez Lipe R. Hiperkalemia in community-acquired acute kidney injury. Associated factors and clinical consequences. In: ERA-EDTA 57th Annual Congress. 2020.
22. Nakamura M, Seki G, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Acute kidney injury as defined by the RIFLE criteria is a risk factor for kidney transplant graft failure. *Clin Transplant* 2012;26(4):520–8.
23. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74(1):101–7.
24. Peña Porta JM, Coscojuela Otto A, Tomás Latorre A, Castellano Calvo A, Villafuerte Ledesma H, Puente Lanzarote J. Fracaso renal agudo intrahospitalario: incidencia y severidad en un hospital de tercer nivel. *Diálisis y Traspl.* 2019;40:15–22.
25. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1038–48.