

Diagnóstico de necrosis tubular aguda en pacientes egresados fallecidos

Diagnosis of acute tubular necrosis in deceased patients

Juan Castañer Moreno, José Hurtado de Mendoza Amat, René Rodríguez Batista, Teresita Montero González, Jorge Barroso Cruz, Harold Joseph Planas, Tomás De Armas Gil, María Herrera Almirola, Osmaris González Rubido

Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Habana del Este. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el diagnóstico histopatológico de necrosis tubular aguda, generalmente de causa isquémica o nefrotóxica, se encuentra muy relacionado con el desarrollo de insuficiencia renal aguda.

Objetivo: analizar la presencia de diagnóstico histopatológico de necrosis tubular aguda en los egresados fallecidos autopsiados y explorar la relación con posibles factores favorecedores.

Métodos: estudio retrospectivo, observacional de las autopsias en el Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto, en el período 1962 al 2015. Se estableció en ellas el diagnóstico histopatológico de necrosis tubular aguda y se analizó el comportamiento de variables demográficas, clínicas y anatomopatológicas.

Resultados: se registraron 843 341 egresados, de ellos 25 213 fallecidos (índice de mortalidad 3,0), se realizaron 18 630 autopsias (índice autopsia 75,3 %), en estas se estableció diagnóstico de necrosis tubular aguda en 6.264 (33,6 %). Predominaron los pacientes masculinos y los mayores de 45 años de edad. El *shock* (22,3 %), la bronconeumonía (16,3 %), la aterosclerosis coronaria (18,5 %) y el edema pulmonar (11,3 %) constituyeron las principales causas directas de muerte. La aterosclerosis coronaria (18,5 %) fue la principal causa básica de muerte.

Conclusiones: se registró un incremento sostenido de egresos, de fallecidos y de autopsias practicadas, así como del diagnóstico histopatológico de necrosis tubular aguda. Predominaron los pacientes del sexo masculino y aquellos mayores de 45 años de edad. Las principales causas directas de muerte en estos fueron el *shock*, la bronconeumonía y el edema pulmonar. La aterosclerosis fue la principal causa básica de muerte.

Palabras clave: necrosis tubular aguda; insuficiencia renal aguda.

ABSTRACT

Introduction: The histopathological diagnosis of acute tubular necrosis, usually of ischemic or nephrotoxic cause, is closely related to the development of acute renal failure.

Objective: To analyze the presence of histopathological diagnosis of acute tubular necrosis in deceased autopsied and to explore the relationship with possible favoring factors..

Method: Retrospective, observational study, with descriptive statistical study of the autopsies at the Central Military Hospital Dr. Luis Díaz Soto in the period from 1962 to 2015. The histopathological diagnosis of acute tubular necrosis was done and demographic, clinical and anatomopathological variables were analyzed.

Results: 843 341 discharged from hospital were recorded, of which 25 213 died (mortality rate 3.0), 18 630 autopsies were performed (autopsy rate 75.3 %). In these cases a diagnosis of acute tubular necrosis was done in 6 264 (33.6 %). Male patients and those over 45 years of age predominated. Shock (22.3 %), bronchopneumonia (16.3 %), coronary atherosclerosis (18.5 %) and pulmonary edema (11.3 %) were the main direct causes of death. Coronary atherosclerosis (18.5 %) was the main underlying cause of death.

Conclusions: There was a sustained increase in discharged patients, deaths and autopsies, as well as the histopathological diagnosis of acute tubular necrosis. Male patients predominated and those older than 45 years of age. The main direct causes of death in these were shock, bronchopneumonia and pulmonary edema. Atherosclerosis was the leading cause of death.

Key Words: Acute tubular necrosis; acute renal failure.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico histopatológico de necrosis tubular aguda (NTA) se encuentra muy relacionado con el diagnóstico clínico de insuficiencia renal aguda (IRA). En 1825 *W. Cumin* señala la presencia de lesiones renales considerables en enfermos con quemaduras extensas. Otros autores describieron lesiones similares en relación con otros procesos agudos y con cuadros de hemoglobinuria y de *shock*, y las denominaron nefritis tubular aguda o enfermedad de Bright. A pesar de estas descripciones, la insuficiencia renal aguda no fue incluida en la clasificación de enfermedades renales realizada por *Volhard y Fahr*, fue reincorporada por *Jeghers y Bakst*¹ con el nombre de azoemia extra renal, quienes señalaron los mecanismos

capaces de producirla y la coincidencia con escasos hallazgos histológicos en pacientes graves con alto índice de mortalidad. En los estudios de *Bywaters y Bel*^{2,3} sobre el síndrome de aplastamiento describen lesiones tubulares, particularmente localizadas en la porción distal de las nefronas. Fue incluida la calificación de nefrosis del nefrón distal en el estudio de la patología del *shock* realizada por *Lucke*.⁴ Se ha registrado una gran variedad de terminología para designar este proceso patológico, siempre relacionada con el fallo agudo de la función renal.⁵⁻⁷

El diagnóstico histopatológico de NTA se manifiesta por el daño o necrosis de las células tubulares renales. La afectación de estas estructuras puede estar determinada por diversas causas. La magnitud del daño celular ocasionado y su duración, determinarán la gravedad del cuadro de afectación aguda de la función renal que se presentará y estará relacionado con las causas, factores desencadenantes y estado clínico del paciente.^{7,8}

Histológicamente se observa la destrucción a nivel del túbulo renal, localizado en la capa epitelial, con rotura focal o pérdida de la membrana basal. El túbulo proximal suele estar preservado parcialmente y no presentar necrosis. Las células tubulares no cesan de reponerse. Si la causa que ha determinado la NTA en el paciente se controla a tiempo, es probable una adecuada recuperación histológica y funcional. La NTA se presenta con IRA y es una de las causas más frecuente de disfunción aguda renal.⁹⁻¹¹

El déficit en el flujo sanguíneo y de oxígeno a los tejidos renales, así como el daño celular que pueden determinar algunas sustancias tóxicas o dañinas, son las principales causas de NTA. Las células tubulares, debido a su elevado metabolismo, son muy sensibles al déficit de oxígeno, determinado por la isquemia ocasionada por una hipotensión prolongada.¹²

La NTA es una causa frecuente de afectación renal en pacientes hospitalizados. Los principales factores de riesgo desencadenantes de NTA incluyen: hipotensión arterial prolongada (más de 30 minutos), reacción a transfusión sanguínea, lesión o trauma muscular, cirugía mayor reciente, *shock* séptico o infección grave. También puede presentarse NTA por la utilización de medios de contraste en estudios imagenológicos o por el empleo de medicamentos tóxicos renales. Los pacientes portadores de enfermedad hepática crónica o de daño renal por diabetes mellitus (nefropatía diabética) son más susceptibles de presentar NTA.¹²⁻²¹

Con frecuencia la traducción clínica de una NTA no es significativa, particularmente cuando se logra la recuperación oportuna del paciente. También este diagnóstico histopatológico se puede realizar en las autopsias de pacientes que fallecen antes de que se manifieste clínicamente una insuficiencia renal aguda.^{22,23}

El presente trabajo tiene como objetivo analizar la presencia de diagnóstico histopatológico de NTA en los egresados fallecidos autopsiados y explorar la relación con posibles factores favorecedores.

MÉTODOS

Fue realizado un estudio retrospectivo de carácter observacional, analítico, de todo el universo de pacientes egresados fallecidos del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", en el período de 1962 al 2015. Los datos del movimiento hospitalario y

demográfico de los pacientes egresados fueron brindados por el departamento de estadística hospitalaria de la institución.

La información anatomopatológica se obtuvo de la base de datos SARCAP.²⁵ Ambas informaciones constituyeron la base del trabajo realizado. Mediante esta información se estableció, por períodos de tiempo y total, el número de egresados fallecidos, el índice de mortalidad, el número y el índice de autopsias practicadas, así como el índice de presentación de NTA y su frecuencia en los fallecidos a los que se les practicó autopsia.

Las variables estudiadas fueron: número de egresos, total y fallecidos, número e índice de autopsias practicadas y diagnóstico anatomopatológico de NTA. En los que se estableció este diagnóstico, se precisaron como factores a explorar relación,²⁴ las cifras y porcentajes del sexo, grupos de edades, causas directas y básicas de muerte, así como la asociación con infección, cáncer y daño múltiple de órganos, también se precisó el área de egreso de estos fallecidos.

RESULTADOS

En el período transcurrido desde 1962 hasta el 2015 (tabla 1) se registraron 843 341 egresos, de ellos 25 213 fallecidos para un índice de mortalidad de 3,0. Fueron realizadas 18 630 autopsias a estos pacientes egresados fallecidos, se alcanzó un índice de autopsia de 75,3. En estos fallecidos autopsiados se diagnosticó en 6 264 (33,6 %) presencia de NTA.

Tabla 1. Datos estadísticos

Período	Egresos	Fallecidos		Autopsias		NTA	
		N	%	N	%	N	%
1962 - 1969	59 516	2 010	3,4	685	35,0	22	3,2
1970 - 1979	165 112	4 128	2,5	2 698	65,4	122	4,5
1980 - 1989	175 398	5 098	2,9	3 322	65,2	720	21,7
1990 - 1999	189 504	5 553	2,9	5 111	82,3	1 006	19,7
2000 - 2009	173 685	5 232	3,0	4 382	83,8	2 399	54,7
2010 - 2015	80 126	3 192	3,9	248 277,7		1 995	80,3
Total	843 341	25 213	3,0	18 630	75,3	6 264	33,6

IM - índice de mortalidad IA - Índice de autopsia

En estos datos se aprecia un incremento del número de egresados por período de tiempo, así como del índice de mortalidad. El índice de autopsias practicadas se incrementó con el decursar de los años.

El diagnóstico de NTA presentó un progresivo incremento, particularmente a partir del período 2000 - 2009, llegando a alcanzar un 80,3 % en los últimos años (2010 - 2015) del estudio realizado.

En la distribución por sexos (tabla 2) se registró un predominio del sexo masculino, tanto en las autopsias realizadas (55,2 %) a pacientes egresados fallecidos, como en el diagnóstico de NTA (53,2 %).

Tabla 2. Autopsias y NTA, distribución por sexos

Sexo	Autopsias		NTA	
	N	%	N	%
Masculino	10 248	55,0	3 334	53,2
Femenino	8 382	45,0	2 930	46,8
Total	18 630	100	6 264	100

La distribución por grupos de edades de los egresados fallecidos autopsiados (tabla 3) evidencia un incremento sostenido a partir del grupo etario de 45-54 años, así como del diagnóstico histopatológico de necrosis tubular aguda.

Tabla 3. Autopsias y NTA, distribución por grupos de edades

Grupos edades (años)	Autopsias		NTA	
	N	%	N	%
Menores de 15	2 763	14,7	131	2,1
15 - 24	493	2,6	212	3,4
25 - 34	509	2,7	216	3,4
35 - 44	887	4,7	385	6,1
45 - 54	1 775	9,5	749	12,0
55 - 64	2 842	15,2	1 097	17,5
65 - 74	3 994	21,4	1 511	24,1
75 - 84	3 698	19,8	1 344	21,5
85 o más	1 679	9,0	618	9,9

Edad promedio: 63 años. Pacientes > 65 años: 50,3 %.

El *shock* (22,3 %), la bronconeumonía (16,3 %) y el edema pulmonar (11,3 %), constituyeron las principales causas directas de muerte planteadas en los egresados fallecidos autopsiados (tabla 4) en los que se estableció diagnóstico de NTA. La aterosclerosis coronaria (18,5 %) fue la principal causa básica de muerte en los fallecidos analizados (tabla 5).

Tabla 4. Principales causas directas de muerte

No.	Causa directa de muerte	N	%
1	<i>Shock</i>	1 403	22,5
2	Bronconeumonía	1 023	16,3
3	Edema pulmonar	711	11,3
4	Tromboembolismo pulmonar	537	8,6
5	Edema cerebral	416	6,6
6	Infarto agudo del miocardio	413	6,6
7	Síndrome daño múltiple de órganos / Daño múltiple de órganos	411	6,5
8	Septicemia	243	3,9
9	Enfermedad cancerosa estadio terminal	239	3,8
10	Hemorragia intracerebral	92	1,5

Tabla 5. Principales causas básicas de muerte

No.	Causa básica de muerte	N	%
1	Aterosclerosis coronaria	1 161	18,5
2	Aterosclerosis	497	7,9
3	Aterosclerosis cerebral	412	6,6
4	Hipertensión arterial	407	6,5
5	Tumor maligno del pulmón	282	4,5
6	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	223	3,6
7	Tumor maligno colon	161	2,6
8	Enfermedad respiratoria aguda	155	2,5
9	Diabetes Mellitus	155	2,5
10	Cirrosis hepática	133	2,1

La asociación con infección, cáncer y daño múltiple de órganos se presentó en 68,2 %, 29,7 % y 79,2 %, respectivamente de los egresados fallecidos autopsiados. Las áreas de hospitalización de los fallecidos autopsiados fueron las unidades de atención a pacientes graves en el 25,67 % de los casos y 74,32 % en las salas de atención médica progresiva y básica.

DISCUSIÓN

La realización de autopsias a fallecidos por causas médicas, registra una marcada reducción a nivel mundial; en Cuba aún se logra mantener un elevado índice de autopsias, mayor del 55 %, en los egresados fallecidos en las diferentes instituciones hospitalarias, lo que favorece la evaluación de la calidad de la actividad médica brindada, establecer diagnósticos anatomopatológicos, así como correlacionarlo con los enfoques y manejo clínico realizados durante su hospitalización.²³⁻²⁵

En el estudio retrospectivo realizado se apreció un incremento sostenido de NTA, lo que se relaciona con el universo estudiado, mayoritariamente en pacientes procedentes del área de atención de este centro hospitalario, en la que se registra un incremento de la edad promedio de la población residente, así como del padecimiento de enfermedades crónicas no transmisibles. Se debe tener presente que un número importante de estos pacientes fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores, recibieron tratamiento con diferentes productos químicos nefrotóxicos (antibioticoterapia o quimioterapia), se les practicó transfusiones de hemocomponentes o se les realizaron exámenes imagenológicos contrastados. La base para este planteamiento está en las principales causas directas y básicas de muerte, diagnosticadas en los estudios anatomopatológicos realizados. También se apoya esta afirmación, en la elevada asociación en estos fallecidos con infección, cáncer y daño múltiple de órganos.

La hipoperfusión renal prolongada generalmente determina NTA de causa isquémica. La acción de la hemoglobina o mioglobulina por el empleo de frecuentes transfusiones de hemocomponentes, el tratamiento con antibióticos tóxicos renales como los aminoglucósidos y la utilización de fármacos citotóxicos como el cisplatino o compuestos como el etilenglicol, metales pesados, solventes orgánicos y venenos, pueden determinar NTA de causa tóxica.^{12,15,18,21}

Las alteraciones histológicas observadas en la NTA tóxica se caracterizan por necrosis del epitelio del túbulo proximal (células anucleadas, citoplasma eosinófilo intenso homogéneo, con conservación de la forma). Las células tubulares se depositan en el lumen y pueden ocluirlo. La membrana basal no se afecta, y favorece la regeneración del epitelio tubular. El epitelio no se aprecia afectado.^{8,9,14}

No siempre el diagnóstico histopatológico de NTA se acompaña de insuficiencia renal aguda clínica, particularmente cuando la magnitud de la lesión estructural no es de envergadura.^{11,16,19,22} La presentación de IRA en los pacientes egresados estudiados no fue infrecuente, aunque no existió un registro sistemático, solamente se logró en aquellos que requirieron apoyo hemodialítico, particularmente pacientes internados en la unidad de tratamiento intensivo. Estos pacientes presentaron trastornos hemodinámicos y de la perfusión renal, así como sepsis importante que requirió tratamiento antibiótico enérgico, que incluyó drogas nefrotóxicas, ambas situaciones generadoras de diverso grado de NTA.

Se concluye que el Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto registró desde sus inicios, un incremento sostenido de egresos, de fallecidos y de autopsias practicadas; el índice de mortalidad se mantuvo como promedio en 3,0, relacionado con el incremento de la población atendida, su edad promedio y la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles asociadas. Se apreció un elevado índice de diagnóstico histopatológico de NTA en los egresados fallecidos a los que se les practicó autopsia, y se observó un incremento con el decursar de los años, siendo muy alto este diagnóstico en las autopsias del período 2010 - 2015; la presencia de NTA fue mayor en los pacientes del sexo masculino y se registró un crecimiento sostenido en aquellos fallecidos mayores de 45 años de edad y las principales causas directas de muerte fueron el choque, la bronconeumonía y el edema pulmonar. La aterosclerosis coronaria fue la principal causa básica de muerte en los fallecidos objetos de análisis.

Conflictos de intereses

Los autores no expresan conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeghers H, Bakst HJ. The syndrome of extra-renal azotemia. *Ann Intern Med.* 1938;11:1861.
2. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:322-32.
3. Bywaters EGL. 50 years on the crush syndrome. *BMJ.* 1990;301:1412-6.
4. Lucke B. Lower nephron nephrosis: the renal lesions of the crush syndrome of burns, transfusions and other condition affecting the lower segments of the nephron. *Military Surg.* 1946;99:37-96.
5. Castañer Moreno J. Síndrome de aplastamiento: consideraciones clínicas y aseguramiento médico. *Rev Cub Med Militar.* 1995;24(1):44 -53.
6. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43:1198-1209.
7. Turner JM, Coca SG. Acute tubular injury and acute tubular necrosis. *Kidney Diseases* 6th Ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2014.
8. Molitoris BA. Pathophysiology of acute kidney injury. *The Kidney: chap 76.* 5^a. Ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2013.
9. Rosen S, Stillman IE. Acute tubular necrosis is a syndrome of physiologic and pathologic dissociation. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):871-5.

10. Bricker NS, Morrin PA, Kime SW Jr. The pathologic physiology of chronic Bright's disease. *Am J Med.* 1960;28:77-8.
11. Molina Rodríguez G. Lesión tisular y falla renal aguda. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2018(36)1:575-80.
12. Nangatu M, Rosenberger C, Heyman SN, Eckardt KU. Regulation of hypoxia inducible factor in kidney disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2013;(40):14-57.
13. Tracs MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and Pathophysiology of Heme: implications for kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2007;(18)2:415-20.
14. Lambi F, Mureyan A, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia?. *Revista Sociedad Española de Nefrología.* 2016;36(4):339-46.
15. Haase VH. Mechanisms of hipoxia responses in renal tissue. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1-6.
16. Kers J, Lesmans JC, Linkermann A. An overview of pathways of regulated necrosis in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;36(3):139-52.
17. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart J.* 2016;102(8):638-48.
18. Seeligar E, Sendesk H, Rifat CS, Persson PB. Contrast induced kidney injury mechanisms. Risk factors and Prevention. *Euro Heart J.* 2012;33(16):2007-15.
19. Landi P, Fernández GA, Rausch S. Shock séptico con evolución a edema agudo de pulmón y falla multiorgánica. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2014 abr [citado 20 sept 2017];74(2):166-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000200017&lng=es
20. Morales Hernández AE, Pérez Rodríguez RR, Hernández Salcedo DR, Valencia López R. Rabdomiolisis por ejercicio. *Med Int Mex.* 2016;32(8):589-95.
21. Elizalde RE. Nefropatía aguda por fosfato. *Rev. Electron Biomed Electron. J Biomed.* 2015;2:1-72.
22. Schissier M. Characteristics and outcomes in community - acquired versus hospital - acquired acute kidney injury. *Nephrology.* 2013;18:183-7.
23. Hurtado de Mendoza Amat J. Autopsia, garantía de calidad en la medicina. La Habana: Ciencias Médicas; 2009.
24. Espinosa Brito AD, Hurtado de Mendoza Amat J. In defense of clinical autopsy and its practice in Cuba. *Medice Review.* 2017 Jan;(19)1:37-41.

25. Hurtado de Mendoza Amat J. La autopsia como garantía de calidad en la medicina. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2017 sep [citado 20 sept 2017]; 43(3): 1-2. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662017000300015&lng=es

Recibido: 28 de septiembre de 2017.
Aprobado: 14 de noviembre de 2017.

Juan Castañer Moreno. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Habana del Este. La Habana. Cuba. Correo electrónico: jcastaner@infomed.sld.cu