



Insuficiencia renal crónica en el paciente con trasplante hepático

Eugenia Pareja*, Miriam Cortés, Fernando Sanjuán y José Mir

Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

La insuficiencia renal (IR) es una complicación que puede presentarse tras la realización de un trasplante hepático (TH), y se considera como potencialmente grave, dado que puede condicionar una disminución de la calidad de vida y la supervivencia del paciente.

La mayoría de los pacientes desarrolla en el período postrasplante inmediato algún grado de IR, con características de aguda o crónica. Resulta difícil conocer su incidencia real y homogeneizar resultados, dadas las diferencias que hay en el concepto de IR. Dependiendo del criterio aplicado para su definición y el tiempo de seguimiento, se estima que entre un 10 y un 80% de los pacientes desarrollará una IR crónica (IRC) tras el TH¹ y entre un 8 y un 17% de los casos llegará a necesitar diálisis².

Los factores de riesgo que desempeñan un papel importante en el desarrollo de la IRC tras el trasplante son múltiples: el uso de donantes no óptimos; la edad avanzada del receptor; la coexistencia de una diabetes mellitus; el aumento de pacientes en lista de espera con el progresivo deterioro de la función hepática; la aparición de complicaciones y alteraciones hemodinámicas durante la cirugía; la existencia de una IR antes y después del trasplante; el uso de inhibidores de la calcineurina (ICN) como terapia inmunosupresora; la disfunción y el fallo primario del injerto. Todo ello ha contribuido a que en las últimas décadas se haya detectado un incremento de la incidencia de IRC en el paciente trasplantado hepático, con el consiguiente aumento de las necesidades de depuración extracorpórea en estos pacientes.

Insuficiencia renal crónica tras el trasplante hepático

La disfunción renal crónica tras el TH se ha reconocido como una complicación mayor que compromete la supervivencia de los pacientes; de hecho, una mayoría de los receptores hepáticos desarrolla algún grado de IR, constituyendo uno de los factores más significativos en la morbilidad en el trasplante.

Establecer una definición de IR constituye un problema habitual en la bibliografía; muestra de ello es la amplia variabilidad en la incidencia de esta complicación según las distintas series publicadas, siendo por ello difícil homogeneizar resultados. Algunos autores establecen la definición de disfunción renal crónica ante cifras de creatinina $\geq 1,8$ mg/dl en un período consecutivo de al menos 2 semanas³; otros establecen el punto de corte con valores de creatinina $> 1,5$ - 2 mg/dl.

Los marcadores más habitualmente empleados son la creatinina y el balance nitrogenado de urea (BUN). La creatinina sérica es el más

empleado, tiene como inconveniente ser de producción endógena, influyendo en su valor el estado de nutrición del paciente. El BUN es más sensible y específico, tiene el inconveniente de que la urea es de producción hepática. El aclaramiento de creatinina en 24 h es el marcador más sensible⁴.

Se estima que la incidencia de la IR en las primeras semanas tras el TH se sitúa entre el 48 y el 94%⁵. Estudios publicados describen, tras un seguimiento de 13 años, que en pacientes con TH el desarrollo de una IRC en un 18,1% de los casos, presentando aproximadamente la mitad de ellos una IR terminal que precisará diálisis². Estos resultados se confirman en un estudio multicéntrico que describe una incidencia de IRC tras TH, cardíaco o pulmonar, del 16,5%¹.

En un trabajo publicado por nuestro grupo, se consideró como IR el deterioro clínico y analítico de la función renal, definiéndola como disfunción renal cuando se detecta un aumento de las cifras de creatinina > 2 mg/dl, y fracaso renal si las cifras de creatinina son > 3 mg/dl o el 50% del valor basal en caso de que la función renal se encontrase previamente afectada. La oliguria puede detectarse en ambos casos, mientras que la anuria aparece en el fracaso renal⁶ (tabla 1).

Desde el punto de vista clínico, la IRC tiene carácter progresivo con disminución del aclaramiento de creatinina, disminución progresiva del filtrado glomerular, déficit en la capacidad de concentración renal, aumento de las cifras de urea y creatinina, y presencia de una significativa hiperuricemia. Origina cambios estructurales permanentes renales, aparición de tubulopatía frecuente independientemente de la afectación glomerular. En las analíticas se detecta presencia de proteinuria, disminución de la excreción de sodio y presencia de hipertensión arterial (HTA). Todo ello condiciona una disminución de la supervivencia, sobre todo en los pacientes que evolucionan a una IR terminal.

Los factores implicados en la aparición de una IRC tras el TH son múltiples; de entre todos ellos, el desarrollo de necrosis tubular aguda y la aparición de nefrotoxicidad secundaria a fármacos, fundamentalmente ocasionada por los inmunodepresores (ciclosporina o tacrolimus), constituyen las causas más frecuentes responsables de su aparición⁷.

Factores implicados en la aparición de la insuficiencia renal crónica tras el trasplante hepático

La IR es una entidad relativamente frecuente, tanto en los pacientes con disfunción hepática avanzada en lista de espera de TH como en los que han recibido un injerto hepático. Su aparición está condicionada por la interacción de múltiples factores como características del donante, situación previa del receptor, protocolo de actuación quirúrgico, administración de ICN u otros fármacos nefrotóxicos y complicaciones tras el trasplante.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pareja_eug@gva.es (E. Pareja).

Tabla 1

Características clínicas de la insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato tras el trasplante hepático en el Hospital La Fe desde 1991 a 2002

	Casos, n (%)	Fallecimientos, n (%)	Diálisis	Hemofiltración continua, n (%)	Infección, n (%)	DII, n (%)	FPI, n (%)
Total	853 (100)	87 (10,2)	12	43	123 (14,4)	169 (19,8)	18 (2,1)
Sin IR	646 (75,7)	19 (2,9)	0	0	35 (5,4)	105 (16,3)	8 (1)
Con IR	207 (24,3)	68 (32,8)	12	43	88 (42,5)	64 (30,9)	10 (4,8)
FRA	71 (8,3)	55 (77,5)	11	43	54 (76)	27 (38)	6 (8,4)
DR	136 (15,9)	13 (9,6)	1	0	34 (25)	37 (27,2)	4 (2,9)

DII: disfunción inicial del injerto; DR: disfunción renal; FPI: fallo primario del injerto; FRA: fallo renal agudo; IR: insuficiencia renal.

Factores previos al trasplante hepático

En los últimos años, debido al aumento de los pacientes en lista de espera, se han ampliado los criterios de donación, con la aceptación de donantes subóptimos; esto, añadido al mayor deterioro de la función hepática al encontrarse el paciente en lista de espera durante largo tiempo, ha favorecido el empeoramiento de la función renal. El aumento de los pacientes en lista de espera aumenta el porcentaje y la duración del fallo renal antes del TH.

Es difícil valorar la función renal en pacientes con cirrosis hepática antes del TH. Éstos pueden asociar trastornos de la función renal orgánicos (enfermedad renal crónica o aguda asociada) o funcionales (derivado de la hipertensión portal, retención de sodio y agua, y vasoconstricción renal). Sin embargo, aunque la disfunción renal es un factor de riesgo importante para el TH, a la vez, la presencia de ascitis, hiponatremia o síndrome hepatorenal constituye una indicación de trasplante, siendo un porcentaje bajo los casos que precisan simultáneamente un trasplante renal (TR) por asociar una IRC.

El fracaso renal previo es un importante factor de riesgo de mortalidad y morbilidad post-TH aislado. La presencia del síndrome hepatorenal y la necrosis tubular aguda antes del TH van a predecir el desarrollo de un daño renal posteriormente. La indicación para trasplante hepatorenal (THR) está clara cuando el paciente se encuentra en programa de diálisis, constituyendo un procedimiento terapéutico bien establecido en los casos de IR y hepática terminales^{8,9}.

En nuestra unidad¹⁰ realizamos el primer THR en abril de 1998. Desde 1991 hasta febrero de 2009, de los 1.570 TH realizados, 17 han sido combinados de hígado y riñón, lo cual representa un 0,88% del total de trasplantes; hemos pasado del 0,9% en el período de 1998-2000 al 1,3% entre 2001-2003, y alcanza cifras del 2,7% en 2004-2008, similares a las descritas en la bibliografía.

La introducción del score MELD (*model for end-stage liver disease*) concede una mayor prioridad para el TH a los pacientes con alteración de la función renal^{8,11}. Tras la aplicación de dicha escala, el número de trasplantes dobles se ha triplicado en Estados Unidos, pasando de 134 en 2001 a 399 en 2006, lo que representa un 6,5% del total de los TH y un 2,3% de los TR⁸.

En ausencia de un marcador sérico fiable de la función renal en estos pacientes, la estimación del filtrado glomerular se debe utilizar para seleccionar los candidatos al TH. Datos de la United Network for Organ Sharing entre 1990 y 2000, respecto a la IR en receptores en lista de espera para TH, revelan que un 29% de los receptores presenta una función glomerular alterada (tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min) en el momento del trasplante, incluyendo un 7,4% con un filtrado glomerular < 29 ml/min y un 2,2% que se encontraba en diálisis¹.

Evidentemente, la presencia de una IR asociada antes del TH está relacionada con un aumento de la mortalidad del paciente, tanto en lista de espera como después del trasplante^{1,12}. La supervivencia del THR es mayor que la del TH aislado en pacientes que presentan una IRC en programa de diálisis de forma previa al TH. Dada la escasez de donantes, el trasplante combinado se suele reservar para cirróticos con enfermedad renal crónica terminal¹³. Aproximadamente, entre

el 10 y 20% de los pacientes que reciben un TH asocia una IR, aunque sólo en un 2% será necesario un TR simultáneo⁸.

La búsqueda y prevención de la IR precoz en los pacientes trasplantados es de gran trascendencia, dado que influye de forma importante en su supervivencia y en el desarrollo de una IRC a largo plazo¹⁴.

Factores implicados tras la realización del trasplante

Más del 80% de los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido desarrolla a lo largo de su evolución algún grado de disfunción renal, debiendo diferenciar las alteraciones que acontecen de forma inmediata al trasplante de las que aparecen más tardíamente. De todos los factores implicados en la aparición de la IR aguda o crónica tras el TH, el principal papel lo van a desempeñar el uso de los ICN. La instauración de los nuevos protocolos de inmunodepresión ha contribuido, por una parte, a una mayor supervivencia de los receptores del trasplante de órgano sólido, asociándose al mismo tiempo a la aparición de complicaciones a largo plazo de tipo metabólico, cardiovascular y renal que constituyen una causa de morbimortalidad importante tras el trasplante.

En las primeras semanas postrasplante la incidencia de IR se cifra en torno al 20-40%¹⁵, aunque tan sólo un 5% de los pacientes que la presentan va a precisar tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis. La alteración de la función renal detectada en el postoperatorio inmediato tiene un origen multifactorial.

- El deterioro de la función renal se puede deber a la existencia de un síndrome de reperfusión del injerto, la presencia de alteraciones hemodinámicas durante el acto quirúrgico ocasionadas por la presencia de un sangrado importante y el pinzamiento de la vena cava inferior durante la hepatectomía, condicionando una disminución del flujo renal. La técnica *piggyback* disminuye el sangrado retroperitoneal, por lo que estaría asociada a menor incidencia de IR, aunque esto no está demostrado¹⁶.
- La nefrotoxicidad aguda causada por los ICN se caracteriza por ser dependiente de la dosis y tener un carácter reversible. Desde el punto de vista clínico, esta toxicidad renal aguda secundaria al empleo de los anticalcineurínicos se manifiesta con una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal debido a un aumento de la resistencia vascular renal, vasoconstricción de la arteriola eferente y daño agudo del glomérulo. La mayor incidencia se detecta en el postoperatorio inmediato, agravándose por situaciones de hipovolemia de cualquier etiología, siendo característica su reversibilidad al disminuir o cambiar la pauta de inmunodepresión.

En nuestra serie, desde el inicio del programa de trasplante en 1991 hasta el año 2002, un 24,3% de los pacientes sometidos a TH presentó una IRC, y de éstos, el 34,3% presentó un fracaso renal oligoanúrico siendo necesario llevar a cabo alguna técnica de tratamiento sustitutivo renal⁶ (tabla 1).

La patogenia de la IR crónica en la fase tardía del TH implica el empleo de fármacos, existencia de enfermedad renal asociada antes

del trasplante que puede ser reversible o persistir semanas y el desarrollo de HTA o diabetes mellitus tras el TH¹⁷.

La forma más frecuente de presentación de la IRC en los pacientes sometidos a TH es, como ya se ha mencionado, secundaria al efecto nefrotóxico que ocasiona la administración prolongada de los ICN. Hasta un 18% de los trasplantados hepáticos puede desarrollar IR terminal a los 10 años debido al uso de los anticalcineurínicos, que si bien mejoran la supervivencia del injerto hepático, son nefrotóxicos, precisando un trasplante renal ulterior, el cual mejora la supervivencia del paciente frente a la diálisis¹⁸.

La nefrotoxicidad, dependiente de la dosis, puede limitar el uso de estos fármacos contraindicando su asociación. Los episodios repetidos de isquemia renal junto a una producción aumentada de los mediadores vasoconstrictores de la inflamación parecen constituir su base patogénica. El efecto vasoconstrictor conduce al fracaso progresivo de la función renal, la presencia de fibrosis intersticial con esclerosis vascular y atrofia tubular. Estudios experimentales sugieren que la presencia de lesiones vasculares se originan por la liberación de endotelina, por lo que se produce vasoconstricción renal y, consecuentemente, aparece una disminución del flujo vascular y desarrollo de IR¹⁹.

Tacrolimus y ciclosporina constituyen la primera opción en el TH y lógicamente no deben haber diferencias entre ellos en el desarrollo de la IR, dado que ambos pertenecen a la misma familia farmacológica. La duración y la dosis de los IC parecen estar directamente relacionadas con el daño estructural observado en el riñón. La detección precoz del grupo de pacientes de riesgo y la eliminación de los posibles factores de riesgo pueden ayudar a prevenir esta complicación sin incrementar el porcentaje de rechazo del injerto por una inmunodepresión deficiente^{7,19}.

No se han evidenciado diferencias entre la administración de ciclosporina y tacrolimus con relación a la incidencia y severidad de IR tardía post-TH; la única diferencia entre ambos fármacos es la potencia inmunodepresora, mayor en el caso de tacrolimus. Recientemente, se han iniciado estudios de conversión a los inhibidores de la mTOR everolimus (CERTICAN®) con reducción o supresión de ICN en pacientes receptores de un TH con disfunción renal.

Generalmente, en los casos de TH en los que se detecta una disfunción del injerto hepático concomitante con una alteración de la función renal, el principal objetivo es preservar la función hepática con dosis completas de fármacos inmunodepresores, valorando el daño en la función renal. El fallo de la función renal se puede tratar con hemodiálisis, cosa que no ocurre si fracasa la función hepática, aunque el resultado de esta decisión puede no ser satisfactorio ya que la IRC conlleva un aumento en la mortalidad del paciente.

Se plantea la necesidad de buscar nuevos marcadores de nefrotoxicidad más sensibles que puedan identificar el riesgo de los pacientes en fases iniciales, lo que incrementaría las posibilidades de cambio exitoso del protocolo de inmunodepresión.

La necesidad de depuración extracorpórea tras el TH ha ido en aumento en la última década, relacionándose con la mayor evolución de la enfermedad hepática y la mayor edad de los receptores, situándose entorno al 8-17%².

Otras causas de IRC en estos pacientes son la nefropatía causada por la diabetes, dada la elevada frecuencia de diabetes en estos pacientes, así como la presencia de patología renal relacionada con recidiva de infección por virus C postrasplante, otra complicación muy habitual en estos pacientes. La diabetes está presente antes del trasplante en el 20% de los receptores y no desaparece con el trasplante. La diabetes de novo se caracteriza por aparecer en el postrasplante en pacientes que no la tenían previamente al trasplante, estimándose su incidencia en un 23% al año, un 15% a los 3 años, y se aprecia una disminución de la incidencia a medida que se van reduciendo las dosis de corticoides e ICN y desaparece el estado de resistencia insulínica.

Los aminoglucósidos son fármacos nefrotóxicos que originan una IR no oligúrica, con aumento de las cifras de creatinina, que se corre-

laciona con la duración del tratamiento, siendo reversible tras la supresión del antibiótico. Otros fármacos empleados en el TH que presentan nefrotoxicidad como efecto secundario son la anfotericina B y el aciclovir.

Opciones terapéuticas ante la insuficiencia renal del paciente trasplantado hepático

Habitualmente, suele ser difícil determinar una causa aislada como responsable de la IR, dado que normalmente ésta suele ser de origen multifactorial.

En líneas generales evitaremos la administración de fármacos nefrotóxicos, retrasando el inicio de inmunodepresores como ciclosporina o tacrolimus en los pacientes en los que haya una afectación previa de la función renal. En los casos de nefrotoxicidad aguda por ciclosporina o tacrolimus se debe reducir la dosis de los ICN, mantener un aporte hídrico adecuado y administrar prostaglandina E1, objetivándose una mejoría de la función renal en muchos casos, aunque la completa normalización es rara y en ocasiones la IR progresa.

En muchos protocolos de inmunodepresión se plantea la suspensión de los anticalcineurínicos, sustituyéndolos por anticuerpos monoclonales o micofenolato como terapia de inducción. La reducción de dosis o la retirada de ICN debe de ir seguida de la adición de otros inmunodepresores no nefrotóxicos, pese a que esta medida puede causar rechazo del injerto u otros efectos secundarios.

La reintroducción de los anticalcineurínicos se debe de realizar ajustando exactamente los valores en sangre. Estudios realizados confirman la posibilidad de recuperación de la función renal con la adición de micofenolato y la reducción de ICN para el TH¹⁹.

Es aconsejable evitar la administración de fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, antifúngicos y antivirales, ya que pueden contribuir a deteriorar la función renal; en caso de ser necesarios, debe realizarse con una correcta monitorización de los valores sanguíneos.

Por lo tanto, la IR es una complicación que puede presentarse tras la realización de un TH. Aunque su etiopatogenia es multifactorial, la principal causa de su aparición es el uso de terapia inmunodepresora con ICN: tacrolimus y ciclosporina. Constituye uno de los factores más significativos en la mortalidad y morbilidad del paciente.

Bibliografía

- Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931-40.
- Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: Risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001;72:1934-9.
- Schmitz V, Laudi L, Moeckel F, Puhla G, Stockmann M, Vu Trand Z, et al. Chronic renal dysfunction following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2008;22:333-40.
- Cohen AJ, Stegal MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, et al. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2002;8:916-21.
- Yalavarthy R, Edelstein CL, Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int*. 2007;11:S7-12.
- Galán JBM. Insuficiencia renal en el trasplante hepático. En: Montero Benzo R, Vicente Guillén R, editores. *Tratado de trasplantes de órganos*. Tomo II. Madrid: Ed. Arán; 2006. p. 1265-9.
- Vitko S, Viklicky O. Cyclosporine renal dysfunction. *Transplant Proc*. 2004;36 Suppl. 2:S243-7.
- Davis CL. Controversies in combined liver-kidney transplantation: indications and outcomes. *Transplantation Reviews*. 2008;22:82-8.
- Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transpl*. 2002;8:193-211.
- Pareja E, Ferrer I, Aguilera V, Mir J. Trasplante hepatorenal. En: *Actualizaciones de trasplante hepático 2009*, editor. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Barcelona: Comisión de Trasplantes; 2009. p. 478-82.
- Gonwa TA. Combined kidney liver transplant in the MELD era: where are we going? *Liver Transpl*. 2005;11:1022-5.

12. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179-85.
13. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation*. 1997;27:1760-5.
14. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Jonson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int*. 1998;54:518-24.
15. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, Fonseca LE, Pandullo FL, Rezende MB, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc*. 2008;40:808-10.
16. Chuang FR, Lin CC. Acute renal failure after cadaveric related liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2004;36:2328-30.
17. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PC, Mies S, Machado MM, et al. Risk Factors for Development of acute renal failure after liver transplantation. *Renal Failure*. 2003;25:553-60.
18. Katznelson S, Cecka M. The liver neither protects the kidney from rejection nor improves kidney graft survival after combined liver and kidney transplantation from the same donor. *Transplantation*. 1996;61:1403-5.
19. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*. 2008;22:1-15.