



RECEPTOR DE RIESGO

Receptores con insuficiencia renal y síndrome hepatorenal. Trasplante hepatorenal

Eugenia Pareja^{a,*}, Guillermo Solórzano^b, José Luis Montero^a y José Mir^a

^aUnidad de Cirugía y Trasplante Hepático, Hospital La Fe, Valencia, España

^bUnidad de Trasplante Hepático, Complejo Universitario de Badajoz, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

En el momento actual, el trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para los pacientes con cirrosis hepática en estadios avanzados; en ellos, la presencia de hiponatremia o síndrome hepatorenal (SHR) es indicación clara de TH¹.

Entre el 10 y el 20% de los pacientes que reciben un TH tiene asociada una insuficiencia renal, aunque sólo un 2% requerirá un trasplante renal (TR) simultáneo². Sin embargo, actualmente, el porcentaje y la duración del fallo renal antes del TH están incrementándose debido al aumento del tiempo en lista de espera.

El primer trasplante hepatorenal (THR) lo llevaron a cabo Margreiter et al³ en 1983. Desde entonces ha experimentado un aumento constante, y en la actualidad es un procedimiento terapéutico bien establecido en los casos de insuficiencia renal y hepática terminales^{2,4}. En la serie de Jeyarajah et al⁵, representaba el 1,8% de los TH, y alcanzaba hasta un 3,2% en series más recientes⁶.

Insuficiencia renal: hiponatremia y síndrome hepatorenal

Hay consenso respecto a que tanto el SHR como la existencia de hiponatremia constituyen una indicación de TH¹.

La hiponatremia se define como la concentración sérica inferior a 130 mEq/l, es una complicación grave y de tratamiento clínico difícil en la cirrosis hepática. Generalmente, acompaña a la ascitis y/o insuficiencia renal, es dilucional o hipervolémica y se presenta en un 30% de los pacientes cirróticos hospitalizados. El riesgo de desarrollar hiponatremia dilucional se da en el 14 y 37%, a 1 y 5 años, respectivamente⁷, lo que supone un riesgo significativo de mortalidad para la cirrosis, independientemente del Model for End-Stage Liver Disease (MELD), con una supervivencia a los 3 meses en estos pacientes menor del 60%. La formulación más reciente del MELD-sodio predice con más exactitud la supervivencia a corto (3 meses) y largo plazo (12 meses), con limitaciones, dada la variabilidad de los valores séricos de sodio en el paciente cirrótico.

El SHR es una complicación muy grave del paciente cirrótico con insuficiencia hepatocelular avanzada, y en al menos la mitad de los casos se identifican causas que lo desencadenan⁸. Su incidencia en el paciente cirrótico con ascitis es del 10% y la probabilidad de desarrollarlo es del 18 y del 39% a 1 y 5 años, respectivamente⁹. Su diagnóstico se ha definido clarificando los métodos para descartar fallo

prerrenal e incluidos casos con infección reciente o presente, particularmente la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), lo cual tiene implicaciones importantes desde punto de vista pronóstico^{8,9}.

El Club Internacional de Ascitis ha definido los criterios diagnósticos del SHR (tabla 1). Se distinguen 2 tipos de SHR: a) el tipo 1, caracterizado por deterioro rápido de la función renal, de muy mal pronóstico y generalmente inducido por factores de causa infecciosa; y b) el tipo 2, menos grave, de instauración progresiva y lenta, cursa con ascitis refractaria e hiponatremia, con supervivencia media entre 6 y 8 meses⁹.

El hecho de haber presentado previamente insuficiencia renal, el MELD, la presencia de infección de cualquier localización y su persistencia, pese al tratamiento antibiótico, son factores de riesgo de aparición de SHR tipo 1¹⁰.

Tratamiento médico de la hiponatremia y del síndrome hepatorenal

El tratamiento de la hiponatremia dilucional se basa en restricción de líquidos y sodio de la dieta, evitar administrar diuréticos y soluciones salinas hipertónicas, y tratar las complicaciones asociadas^{7,11}. El futuro del tratamiento está en el uso de los fármacos acuareéticos, con la inhibición selectiva de la reabsorción de agua, el incremento de su excreción en el ámbito renal y la mejora en la ascitis de la dilución del sodio. Los ensayos clínicos parecen indicar mejoría significativa de la hiponatremia y la ascitis¹².

Tabla 1
Nuevos criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal (Club Internacional de Ascitis)

Cirrosis con ascitis
Creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl
Sin mejoría (creatinina inferior a 1,5 mg/dl) tras al menos 2 días de retirada de diuréticos y aporte de albúmina a dosis de 1 g/kg de peso corporal al día (máxima dosis 100 g/día)
Ausencia de shock
Ausencia reciente o actual de uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos
Ausencia de nefropatía orgánica (proteinuria mayor de 500 mg/día, microhematuria y/o alteraciones en la ecografía)

*Autor para correspondencia.

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

Es de gran importancia prevenir la aparición del SHR; en caso de PBE, la administración de albúmina en el momento del diagnóstico y 48 h después previene su desarrollo (del 33 al 10%) y mejora la supervivencia durante la hospitalización y a los 3 meses¹³. El tratamiento incluye la administración de terlipresina, midodrina y noradrenalina asociado a la albúmina. La combinación de terlipresina y albúmina mejora la función renal en el 40-50% de los pacientes con este síndrome, con una tasa de recidiva entre el 17 y el 50%, y se aconseja mantener el tratamiento hasta lograr cifras de creatinina < 1,5 mg/dl¹⁴. Otras opciones terapéuticas son la derivación percutánea portosistémica intrahepática, aunque está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepatocelular avanzada¹⁵, y el MARS (del inglés *Molecular Adsorbents Recirculating System*), del que es necesaria más evidencia científica para recomendar su implantación definitiva¹⁶.

Trasplante hepático en el tratamiento de la hiponatremia y el síndrome hepatorenal

La hiponatremia y/o SHR en la evolución del paciente cirrótico establecen la indicación de TH.

Antes del trasplante, la hiponatremia incide de forma significativa en la aparición de complicaciones neurológicas, fallo renal e infecciones después de éste, lo que limita la supervivencia a corto plazo, aunque no parece influir a largo plazo⁷. En un estudio de 241 pacientes cirróticos trasplantados en un período de 4 años, la presencia de hiponatremia se relacionaba directamente con la aparición de fallo renal (el 37 frente al 14%), complicaciones infecciosas (el 37 frente al 17%) y neurológicas (el 37 frente al 11%), con lo que adquiere un valor predictivo independiente de la mortalidad postrasplante a los 3 meses, comparado con el grupo de pacientes sin hiponatremia (el 84 frente al 95%)¹⁷. No hay datos suficientes para determinar si tratar la hiponatremia previa al TH puede influir de forma significativa en la aparición de complicaciones y en la mortalidad postrasplante.

El SHR es reversible con el TH; sin embargo, su presencia influye en la aparición de insuficiencia renal en el período postrasplante, desarrollando fallo renal tras el trasplante, con una necesidad mayor de hemodiálisis en el 45% de los pacientes¹⁷. Este síndrome predispone a la aparición de complicaciones infecciosas y hemorrágicas en el postrasplante inmediato y de manera secundaria afecta a la mortalidad¹⁸.

El fracaso renal previo es un factor de riesgo de mortalidad y morbilidad tras el TH aislado, pero no están claros los factores predictivos de recuperación funcional del riñón después del trasplante en los casos de SHR, ni tampoco hay guías que definan el grado de fracaso renal para plantear el trasplante simultáneo.

Trasplante hepatorenal

La selección correcta del receptor es la mejor herramienta para la evolución posterior del paciente y para la utilización adecuada de los órganos disponibles, si se considera la dificultad de valorar la función renal en pacientes con cirrosis hepática.

Indicaciones del trasplante hepatorenal

La indicación para THR está clara cuando el paciente está en diálisis. Los pacientes con un beneficio mayor del trasplante combinado son aquellos con enfermedad primaria de ambos órganos y situación hemodinámica estable, pero hay enfermedades, como la hiperoxaluria primaria tipo I y la enfermedad poliquística hepatorenal, que, aunque son poco frecuentes, son susceptibles de esta opción terapéutica⁴. Otra indicación la constituye el SHR presente en la enfermedad hepática terminal⁹, teniendo en cuenta que el SHR tipo I puede condicionar la priorización del paciente en lista de espera para el trasplante.

Criterios de inclusión del trasplante hepatorenal

Hay unanimidad de criterios respecto a la inclusión de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y fallo hepático para el trasplante combinado de hígado y riñón; por el contrario, la existencia de una insuficiencia renal aguda (SHR) o necrosis tubular aguda, con necesidad de diálisis pretrasplante hepático, y la insuficiencia renal crónica, sin necesidad de diálisis antes del trasplante, constituyen indicaciones controvertidas^{4,19}. En ambos casos, sabiendo que la cirugía del trasplante produce alteraciones hemodinámicas y es necesario el tratamiento inmunodepresor nefrotóxico, será necesario valorar la afectación real de la función renal.

En la serie del Hospital La Fe, se incluyó a pacientes con: a) enfermedad hepática terminal junto con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y tasa de filtrado glomerular (TFG) 20-30 ml/min; b) poliquistosis hepatorenal con insuficiencia renal crónica (TFG < 40 ml/min); c) hiperoxaluria primaria tipo I; d) pacientes con SHR o insuficiencia renal aguda que no mejoraron tras 12 semanas de hemodiálisis.

Actualmente, gracias al score MELD, se concede más prioridad para el TH a los pacientes con función renal alterada, mediante valoración de la creatinina²⁰, aunque ésta es un pobre indicador de la función renal en los cirróticos². En Estados Unidos, después de la implantación de esta escala, el número de trasplantes dobles se ha triplicado, pasando de 134 en 2001 a 399 en 2006, lo que representa un 6,5% del total de los TH y el 2,3% de los TR².

En ausencia de un marcador sérico fiable de la función renal, la estimación de la TFG debe utilizarse para seleccionar a los candidatos al TH^{20,21}. Datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) entre 1990 y 2000, respecto a la insuficiencia renal en receptores en lista de espera para TH, revelan que un 29% de los receptores presenta una función glomerular alterada (TFG < 60 ml/min) en el momento del trasplante, incluido un 7,4% con una TFG < de 29 ml/min y un 2,2% que se encontraba en diálisis¹⁹.

Experiencia en trasplante hepatorenal del Hospital La Fe de Valencia

En el Hospital La Fe de Valencia realizamos el primer THR en abril de 1998. Desde 1991 hasta agosto de 2008, de los 1.509 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% en 2001-2003 y se han alcanzado cifras del 2,7% en 2004-2008, similares a las descritas en la bibliografía. Hemos analizado la evolución de los THR, comparándola con la de un grupo control de TH aislados agrupados por fecha de trasplante, edad, sexo y, cuando fue posible, por indicación. Se analizan las características basales, la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y necesidad de hemodiálisis pretrasplante, presencia de hepatocarcinoma y evolución postrasplante con las complicaciones tempranas, tardías, morbilidad asociada y supervivencia.

El grupo de estudio está formado por 17 THR (15 adultos y 2 niños) y el grupo control, por 32 TH aislados, cuyas características basales se reflejan en la tabla 2. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el estadio Child-Pugh, mucho más evolucionado cuando el TH es aislado. De los pacientes sometidos a un THR, un 69% se encontraba en programa de diálisis, y en el 50% de los casos se detectó HTA previa al trasplante frente al 19% en el TH aislado.

Respecto al donante, no hemos encontrado diferencias significativas en los grupos estudiados respecto a su edad (40,5 años en THR frente a 33,5 años en TH), sexo (el 63% de varones en THR frente al 69% en TH), tiempo de isquemia fría (307 min en THR frente a 302 min en TH) o caliente (35 min en THR frente a 40 min en TH).

En el postrasplante inicial sólo se aprecian diferencias significativas en la necesidad de diálisis postrasplante, que es del 31% en los pacientes con doble THR frente al 3% en los TH aislados.

Tabla 2

Características basales de los receptores: trasplante hepatorenal (THR) y trasplante renal (TR)

Variables de receptor	THR (n = 17)	TH (n = 32)	p
Edad, años (rango)	55 (15-67)	54 (13-66)	0,95
Sexo, % varones	81	78	0,82
Etiología THR	VHC = 5 VHB = 1 Alcohol = 8 Otras = 3 (PQ = 1, hiperoxaluria = 2)	VHC = 13 VHB = 2 Alcohol = 13 Otras = 3	0,99
Etiología TR	GN crónica = 9 Nefropatía glomerular = 2 Nefropatía diabética = 1 PQ = 2 Hiperoxaluria = 2 Otras = 1		
Tiempo de seguimiento, años (rango)	1,9 (0,02-8,6)	2,3 (0,05-10)	0,28
Hepatocarcinoma	7 (44%)	13 (41%)	0,84
Child-Pugh (%C)	1 (6%)	18 (56%)	0,001
Cirrosis	13 (87,5%)	30 (94%)	1
DM pretrasplante	5 (31%)	9 (28%)	0,8
HTA pretrasplante	8 (50%)	6 (19%)	0,02
Dialisis (%Si)	11 (69%)	0 (0%)	

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PQ: poliquistosis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; (%C): porcentaje de estudio C de Child-Pugh; (%Si): porcentaje de pacientes en diálisis.

Respecto a la pauta de inmunodepresión, es importante destacar las diferencias significativas existentes entre ambos grupos, tanto en el tratamiento de inducción con los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), como con el uso del mofetil micofenolato, debido a la diferente nefrotoxicidad de ambos grupos farmacológicos. En cuanto a la tasa de rechazo en los dobles trasplantes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (tabla 3). Sin embargo, algunas publicaciones destacan que el porcentaje de rechazo es significativamente más bajo en el doble trasplante, lo que indica que la presencia del TH ejerce un efecto protector desde el punto de vista inmunológico en el injerto renal¹⁹.

No observamos diferencias significativas respecto a las complicaciones tardías en ambos grupos. Los porcentajes de DM e HTA al primer y tercer año del trasplante son similares en ambos grupos. Tampoco se han encontrado diferencias en las aparición de tumores de novo ni cardiopatía isquémica, y el porcentaje de muerte es similar en ambos grupos (tabla 4).

A partir de nuestros datos, consideramos que el THR combinado es una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con insuficiencia hepática y renal terminal. Las complicaciones tempranas (hemorragia postoperatoria, infecciones bacterianas) son similares en los THR y TH aislados, al igual que las complicaciones tardías (HTA, DM, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, tumores de novo). El porcentaje de pacientes con rechazo hepático es también similar en ambos grupos; ningún paciente desarrolló rechazo renal.

La supervivencia postrasplante en el THR es similar a la del TH aislado (fig. 1).

Trasplante hepatorenal: pronóstico y supervivencia

La presencia de insuficiencia renal antes del TH se asocia a un aumento de la mortalidad del paciente, tanto en lista de espera como después del trasplante^{19,23}. En los pacientes con SHR tipo I o con insuficiencia renal aguda de otra etiología, se ha propuesto el trasplante combinado, ya que la supervivencia es mayor que con el TH aislado⁵. Sin embargo, debido a la escasez de donantes de órganos, el trasplante combinado se suele reservar para cirróticos con enfermedad renal crónica terminal⁵.

Tabla 3

Pauta de inmunodepresión en el trasplante hepatorenal (THR)

Variable	THR (n = 16)	TH (n = 32)	p
IS de inducción			
CYA	4 (25%)	20 (62%)	0,03
FK	10 (75%)	12 (38%)	
MMF inducción (% si)	13 (87%)	2 (6%)	0,01
IS en el último control			
CYA +/- MMF	4/12 (33%)	14/29 (48%)	
FK +/- MMF	8/12 (67%)	13/29 (45%)	0,7
Otros	0 (0%)	2 (7%)	
MMF último control	10/12 (83%)	12/29 (41%)	0,01
Días de prednisona	579 (246-1.286)	364 (32-2.510)	0,4
Rechazo			
Hepático	2 (12,5%)	4 (12,9%)	1
Renal	0 (0%)	-	

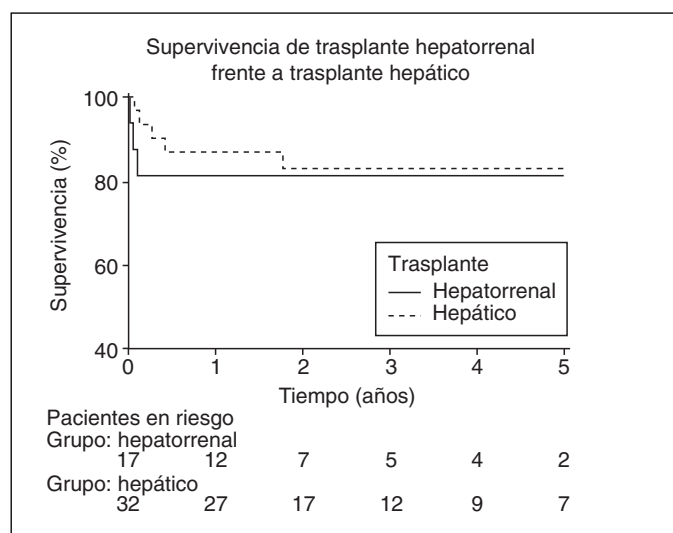
CYA: ciclosporina; FK: tacrolimus; IS: inmunodepresión; MMF: mofetil micofenolato; TR: trasplante renal.

Tabla 4

Complicaciones tardías después del trasplante hepatorenal (THR)

Variable	THR	TH	p
DM 1 ^{er} año	6 (46%)	9 (32%)	0,3
HTA 1 ^{er} año	5 (39%)	12 (43%)	0,79
DM 3 ^{er} año	1/6 (17%)	4/15 (27%)	1
HTA 3 ^{er} año	1/6 (17%)	0/15 (0%)	0,3
Complicaciones tardías (%)	3 (25%)	5 (16%)	0,59
Cardiopatía isquémica	1	2	
ACV		2	
Tumores de novo	2	1	
Muerte (%)	3 (19%)	5 (16%)	1

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; TR: trasplante renal.

**Figura 1.** Supervivencia después del trasplante hepatorenal.

La supervivencia del THR es mayor que la del TH aislado en pacientes en diálisis pretrasplante. Raramente suele ser necesario un TR temprano después de haber realizado un TH aislado². Actualmente, los pacientes con THR tienen una incidencia menor de rechazo renal agudo y una supervivencia mayor del injerto renal que los sometidos a TR aislado²⁴ y los trasplantados renales que habían recibido un TH, lo cual indica que el injerto hepático podría tener un papel protector en el renal en los trasplantes combinados. Sin embargo, no hay unanimidad al respecto, ya que, según datos de la UNOS, en un estudio comparativo de 248 THR frente a 206 TR aislados no se describen diferencias en la supervivencia, ni en el número de rechazos entre ambos grupos²⁵ como en nuestro estudio.

Hasta un 18 % de los trasplantados hepáticos pueden desarrollar insuficiencia renal terminal a los 10 años, debido al uso de los anticalcineúricos, que si bien mejoran la supervivencia del injerto hepático, son nefrotóxicos, por lo que precisan un TR ulterior, el cual mejora la supervivencia del paciente frente a la diálisis²⁴.

Bibliografía

- Gines P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, Ruiz R, Solae R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;27:535-44.
- Davis CL. Controversies in combined liver-kidney transplantation: indications and outcomes. *Transplant Rev*. 2008;22:82-8.
- Margreiter R, Kramar R, Huber C, Steiner E, Niederwieser D, Judmaier G, et al. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet*. 1984;1:1077-8.
- Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: Part II. *Liver Transpl*. 2002;8:193-211.
- 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.
- Faenza A, Fuga G, Nardo B, Varotti G, Faenza S, Stefoni S, et al. Combined liver-kidney transplantation: The experience of the University of Bologna and the case of preoperative positive cross-match. *Transplant Proc*. 2006;38:1118-21.
- Cárdenas A, Ginés P. Hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal y trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:29-36.
- Angelli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48:S93-1035.
- Salerno F, Gerbes A, Ginés P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepato-renal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310-8.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Maza E. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45:223-9.
- Cárdenas A, Ginés P. Treatment of hyponatremia in cirrhosis. Update in treatment of liver disease. En: Arroyo V, Navasa M, Forns X, Bataller R, Sánchez-Fueyo A, Rodes J, editores. Update in treatment of liver disease. Barcelona 1 Ed. Ars Médica; 2005. p. 93-9.
- Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology*. 2003;124:933-9.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;5:403-9.
- Martín-Llahi M, Pepín MN, Guevara G. Randomized comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46:82A.
- Wong F, Panteal L, Sinderman K. Midodrine, octeotride, albumin, TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40:55-64.
- Kapoor D, Williams R, Jalan R. MARS: a new treatment for hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119:1799-800.
- Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurá P, Mas A, et al. Hyponatemia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:1135-43.
- Nair S, Verma S, Thuluvth PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179-85.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931-40.
- Gonwa TA. Combined kidney liver transplant in the MELD era: where are we going? *Liver Transpl*. 2005;11:1022-5.
- Dube GK, Cohen DJ. Simultaneous liver and kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:547-53.
- Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Pathophysiology of Renal Disease Associated With Liver Disorders: Implications for Liver Transplantation. Part I. *Liver Transpl*. 2002;8:91-109.
- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179-85.
- Simpson N, Cho YW, Cicciarella JC, Selby RR, Fong TL. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation*. 2006;82:1298-303.
- 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.