



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras

M. Trinidad Serrano Aulló^{a,*}, Eduardo Parra Moncasi^b y Sara Lorente Pérez^a

^a Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Tudela, España

Recibido el 7 de diciembre de 2010; aceptado el 19 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 1 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Inmunosupresión;
Insuficiencia renal;
Trasplante hepático

KEYWORDS

Immunosuppression;
Renal insufficiency;
Liver transplantation

Resumen Tanto la insuficiencia renal aguda como la crónica son altamente prevalentes en los pacientes con trasplante hepático. La etiología es multifactorial, desempeñando un papel muy importante la administración de fármacos nefrotóxicos. Los inhibidores de la calcineurina (ICN) (ciclosporina y tacrolimus) son el pilar básico del tratamiento inmunosupresor en el trasplante hepático y producen nefrotoxicidad aguda y crónica. Las pautas de prevención de daño renal incluyen tres estrategias fundamentales: a) reducción del ICN a niveles mínimos acompañada de la utilización de un fármaco adyuvante como la azatioprina, el micofenolato mofetilo o los inhibidores mTOR; b) retirada total de los ICN, utilizando en su lugar fármacos no nefrotóxicos; y por último c) utilización desde un principio de protocolos sin ICN. En este artículo se revisarán estas estrategias así como su influencia en la función renal y en los resultados del trasplante hepático.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Immunosuppression in Liver Transplantation: Renoprotective Regimens

Abstract Both acute and chronic renal insufficiency are highly prevalent in liver transplant recipients. The etiology is multifactorial, with administration of nephrotoxic drugs playing a major role. Calcineurin inhibitors (CNI) (cyclosporin and tacrolimus) are the mainstay of immunosuppressive therapy in liver transplantation and produce acute and chronic nephrotoxicity. There are three main strategies to prevent renal injury: a) reduction of CNI to minimal levels accompanied by the use of an adjuvant drug such as azathioprine, mycophenolate mofetil or mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors; b) complete withdrawal of CNI, using non-nephrotoxic drugs in their place; and c) use of protocols without CNI from the outset. The present article reviews these three strategies as well as their influence on renal function and on the results of liver transplantation.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: utra.hcu@salud.aragon.es (M.T. Serrano Aulló).

Tabla 1 Clasificación del fracaso renal agudo

Estadio	Creatinina plasmática (Crp)	Diuresis
1	Aumento sobre el nivel basal de la Crp $\geq 0,3$ mg/dl o entre 150-200% (1,5-2 veces)	Diuresis $< 0,5$ ml/kg/h, durante más de 6 horas
2	Aumento sobre el nivel basal de la Crp entre 200-300% (2-3 veces)	Diuresis $< 0,5$ ml/kg/h, durante más de 12 horas
3 ^a	Aumento sobre el nivel basal de la Crp $\geq 300\%$ (≥ 3 veces) o Crp ≥ 4 mg/dl con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dl	Diuresis $< 0,3$ ml/kg/h, durante de 24 horas o anuria durante 12 horas

^a La necesidad de tratamiento renal sustitutivo es considerada estadio 3.

Punto de partida: definición y cuantificación de la función renal

La insuficiencia renal se ha definido clásicamente como una disminución de la función renal que provoca la retención de urea, creatinina y otros productos de deshecho, así como una alteración en la regulación del volumen extracelular y de los electrolitos. Sin embargo, la búsqueda de una definición consensuada y con utilidad práctica ha planteado diversos problemas, y en la actualidad, no está exenta de limitaciones.

El marcador considerado más adecuado para evaluar la función renal se basa en los niveles plasmáticos de creatinina, que es un producto metabólico casi exclusivo del tejido muscular, por lo que su producción en un individuo estable se mantiene constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, la creatinina plasmática puede incrementarse en situaciones de elevado catabolismo, y también puede depender de la dieta hasta en un 30%, siendo su fuente principal la ingesta de carne. La creatinina plasmática, por tanto, subestima la función renal en caso de reducción de la masa muscular (pacientes amputados o desnutridos) y en individuos que siguen dietas vegetarianas. Así, en un paciente con cirrosis hepática avanzada una creatinina plasmática en el límite superior de la normalidad puede reflejar una insuficiencia renal¹.

La definición y clasificación del fracaso renal agudo se basa en la variación de los niveles de creatinina plasmática y en la diuresis urinaria según el *Acute Kidney Injury Network* publicado en 2007². La [tabla 1](#) especifica los valores para cada uno de los tres estadios reconocidos.

Por otra parte, la definición y clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) se basa, esta vez, en el filtrado glomerular (FG), según se establece por la *National Kidney Foundation* (NKF), tal y como se recoge en la [tabla 2](#). El FG expresa el grado de función renal y para su cálculo se utiliza la creatinina plasmática, presentando ambos una relación inversamente proporcional y exponencial. Esta relación muestra importantes implicaciones clínicas, ya que un pequeño incremento de la creatinina plasmática, justo por encima del valor normal, supone un importante descenso del FG, por debajo del 50%, o lo que es lo mismo, una pérdida de más del 50% de las nefronas funcionantes.

La manera más extendida de calcular el FG proviene de un estudio diseñado inicialmente para evaluar la progresión de la ERC mediante la restricción proteica en la dieta, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)³. Existen diversas fórmulas, entre las cuales, la más aceptada es

la 4-MDRD, denominada así por ser una función que incorpora cuatro variables; creatinina plasmática, edad, sexo y raza. En la actualidad se está extendiendo su determinación directamente por parte de los laboratorios, y si esto no es posible, diversas páginas web facilitan su cálculo (http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi). Este sistema de medición, al depender de la creatinina plasmática, presenta limitaciones similares. Por otra parte, la fórmula se utiliza también para el ajuste de dosis de fármacos en la ERC⁴.

Prevalencia de la insuficiencia renal y su influencia en los resultados del trasplante hepático

Tanto la insuficiencia renal aguda (IRA) como la crónica (IRC) son altamente prevalentes en el trasplante hepático. Las cifras oscilan en los distintos estudios entre el 25-50% en el primer caso y el 30-90% en el segundo. Esta gran variabilidad se debe fundamentalmente a la diferente definición de insuficiencia renal que dan los autores. Una serie española encontró niveles de creatinina > 2 mg/dl en el 42% de los pacientes trasplantados hepáticos en el periodo postoperatorio precoz. Otras series americanas han encontrado la presencia de IRA en el 22 y 12% de los casos. En el año 2004 el *Acute Kidney Injury Network* desarrolló una definición estándar que ayudará en el futuro a que estas cifras sean más homogéneas.

En cuanto a la IRC, Ojo et al⁵, en la mayor serie estudiada de pacientes trasplantados de órgano sólido no renal,

Tabla 2 Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	≥ 90
2	Lesión renal con pequeño descenso del FG	89-60
3	Descenso moderado del FG	59-30
4	Descenso grave del FG	29-15
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

Se define enfermedad renal crónica como la presencia de lesión renal o de un FG < 60 ml/min/1,73 m². Se define la lesión renal como la presencia de alteraciones anatómicas renales o de marcadores de daño renal (en análisis de sangre u orina o en estudios de imagen).

encontraron una incidencia acumulada de 8, 13,9 y 18,1% al primer, tercero y quinto año respectivamente. En este estudio se definió la IRC como un descenso del filtrado glomerular estimado mediante MDRD a cifras $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. El trasplante hepático fue el segundo procedimiento con más riesgo tras el de intestino. Así, el riesgo de IRC tras el trasplante hepático supera al que se produce tras el trasplante pulmonar y cardíaco. Otro estudio más reciente⁶, aunque con menos pacientes, y que utiliza la misma definición de IRC, recoge una incidencia acumulada similar al estudio anterior. La hipótesis de este trabajo consistía en que la utilización del MELD como sistema de priorización podría conllevar un incremento en el número de pacientes trasplantados con la función renal alterada y, por tanto, producirse un incremento en la incidencia de IRC postrasplante hepático. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la comparación de los dos periodos de tiempo.

Lo que todos los estudios ponen de manifiesto es que la presencia de fallo renal supone un acontecimiento de primer orden en el trasplante hepático, que dificulta el manejo clínico del paciente trasplantado e influye en su supervivencia.

En un estudio reciente O'Riordan et al⁷ demostraron que cuando las cifras de creatinina se multiplican por tres o el paciente precisa terapia sustitutiva, la mortalidad a 30 días postrasplante es 4 veces superior. Además, la presencia de fallo renal agudo duplica la estancia hospitalaria y multiplica por 5 la estancia en la unidad de cuidados intensivos y supone un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de IRC en el periodo postrasplante tardío. En cuanto a la IRC, varios estudios han demostrado su asociación con un incremento en la mortalidad. Un trabajo realizado con una serie muy amplia de pacientes⁵ pone de manifiesto que en el trasplante de órgano no renal, la disfunción renal crónica implica un incremento de la mortalidad cuatro veces superior a los pacientes que mantienen la función renal preservada. Más recientemente, Sharma et al⁶ encontraron que el descenso en el FG durante el periodo postrasplante era la única variable independiente predictora de mortalidad. El *hazard ratio* fue de 3,2 para tasas de FG $<30 \text{ ml/minuto}$ con respecto a $>60 \text{ ml/minuto}$. Por otra parte, la presencia de IRC incrementa de modo muy importante el riesgo de eventos cardiovasculares y el de hospitalización.

Causas de insuficiencia renal en los pacientes trasplantados hepáticos

La etiología de la insuficiencia renal en el paciente trasplantado hepático es multifactorial. En lo que respecta a la IRA, y fundamentalmente en el periodo postquirúrgico precoz, los aspectos más importantes son la función renal del paciente previa a la intervención, la existencia de complicaciones importantes en la cirugía y los fármacos nefrotóxicos utilizados en el postoperatorio inmediato. En el daño renal crónico tienen además un papel muy importante la existencia de enfermedades concomitantes nefrolesivas, como son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Los estudios que han explorado la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de IRC postrasplante hepático han encontrado la edad del receptor y el FG en el momento del trasplante como los parámetros más importantes^{6,8}.

Aunque todos los factores descritos anteriormente parecen desempeñar un papel importante en la aparición y mantenimiento del daño renal, no hay duda de que el papel fundamental lo tienen los inhibidores de la calcineurina. Estos fármacos son altamente nefrotóxicos y constituyen el tratamiento en el que se basan la gran mayoría de las pautas inmunosupresoras en todos los tipos de trasplante de órgano sólido.

Mecanismo de nefrotoxicidad de los fármacos inmunosupresores

Hoy en día el pilar básico de la inmunosupresión lo forman los agentes denominados inhibidores de la calcineurina (ICN), que incluyen la ciclosporina y el tacrolimus. Ambos fármacos presentan un perfil de efectos secundarios muy similar, entre los cuales destaca la nefrotoxicidad. Para ambos fármacos se han descrito dos formas de toxicidad renal: aguda y crónica⁹.

El daño renal agudo se produce fundamentalmente por cambios hemodinámicos. Los ICN producen una vasoconstricción tanto de la arteriola aferente como de la eferente, reduciendo como consecuencia la tasa de FG. Estos efectos son reversibles y desaparecen si se retira el tratamiento. Los mecanismos que explican estos fenómenos no están claramente establecidos, pero parece que son debidos a un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y las prostaglandinas; y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, el tromboxano y la angiotensina II. Por otra parte, aunque estos efectos ocurren con más probabilidad con dosis altas de ICN, con frecuencia aparecen también con niveles terapéuticos de dichos fármacos.

La forma crónica de nefrotoxicidad se caracteriza por el desarrollo de daño estructural que es irreversible y que puede conducir a una enfermedad renal terminal. Desde el punto de vista histológico, se produce una arteriopatía obliterante, isquemia glomerular y vacuolización del túbulo con áreas de atrofia tubular y fibrosis intersticial. Estas lesiones se han relacionado tanto con niveles altos como bajos de ICN y parece que la lesión inicial es la arterial, y que la isquemia secundaria sería la responsable del daño tubular e intersticial.

Entre los factores que pueden influir en la aparición de nefrotoxicidad, está la variabilidad genética. La relevancia clínica de la farmacogenética de estos agentes no ha sido establecida de forma concluyente, pero ya hay algunos datos disponibles. Por ejemplo, el genotipo relacionado con producción elevada de TGF- $\alpha 1$ se asocia con un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad grave por ciclosporina en personas con trasplante cardíaco. También se ha encontrado asociación entre el genotipo deficiente del transportador glucoproteína-P del donante y nefrotoxicidad por ciclosporina en el receptor. De forma similar, algunos estudios han hallado que, en el trasplante de hígado, tanto el genotipo metabolizador del receptor como el del donante afectan la farmacocinética del tacrolimus¹⁰.

Conocer los factores que predisponen a la aparición de nefrotoxicidad secundaria a la utilización de ICN ayudaría a medir el riesgo individual de los pacientes y a diseñar pautas inmunosupresoras alternativas en los de mayor riesgo.

Estrategias nefroprotectoras en pacientes trasplantados hepáticos

Existen fármacos inmunosupresores que no presentan nefrotoxicidad, entre los que destacan los inhibidores de la síntesis de las purinas como la azatioprina (AZA) y el mico-fenolato mofetil (MMF); y los inhibidores mTOR como el sirolimus y el everolimus. Todos ellos poseen una menor potencia inmunosupresora que los ICN, por lo que, en líneas generales, se utilizan como tratamiento coadyuvante. La AZA ha sido utilizada durante muchos años en los protocolos de inmunosupresión durante los primeros meses tras el trasplante, aunque a partir del año 2000 fue progresivamente abandonada y en algunos centros sustituida por el MMF. Un metanálisis muy reciente, indica que el beneficio clínico de este último con respecto al primero es pequeño¹¹. En lo que respecta a los inhibidores mTOR, su utilización es más reciente y aunque no son nefrotóxicos hay datos que indican que pueden potenciar la toxicidad renal de los ICN en determinadas situaciones, fundamentalmente si existe proteinuria¹². En la actualidad está aprobada la utilización de estos fármacos en la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal y en el cardíaco, pero no en el hepático, por lo que han de solicitarse mediante uso compasivo.

Desde la aparición de nuevos agentes, los equipos de trasplante han intentado establecer protocolos que mantengan el beneficio de una baja incidencia de rechazo, altas tasas de supervivencia del injerto y del paciente, pero evitando al máximo la toxicidad a corto y largo plazo.

Las pautas de prevención de daño renal incluyen tres estrategias fundamentales: a) reducción del ICN a niveles mínimos, acompañada de la utilización de un fármaco adyuvante como la AZA, el MMF o los inhibidores mTOR; b) retirada total del ICN, utilizando en su lugar los fármacos antes mencionados, solos o en combinación; y por último, c) utilización desde un principio de pautas sin ICN.

Disminución de los inhibidores de la calcineurina

Esta estrategia, que consiste en minimizar la utilización del tacrolimus o la ciclosporina, puede ser aplicada en dos situaciones distintas y con objetivos diferentes. En primer lugar, para mejorar el FG en pacientes en los que ya se ha producido un daño renal; y en segundo, para prevenir la aparición de insuficiencia renal desde el inicio del trasplante.

En el primer caso, se reduce de forma paulatina el ICN y se acompaña generalmente de la administración adyuvante de un agente no nefrotóxico y de menor potencia inmunosupresora como son el MMF o la AZA. Se realiza generalmente cuando ya se ha conseguido una inmunosupresión estable y ya hay establecido un daño renal crónico, aunque en los últimos años se tiende a hacer de forma más precoz. Se trata de la estrategia más conservadora, pero que ha sido asociada a una clara mejoría de la función renal y con un bajo riesgo de rechazo. De este modo se consigue un adecuado balance riesgo/beneficio. Pageaux et al¹³ en un estudio prospectivo y randomizado que incluía a pacientes trasplantados hepáticos con IRC, demostraron que la reducción de la dosis del ICN en más de un 50% junto con la adición de MMF mejoraba la función renal sin incrementar el riesgo de rechazo. Otros

estudios similares han obtenido los mismos resultados¹⁴⁻¹⁶. Estos ensayos se han llevado a cabo también en población pediátrica, mostrándose una estrategia segura, que consiguiera mejoras significativas en las cifras de aclaramiento de creatinina y descenso en la microalbuminuria¹⁷. Todos estos resultados nos indican que realizar este tipo de intervención, incluso en pacientes con IRC avanzada, puede cambiar la evolución de esta complicación.

Cuando se quiere proteger la función renal del paciente trasplantado hepático desde el inicio del periodo postoperatorio, se puede comenzar el tratamiento inmunosupresor con dosis más bajas de ICN e introducir un tercer fármaco. Un ejemplo sería iniciar con tacrolimus a dosis bajas junto con MMF y corticoides. Otra opción sería comenzar con el ICN de forma tardía, entre el quinto y séptimo día tras el trasplante. En este último caso sería necesario realizar un tratamiento de inducción, generalmente con anticuerpos anti-IL2R como el basiliximab. De esta forma se deja un intervalo de tiempo libre de ICN, para que la función renal sea capaz de recuperarse tras las agresiones recibidas en el periodo perioperatorio. Además, el anticuerpo administrado produce la suficiente inmunosupresión como para evitar un incremento en la tasa de rechazo. Yoshida et al¹⁸ en el primer estudio randomizado que comparaba una pauta con daclizumab, MMF, corticosteroides e introducción retardada de tacrolimus con una convencional de tacrolimus, MMF y corticosteroides, demostraron que la introducción tardía del ICN preservaba la función renal al mes y a los seis meses tras el trasplante hepático. Un estudio posterior, el "ReSpECT"¹⁹, comparó tres pautas inmunosupresoras distintas: una pauta estándar (tacrolimus y corticosteroides); la administración de ICN a dosis reducidas junto con MMF y corticosteroides, y la utilización de daclizumab junto con MMF, corticosteroides e introducción tardía de tacrolimus y a dosis reducidas. Los pacientes tratados con inducción e instauración tardía del ICN presentaron una menor disminución en el aclaramiento de creatinina que los tratados con la pauta convencional, con una menor incidencia de rechazo agudo. El brazo que recibió ICN a dosis reducidas pero desde el inicio, no presentó diferencias con respecto a la pauta convencional. Otros estudios han explorado el efecto de la terapia de inducción con introducción tardía del ICN en la función renal postrasplante y en todos los casos han encontrado mejorías significativas^{20,21}. Sin embargo, todavía no está claro el efecto de estas pautas sobre patologías concretas como la recidiva de la infección por VHC.

Retirada del inhibidor de la calcineurina

Hay pocos estudios realizados con suspensión de ICN y la adición de MMF en monoterapia. Orlando et al²² retiraron el ICN e introdujeron MMF (a dosis de 1,5 g/día) a 42 pacientes con efectos secundarios del ICN importantes, demostrando una mejoría significativa en la función renal, los niveles de lípidos en sangre y las cifras de tensión arterial. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentó alteraciones en el injerto que se resolvieron aumentando la dosis de MMF. Solo en un paciente hubo que reintroducir el ICN. Otros estudios similares han demostrado mejorías significativas en el aclaramiento de creatinina, pero en algunos de ellos se ha detectado también una tasa aumentada de

rechazo²³. Cuando se compara el tratamiento con micofenolato en monoterapia con una pauta de micofenolato junto a ICN a dosis bajas, en el primer caso se logra con mayor frecuencia la normalización de la función renal^{24,25}.

También se ha evaluado la conversión del ICN a sirolimus o everolimus. Algunos estudios han demostrado mejorías significativas en la función renal, pero con incremento de efectos secundarios como la hiperlipemia, la proteinuria y las lesiones mucocutáneas. Watson et al²⁶, realizaron un estudio controlado y aleatorizado en pacientes con al menos 6 meses de evolución tras el trasplante y con aclaramiento de creatinina inferior a 65 ml/min. Los pacientes convertidos a un régimen inmunosupresor basado en sirolimus presentaron una mejoría en el aclaramiento de creatinina a los 3 meses del cambio, con respecto a los pacientes que mantenían el ICN. Sin embargo, se trata de un estudio realizado en un único centro, con una muestra pequeña y un grupo muy seleccionado de pacientes. De Simone et al²⁷ demostraron en un estudio prospectivo multicéntrico que es seguro a largo plazo la conversión a everolimus, pudiendo retirar el ICN en un gran número de pacientes. Sin embargo, los beneficios que encontraron en cuanto a mejoría de la función renal fueron muy escasos.

Un estudio muy reciente ha explorado el efecto de la suspensión de ciclosporina e iniciación de everolimus en monoterapia a los 30 días del trasplante, comparándolo con un régimen basado en ciclosporina. Los pacientes tratados con everolimus en monoterapia presentaron un mayor aclaramiento de creatinina, con una incidencia similar de rechazo y de complicaciones mayores²⁸.

Inmunosupresión sin inhibidores de la calcineurina desde el inicio

Esta estrategia se ha utilizado fundamentalmente en el trasplante renal. Hace más de una década Groth et al²⁹ compararon un régimen basado en ciclosporina con otro basado en sirolimus. Aunque las diferencias no fueron significativas, los autores encontraron un incremento en el FG de los pacientes inmunosuprimidos con sirolimus. Desde entonces se han realizado múltiples estudios^{30,31} comparando en la mayoría de los casos pautas con triple terapia (micofenolato o AZA y corticoides junto con inhibidor mTOR) versus una pauta con ICN. La mayoría de los estudios constatan una mejor función renal durante el seguimiento de los pacientes con pauta inmunosupresora sin ICN. Sin embargo, existe muy poca información sobre la eficacia y seguridad de regímenes inmunosupresores sin ICN en el trasplante hepático. Esto es debido fundamentalmente a que en el año 2002 la FDA notificó un incremento del riesgo de trombosis en la arteria hepática en los pacientes tratados con sirolimus de novo. No obstante, la incidencia de esta complicación no se ha visto incrementada en otras series, ni tampoco en los estudios fase I y fase II realizados con otro inhibidor mTOR como es el everolimus^{32, 33}. Un metanálisis muy reciente que analiza el uso de sirolimus en el trasplante hepático pone de manifiesto la escasez de ensayos controlados y la heterogeneidad de los pocos estudios disponibles, que dificultan enormemente extraer conclusiones³⁴. Zaghla et al³⁵ compararon una cohorte de pacientes tratados con sirolimus de novo con otra tratada con ICN y observaron tasas

similares de rechazo y una mejoría significativa de las cifras séricas de creatinina en comparación con aquellos pacientes que habían recibido ICN. Estos autores no encontraron una mayor incidencia de trombosis arterial en el grupo tratado con sirolimus.

En cuanto al everolimus, no disponemos todavía de estudios que evalúen la eficacia y la prevención del daño renal en pautas inmunosupresoras de novo. Sin embargo, según el registro de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov) hay en marcha siete ensayos que evalúan la eficacia del everolimus en el trasplante hepático. La mayoría de ellos son controlados y tienen como objetivo primario la medición de la función renal, aunque solo en dos se introduce el everolimus como terapia de novo postrasplante. Por tanto, tendremos que esperar a recibir la información derivada de estos estudios para conocer el verdadero papel que puede desempeñar la utilización de novo de los inhibidores mTOR en la profilaxis de la IRC en los pacientes trasplantados hepáticos.

Para finalizar, además de utilizar pautas inmunosupresoras con la menor nefrotoxicidad posible, no hay que olvidar aspectos tan fundamentales como prevenir o tratar otras enfermedades causantes de daño renal como son la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Hay que evitar, además, fármacos nefrotóxicos como son los antiinflamatorios no esteroideos. Teniendo en cuenta todos estos aspectos, podremos evitar al máximo la aparición de daño renal en los enfermos trasplantados hepáticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brenner BM. *Brenner and Rector's. The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
3. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:763–73.
4. Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and the Impact on Dosing. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, May 1998.
5. 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.
6. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero JA, Fontana RJ, Lok AS. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl*. 2009;15:1142–8.
7. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:168–76.
8. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, Dumortier J, Duvoux C, Calmus Y, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl*. 2009;15:1083–91.

9. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transplant.* 2009;15:51–34.
10. Girit DM, Burckart G, Zeevi A. Effect of cytokine and pharmacogenomic genetic polymorphisms in transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:614–25.
11. Yao G, Albon E, Adi Y, Milford D, Bayliss S, Ready A, et al. A systematic review and economic model of the clinical and cost-effectiveness of immunosuppressive therapy for renal transplantation in children. *Health Technol Assess.* 2006;10:1–157.
12. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Chu AH, Loveland JJ, Gordon RD, Morris JA, et al. Sirolimus with neoral versus mycophenolate mofetil with neoral is associated with decreased renal allograft survival. *Am J Transplant.* 2004;4:2058–66.
13. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1755–60.
14. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Giral M, Gomez-Manero N, Pardo F, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:414–20.
15. Dale C, Marotta P. Continuous improvement in measured GFR with tapering CNi and the introduction of MMF in liver transplant recipients. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:44–5.
16. Creput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1004–10.
17. Ferraris JR, Duca P, Prigoshin N, Tambutti ML, Boldrini G, Cardoni RL, et al. Mycophenolate mofetil and reduced doses of cyclosporine in pediatric liver transplantation with chronic renal dysfunction: changes in the immune responses. *Pediatr Transplant.* 2004;8:454.
18. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl.* 2005;11:1064–72.
19. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant.* 2009;9:327–36.
20. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Gyori G, Silberhumer G, Steininger R, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1039–44.
21. Sellers MT, McGuire BM, Haustein SV, Bynon JS, Hunt SL, Eckhoff DE. Two-dose daclizumab induction therapy in 209 liver transplants: a single-center analysis. *Transplantation.* 2004;78:1212–7.
22. Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, Iaria G, De Liguori Carino N, De Luca L, et al. Switch to 1.5g MMF monotherapy for CNi-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. *Liver Transpl.* 2007;13:46–54.
23. Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet.* 2001;357:587–91.
24. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Giral M, Gómez-Manero N, Pardo F, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:414–20.
25. Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martínez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A, Lopez-Monclus J, Sánchez-Turrión V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:1650–5.
26. Watson CJ, Gimson AE, Alexander GJ, Allison ME, Gibbs P, Smith JC, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl.* 2007;13:1694–702.
27. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl.* 2009;15:1262–9.
28. Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function. *Am J Transplant.* 2010;10:2252–62.
29. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation.* 1999;67:1036–42.
30. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, et al. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002;2:436–42.
31. 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.
32. Levy GA, Grant D, Paradis K, Campestrini J, Smith T, Kovarik JM. Pharmacokinetics and tolerability of 40-0-[2-hydroxyethyl] rapamycin in de novo liver transplant recipients. *Transplantation.* 2001;15:160–3.
33. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl.* 2006;12:1640–8.
34. Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2010;52:1360–70.
35. Zaghla H, Selby RR, Chan LS, Kahn JA, Donovan JA, Jabbour N, et al. A comparison of sirolimus vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapies in liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:513–20.