

PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Detección precoz, prevención y manejo de la insuficiencia renal en el trasplante hepático



Lluís Castells^{a,b,*}, Carme Baliellas^c, Itxarone Bilbao^d, Carme Cantarell^e, Josep Maria Cruzado^f, Núria Esforzado^g, Juan Carlos García-Valdecasas^h, Laura Lladóⁱ, Antoni Rimola^j, Daniel Serón^e y Federico Oppenheimer^g

^a Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^c Servicio del Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España

^d Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^f Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España

^g Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^h Servicio de Trasplante Hepático, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

ⁱ Unidad de Cirugía Hepática, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España

^j Servicio de Hepatología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 25 de julio de 2013; aceptado el 12 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 22 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia renal;
Trasplante hepático;
Everolimus;
Inhibidores de la
mammalian target of
rapamycin

Resumen La insuficiencia renal es una complicación frecuente de la población con trasplante hepático que se asocia con una elevada morbilidad. Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal postrasplante hepático en los periodos pre y postrasplante hepático, así como en el propio momento del trasplante. Para reducir el impacto de la insuficiencia renal postrasplante hepático es necesaria una actitud activa para la identificación de los pacientes con factores de riesgo, la implementación de estrategias preventivas y la detección precoz del deterioro de la función renal. Tomando como base las evidencias publicadas y la experiencia clínica, el presente documento incluye recomendaciones para la monitorización de la función renal en los pacientes con trasplante hepático, la prevención y el manejo de la insuficiencia renal postrasplante hepático, y la derivación al nefrólogo. Asimismo, se actualizan las pautas inmunosupresoras probadas para la prevención o el control del deterioro de la función renal tras el trasplante hepático.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: llcastells@vhebron.net (L. Castells).

KEYWORDS

Renal failure;
Liver transplantation;
Everolimus;
Mammalian target of
rapamycin inhibitors

Early detection, prevention and management of renal failure in liver transplantation

Abstract Renal failure is a frequent complication in liver transplant recipients and is associated with increased morbidity and mortality. A variety of risk factors for the development of renal failure in the pre- and post-transplantation periods have been described, as well as at the time of surgery. To reduce the negative impact of renal failure in this population, an active approach is required for the identification of those patients with risk factors, the implementation of preventive strategies, and the early detection of progressive deterioration of renal function. Based on published evidence and on clinical experience, this document presents a series of recommendations on monitoring RF in LT recipients, as well as on the prevention and management of acute and chronic renal failure after LT and referral of these patients to the nephrologist. In addition, this document also provides an update of the various immunosuppressive regimens tested in this population for the prevention and control of post-transplantation deterioration of renal function.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción**Epidemiología e impacto de la insuficiencia renal en el trasplante hepático**

El lento y progresivo deterioro de la función renal (FR) que se produce en los pacientes trasplantados no renales es un hecho descrito desde hace ya varios años¹, aunque la generalización y mayor viabilidad de este tipo de procedimientos han convertido dicho deterioro y sus consecuencias en un factor que condiciona la supervivencia de los pacientes portadores de trasplante. Actualmente, se estima que se realizan unos 100.000 trasplantes no renales (TNR) al año en todo el mundo, siendo aproximadamente la mitad de ellos trasplantes hepáticos (TH)². En Cataluña, de los 313 TNR que se realizaron en el 2011, 187 fueron hepáticos, siendo la tasa de TH de 24,8 por millón de población (la tasa media en España ese año fue de 24,1)³. Gracias a las mejoras en las técnicas quirúrgicas y en el manejo de la inmunosupresión, la supervivencia del paciente se ha incrementado sensiblemente en los últimos años. En Cataluña la supervivencia al primer año pos-TH en las primeras intervenciones realizadas entre 1984 y 1991 fue del 66%, mientras que en los trasplantes realizados entre 2007 y 2010 fue del 88%³. La supervivencia a medio plazo es también elevada, situándose en el 77% a los 5 años.³ En consecuencia, tanto el creciente tamaño de esta población como su mayor longevidad están poniendo de manifiesto cada vez más el importante impacto que la pérdida de FR tras el TH tiene en términos de frecuencia, morbimortalidad y necesidad de recursos caros y escasos.

El desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación muy frecuente en el periodo inmediatamente previo y posterior al TH, aunque los diversos criterios utilizados en los estudios para su definición han conllevado una importante variabilidad en los datos epidemiológicos publicados. En algunos trabajos se ha definido la IRA pos-TH como la detección de unos valores de creatinina sérica incrementados en 2 veces o más con respecto a los valores basales, o como una diuresis < 400 cc/día. Mc Cauley et al. reportaron que el 94% de los pacientes con TH presentaban IRA postrasplante, definida como un incremento del 50% de los niveles preoperatorios de creatinina⁴, mientras que

en una serie de pacientes trasplantados en España la tasa de IRA en el postoperatorio inmediato (definida como una creatinina sérica > 2 mg/dL o la necesidad de diálisis) fue del 46%⁵. Más recientemente, Serrano Aulló et al. han reportado una incidencia de IRA en el pos-TH del 21-73%, con un 10-18% de pacientes que requieren diálisis^{4,6-12}. En el 2005 la *Acute Kidney Injury Network* propuso una clasificación para la IRA basada en la variación de los niveles de creatinina y la diuresis (tabla 1)¹³. Dicha propuesta ayudará a estandarizar criterios en los estudios y posiblemente a homogeneizar los datos epidemiológicos de la IRA en el TH.

La insuficiencia renal (IR) condiciona muy negativamente la evolución del TH, dificultando su manejo clínico y disminuyendo significativamente la supervivencia del paciente y del injerto^{6,14-20}. En relación con la IRA, se ha establecido que la necesidad de diálisis en el postrasplante inmediato o aumentos bruscos en los niveles de creatinina sérica ($\times 3$) se asocian con una mayor mortalidad al primer mes del TH²¹. De hecho, algunos estudios asocian la IRA con una mortalidad del 55-90%¹². Adicionalmente, la IRA en el postoperatorio inmediato se ha relacionado con una prolongación de la estancia hospitalaria y de los costes económicos, así como con un aumento del riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC).

En la IRC se observa un lento deterioro de la FR caracterizado por un aumento progresivo de los niveles de creatinina, habitualmente asociado con la aparición o el empeoramiento de hipertensión arterial (HTA) y proteinuria^{22,23}. Actualmente, la clasificación más aceptada para la IRC se establece en las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), basándose en los valores de filtrado glomerular (FG) (tabla 2)²⁴. Se considera IRC la presencia de un FG < 60 mL/min/1,73 m², pero lo cierto es que en la mayoría de los estudios se han venido utilizando diversos parámetros, puntos de corte y seguimientos, lo que explica que en algunos trabajos la IRC en el pos-TH se haya reportado hasta en el 80% de los pacientes^{7,25}. En España existe un estudio multicéntrico de corte transversal realizado en 402 pacientes con TH de 6 años de evolución media (estudio ICEBERG)²⁶ en el que se observó una prevalencia de IRC (creatinina sérica > 2 mg/dL y/o un FG < 60 mL/min/1,73 m²) del 50%. Con relación a la IRC avanzada (FG < 30 mL/min/1,73 m²), en el estudio de Ojo et al. del 2003, que incluyó a más de

Tabla 1 Clasificación de la insuficiencia renal aguda

Estadio	Creatinina sérica (aumento respecto nivel basal)	Diuresis
I	$\geq 0,3$ mg/dL o aumento del 150-200% ($\times 1,5$ -2 veces)	$< 0,5$ mL/kg/h durante > 6 h
II	Aumento del 200-300% ($\times 2$ -3 veces)	$< 0,5$ mL/kg/h durante > 12 h
III	Aumento $\geq 300\%$ (≥ 3 veces) o creatinina ≥ 4 mg/dL con un incremento agudo $\geq 0,5$ mg/dL o necesidad de diálisis	$< 0,3$ mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h

Fuente: Mehta et al¹³.

69.000 pacientes con TNR, la incidencia acumulada fue del 8, 14, 18 y 28% en los años uno, 3, 5 y 10 pos-TH respectivamente, observándose un mayor riesgo en este tipo de trasplante que en otros con mayor carga inmunosupresora, como el cardiaco o el pulmonar²⁷.

Impacto de la instauración del sistema *Model of End Stage Liver Disease*, influencia en la función renal y en la supervivencia

La introducción del sistema de priorización *Model of End Stage Liver Disease* (MELD) ha provocado un incremento de la gravedad de los pacientes que son finalmente trasplantados y de sus comorbilidades^{28,29}. Dado que la creatinina es uno de los valores considerados en el cálculo del MELD, no es de extrañar que con su introducción haya aumentado tanto el número de trasplantes hepatorenales (THR) como el número de pacientes con IR en el momento del TH^{28,30}. Este dato es de gran importancia pues ha sido demostrado que la FR preoperatoria es un factor independiente tanto de la FR postoperatoria y del requerimiento de diálisis, como de la supervivencia pos-TH³⁰⁻³⁴. En general, el TH siguiendo la priorización MELD ha incrementado la morbilidad, especialmente el número de pacientes que presentan IR pos-TH y el requerimiento de diálisis^{29,30,32,33}. Por otra parte, el factor predictivo más relevante de IR a largo plazo es la FR en el primer año^{30,31}, que se relaciona directamente con la FR pre-TH. Finalmente, el desarrollo de IRC influye negativamente

en la supervivencia a largo plazo. Parece pues evidente que en la era de priorización MELD, con el objetivo de evitar una disminución de la supervivencia pos-TH, será fundamental la implementación de estrategias preventivas para prevenir el desarrollo de IR.

Criterios de indicación de trasplante hepático aislado o trasplante hepatorenal en los pacientes con indicación de trasplante hepático que presentan insuficiencia renal

La IR previa al trasplante es un mal factor pronóstico en el TH³⁵, por lo que se podría llegar a pensar que el THR estaría indicado en todos los pacientes con necesidad de TH y que, al mismo tiempo, presentarían IR. Sin embargo, la IR es de naturaleza funcional y, por tanto, potencialmente reversible tras un TH aislado, en una proporción notable de pacientes. Por otra parte, el uso indiscriminado de injertos renales en estos pacientes no es deseable ni ético si se tiene en cuenta el número elevado de pacientes en espera de trasplante renal (TR). Recientemente, la *International Liver Transplantation Society* ha elaborado unas recomendaciones para el THR, que se resumen en la [tabla 3](#)³⁶. No obstante, hay que señalar que estas recomendaciones tienen una serie de limitaciones importantes, como la ausencia de diferenciación entre IR orgánica y funcional, o la no utilización de datos histológicos renales. Además, hay estudios que han reportado que dichos criterios distan de ser precisos ya que existe un número sustancial de pacientes con THR con recuperación funcional de los riñones nativos o de pacientes con TH aislado con necesidad rápida de un posterior TR^{37,38}.

El THR ofrece una clara ventaja sobre el TH aislado en la supervivencia del paciente candidato a TH con IR y necesidad de diálisis, pero cuando se trata de un paciente con IR sin necesidad de diálisis, aunque las ventajas existen, estas no son tan evidentes, especialmente si el FG > 30 mL/min/1,73m². Si tenemos en cuenta que el

Tabla 2 Categorías de filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica

Categoría de FG	FG (mL/min/1,73 m ²)	Términos
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Reducción leve ^a
G3a	45-59	Reducción leve a moderada
G3b	30-44	Reducción moderada a grave
G4	15-29	Reducción grave
G5	< 15	Fracaso renal

FG: filtrado glomerular.

En ausencia de evidencia de daño renal, las categorías G1 y G2 no cumplen los criterios de insuficiencia renal crónica.

Adaptada de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group²⁴.

^a Relativo a nivel de adulto joven.

Tabla 3 Recomendaciones de la *International Liver Transplantation Society* para la indicación de un trasplante combinado hepatorenal

- Paciente con insuficiencia renal crónica en diálisis
- Paciente no en diálisis, pero con una tasa de filtrado glomerular < 30 mL/min y una proteinuria > 3 g/día con un cociente proteína/creatinina en orina de 24 h > 3
- Paciente con daño renal agudo y necesidad de diálisis al menos 2 veces por semana, durante más de 6 semanas

Fuente: Charlton et al³⁶.

TR mejora claramente la supervivencia de los pacientes con IRCT en diálisis, además de las largas listas de espera que existen para recibir un TR, es imprescindible hacer un esfuerzo por parte de hepatólogos y nefrólogos para realizar una justa y equitativa repartición de los injertos renales, por las connotaciones éticas que ello comporta.

Prevención y abordaje de la insuficiencia renal aguda en el momento peritrasplante hepático

Factores de riesgo y causas de insuficiencia renal aguda postrasplante hepático

La IRA en el peritrasplante es una complicación de origen multifactorial, habiéndose descrito diversas causas relacionadas con su desarrollo tanto en los periodos pre y pos-TH, como en el propio momento del trasplante. La disfunción renal pre-TH es un factor de riesgo importante de IRA en el pos-TH inmediato que puede ser funcional, y por tanto reversible tras realizar el TH, u orgánica e irreversible. Aunque los criterios diagnósticos de un tipo u otro de disfunción renal están bien establecidos, en ocasiones la frontera se difumina por la dificultad de realizar una biopsia renal pre-TH que informe sobre el grado de afectación renal desde el punto de vista histológico. Los pacientes cuya disfunción renal se acompaña de lesiones histológicas de carácter irreversible son los más vulnerables al fracaso renal y los que merecen una intervención precoz. Al no disponer de biopsia, lo habitual es que quede infradiagnosticada. Otros factores de riesgo descritos en el pre-TH son el síndrome hepatorenal, la patología glomerular concomitante (no tributaria de TR), el sexo masculino, la edad avanzada, la diabetes mellitus (DM), la HTA con dislipidemia, antecedentes de peritonitis bacteriana, de ascitis o de encefalopatía, la hospitalización continuada, niveles de albúmina < 3 g/L o un Child-Pugh estadio c^{10,12}. Por otra parte, y teniendo en cuenta que el riñón es un órgano especialmente sensible a las hipotensiones o a los fármacos vasoactivos, ciertas situaciones que pueden darse durante el procedimiento del TH aumentan el riesgo de IRA, como la existencia de hipotensión e inestabilidad hemodinámica intraoperatoria, la necesidad de múltiples transfusiones sanguíneas durante el curso de un procedimiento quirúrgico prolongado, el aumento de la presión intraabdominal o un tiempo de isquemia > 8 h^{10,12}. Con relación al pos-TH es destacable el importante efecto nefrotóxico de ciertos fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, los aminoglucósidos, los contrastes iodados, o, muy especialmente, los inhibidores de la calcineurina (ICN; ciclosporina A [CsA] y tacrolimus [TAC])^{39,40}. También la inestabilidad hemodinámica, la hipotensión, el fallo del injerto hepático o las infecciones aumentan el riesgo de IRA.

El daño agudo por ICN es funcional y de causas hemodinámicas, siendo consecuencia de la alteración del equilibrio de múltiples sustancias vasoactivas, como la endotelina-1, el óxido nítrico, el tromboxano o las prostaglandinas². Los ICN inducen además la activación del tono simpático, así como del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El efecto a nivel renal de todo ello consiste en una vasoconstricción de las arteriolas glomerulares aferentes que provoca una reducción del filtrado, un aumento de la resistencia vascular intrarrenal y, finalmente, un aumento de la presión

arterial. Estos efectos parecen ser dosis-dependientes y son reversibles tras su discontinuación, siempre que se realice precozmente. Otras causas descritas de IRA pos-TH son: sepsis, hemorragia gastrointestinal, diarrea, abuso de diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos y uso de contrastes.

Recomendaciones generales para la prevención de la insuficiencia renal aguda postrasplante hepático

Para prevenir el desarrollo de IRA en los pacientes con factores de riesgo, la técnica quirúrgica durante el TH tiene que ser especialmente cuidadosa con el objetivo de minimizar al máximo el sangrado. En este sentido, es fundamental la indicación de la técnica de preservación de cava, y en los casos indicados la realización de un shunt porto-cava temporal perioperatorio por su influencia en la hemorragia y FR⁴¹. Es imprescindible un exquisito control hemodinámico intra y postoperatorio a fin de evitar situaciones de hipovolemia. También es importante evitar al máximo otras complicaciones que pueden afectar la FR, como por ejemplo la sepsis⁴². Se debería evitar además en la medida de lo posible la administración de fármacos nefrotóxicos.

En los pacientes que desarrollen IRA y requieran hemodiálisis y técnicas de ultrafiltración, se evitará al máximo las situaciones de inestabilidad hemodinámica ya que retardan la recuperación de la FR⁴².

Insuficiencia renal en el paciente trasplantado hepático en mantenimiento: prevención y manejo

Factores de riesgo de la insuficiencia renal crónica postrasplante hepático

Del mismo modo que para la IRA, se han descrito varios factores de riesgo (antes, durante y después del trasplante) que se relacionan en diverso grado con el desarrollo de IRC en los pacientes con TH (tabla 4)⁴².

Diversos estudios coinciden en destacar la especial importancia de factores como la edad o la FR previa al trasplante^{33,43}, así como la presencia de patologías concomitantes lesivas a nivel renal, como la HTA o la DM. Sin embargo, la principal causa de IRC en estos pacientes es el uso de ICN⁴⁴, observándose lesiones histológicas sugestivas de daño por ICN en prácticamente la mitad de los pacientes con TH con nefropatía crónica⁴⁵ y en más del 70% de los pacientes con IRC avanzada³⁰. En algunas publicaciones^{27,30,46} se ha observado que del 50% de pacientes con IRC a 5 años, en la mitad (25% de todos los pacientes) la disfunción renal es debida a la toxicidad de los inmunosupresores. Igualmente, del 20% de pacientes que a los 10 años presentan una disfunción renal avanzada, en el 70% (14% de todos los pacientes vivos a los 10 años) estaría relacionada con nefrotoxicidad por ICN. La nefrotoxicidad crónica por ICN se caracteriza por el desarrollo de lesiones histológicas estructurales en el riñón que, a diferencia del daño agudo, no parece relacionarse tanto con la dosis sino más bien con el tiempo de exposición a estos fármacos, siendo dichas lesiones probablemente irreversibles a pesar de su retirada. Los ICN inducen una sobreexpresión

Tabla 4 Factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica en el trasplante de órgano sólido no renal

Factores predisponentes pretrasplante	Factores predisponentes peritrasplante	Factores predisponentes postrasplante a medio y largo plazo
IRC previa	Hemorragia quirúrgica	Función renal año del trasplante
Edad avanzada	Inestabilidad hemodinámica intraoperatoria	Hipertensión arterial
Sexo masculino		Diabetes <i>de novo</i> postrasplante
Diabetes mellitus	Fármacos presores	Dislipidemia
Hipertensión arterial	IRA	Proteinuria importante
Dislipidemia	Fármacos nefrotóxicos	Grado de exposición a ICN
Hipoperfusión renal mantenida (síndrome hepatorenal)	Rechazo agudo del injerto	Infección crónica por poliomavirus
Patología glomerular concomitante	Uso intravenoso de ICN	
Infección crónica por VHC	Infecciones oportunistas	
Cardiopatía isquémica	Sepsis	
Hiperuricemia		
Polimorfismo genético frente a TGF- β		

ICN: inhibidores de la calcineurina; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; TGF- β : factor de crecimiento transformante β ; VHC: virus de la hepatitis C.
Adaptada de Guirardo et al.⁴².

intrarrenal de factores de crecimiento fibrogénicos, tales como el TGF- β , la osteopontina o la fibronectina, que resulta en el depósito de matriz extracelular en el mesangio⁴⁷. Consecuentemente, se produce una arteriopatía hialina obstructiva que, mediante isquemia, conduce al desarrollo de atrofia tubular, fibrosis intersticial e hipertrofia glomerular compensatoria. En los últimos años se ha sugerido que la variabilidad genética (como la relacionada con la expresión del TGF- β) puede condicionar en los pacientes un cierto grado de predisposición individual a la nefrotoxicidad por ICN⁴². Dicha predisposición genética sería de gran interés ya que permitiría identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar nefrotoxicidad pos-TH y administrarles pautas inmunosupresoras alternativas (con dosis reducidas de ICN, o sin ICN), para la prevención del daño renal.

Métodos de evaluación de la función renal (tabla 5)

La detección precoz del deterioro de la FR es fundamental para la rápida instauración de acciones terapéuticas que puedan revertir/estabilizar el daño renal, siendo indispensable para ello medir de forma correcta la FR. Por motivos logístico-económicos, tanto en la práctica clínica como en la mayoría de los estudios en trasplante se suelen utilizar como indicadores de la FR la medición de los niveles plasmáticos de creatinina o la estimación del FG⁴², aunque ambos métodos presentan limitaciones que pueden conllevar infraestimaciones de dicha función. La creatinina es un producto metabólico casi exclusivo del tejido muscular, por lo que su producción puede verse alterada en situaciones de elevado catabolismo, así como en pacientes con una masa muscular reducida. Los niveles de creatinina dependen además de la dieta, de modo que una dieta vegetariana o pobre en carne puede reducir de forma significativa sus niveles, pudiendo también la hiperbilirrubinemia interferir en su medición. El

cálculo del aclaramiento de creatinina, realizado a partir de las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina (y corregido según la superficie corporal del paciente), permite una mejor predicción de la FR, aunque para la obtención de un resultado fiable se necesita una correcta recogida de orina de 24 h^{48,49}. La fórmula de Cockcroft-Gault permite estimar dicho aclaramiento calculándolo a partir de los niveles de creatinina sérica, evitando así la recogida de orina⁵⁰.

La creatinina sérica no constituye un marcador fiable para la detección precoz de cambios progresivos en la FR, siendo el FG el método más recomendable⁴². Ello es debido a que la creatinina sérica y el FG tienen una relación inversamente proporcional y exponencial, por lo que pequeños incrementos en la creatinina por encima del límite superior normal, de aparente poca significación clínica, pueden corresponderse con importantes reducciones del FG, de hasta el 50%^{48,49}. La inulina constituye el método de referencia para la determinación del FG, si bien sus costes y requerimientos logísticos (se necesitan varias extracciones sanguíneas) dificultan su implementación en la práctica clínica^{51,52}. El cálculo del FG mediante radioisótopos, como el tecnecio 99 o el cromo EDTA 51^{52,53}, es también bastante exacto y aporta información sobre la FR, la perfusión vascular y la eliminación en fase urinaria. Se han introducido agentes de contraste no radiactivos, como el iohexol y el iohalamato no radiactivo, que presentan ventajas logísticas (una sola extracción sanguínea a las 4-6 h) y permiten evitar potenciales problemas de radiactividad^{54,55}. En cualquier caso, estas técnicas son poco útiles para su aplicación repetida y prolongada en un mismo sujeto. Se han desarrollado métodos que estiman el FG a partir de diversas ecuaciones basadas en la creatinina plasmática, como la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD; proveniente de un estudio diseñado para evaluar la evolución de la enfermedad renal crónica mediante la restricción proteica en la dieta)^{49,56}, la

Tabla 5 Métodos de medición de la función renal*Creatinina sérica**Cistatina C sérica**Aclaramiento de creatinina endógena**Estimación del aclaramiento de creatinina mediante fórmulas*

Cockcroft-Gault: Aclaramiento de creatinina (mL/min) = $[(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})] / (72 \times \text{creatinina sérica en mg/dL})^a$

Determinación del FG

Inulina

$^{51}\text{CrEDTA}$

$^{99m}\text{TcDTPA}$

^{25}I -iodetalamato -Iohexol

Estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas derivadas de la creatinina sérica

MDRD:

$\text{FG} = 175 \times (\text{creatinina} \times 0,0113)^{-10,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times [1 \text{ para hombres blancos; } 0,742 \text{ para mujeres blancas; } 1,2 \text{ para afroamericanos}]^b$

CKD-EPI: $\text{FG} = 141 \times \text{mín}(\text{creatinina sérica}$

$(\text{mg/dL})/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx}(\text{creatinina sérica}$

$(\text{mg/dL})/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}} \times 1,018$ [en

mujeres] $\times 1,159$ [en raza negra]^b

Nankivell; $6,7 / (\text{creatinina sérica (mmol/l)} + 0,25 \times \text{peso (kg)} - 0,5 \times \text{urea (mmol/l)} - 100 / \text{altura (m)}^2 + 35$ (25 en mujeres)

Estimación del FG mediante fórmulas derivadas de la cistatina C^{95,96}

100/cistatina C

Larsson; $\text{FG} = 77,24 \times \text{cistatina C}^{-10,2623}$

Hoek; $\text{FG} = -4,32 + 80,35 \times 1/\text{cistatina C}$

Grubb; $\text{FG} = 89,12 \times \text{cistatina C}^{-10,1675}$

Filler; $\text{Log (FG)} = 1,962 + [1,123 \times \text{log (1/cistatina C)}]$

Le Bricon; $\text{FG} = [78 \times (1/\text{cistatina C})] + 4$

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*; FG: filtrado glomerular; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

^a Corregir por 1,73 m² de superficie corporal: En pacientes inestables clínicamente, con fracaso renal agudo, con alteración en la masa muscular o con pesos extremos hay que realizar el aclaramiento de creatinina convencional con recogida de orina de 24 h.

^b $\kappa = 0,7$ en mujeres y 0,9 en hombres. $\alpha = 0,329$ en mujeres y 0,411 en hombres. mín = mínimo de creatinina sérica/ κ o 1. máx = máximo de creatinina sérica/ κ o 1.

CKD-EPI o la fórmula de Nankivell⁵⁷ (es necesario constatar que al depender de la creatinina plasmática todas estas fórmulas están condicionadas por las mencionadas limitaciones de este marcador). La MDRD es la ecuación más extendida, existiendo diversos tipos de ella, aunque las guías K/DOQI recomiendan el uso de la MDRD-4, basada en la creatinina plasmática, la edad, el sexo y la raza del paciente⁴⁶.

En los últimos años ha crecido el interés en relación con el uso de los niveles séricos de cistatina C como marcador de la FR⁵⁸⁻⁶⁰. Se trata de una proteína endógena que, a diferencia de la creatinina, cuenta con una síntesis muy estable por parte de casi todas las células del organismo que no es

dependiente de la edad, el sexo, la raza, la masa muscular o la ingesta de proteínas. Además, la bilirrubina no interfiere en la determinación de su concentración⁶¹. La cistatina C se filtra completamente en el glomérulo y no se reabsorbe ni secreta en los túbulos renales. A pesar de ello, hay que tener en cuenta que en pacientes con disfunción hepática, disfunción tiroidea o en tratamiento con esteroides, los niveles de cistatina C pueden variar. Un estudio en 58 pacientes con TH demostró una correlación significativa entre cistatina C sérica y el aclaramiento de la inulina renal, con una probabilidad muy alta de que un nivel $< 1,2 \text{ mg/L}$ de cistatina C sérica indique que el FG se encuentra en un nivel normal⁶². Existen también fórmulas para la estimación del FG a partir de los niveles plasmáticos de cistatina C, si bien los estudios en TH que han comparado el uso de cistatina C frente a MDRD en la estimación del FG han obtenido resultados inconsistentes⁶³⁻⁶⁶.

Recomendaciones generales para la prevención, detección precoz y manejo de la insuficiencia renal crónica en pacientes con trasplante hepático estable

Con el objetivo de prevenir la instauración y el desarrollo de IRC, en los pacientes portadores de un TH estable es necesario tratar adecuadamente factores de riesgo como la HTA, la DM, la dislipidemia, la obesidad, el tabaquismo y el sedentarismo, así como evitar el uso de fármacos nefrotóxicos y utilizar cuidadosamente aquellos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (especialmente en pacientes añosos o con riesgo de hipovolemia). Por otra parte, se deberá vigilar estrechamente al paciente siempre que sea necesario el uso de fármacos que interfieran con los niveles de inmunosupresores que se metabolizan a través de citocromo P450 (como los inhibidores de la proteasa).

El protocolo recomendado para el seguimiento de la IRC en el TH consiste en la determinación mensual de la presión arterial, la realización de una analítica sanguínea con FG estimado por MDRD cada 3-6 meses dependiendo del tiempo transcurrido desde el TH, y una analítica de orina con sedimento y proteinuria cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses a partir de entonces. La figura 1 presenta un algoritmo de actuación para el diagnóstico precoz del deterioro de la FR en los pacientes con TH. La importancia de dicho diagnóstico radica en el hecho de que permite iniciar tempranamente medidas terapéuticas, relacionadas principalmente con la inmunosupresión, que pueden ayudar a preservar, o incluso a recuperar, la FR. Los pacientes con IR postrasplante que ya presentaban una IR pretrasplante merecen un seguimiento especial, ya que puede tratarse de pacientes en los que se infravaloró la indicación de un THR, o que previo al TH presentaban una IR funcional que se ha transformado en IR irreversible al sumarse acontecimientos perioperatorios graves.

Ante un paciente que presente proteinuria $> 500 \text{ mg/día}$, HTA de difícil control, deterioro progresivo de la FR o microhematuria en presencia de HTA, se deberá solicitar una ecografía abdominal con estudio renal y valorar su derivación al nefrólogo. Uno de los objetivos es que el equipo del TH pueda decidir conjuntamente con el nefrólogo la indicación de una biopsia renal para el estudio de la IR, en

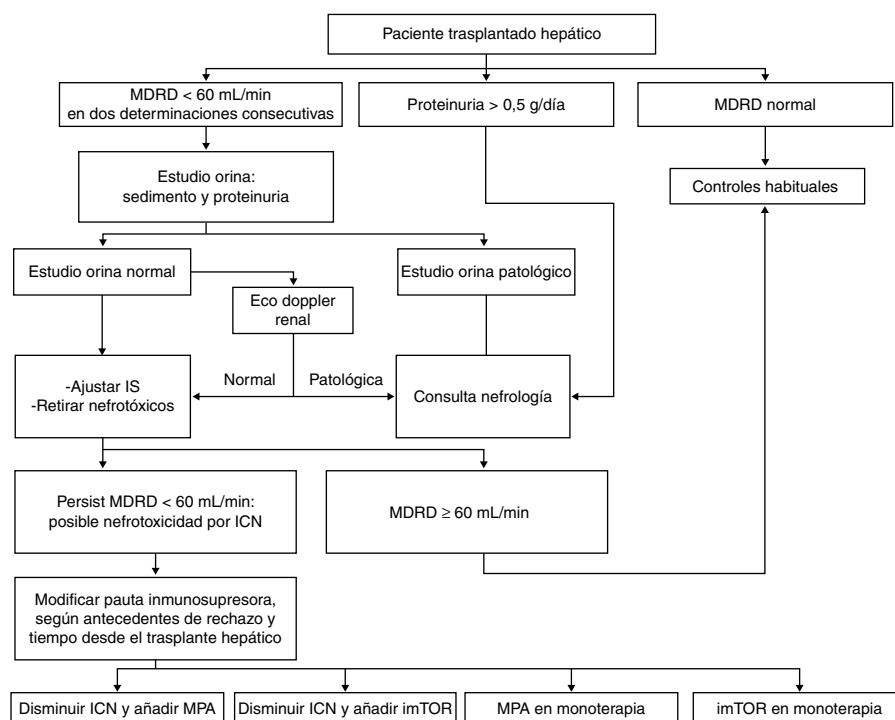


Figura 1 Algoritmo para la detección precoz y el manejo de la insuficiencia renal crónica en el paciente trasplantado hepático. ICN: inhibidores de la calcineurina; imTOR: inhibidores de la *mammalian target of rapamycin*; IS: inmunosupresión; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; MPA: ácido micofenólico.

función de las características del paciente. Más allá de la utilidad diagnóstica, la biopsia puede aportar importante información pronóstica y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas para la IRC.

En los pacientes con TH en los que se detecta una IRC ya establecida se requiere la inmediata instauración de medidas encaminadas a reforzar el control estricto de las mencionadas comorbilidades que pueden favorecer la progresión de la IRC⁶⁷. En caso necesario, el tratamiento de los pacientes con TH con IRC grave requerirá de terapia renal sustitutiva y/o de inclusión en lista de espera para TR⁴⁶. La clara mejoría de los resultados del TR en la población con TNR ha generalizado la realización de este procedimiento, estimándose que prácticamente la mitad de la población con TNR de órgano sólido en diálisis entra en lista de espera y que anualmente se trasplanta de riñón a uno de cada 4 de estos pacientes²⁷.

Prevención y tratamiento de la insuficiencia renal postrasplante hepático: rol de la inmunosupresión

Actualmente existen diversas intervenciones relacionadas con cambios en la inmunosupresión que se utilizan habitualmente en la práctica clínica frente a la IR pos-TH. Estas deben apoyarse siempre en las medidas de tipo general comentadas en los apartados previos y además complementarse con el uso de la pauta inmunosupresora más adecuada para cada perfil de paciente.

La existencia de fármacos no nefrotóxicos, como los inhibidores de la síntesis de las purinas o antimitóticos

(azatioprina, de uso infrecuente actualmente, y derivados del ácido micofenólico [MPA]: micofenolato mofetilo [MMF] y micofenolato sódico), o más recientemente los inhibidores de la *mammalian target of rapamycin* (imTOR: sirolimus [SRL] y everolimus [EVL]), han permitido el desarrollo de nuevas pautas inmunosupresoras basadas en la minimización de los ICN. En el año 2002 la *Food and Drug Administration* notificó un incremento del riesgo de trombosis en la arteria hepática con el uso de SRL en pacientes con TH *de novo*, aunque este hecho no se ha observado en series más recientes^{68,69}. Por otro lado, EVL ha sido recientemente aprobado por la *European Medicines Agency* para la profilaxis del rechazo agudo en el TH, combinado con dosis reducidas de TAC y a partir de la semana 4 del trasplante.

En general, la reducción de las dosis de ICN, acompañada de la adición de MPA para garantizar una adecuada cobertura inmunológica, constituye la estrategia inmunosupresora más frecuentemente utilizada en la práctica clínica frente a la IR pos-TH. Sin embargo, son múltiples los regímenes inmunosupresores alternativos que se han utilizado con el objetivo de prevenir y tratar la IR, de los cuales a continuación se revisan las principales evidencias publicadas hasta la fecha en TH.

Insuficiencia renal perioperatoria (pacientes con insuficiencia renal pretrasplante y/o riesgo de insuficiencia renal aguda en el postrasplante inmediato)

Pautas preventivas de la insuficiencia renal aguda

Teniendo en cuenta que en los pacientes con FR alterada antes del TH, o con factores de riesgo para el desarrollo de

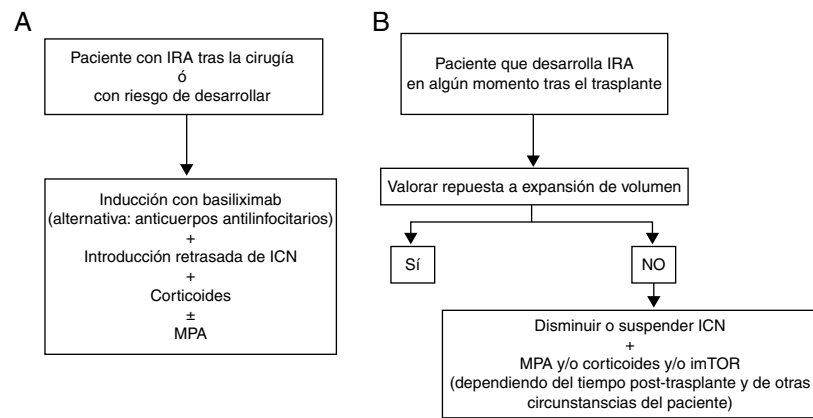


Figura 2 Pautas recomendadas para la inmunosupresión inicial o *de novo* (A) y de mantenimiento (B) en el paciente trasplantado hepático con insuficiencia renal aguda. ICN: inhibidores de la calcineurina; imTOR: inhibidores de la *mammalian target of rapamycin*; IRA: insuficiencia renal aguda; MPA: ácido micofenólico.

IRA en el postrasplante inmediato, no se recomienda utilizar ICN de forma inicial (especialmente de forma intravenosa²) hasta que no se observe estabilización hemodinámica, en los últimos años se ha evaluado con éxito una estrategia inmunosupresora consistente en retrasar la introducción del ICN a dosis bajas hasta unos días (de 5 a 7 habitualmente) después de la realización del trasplante. El objetivo es generar una ventana de tiempo durante la cual la FR pueda recuperarse tras la operación⁷⁰. En estos casos, y para prevenir rechazos, se debe utilizar inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales⁷¹. Varios estudios han demostrado que el uso de una pauta de estas características se asocia en los primeros meses con una significativa preservación de la FR frente a pautas *de novo* estándar^{72,73}. En el 2005, por ejemplo, Lin et al. compararon a 27 pacientes tratados con basiliximab e inicio retrasado de TAC a dosis reducidas, frente a 18 pacientes tratados con TAC desde el inicio⁷⁴. Los pacientes del grupo basiliximab presentaban un peor Child C pre-TH y tuvieron una mayor pérdida de sangre durante la operación. A pesar de ello, los niveles séricos de creatinina fueron significativamente menores en el grupo basiliximab en los días 2 y 3 pos-TH. A los 3 meses, el aclaramiento de creatinina fue superior en este grupo y se observó una menor incidencia de IR. Las tasas de rechazo e infecciones fueron parecidas en ambos grupos. Similares resultado se han observado en el reciente estudio ReSpECT, que incluyó a más de 500 pacientes con TH *de novo* y buena función renal⁷⁵. En este estudio los pacientes fueron aleatorizados en 3 brazos para ser tratados con: 1) terapia convencional (TAC/esteroides); 2) MMF, esteroides y TAC a dosis bajas desde el inicio; o 3) inducción con daclizumab/MMF/esteroides e inicio retrasado de TAC a dosis bajas. Al año, se observó una significativa menor reducción del aclaramiento de creatinina, así como una menor necesidad de diálisis, en el grupo 3 en comparación con el grupo 1. En este sentido, y a pesar de que el uso de pautas con exposición reducida de ICN desde el inicio del TH es la estrategia más habitual en la práctica clínica para la prevención de la aparición de IR en el postrasplante, es destacable que en el estudio ReSpECT no se hallaron diferencias significativas en términos de protección de la FR entre el grupo de terapia convencional y el grupo de TAC a dosis bajas desde el inicio del TH. La incidencia de rechazo, así como la

supervivencia del injerto y del paciente, fueron comparables en los 3 brazos.

Los datos actualmente disponibles sobre pautas *de novo* libres de ICN en pacientes con IR que reciben un TH son aún escasos, si bien existen algunas iniciativas destacables basadas en imTOR. Actualmente está en marcha un estudio unicéntrico para la evaluación de la eficacia de un régimen inmunosupresor *de novo* basado en inducción con basiliximab, MMF, esteroides e inicio retrasado de SRL, en pacientes con IR (FG <50 mL/min/1,73 m² y/o creatinina sérica > 1,5 mg/dL) receptores de un TH (estudio PATRON)⁷⁶. Paralelamente, un estudio piloto, unicéntrico y prospectivo de fase II está en marcha para evaluar en 29 pacientes con TH *de novo* e IR (FG <50 mL/min/1,73 m²) la eficacia y seguridad de un régimen basado en EVL (inicio retrasado), micofenolato sódico, esteroides e inducción con basiliximab, en términos de incidencia de rechazo agudo y FR (estudio CILT)⁷⁷.

Pautas de tratamiento de la insuficiencia renal aguda

A pesar de que no existen estudios prospectivos sobre el manejo de la inmunosupresión en los pacientes que desarrollan IRA en el pos-TH inmediato, la actitud habitual en la práctica clínica consiste en reducir la dosis de ICN e introducir MMF concomitantemente. En un estudio retrospectivo unicéntrico se observó que los pacientes en los que la IR perduró más de un año presentaron mejoría de FR bien tras reducir el ICN y añadir MMF, bien tras convertirlos totalmente a MMF, pero la mejoría solo pudo ser cuantificada en los 3 primeros meses, sin proseguir después⁷⁸. En cambio, los pacientes en los que el cambio fue precoz, si bien la mejoría más importante fue detectada en los 3 primeros meses, la tendencia era a seguir mejorando en el tiempo.

En los pacientes con IRA severa, una alternativa consistiría en plantearse la suspensión temporal del ICN, si bien no existe consenso en relación con la duración de dicha medida, los términos en los que debería realizarse, ni las condiciones que deberían darse para la reintroducción del ICN.

Las figuras 2 A y B resumen las recomendaciones para la inmunosupresión en pacientes con TH e IRA.

Insuficiencia renal crónica

Pautas preventivas de la insuficiencia renal crónica

En el estudio TRY, realizado con más de 700 pacientes con TH, un régimen basado en MMF e ICN a dosis reducidas ($\pm$ esteroides) desde las fases iniciales del trasplante se asoció a los 5 años con una eficaz prevención del deterioro progresivo de la FR. Dicha pauta resultó en una menor reducción del FG frente a un régimen estándar basado en ICN ($\pm$ esteroides)⁴³. Recientemente, en un estudio multicéntrico aleatorizado con 195 pacientes con TH *de novo*, se ha observado también que el uso de TAC a dosis reducidas + MMF se asocia al año con una menor incidencia de IR (incremento de creatinina sérica $> 30\%$ vs. nivel basal) en comparación con el uso de TAC a dosis estándar + MMF⁷⁹. En este trabajo se observó además una menor tasa de rechazo agudo en el grupo estudio, hecho que confirma la seguridad de una estrategia preventiva de estas características a pesar de la reducción del ICN.

La viabilidad de esta pauta de minimización de ICN en pacientes con TH *de novo* ha sido evaluada recientemente con imTOR en el estudio de fase III de EVL (RAD2304). En este estudio multicéntrico y abierto, 719 receptores de un TH *de novo* fueron aleatorizados al mes del trasplante en 3 brazos: EVL + exposición reducida a TAC (EVL + TAC-R), EVL con retirada de TAC a los 4 meses (la inclusión de pacientes en este grupo fue detenida prematuramente debido a una mayor incidencia de rechazo) o TAC con exposición estándar (TAC-E) (todos los brazos incluyeron esteroides)^{80,81}. A los 24 meses, la concentración media de TAC fue un 35% inferior en el grupo EVL-TAC-R en comparación con el grupo TAC-E, observándose una evolución de la FR significativamente mejor en el grupo de EVL. La tasa de fallo de eficacia (variable principal compuesta por rechazo agudo confirmado por biopsia y tratado, pérdida de injerto o muerte) fue comparable entre grupos (no inferioridad de EVL-TAC-R vs. TAC-E), observándose una incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia significativamente inferior en el grupo de EVL. El perfil de seguridad fue comparable con estudios anteriores de EVL, sin observarse mayor incidencia de trombosis. Globalmente, los resultados del estudio pivotal de EVL confirman que la minimización de TAC con la introducción de EVL al mes del TH es una alternativa segura y eficaz, con mejor FR, en comparación con la inmunosupresión estándar basada en TAC.

Una potencial estrategia preventiva frente a la IRC, que de momento cuenta con pocos datos aunque prometedores, es retirar los ICN en los primeros meses de evolución del TH para instaurar una monoterapia de MPA o imTOR en pacientes con FR conservada (FG en estadios I y II y proteinuria < 500 mg/24 h). En un estudio unicéntrico, reportado en el 2010 por Masetti et al., 78 pacientes *de novo* tratados con CsA y MMF fueron aleatorizados a los 30 días pos-TH para ser convertidos a EVL en monoterapia o para seguir con el tratamiento inicial⁸². Tras 12 meses, los pacientes del grupo EVL presentaron un FG significativamente mejor frente a la terapia con ICN y una menor incidencia de IRC de estadio $\geq$ III, siendo la supervivencia comparable en ambos grupos. Teniendo en cuenta que algunas experiencias iniciales en TH sugieren que la conversión tardía a imTOR no suele ser tan efectiva^{83,84}, estos resultados reforzarían la conveniencia de introducir precozmente estos fármacos en las pautas

inmunosupresoras con fines preventivos, si bien son necesarios estudios multicéntricos de mayor envergadura.

Pautas de tratamiento de la insuficiencia renal crónica

En los pacientes en los que se detecta una IRC pos-TH, los cambios en la inmunosupresión van encaminados a estabilizar o mejorar en la medida de lo posible la FR (pautas «de rescate»). En estos casos la disminución de los ICN mediante la introducción de MMF se ha asociado con mejoras significativas de la FR en seguimientos de hasta 3 años^{85,86}. En un estudio prospectivo aleatorizado que incluyó a 56 pacientes con TH y nefrotoxicidad crónica por ICN (creatinina sérica: 140-300 micromol/L), la introducción de MMF seguida de la reducción de CsA resultó al cabo de un año en una reducción significativa de la creatinina frente a la continuación de CsA a dosis estándar⁸⁷. Igual que en los estudios *de novo*, en este trabajo no se observó un aumento en los episodios de rechazo agudo a pesar de la minimización del ICN, lo que sugiere que esta estrategia de recuperación de la FR en pacientes con deterioro progresivo de la misma ofrece un adecuado balance riesgo-beneficio.

La retirada del ICN y la instauración de una monoterapia con MPA han sido también probadas como estrategia de rescate en pacientes con IRC establecida. En un estudio aleatorizado con 26 pacientes con TH e IRC (creatinina sérica ≥ 125 mol/L en al menos 2 mediciones realizadas con un mes de diferencia), la conversión desde ICN a MMF se asoció a los 6 meses con una significativa mayor reducción de la creatinina⁸⁸. De forma consistente, en series posteriores de pacientes convertidos a MMF por toxicidades secundarias a ICN (incluyendo nefrotoxicidad) se observó tras la retirada de estos una mejoría significativa de la FR^{89,90}, así como de la dislipidemia y de la HTA⁸⁹. Al comparar las 2 posibles estrategias de rescate de la FR con MPA (conversión desde ICN a MMF vs. minimización del ICN + MMF), se observa que con la retirada completa de los ICN se logra una mayor recuperación de la FR^{86,91}, aunque el riesgo de rechazo es mayor, ocurriendo aproximadamente en el 20% de los pacientes convertidos a MMF^{88,89}. Por ello, se recomienda que la decisión de instaurar una pauta de minimización o de retirada de los ICN con MPA se realice de forma individualizada en cada paciente, según grado de IRC e historia inmunológica del TH.

En cuanto a la conversión desde ICN a imTOR en pacientes con TH e IRC, en un estudio unicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con un FG < 65 mL/min/1,73 m², la conversión a SRL mejoró significativamente la FR a los 3 meses vs. el mantenimiento del ICN⁹². A pesar de ello, un reciente metaanálisis de varios estudios publicados con SRL ha concluido que la conversión no se asocia con mejoras significativas de la FR, aunque la importante heterogeneidad de los trabajos posiblemente sesgue los resultados⁹³. Castroagudín et al. convirtieron a EVL desde ICN a 21 pacientes con TH e IRC (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL) y observaron que a los 12 meses se había producido una significativa mejoría del aclaramiento de creatinina, sin detectarse rechazos⁹⁴. En este estudio, unos valores de FR relativamente conservados en el momento de la conversión (creatinina sérica $\leq 1,7$ mg/dL, aclaramiento de creatinina > 60 mL/min y FG > 45 mL/min/1,73 m²) fueron factores predictores de la normalización posconversión de la creatinina ($\leq 1,4$ mg/dL). En otros 2 estudios, de Simone

et al. confirmaron en pacientes con TH de más de 3 años de evolución media que la conversión a EVL por IRC es segura a largo plazo y permite retirar eficazmente los ICN en un 75-80% de los casos^{83,84}. A pesar de ello, los resultados en FR fueron discretos, con tan solo una leve mejoría de la misma y una tasa de rechazo posconversión del 1-10%. Globalmente, estos estudios sugieren que para obtener un beneficio significativo frente a la IRC la conversión a imTOR debería hacerse más precozmente, al inicio del deterioro de la FR.

Conclusiones

- La elevada prevalencia de la IR en la población con TH, junto con la importante morbilidad relacionada, hacen de esta condición una de las más limitantes de su evolución a largo plazo. Para reducir su impacto es necesario seguir una actitud activa de identificación de los pacientes con factores de riesgo con el fin de poder implementar estrategias de prevención y detección precoz del deterioro de la FR mediante la monitorización estrecha del FG.
- El manejo inicial de la IRC en los pacientes de riesgo o que presenten signos de daño renal importante debe incluir, en caso necesario, la remisión al nefrólogo, así como la valoración de la realización de una biopsia renal que confirme el diagnóstico y ayude a sopesar posibles actitudes terapéuticas.
- Las estrategias terapéuticas relacionadas con la inmunosupresión para prevenir o controlar el deterioro de la FR son diversas, asociándose a la minimización o retirada de los ICN, junto a la introducción de fármacos no nefrotóxicos (como el MMF o el EVL), con buenos resultados en términos de preservación o mejoría de la FR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ, Hardesty RL, Kormos RL, el-Shahawy MA, et al. Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients—a seven-year follow-up. *Transplantation*. 1990;50:589–93.
- Stratta P, Canavese C, Quaglia M, Balzola F, Bobbio M, Busca A, et al. Posttransplantation chronic renal damage in nonrenal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005;68:1453–63.
- OCATT. Activitat de donació i trasplantament a Catalunya. Informe 2009. Barcelona: Organització Catalana de Trasplantaments; 2010.
- McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*. 1990;55:121–8.
- Gainza FJ, Valdivieso A, Quintanilla N, Errazti G, Gastaca M, Campo M, et al. Evaluation of acute renal failure in the liver transplantation perioperative period: Incidence and impact. *Transplant Proc*. 2002;34:250–1.
- Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopart L, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant*. 1998;12:123–9.
- Wilkinson A, Pham PT. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl*. 2005;547–51.
- Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D, Sansano T, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int*. 2006;69:1073–80.
- Ishitani M, Wilkowski M, Stevenson W, Pruett T. Outcome of patients requiring hemodialysis after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1993;25:1762–3.
- Nuno J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrión V, Pereira F, Mora NP, et al. Renal failure after liver transplantation: Analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 1995;27:2319–20.
- Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, el-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*. 1987;93:148–56.
- Serrano Aulló MT, Parra Moncasi E, Lorente Pérez S. Immunosuppression in liver transplantation: Renoprotective regimens. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:422–7.
- 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.
- Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: A retrospective analysis. *Transplantation*. 1998;66:59–66.
- Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 1995;59:361–5.
- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179–85.
- Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RA, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4:819–25.
- Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A, Shah N, Argo CK, Berg C, et al. Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure outcomes in the MELD era. *Transpl Int*. 2009;22:876–83.
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: Results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010;10:1420–7.
- Garces G, Contreras G, Carvalho D, Jaraba IM, Carvalho C, Tzakis A, et al. Chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in recipients receiving tacrolimus. *Clin Nephrol*. 2011;75:150–7.
- 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.
- Griffiths MH, Crowe AV, Papadaki L, Banner NR, Yacoub MH, Thompson FD, et al. Cyclosporin nephrotoxicity in heart and lung transplant patients. *QJM*. 1996;89:751–63.
- Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, et al. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: The creeping creatinine study. *Transplantation*. 2005;79:466–75.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney inter*. 2013;3 Suppl:1–150.
- Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Pre-transplant kidney function predicts chronic kidney disease after liver transplant: Meta-analysis of observational studies. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1282–9.
- Bañares Cañizares R, Varo E, en representación del grupo de Estudio ICEBERG. Prevalencia de disfunción renal en pacientes trasplantados hepáticos en fase de mantenimiento en España.

- Estudio ICEBERG. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(A-80):176.
27. 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.
 28. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transplant.* 2010;10:1003–19.
 29. Dutkowski P, Oberkofler CE, Bechir M, Mullhaupt B, Geier A, Raptis DA, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: A prospective outcome analysis. *Liver Transpl.* 2011;17:674–84.
 30. 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;72:1934–49.
 31. Burra P, Senzolo M, Masier A, Prestele H, Jones R, Samuel D, et al. Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis.* 2009;41:350–6.
 32. Patel HK, Patel A, Abouljoud M, Divine G, Moonka DK. Survival after liver transplantation in patients who develop renal insufficiency. *Transplant Proc.* 2010;42:4167–70.
 33. 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.
 34. Sanchez EQ, Gonwa TA, Levy MF, Goldstein RM, Mai ML, Hays SR, et al. Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2004;78:1048–54.
 35. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant.* 2006;6:2651–9.
 36. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Gines 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 Transpl.* 2009;15:S1–34.
 37. Levitsky J, Baker T, Ahya SN, Levin ML, Friedewald J, Gallon L, et al. Outcomes and native renal recovery following simultaneous liver-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:2949–57.
 38. Francis JM, Palmer MR, Donohoe K, Curry M, Johnson SR, Karp SJ, et al. Evaluation of native kidney recovery after simultaneous liver-kidney transplantation. *Transplantation.* 2012;93:530–5.
 39. Aronson JK, Reynolds DJ. ABC of monitoring drug therapy. Aminoglycoside antibiotics. *BMJ.* 1992;305:1421–4.
 40. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: Evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med.* 2003;253:643–52.
 41. Figueras J, Llado L, Ramos E, Jaurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation Results of a prospective randomized study. *Liver Transpl.* 2001;7:904–11.
 42. Guirado L, Almenar L, Alonso A, Castroagudin JF, Hernandez D, Morales JM, et al. Chronic nephropathy in non-kidney transplantation: Prevention, early diagnosis and management. *Nefrologia.* 2009;29:1–16.
 43. 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.
 44. Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1136–44.
 45. Pillebout E, Nochy D, Hill G, Conti F, Antoine C, Calmus Y, et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant.* 2005;5:1120–9.
 46. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 2 Suppl 1:S1–266.
 47. Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation.* 2000;69 12 Suppl:SS5–10.
 48. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38:167–84.
 49. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
 50. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
 51. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl.* 1997;63:S151–4.
 52. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: Simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1990;16:224–35.
 53. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med.* 1996;37:1883–90.
 54. Wilson DM, Bergert JH, Larson TS, Liedtke RR. GFR determined by nonradiolabeled iothalamate using capillary electrophoresis. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:646–52.
 55. Agarwal R. Ambulatory GFR measurement with cold iothalamate in adults with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:752–9.
 56. 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.
 57. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation.* 1995;59:1683–9.
 58. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: A comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3763–70.
 59. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:610–6.
 60. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006;69:399–405.
 61. Biancospino G, Pucci L, Cerutti E, Penno G, Pardini E, Esposito M, et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:285–91.
 62. Schuck O, Gottfriedova H, Maly J, Jabor A, Stollova M, Bruzkova I, et al. Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transpl.* 2002;8:594–9.
 63. Boudville N, Salama M, Jeffrey GP, Ferrari P. The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2926–30.
 64. Gerhardt T, Poge U, Stoffel-Wagner B, Ahrendt M, Wolff M, Spengler U, et al. Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: Evaluation of cystatin C-based equations. *Liver Transpl.* 2006;12:1667–72.

65. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. *Clin Chim Acta*. 2002;316:165–70.
66. Hermida J, Tutor JC. Comparison of estimated glomerular filtration rates from serum creatinine and cystatin C in patients with impaired creatinine production. *Clin Lab*. 2006;52:483–90.
67. Garcia de Vinuesa S. Progression factors for chronic kidney disease. Secondary prevention. *Nefrologia*. 2008;28 Suppl 3:17–21.
68. Levy GA, Grant D, Paradis K, Campestrini J, Smith T, Kovarik JM. Pharmacokinetics and tolerability of 40-0-2-hydroxyethylrapamycin in de novo liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71:160–3.
69. 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.
70. Rafael-Valdivia L, Mendoza MA, Martinez-Saldivar B, Sanchez-Fueyo A, Brunet M, Garcia-Valdecasas JC, et al. How long should initiation of calcineurin inhibitors be delayed to protect renal function in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:697–8.
71. Berenguer M, Pons JA. Rabbit anti-thymocyte globulin in liver transplantation: All that glitters is not gold, but 1000 patients are so many to dazzle. *Liver Transpl*. 2012;18:755–64.
72. 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.
73. 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.
74. Lin CC, Chuang FR, Lee CH, Wang CC, Chen YS, Liu YW, et al. The renal-sparing efficacy of basiliximab in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1258–64.
75. 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.
76. Schnitzbauer AA, Scherer MN, Rochon J, Sothmann J, Farkas SA, Loss M, et al. Study protocol: A pilot study to determine the safety and efficacy of induction-therapy, de novo MPA and delayed mTOR-inhibition in liver transplant recipients with impaired renal function. PATRON-study. *BMC Nephrol*. 2010;11:24.
77. Goralczyk AD, Schnitzbauer A, Tsui TY, Ramadori G, Lorf T, Obed A. A therapeutic exploratory study to determine the efficacy and safety of calcineurin-inhibitor-free de-novo immunosuppression after liver transplantation: CILT. *BMC Surg*. 2010;10:15.
78. Bilbao I, Castells L, Rojas L, Cancino J, Dopazo C, Castro E, et al. Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:1977–83.
79. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salame E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs standard-dose tacrolimus in liver transplantation: A randomized study. *Am J Transplant*. 2011;11:965–76.
80. De Simone P, Nevens F, de Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12:3008–20.
81. Saliba F, de Simone P, Nevens F, de Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: Results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013;13:1734–45.
82. 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.
83. De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petrucci S, Baldoni L, Balzano E, et al. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: Feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int*. 2009;22:279–86.
84. 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.
85. Creput C, Blandin F, Derouere 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.
86. 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.
87. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwisson 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.
88. 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.
89. Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, Iaria G, de Liguori Carino N, de Luca L, et al. Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNl-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. *Liver Transpl*. 2007;13:46–54.
90. Ko HH, Greanya E, Lee TK, Steinbrecher UP, Erb SR, Yoshida EM. Mycophenolate mofetil in liver transplant patients with calcineurin-inhibitor-induced renal impairment. *Ann Hepatol*. 2008;7:376–80.
91. Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A, Lopez-Monclus J, Sanchez-Turron V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4:1650–5.
92. 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.
93. 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*. 2013;52:1360–70.
94. Castroagudin JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tomé S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl*. 2009;15:1792–7.
95. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:395–406.
96. Wagner D, Kniepeiss D, Stiegler P, Zitta S, Bradatsch A, Robatscher M, et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transpl Int*. 2012;25:527–36.