

# Estrategias perioperatorias de protección renal en el trasplante hepático

Rosana Guerrero-Domínguez, Daniel López-Herrera Rodríguez, Jesús Acosta-Martínez, María Bueno-Pérez, Ignacio Jiménez

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Nefrología 2014;34(3):276-84

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12409

## RESUMEN

La insuficiencia renal es una de las complicaciones más comunes e importantes en los receptores de trasplante hepático. Se ha descrito que ocurre con una incidencia del 17 % al 95 %. Esta complicación se asocia a una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, necesidad de diálisis posoperatoria, complicaciones infecciosas, rechazo agudo y aumento de la mortalidad. Las causas de deterioro de la función renal difieren entre los períodos pre y posoperatorio. Mediante la identificación de los pacientes con riesgo de desarrollo de una insuficiencia renal aguda y la implantación precoz de estrategias de protección renal es posible frenar la progresión de disfunción renal y mejorar los resultados a largo plazo de los receptores de trasplante hepático.

**Palabras clave:** Trasplante hepático. Lesión renal aguda. Toxicidad por los inhibidores de la calcineurina. Fallo renal. Biomarcadores renales. Terapias de protección renal.

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de una insuficiencia renal aguda (IRA) y enfermedad renal crónica (ERC) tras la realización de un trasplante hepático ortotópico (THO) se asocia a una estancia hospitalaria prolongada<sup>1</sup>. La necesidad de terapias de reemplazo de la función renal en el período posoperatorio, el rechazo agudo y las complicaciones infecciosas conllevan una disminución de la supervivencia. El análisis del Registro Científico de Receptores de Trasplante demostró que la ERC después del trasplante de órganos no renales se asociaba a un incremen-

## *Perioperative renal protection strategies in liver transplantation*

### **ABSTRACT**

*Renal failure is one of the most common and major complications in liver transplant recipients. It has been reported to occur at an incidence of 17% to 95%. This complication is associated with prolonged hospital stay in the intensive care unit, the need for postoperative dialysis, infectious complications, acute rejection, and increased mortality. The causes of renal function deterioration differ in the preoperative and postoperative periods. By identifying patients at risk of developing chronic renal failure and by implementing strategies for renal protection at an early stage, it is possible to slow down the progression of renal failure and improve the long-term outcomes in liver transplant recipients.*

**Keywords:** Liver transplant. Acute renal damage. Calcineurin inhibitor toxicity. Renal failure. Renal biomarkers. Renal protection therapies.

to en el riesgo de mortalidad mayor de cuatro veces<sup>1</sup>. Según Charlton et al.<sup>2</sup>, el desarrollo de insuficiencia renal postrasplante, tanto aguda como crónica, se asocia con una menor supervivencia, tanto a corto como a largo término<sup>2</sup>.

Se define la insuficiencia renal como el deterioro clínico y analítico de la función renal si se detecta un aumento de las cifras de creatinina superior a 2 mg/dl, mientras que, si la creatinina supera los 3 mg/dl o el 50 % del valor basal de una disfunción renal ya establecida, se considera fracaso renal. La oliguria puede estar presente en ambos casos, siendo la anuria privativa del fracaso renal<sup>3</sup>.

Clásicamente se han utilizado los criterios RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-Endstage) para la estratificación del riesgo en la disfunción renal aguda, si bien se ha visto que presentaban importantes limitaciones, por lo que el Acute Kidney Injury Network (AKIN) en el año 2007<sup>4,5</sup> realizó una

**Correspondencia:** Rosana Guerrero Domínguez  
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avenida Manuel Siurot S/N. 41013 Sevilla.  
rosanabixi7@hotmail.com  
rosana.guerrero.dominguez@hotmail.com

revisión de dichos criterios diagnósticos y de la clasificación de la severidad basada en una modificación de los criterios RIFLE, que estratificaban en cinco estadios el grado de disfunción renal, y los redujo a tres estadios de acuerdo con el incremento de los valores de creatinina sérica y la disminución del gasto cardíaco urinario<sup>4,6</sup> (tabla 1).

La incidencia estimada de IRA tras THO oscila entre el 17 % y el 95 %<sup>1</sup>. Los principales factores de riesgo están constituidos por el síndrome hepatorenal (SHR), el tiempo de clamplaje de la vena cava prolongado, la hipotensión en el período intraoperatorio y las politransfusiones.

La identificación de factores de riesgo<sup>2,7,8</sup> y el desarrollo de estrategias de protección renal que permiten minimizar el daño renal o su progresión en pacientes con ERC preexistente aumentan la supervivencia a largo plazo y deberían tenerse en cuenta de modo prioritario en el manejo de los receptores de THO.

La escala MELD (Model for end-stage Liver Disease) es un sistema de puntuación empleado para determinar la severidad de la enfermedad hepática crónica, con base en la cual se priorizan los pacientes en lista de espera para THO. Esta escala sirve para predecir la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática y se calcula según los valores séricos de creatinina, bilirrubina e INR (International Normalized Ratio)<sup>9</sup>. Los pacientes con cifras elevadas de creatinina presentan una mayor prioridad para el THO que aquellos con función renal conservada<sup>2,7,10,11</sup>. Este hecho ha condicionado un aumento significativo del número de enfermos que se trasplantan con disfunción renal<sup>9</sup>. Se requiere una valoración exhaustiva de aquellos candidatos a THO con disfunción renal para determinar cuáles se beneficiarán de un trasplante hepatorenal y en cuáles es muy probable que se produzca una recuperación espontánea de la disfunción renal postrasplante<sup>10</sup>.

## FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCIÓN RENAL EN EL PERÍODO PERIOPERATORIO

La incidencia de IRA tras la realización de un THO es tan variable, con valores que oscilan entre el 17-95 %<sup>1,12</sup>, como consecuencia de la disparidad de criterios para la definición de esta afección, habiendo sido publicadas más de 35 definiciones diferentes<sup>13,14</sup>. Sin embargo, la IRA severa, subsidiaria de terapias de reemplazo de la función renal, ha sido documentada en el 5-35 % de los casos<sup>1,15</sup>.

La IRA tras el THO presenta una etiología multifactorial difícil de establecer, pudiendo determinarse tres etapas distintas en relación con el THO: pretrasplante, intraoperatoria y postrasplante (tabla 2). Describimos a continuación los factores de riesgo asociados a cada una y las estrategias que se pueden desempeñar para un manejo que optimice la protección renal y disminuya la incidencia de insuficiencia renal en el THO.

## FACTORES DE RIESGO EN EL PERÍODO PRETRASPLANTE

Existe una asociación de diversas alteraciones renales a las hepatopatías; así, por ejemplo, la glomerulonefritis membranoproliferativa se asocia al déficit de  $\alpha 1$  antitripsina y a la hepatitis B y C, la glomerulonefritis por inmunocomplejos<sup>16</sup> se asocia a la hepatitis autoinmune, y la enfermedad poliquística del riñón a la poliquistosis hepática<sup>3</sup>. Otras causas de disfunción renal están constituidas por la diabetes mellitus y la nefropatía hipertensiva<sup>4,17</sup>.

El modelo tradicional en la disfunción hepatorenal se basa fisiopatológicamente en una hiperemia y vasodilatación arterial esplácnica, aumento del gasto cardíaco<sup>4,18</sup> con activación compensatoria del eje renina-angiotensina aldosterona<sup>13</sup>. Ello resulta en un aumento de los niveles de catecolaminas y angiotensina que produce una vasoconstricción intrarrenal y una disminución del filtrado glomerular (FG), con el desarrollo de hiponatremia. Estudios recientes han demostrado el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el deterioro de la función hepática<sup>13</sup>, de modo que valores elevados de angiotensina se relacionan con una aceleración del desarrollo de fibrosis en investigaciones realizadas en animales<sup>13</sup>. La progresión de esta situación conduce a una situación de insuficiencia renal funcional y el consiguiente SHR<sup>3,19</sup>.

Se define el SHR como el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con hepatopatía avanzada en ausencia de una causa identificable de fracaso renal<sup>20</sup>, que evoluciona a una situación clínica con importante deterioro de la función renal, alteraciones en la circulación arterial y de la actividad de los sistemas endógenos vasoactivos. Todo ello condiciona una vasoconstricción renal con disminución del FG y vasodilatación arterial con disminución de las resistencias vasculares periféricas e hipotensión arterial<sup>3</sup>. Se caracteriza por oliguria, hiponatremia, hiperpotasemia, alteraciones del equilibrio ácido-base, aumento de urea sérica, niveles de creatinina superiores a 1,5 mg/dl y aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min, niveles bajos de sodio en orina y aumento de la osmolaridad<sup>3</sup>.

El SHR puede desencadenarse de forma espontánea o como consecuencia de infecciones, hemorragias gastrointestinales, paracentesis o intervenciones quirúrgicas<sup>3</sup>, por lo que todos estos factores deberían ser tratados lo más precozmente posible para evitar su aparición<sup>11</sup>.

La clasificación del SHR se realiza en función de su curso cronológico<sup>4</sup>, existiendo dos subtipos: el tipo I, con disfunción renal de desarrollo rápido y agresivo, doblando los valores iniciales de creatinina sérica a 2,5 mg/dl en menos de dos semanas y con una supervivencia media de dos semanas<sup>21,22</sup>. En el tipo II se produce un deterioro de la función renal más progresivo, con un aumento gradual<sup>23</sup> de los valores de creatinina por encima de 1,5 mg/dl y una supervivencia del 35 % de los pacientes mayor de un año<sup>4,21,24</sup>.

## revisiones cortas

El SHR tipo II se origina como consecuencia de cambios hemodinámicos en el curso de la disfunción hepática, los cuales pueden preceder incluso a la aparición de ascitis<sup>24</sup>. Estos cambios hemodinámicos consisten en: vasodilatación esplácnica, reducción del volumen sanguíneo efectivo, estado de circulación hiperdinámico con aumento del gasto cardíaco, vasoconstricción de sistemas extraesplácnicos, incluyendo la circulación renal y cerebral, y aumento de la actividad del SRAA. El SHR tipo I presenta una fisiopatología similar, pero con presentación repentina.

El tratamiento de elección en espera del THO es el empleo de vasoconstrictores como la terlipresina y la ornipresina, la expansión del volumen plasmático<sup>4</sup> o la colocación de un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular que disminuye la hipertensión portal sirviendo de puente al THO<sup>3,24-26</sup>.

La identificación de los pacientes candidatos a trasplante hepatorenal resulta fundamental, aunque muy dificultosa. Criterios recientemente publicados<sup>27</sup> engloban:

1. Pacientes con enfermedad renal terminal con cirrosis e hipertensión portal sintomática o aumento del gradiente de presión en la vena hepática mayor de 10 mmHg.
2. Paciente con enfermedad hepática terminal y ERC con FG menor de 30 ml/min.
3. Paciente con IRA incluyendo SHR con creatinina sérica mayor o igual a 2 mg/dl y diálisis mayor o igual a 8 semanas.
4. Pacientes con enfermedad terminal hepática y ERC con biopsia renal que muestra más de un 30 % de glomeruloesclerosis o un 30 % de fibrosis.

### ESTRATEGIAS PARA PREVENIR LOS FACTORES DE RIESGO EN EL PERÍODO PRETRASPLANTE

Se deben tomar todas las precauciones necesarias para evitar el desarrollo de una IRA o un SHR. Los beneficios potenciales de los diuréticos, la lactulosa, la exposición a contrastes yodados, los medicamentos nefrotóxicos, los antiinflamato-

rios no esteroideos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 deben ser cuidadosamente balanceados con el riesgo de un deterioro de la función renal, ya que pueden precipitar un síndrome similar al SHR<sup>1,11,24,28-30</sup>.

La realización de paracentesis evacuadoras con extracción de grandes cantidades de líquido ascítico en pacientes con hipoalbuminemia y ascitis sin edemas periféricos incrementa el riesgo de una depleción excesiva de volumen y de presentación de factores precipitantes de IRA<sup>1</sup>, por lo que su necesidad debe ser rigurosamente valorada. La paracentesis, por un mecanismo no del todo conocido, produce un descenso en las resistencias vasculares sistémicas y una activación exagerada del SRAA<sup>1,31</sup>. El riesgo de desarrollar disfunción circulatoria posparacentesis disminuye al emplear expansores plasmáticos, siendo de elección la albúmina humana<sup>32,33</sup>, que es más efectiva que otros expansores plasmáticos, aunque no se ha relacionado con un aumento en la supervivencia<sup>20</sup>. En paracentesis con extracción de menos de 5 l de líquido ascítico, el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis es menor y, aunque se pueden usar coloides, las guías internacionales<sup>20</sup> siguen recomendando la albúmina como tratamiento de primera elección, mientras que a partir de 5 l se recomienda la administración de 8 g/l de ascitis evacuada<sup>1,20</sup>.

Un metaanálisis reciente de Salerno et al.<sup>34</sup> confirma que la administración de albúmina en la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) reduce el riesgo de insuficiencia renal y la mortalidad. Aunque el empleo de albúmina en las dosis descritas por los autores se recomienda en todos los pacientes con PBE<sup>20</sup>, el beneficio de dicho tratamiento es mayor en aquellos con creatinina sérica > 1 mg/dl, urea > 30 mg/dl o bilirrubina total > 4 mg/dl<sup>20</sup>. El uso de albúmina solo se recomienda en casos de PBE, y no en presencia de otras infecciones.

En pacientes con PBE la utilización de infusiones de albúmina en dosis de 1,5 g/kg de peso corporal en el momento del diagnóstico, seguido de 1 g/kg al tercer día, ha mostrado reducir el riesgo de fallo renal y mortalidad, fundamentalmente en aquellos con insuficiencia renal e hiperbilirrubinemia<sup>1</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación actual de los estadios de IRA por Acute Kidney Injury Network (AKIN)<sup>4</sup>.

Estadio IRA	Criterio de creatinina sérica	Criterio de gasto urinario
1	> 0,3 mg/dl o aumento del 150-200 % de los valores basales	< 0,5 ml/kg/h durante > 6 h
2	> 200-300 % (aumento mayor de 2 o 3 veces los valores basales)	< 0,5 ml/kg/h durante > 6 h
3	> 300 % (aumento mayor de 3 veces de los valores basales) o creatinina sérica mayor de 4 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h durante > 24 h o anuria durante > 12 h

IRA: insuficiencia renal aguda.

**Tabla 2.** Factores condicionantes del desarrollo de IRA en receptores de THO<sup>1</sup>

Factores pretrasplante	Factores intraoperatorios	Factores posoperatorios
Disfunción renal pretrasplante (creatina superior a 2 mg/ml)	Inestabilidad hemodinámica durante la inducción anestésica, fase anhepática o reperfusión	Necrosis tubular aguda secundaria a lesiones isquémicas o tóxicas
Síndrome hepatorenal	Sangrado intraoperatorio y politransfusión de productos sanguíneos	Rechazo agudo del injerto o disfunción primaria de este
Niveles altos de bilirrubina	Técnica quirúrgica estándar frente a técnica con <i>piggyback</i>	Síndrome posperfusión
Hipoalbuminemia	Factores de riesgo convencionales	Nefropatía poscontraste
Hipoproteinemia		Nefritis intersticial inducida por drogas
APACHE II		Empleo prolongado de dopamina o vasopresores
Hiponatremia		Infecciones
		Relaparotomía
		Transfusiones de productos sanguíneos
		Terapia inmunosupresora inhibidora de la calcineurina
		Empleo de antimicrobianos

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Dado el alto coste y el elevado riesgo de resistencias bacterianas, el uso de antibioterapia profiláctica<sup>20</sup> es controvertido, estando estrictamente restringido a pacientes con riesgo alto de PBE. Se han identificado tres poblaciones en las que su administración profiláctica resulta beneficiosa: pacientes con hemorragia digestiva aguda, pacientes con recuento proteico en líquido ascítico menor de 15 g/l y pacientes con episodios previos de PBE<sup>20</sup>.

En estudios recientes se ha observado que las infecciones biliares, gastrointestinales, urinarias y las PBE en pacientes con cirrosis y ascitis<sup>1</sup> que presentan hiperbilirrubinemia tienen mayor riesgo de IRA. La administración de albúmina como prevención de IRA cuando los valores de bilirrubina superan los 4 mg/dl resulta beneficiosa en estos pacientes incluso con parámetros normales de función renal<sup>1</sup>.

### FACTORES DE RIESGO EN EL PERÍODO INTRAOPERATORIO

Durante el período intraoperatorio, son frecuentes los importantes cambios hemodinámicos y las hemorragias asociados a las distintas fases del THO, que en ocasiones condicionan una hipotensión arterial que puede llevar a una hipoperfusión renal durante la intervención<sup>3</sup>. Las hemorragias durante el THO pueden aparecer como consecuencia de una coagulopatía severa o en relación con las técnicas quirúrgicas durante la disección hepática y en la reconstrucción vascular. Se han

descrito episodios de hipoperfusión renal como consecuencia de alteraciones hemodinámicas asociados al síndrome posreperfusión<sup>3</sup>. Existen varias técnicas quirúrgicas para mantener el flujo venoso de retorno en la fase anhepática:

- *Bypass* veno-veno.
- Preservación de la vena cava inferior (*piggyback*).
- Preservación de la vena cava inferior con mantenimiento del flujo de la vena porta.

El clampaje de la vena porta, de la arteria hepática y de la vena cava inferior durante la fase anhepática interrumpe el retorno venoso a las extremidades inferiores y al lecho esplácnico, resultando en un descenso en el gasto cardíaco, en la presión arterial, elevación de las resistencias vasculares sistémicas y reducción en la perfusión de órganos vitales, pudiendo conllevar una hipoperfusión renal y potencial lesión isquémica<sup>1</sup>. Aunque la realización de un *bypass* veno-veno ha demostrado una mayor estabilidad hemodinámica, mejorando el retorno venoso, no se ha asociado de forma consistente a una menor incidencia de IRA en el período posoperatorio inmediato<sup>1</sup>. La técnica de *piggyback*, con preservación de la vena cava inferior, condiciona menores alteraciones hemodinámicas que las técnicas anteriores, mejorando el retorno venoso durante la fase anhepática, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas, y se ha observado una menor incidencia de IRA en el período postrasplante<sup>1,3</sup> debido a un menor sangrado retroperitoneal,

## revisiones cortas

ya que se trata de una técnica que no requiere disección retrocava<sup>1</sup>.

Otras condiciones relacionadas con el desarrollo de IRA durante el período posoperatorio inmediato están constituidas por todas aquellas circunstancias presentes en intervenciones quirúrgicas diferentes al THO<sup>1</sup>, como la técnica anestésica empleada que puede disminuir el volumen sanguíneo efectivo, la enfermedad severa cardiovascular o miocardiopatía, episodios prolongados de inestabilidad hemodinámica, hipotensión arterial, deplección severa del volumen intravascular, empleo de fármacos que afectan la hemodinámica intrarrenal de forma adversa, edad avanzada, enfermedad renal previa y diabetes. Una causa infrecuente de IRA es la tubulopatía obstructiva por pigmentos, que incluye la mioglobina, la hemoglobina y la bilirrubina<sup>35,36</sup>.

Por otro lado, requerimientos transfusionales elevados se asocian a una mayor incidencia de IRA<sup>1</sup>.

### FACTORES DE RIESGO EN EL PERÍODO POSOPERATORIO INMEDIATO

Los factores que predisponen al desarrollo de una IRA en los receptores de THO pueden clasificarse en:

- Toxicidad farmacológica.
- Otras alteraciones relacionadas con la gravedad del paciente<sup>3</sup> y disfunción del aloinjerto<sup>29,37</sup>.

Dentro de los fármacos nefrotóxicos podemos encontrar los contrastes yodados, el empleo de antibióticos (fundamentalmente los aminoglucósidos, la anfotericina B y el aciclovir), el tratamiento con inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus, la administración prolongada de dopamina o vasopresores<sup>3</sup> y las politransfusiones.

Otros factores que pueden acontecer en el paciente trasplantado hepático son superponibles a los de cualquier otro paciente que permanece en una unidad de cuidados críticos. Podemos incluir períodos de hipotensión prolongada, cuadros sépticos, insuficiencia renal prerrenal o cuadros clínicos propios del THO, como el rechazo agudo del injerto o su disfunción primaria<sup>1</sup>.

### ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LOS FACTORES DE RIESGO EN EL PERÍODO INTRAOPERATORIO Y POSOPERATORIO INMEDIATO

#### En relación con la técnica quirúrgica

Determinadas técnicas quirúrgicas, comentadas previamente, mejoran el estado hemodinámico, fundamentalmente en la fase anhepática, y han demostrado un con-

siderable beneficio en el desarrollo de IRA en el período posoperatorio (*piggyback*).

### Reposición del volumen plasmático y mantenimiento de la perfusión renal

Es ampliamente conocido que la deplección de volumen supone el factor de riesgo más importante para el desarrollo de IRA postrasplante<sup>38</sup>. Existe controversia en cuanto a la elección del fluido más adecuado para la resucitación de estos pacientes. El CINA al 0,9 % u otros fluidos libres de potasio se recomiendan en los pacientes con disfunción renal<sup>4</sup>. Sin embargo, el empleo de grandes cantidades de CINA al 0,9 % se asocia con acidosis metabólica hiperclorémica, que puede conllevar una hiperpotasemia<sup>4</sup>. Es frecuente que los pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático presenten grados variables de hiponatremia, y su corrección brusca con CINA al 0,9 % aumenta el riesgo de mielinólisis centropontina postrasplante, siendo este un factor que se ha de tener en cuenta. Por otro lado, la administración de grandes volúmenes de soluciones que contienen potasio, como el Ringer Lactato (RL), puede producir hiperpotasemia en los pacientes con IRA.

En el THO, la reposición de volumen resulta beneficiosa para mantener cifras de presión arterial media (PAM) mayores a 65 mmHg, ya que cifras menores se asocian a hipoperfusión renal<sup>4</sup>. El estado hiperdinámico por vasodilatación en la insuficiencia hepática puede requerir la asociación de noradrenalina para aumentar las PAM y optimizar por tanto la perfusión renal<sup>3</sup>.

Existe controversia en cuanto al empleo de cristaloides o coloides como fluidos de resucitación. Aunque el empleo de coloides restaura de forma más eficaz el volumen intravascular, existen estudios en pacientes con THO durante su estancia en la unidad de cuidados críticos que muestran una mayor incidencia de disfunción renal y necesidad de terapias de reemplazo de la función renal en pacientes resucitados con coloides, respecto a los resucitados con RL<sup>4</sup>.

### Intervenciones farmacológicas

La oliguria es determinada por obstrucción tubular con la acumulación de detritus durante la isquemia renal. Se supone que la IRA no oligúrica presenta mejor resultado y recuperación espontánea que la oligúrica<sup>4</sup>. Se han empleado diversos fármacos para optimizar la función renal:

- Diuréticos de asa<sup>3</sup> u osmóticos: aunque el empleo precoz de diuréticos mejora la diuresis, pudiendo transformar una IRA oligúrica en no oligúrica, no se ha demostrado una menor incidencia de IRA ni de técnicas de reemplazo de función renal tras su empleo. Se

- recomiendan en casos de sobrecarga de volumen con compromiso cardiorrespiratorio.
- Vasodilatadores que contrarrestan la vasoconstricción renal: se han empleado dopamina, antagonistas del calcio, prostaglandinas y péptido natriurético atrial, entre otros, sin observarse resultados favorables tras su empleo<sup>3</sup>. Se ha demostrado en varios metaanálisis<sup>4</sup> que la dopamina no previene el desarrollo de IRA en pacientes con THO<sup>4</sup>, asociándose a un aumento de mortalidad y de eventos arritmogénicos en estudios realizados en *shock* séptico donde se comparan la dopamina con la noradrenalina<sup>4</sup>. El fenoldopam es un agonista selectivo del receptor de dopamina 1 que podría prevenir el desarrollo de IRA, aunque existen resultados dispares respecto a esta premisa<sup>4</sup>.
  - Inmunosupresores: los anticalcineurínicos son los inmunosupresores más nefrotóxicos, y por tanto se han desarrollado diversas estrategias para intentar preservar la función renal, las cuales incluyen el empleo de dosis bajas y/o el retraso en su introducción mediante la asociación de anticuerpos antirreceptores de la interleucina 2 (IL-2) y/o micofenolato (MMF). Ante la existencia de una insuficiencia renal previa, se recomienda retrasar el inicio del tratamiento de 3 a 7 días<sup>1</sup> de los inmunosupresores inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), siendo reemplazados por anticuerpos antilinfocitos o MMF. Cuando son introducidos se deben monitorizar los niveles sanguíneos y tener en cuenta que pueden ser alterados por el empleo de otros fármacos, como diversos antimicrobianos<sup>3</sup>. En la actualidad existen nuevos agentes inmunosupresores no nefrotóxicos con acción inmunosupresora demostrada, como los bloqueadores de los receptores de IL-2, los inhibidores mTOR (*target of rapamicine molecule*), sirolimus y everolimus<sup>10,39</sup>, o bien preparaciones de antilinfocitos que pueden retrasar o reemplazar la administración de anticalcineurínicos en pacientes con riesgo de desarrollo de IRA o deterioro de la función renal previo<sup>1</sup>. Se debe valorar el riesgo de rechazo del injerto previo a esta determinación<sup>1</sup>.

En general, los inhibidores de mTOR no se usan durante los tres primeros meses postrasplante, ya que empeoran la cicatrización y aumentan el riesgo de trombosis de la arteria hepática. Numerosos estudios<sup>39</sup> han demostrado que el uso de estas estrategias de forma precoz (en el primer año postrasplante), como el empleo de inhibidores mTOR con dosis bajas de anticalcineurínicos o su retirada total, mejora de forma significativa la función renal a medio-largo plazo, con una baja incidencia de rechazo.

La globulina antitimocito está prácticamente restringida al rechazo agudo resistente a esteroides en el contexto del trasplante hepático y no se emplea como norma general, ya que su uso solo está aprobado por la Food and Drug Administration en el trasplante renal y en la anemia aplásica.

El MMF no resulta nefrotóxico, pero puede ser menos eficaz como inmunosupresor, con mayor riesgo de rechazo tardío del injerto<sup>11</sup>.

### Terapias de reemplazo de la función renal

En varios estudios multicéntricos<sup>4</sup> donde se ha analizado el balance de fluidos en pacientes con IRA, se ha observado que dicho balance resultaba más positivo en los grupos de pacientes no supervivientes con IRA oligúrica o que necesitaron terapias de reemplazo de la función renal<sup>4</sup>. El requerimiento de diálisis pretrasplante puede asociarse a mayor mortalidad que la escala MELD<sup>19</sup>. Narayanan Menon et al.<sup>40</sup> encontraron una mortalidad cinco veces superior en este subgrupo de pacientes.

Los resultados actuales indican que la terapia precoz de reemplazo de la función renal tras el THO mejora la supervivencia en los pacientes con IRA. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados que confirmen esta hipótesis, basada actualmente en estudios prospectivos<sup>4</sup>.

En la actualidad, las técnicas sustitutivas renales permiten realizar ultrafiltración con pérdidas preferentes de líquidos si las cifras de urea y creatinina se encuentran moderadamente elevadas, hemodiafiltración continua si hay mayor afectación metabólica o hemodiálisis convencional. Son preferibles las técnicas continuas, por su mejor tolerancia hemodinámica, menor incremento en la presión intracraneal y mejor control del volumen circulante, aunque por otro lado el riesgo hemorrágico es mayor, dada la anticoagulación permanente del circuito<sup>4</sup>. Estos pacientes son susceptibles de ser tratados sin anticoagulación convencional mediante heparinización del circuito, aunque pocos de ellos resisten el tratamiento de este modo, precisando alternativas como puede ser la anticoagulación con citratos o prostacilinas.

### Nuevos biomarcadores para la detección precoz de la disfunción renal

Aunque tradicionalmente el deterioro de la función renal en la hepatopatía severa se relaciona con alteraciones hemodinámicas que comprometen el flujo sanguíneo renal, en estudios recientes se ha descubierto un importante papel del intestino<sup>13</sup> como mediador entre el riñón y el hígado, observándose valores elevados de interleucina 17 A (IL 17-A), secretado por las células de Paneth intestinales<sup>13</sup>, que se relaciona con la disfunción renal fundamentalmente durante la fase de reperfusión<sup>13,41</sup>.

Clásicamente la elevación de los niveles de creatinina sérica ha sido utilizada para el diagnóstico de la disfunción renal, pero se trata de un marcador altamente insensible

## revisiones cortas

de deterioro de la función renal<sup>13,17</sup>. La creatinina puede hallarse disminuida como consecuencia de la masa muscular baja (muy frecuente en los enfermos cirróticos) o del aumento del FG debido a medicamentos frecuentemente prescritos en estos casos<sup>19</sup>. De este modo, resulta complicado el diagnóstico de una IRA con base en las cifras de urea plasmática debido a la gran variabilidad en sus niveles, pudiendo hallarse elevados en episodios de hemorragia digestiva o en situaciones con aumento del catabolismo proteico, hipovolemia relativa, SHR, entre otros, o disminuidos por síntesis insuficiente en las hepatopatías graves.

En la actualidad se han desarrollado múltiples biomarcadores más sensibles y precoces que el aumento de creatinina en hepatópatas<sup>42</sup> para predecir el deterioro de la función renal<sup>13</sup>. Uno de los más estudiados es el denominado lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL)<sup>13,42</sup> sérico o urinario<sup>9</sup>, una proteína de 25 KDa cuyos niveles se modifican rápidamente en la disfunción renal. Se puede determinar tanto en el período pretrasplante como en el postrasplante y se considera el marcador más precoz del fallo renal, permitiendo establecer estrategias que prevengan la presentación de complicaciones mayores. Aunque se necesitan más estudios para corroborar estos hechos<sup>13,43-45</sup>, resulta un biomarcador prometedor en este contexto<sup>42</sup>.

La cistatina C es un péptido producido por células nucleadas y se trata de un marcador ideal de la disfunción

renal en el seno de la cirrosis hepática. Sus valores no se alteran por la masa muscular, por la dieta ni por procesos inflamatorios. No obstante, es un método caro, no disponible universalmente<sup>19</sup>.

Existen numerosos biomarcadores actualmente en investigación.

En conclusión, la presentación de una disfunción renal en el contexto de un THO se asocia a una mayor estancia hospitalaria<sup>46,47</sup>, a unos costes mayores<sup>46-48</sup>, a sepsis postrasplante y a mortalidad. Debemos determinar aquellos factores de riesgo del desarrollo de una IRA en el período pretrasplante, en el intraoperatorio y durante el posoperatorio inmediato, pudiendo desarrollar estrategias de protección renal que permitan minimizar el daño renal o su progresión para mejorar la supervivencia a largo plazo. Dichas estrategias deberían llevarse a cabo con carácter prioritario en los pacientes con THO que desarrollan una IRA o en aquellos con deterioro de la función renal preexistente, en un intento de evitar su progresión, recomendándose un abordaje multidisciplinar de todos los profesionales que intervienen en el proceso de THO.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## CONCEPTOS CLAVE

1. El desarrollo de IRA en los receptores de trasplante hepático es uno de los problemas más comunes (con una incidencia del 17-95%) y que más incrementan la estancia hospitalaria.
2. Se pueden llevar a cabo distintas estrategias de protección renal durante la fase pretrasplante, intraoperatoria y posoperatoria, con el objetivo de preservar la función renal.
3. Se recomienda una evaluación exhaustiva preoperatoria para determinar qué pacientes se beneficiarán de un trasplante hepatorenal y en cuáles se prevé una recuperación espontánea de la función renal tras el THO.
4. La realización de terapia de reemplazo renal previa al THO se asocia a un incremento de mortalidad cinco veces mayor en el período posoperatorio.
5. Los episodios de sangrado, infecciones, hipotensión e hipovolemia en el período preoperatorio se encuentran estrechamente relacionados con el desarrollo de IRA y deben tratarse de forma agresiva.
6. Los nuevos biomarcadores predicen precozmente el deterioro de la función renal, ofreciendo el NGAL resultados esperanzadores.
7. Los anticalcineurínicos empleados como tratamiento inmunosupresor en el período postrasplante presentan un papel decisivo en el desarrollo de insuficiencia renal por su importante nefrotoxicidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(3):231-9.
2. 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.
3. Galán Torres JBM. Insuficiencia renal en el trasplante hepático. In: Montero Benzo R, Vicente Guillén R, eds. *Tratado de trasplante de órganos*. Madrid: Arán; 2006. p 1265-71.
4. Saner FH, Cicinnati VR, Sotiropoulos G, Beckebaum S. Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation. *Liver Int* 2012;32(2):179-88.
5. Barrio V. Usefulness and need for standardized criteria in diagnosing acute renal dysfunction in critical patients. *Med Intensiva* 2012;36(4):247-9.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
7. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-90.
8. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004;18:94-9.
9. Machicao VI, Srinivas TR, Hemming AW, Soldevila-Pico C, Firpi RJ, Reed AI, et al. Impact of implementation of the MELD scoring system on the prevalence and incidence of chronic renal disease following liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(5):754-61.
10. Trotter J, Kahn B. Renal dysfunction and the liver transplant recipient; novel strategies for determination of reversibility and renal protective therapies pretransplant and posttransplant. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(3):225-9.
11. Rimola A. Insuficiencia renal en el trasplante hepático. *Nefrología* 2002;22 Suppl 5:69-71.
12. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Renal failure in adult liver transplant recipients. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the liver*. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. pp. 891-914.
13. Verna EC, Wagener G. Renal interactions in liver dysfunction and failure. *Curr Opin Crit Care* 2013;19(2):133-41.
14. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-87.
15. Contreras G, Garces G, Quartin AA, Cely C, LaGatta MA, Barreto GA, et al. An epidemiology study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:228-33.
16. Trawale JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallée M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30:725-32.
17. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(1):3-26.
18. Saner F, Kavuk I, Lang H, Biglarnia R, Frühauf NR, Schäfers RF, et al. Terlipressin and gelfundin: safe therapy of hepatorenal syndrome. *Eur J Med Res* 2004;9:78-82.
19. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl* 2012;18(11):1290-301.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
21. Lau C, Martin P, Bunnapradist S. Management of renal dysfunction in patients receiving a liver transplant. *Clin Liver Dis* 2011;15(4):807-20.
22. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-77.
23. 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.
24. Wadei HM. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(1):55-69.
25. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122(11):816-22.
26. Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997;40(5):664-70.
27. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8(11):2243-51.
28. Boyer TD, Zia P, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77(2):215-22.
29. Koo M, Sabaté A, Ramos E, Dalmau A, León E, Fabregat J, et al. Factors related to renal dysfunction after liver transplantation in patients with normal preoperative function. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2006;53(9):538-44.
30. Pham PTT, Pham PCT, Rastogi A, Wilkinson AH. Review article: current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(8):949-61.
31. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113(2):579-86.
32. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaptut JC, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26(1):46-54.
33. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70,

- and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111(4):1002-10.
34. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2):123-30.
35. Mesa L, Bolaños L, Vázquez C, Lavilla J, Errasti P, Purroy A. Nefropatía obstructiva intrarrenal aguda. *Nefrología* 1992;12(4):199-204.
36. Rosado Rubio C, Fraile Gómez P, García Cosmes P, Díaz Bandera R, González Álvarez C. Hemólisis intravascular y fracaso renal. *Nefrología* 2011;31(5):621-2.
37. Monge E, Fernández-Quero L, Navía J. Complicaciones médicas postoperatorias precoces del trasplante hepático ortotópico en adultos (I). *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002;49(10):529-40.
38. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
39. 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(11):3008-20.
40. 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.
41. Park SW, Kim M, Brown KM, D'Agati VD, Lee HT. Paneth cell-derived interleukin-17A causes multiorgan dysfunction after hepatic ischemia and reperfusion injury. *Hepatology* 2011;53:1662-75.
42. Dedeoglu B, de Geus HR, Fortrie G, Betjes MG. Novel biomarkers for the prediction of acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Biomark Med* 2013;7(6):947-57.
43. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008;52:425-33.
44. Mcllroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology* 2010;112:998-1004.
45. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
46. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, Cook WJ, King SJ, Curtis JJ, et al. Brief communication: glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006;144:735-41.
47. Brown RS Jr, Lake JR, Ascher NL, Emond JC, Roberts JP. Predictors of the cost of liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:170-6.
48. Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62:1788-93.