



# Insuficiencia renal en el trasplante hepático

**A. Rimola**

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona.

## INSUFICIENCIA RENAL PRE-TRASPLANTE

Aunque la insuficiencia renal puede aparecer en distintas hepatopatías, en este apartado solo se tendrá en consideración la más relevante en el contexto del trasplante hepático: la cirrosis, especialmente la cirrosis con ascitis.

Los pacientes cirróticos con ascitis pueden desarrollar distintas formas de insuficiencia renal. No obstante, la más común es de naturaleza funcional y constituye el llamado síndrome hepatorenal. La incidencia de síndrome hepatorenal en pacientes cirróticos con ascitis es de alrededor del 15%<sup>1</sup>. El desarrollo de síndrome hepatorenal se asocia a mal pronóstico a corto o mediano plazo<sup>2</sup>. Por ello, la aparición de esta complicación constituye una indicación de trasplante hepático<sup>3</sup>. Asimismo, el síndrome hepatorenal tipo I (forma progresiva) puede condicionar la priorización del trasplante durante la lista de espera para el trasplante ya que su aparición suele ser seguida del fallecimiento de los pacientes en pocas semanas<sup>2</sup>. Por otra parte, el síndrome hepatorenal tipo II (forma estable) se asocia casi siempre a ascitis refractaria al tratamiento diurético<sup>4</sup>. Aunque el tratamiento convencional actual de la ascitis refractaria es la paracentesis evacuadora repetida, cada vez se está utilizando más el TIPS<sup>5</sup>. En este caso existe el riesgo de malposición de la prótesis del TIPS que puede dificultar significativamente la realización de un futuro trasplante hepático<sup>6</sup>.

Los restantes tipos de insuficiencia renal (como, por ejemplo, insuficiencia renal inducida por diuréticos u otros fármacos, o glomerulopatías asociadas a infecciones por virus de las hepatitis) son menos comunes<sup>4,7</sup>.

Sea cual sea la naturaleza de la insuficiencia renal, ésta comporta un efecto negativo en los pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático. En numerosos estudios se ha demostrado que la creatinina y/o urea plasmáticas previas al trasplante constituyen los parámetros con mayor valor predictivo en relación a la supervivencia post-trasplante de estos pacientes<sup>8</sup>, de forma que los pacientes con valores pre-trasplante elevados de estos parámetros presentan una supervivencia post-trasplante alrededor del 15-20% inferior a la de los pacientes con valores normales<sup>9</sup>.

Por todo lo anterior, en los pacientes cirróticos con ascitis son recomendables las siguientes medidas: a) no administrar fármacos que puedan deteriorar la función renal, especialmente tratamiento diurético agresivo, anti-inflamatorios no esteroideos o aminoglicósidos; b) realizar paracentesis evacuadoras con expansión plasmática adecuada; c) corregir rápidamente los procesos que pueden desencadenar un síndrome hepatorenal, particularmente hemorragia digestiva e infecciones graves, y d) realizar el trasplante hepático lo más precozmente posible, antes del desarrollo de insuficiencia renal, por ejemplo, mediante trasplante hepático con donante vivo<sup>3</sup>.

En los pacientes con síndrome hepatorenal tipo I o con insuficiencia renal aguda de otras etiologías se ha propuesto el trasplante combinado de hígado y riñón ya que la supervivencia después del trasplante doble hepático-renal es mayor que la obtenida con el trasplante hepático aislado<sup>10</sup>. Sin embargo, debido a la escasez de donantes de órganos, el trasplante combinado hepático y renal generalmente se reserva para pacientes cirróticos con enfermedades renales crónicas terminales<sup>10</sup>.

## INSUFICIENCIA RENAL POST-TRASPLANTE

### Insuficiencia renal precoz

Aparece dentro de las primeras semanas post-trasplante, y su incidencia es del 20-40%<sup>11</sup>. En experiencia del autor, en la actualidad la insuficiencia renal precoz requiere sustitución renal artificial en menos del 5% de receptores de trasplante hepático. Los principales factores patogénicos de esta complicación son los siguientes: a) insuficiencia renal preoperatoria, la cual, a pesar de tratarse de un proceso reversible tras el trasplante en la mayoría de casos, puede persistir durante varios días o semanas después de la operación<sup>12</sup>; b) alteraciones hemodinámicas perioperatorias, de entre las que destacan la hemorragia importante, el pinzamiento de la vena cava inferior durante la intervención quirúrgica si no se usa bypass venovenoso o técnicas de preservación de aquella vena, y el síndrome de reperfusión del injerto<sup>12-15</sup>; c) administración de inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) u otros fármacos

nefrotóxicos<sup>11</sup>, y d) otros problemas que pueden acontecer durante el período postoperatorio, especialmente infecciones severas con compromiso hemodinámico o fallo primario del injerto<sup>8</sup>. Con frecuencia concurren dos o más de estos factores en un mismo paciente. No obstante, la circunstancia más frecuente y más característica es la administración de inhibidores de calcineurina. En este caso, la insuficiencia renal es secundaria al potente efecto vasoconstrictor renal de estos fármacos, suele ser dosis-dependiente y generalmente revierte si se reducen las dosis de estos fármacos o se suspende su administración<sup>16</sup>. Por ello, en la actualidad se están ensayando distintas pautas inmunosupresoras con dosis reducidas de inhibidores de calcineurina o retraso en el inicio de su administración con objeto de disminuir la incidencia de insuficiencia renal precoz<sup>17-20</sup>.

### Insuficiencia renal tardía

El tipo más común de insuficiencia renal tardía en pacientes con trasplante hepático es la causada por el efecto nefrotóxico de la administración prolongada de inhibidores de calcineurina, a través de su efecto vasoconstrictor y promotor de fibrosis, lo que conduce al fracaso progresivo de la función renal<sup>21</sup>. Esta complicación afecta al 40-70% de pacientes con trasplante hepático, si bien suele cursar con una afectación moderada de la función renal en la mayoría de casos, con necesidad de diálisis o trasplante renal en alrededor del 5% de pacientes<sup>22</sup>. No se han evidenciado diferencias entre la administración de ciclosporina y tacrólimus en relación a la incidencia y severidad de insuficiencia renal tardía post-trasplante hepático<sup>23</sup>. La reducción de la dosis de estos fármacos o la retirada de los mismos se sigue de mejoría de la función renal en muchos casos, pero su normalización es rara y en ocasiones la insuficiencia renal sigue progresando a pesar de estas medidas<sup>24-28</sup>. La reducción de dosis o la retirada de inhibidores de calcineurina ha de ir casi siempre acompañada de la adición de otros inmunosupresores no nefrotóxicos, especialmente micofenolato, aunque esta medida puede causar rechazo del injerto u otros efectos secundarios adversos en algunos pacientes<sup>28</sup>.

Los pacientes con trasplante hepático pueden presentar otros tipos de insuficiencia renal crónica, especialmente nefropatía diabética, dada la relativamente elevada frecuencia de diabetes en estos pacientes, y patologías renales relacionadas con recidiva de infección por virus C post-trasplante, otra complicación muy habitual en estos enfermos<sup>22</sup>. No es infrecuente que en un mismo paciente concurren varias circunstancias potencialmente causales de in-

**Tabla I.** Insuficiencia renal en el trasplante hepático: hechos más relevantes

#### INSUFICIENCIA RENAL PRE-TRASPLANTE

- Causa más frecuente: síndrome hepatorenal.
- Incidencia: 15%.
- Factor de mal pronóstico pre- y post-trasplante.

#### INSUFICIENCIA RENAL POST-TRASPLANTE

##### A) Precoz, aguda:

- Incidencia: 20-40%.
- Necesidad de soporte renal artificial: < 5%.
- Etiología generalmente multifactorial, aunque destaca nefrotoxicidad por anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrólimus).

##### B) Tardía, crónica:

- Incidencia: 40-70%.
- Necesidad de diálisis o trasplante renal: 5%.
- Etiología principal: nefrotoxicidad por anticalcineurínicos.
- Mejorable con reducción de dosis o retirada de anticalcineurínicos, generalmente con adición de otros inmunosupresores (principalmente micofenolato).
- Otros factores patogénicos: diabetes, nefropatías relacionadas con virus de la hepatitis C, procesos intercurrentes (deshidratación, fármacos nefrotóxicos).

sufunciencia renal. Estos enfermos también pueden presentar problemas intercurrentes que pueden contribuir a deteriorar la función renal, especialmente deshidratación y administración de fármacos nefrotóxicos<sup>22</sup>.

La tabla I resume los hechos más destacables de la insuficiencia renal en el contexto del trasplante hepático.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Salo J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, Rodés J: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105: 229-236, 1993.
2. Arroyo V, Ginés P, Navasa M, Rimola A: Renal failure in cirrhosis and liver transplantation. *Transplant Proc* 25: 1734-1739, 1993.
3. Rimola A: Indications of liver transplantation in patients with portal hipertensión. En: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginés P, Navasa M, Rodes J, eds. *Therapy in hepatology*. Barcelona: Medicina stm Editores, SL, 73-79, 2001.
4. Ginés P, Rodes J: Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. En: Arroyo V, Ginés P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Abingdon: Blackwell Science, Ltd. 36-62, 1999.
5. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL: A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 342: 1701-7, 2000.
6. Chui AK, Rao AR, Waugh RC, Mayr M, Verran DJ, Koorey D, McCaughan GW, Ong J, Sheil AG: Liver transplantation in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Aust N Z J Surg* 70: 493-5, 2000.

7. Salerno F, Badalamenti S: Drug-induced renal failure in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginés P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Abingdon: Blackwell Science, Ltd. 511-521, 1999.
8. Rimola A, Navasa M, Grande L: Liver transplantation in cirrhotic patients with ascites. En: Arroyo V, Ginés P, Rodes J, Schrier RW (eds.). *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Abingdon: Blackwell Science, Ltd. 522-537, 1999.
9. González E, Rimola A, Navasa M, Andreu H, Grande L, García-Valdecasas JC, Cirera I, Viza J, Rodés J: Liver transplantation in patients with non-biliary cirrhosis: prognostic value of preoperative factors. *J Hepatol* 28: 320-328, 1998.
10. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB: Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 27: 1760-5, 1997.
11. Fisher NC, Malagó M, González-Pinto I: The clinical impact of nephrotoxicity in liver transplantation. *Transplantation* 69 (Supl. 12): S518-S522, 2000.
12. Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, El-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH: Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 93: 148-156, 1987.
13. Grande L, Rimola A, Cugat E, Álvarez L, García-Valdecasas JC, Taura P, Beltrán J, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FJ, Tabet J, Cifuentes A, Rull R, Ramos C, Viza J, Rodes J: Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 23: 1418-1428, 1996.
14. González FX, García-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, Lacy AM, Taurá P, López-Boado MA, Rimola A, Viza J: Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transplant Surg* 4: 1-10, 1998.
15. Aggarwal S, Kang YG, Freeman J: Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 19: 54-55, 1987.
16. Wilkinson AH, Gonwa TA, Distant DA: Renal failure in the adult transplant recipient. En: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds.). *Transplantation of the liver*. Philadelphia: WB Saunders 588-595, 1996.
17. Eckhoff DE, McGuire BM, Frenette LR, Contreras JL, Hudson SL, Bynon JS: Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation* 65: 180-187, 1998.
18. Eckhoff DE, McGuire B, Sellers M, Contreas J, Frenette L, Young C, Hudson S, Bynon JS: The safety and efficacy of a two-dose daclizumab (Zenapax) induction therapy in liver transplant recipients. *Transplantation* 69: 1867-1872, 2000.
19. Emre S, Gondolesi G, Polat K, Ben-Haim M, Artis T, Fishbein TM, Sheiner PA, Kim-Schluger L, Schwartz ME, Miller CM: Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transplant* 7: 220-225, 2001.
20. Heffron TG, Smallwood GA, De Vera ME, Davis L, Martínez E, Stieber AC: Daclizumab induction in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 33: 1527, 2001.
21. Monsour HP, Wood RP, Dyer CH, Galati JS, Ozaki CF, Clark JK: Renal insufficiency and hypertension as long-term complications in liver transplantation. *Sem Liver Dis* 15: 123-132, 1995.
22. Rimola A: Long-term effects of immunosuppression and de novo patterns of autoimmunity after liver transplantation. En: Moreno-Otero R, Clemente-Ricote G, García-Monzón C (eds.). *Immunology and the liver: autoimmunity*. Madrid: Arán Ediciones, SA, 267-271, 2000.
23. Platz K-P, Mueller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein W-O, Kahl A, Neuhaus P: Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 58: 170-178, 1994.
24. Herrero JL, Quiroga J, Sangro B, Giralá M, Gómez-Manero N, Pardo F, Álvarez-Cienfuegos J, Prieto J: Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg* 5: 414-420, 1999.
25. Torras J, Figueras J, Lama C, Fabregat J, Ramos E, Rafecas A, Gil-Vernet S, Pares D, Busquets J, Jaurrieta E: Mycophenolate mofetil overlap in liver transplant recipients with chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 31: 2430, 1999.
26. Papatheodoridis GV, O'Beirne J, Mistry P, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK: Mycophenolate mofetil monotherapy in stable liver transplant patients with cyclosporine-induced renal impairment: a preliminary report. *Transplantation* 68: 155-157, 1999.
27. Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Boker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, Hoffmann MW, Manns MP, Klempnauer J, Schlitt HJ: Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation* 69: 1886-1890, 2000.
28. Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KHW, Schmidt HJ, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, Tusch G, Manns MP, Nashan B, Klempnauer J: Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 357: 587-591, 2001.