



Insuficiencia renal y trasplante hepático

Thomas D. Boyer, M. D.,* y Bruce Kaplan, M. D.†

En Estados Unidos, la asignación de órganos para el trasplante hepático se realiza en función de un sistema de puntuación basado en un modelo de enfermedad hepática avanzada. La creatinina sérica es una de las tres variables de este sistema, y a menudo los pacientes que van a recibir un trasplante de hígado también presentan insuficiencia renal. En este informe se revisan las causas de la insuficiencia renal en la población pretrasplante y su repercusión sobre la sobrevida de los pacientes mientras esperan el trasplante. A continuación se examina el impacto del trasplante de hígado sobre la función renal y el impacto que tiene la insuficiencia renal en el momento del trasplante sobre la sobrevida postrasplante. También se analiza el papel del trasplante simultáneo de hígado y riñón y, por último, se estudia la función renal después del trasplante de hígado y el impacto que tienen los fármacos antirrechazo sobre ella.

Daño renal agudo y enfermedad renal crónica en pacientes con cirrosis en espera de un trasplante hepático

La insuficiencia renal es frecuente en los pacientes que esperan un trasplante de hígado, y sus posibles causas se muestran en la Tabla 1. Un informe detectó daño renal agudo (DRA) en el 19% de los pacientes hospitalizados con cirrosis, y este era prerrenal en el 68% de los casos e intrarrenal en el 32% restante¹. Alrededor de la mitad de los pacientes con DRA prerrenal presentaban síndrome hepatorenal (SHR). En la Tabla 1 se muestran también las causas intrínsecas de la enfermedad renal en la población de pacientes con cirrosis. Teniendo en cuenta la epidemia de obesidad y diabetes que se registra en los Estados Unidos, cada vez son más los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que además presentan nefropatía diabética. La única forma de DRA que mejora claramente con el trasplante de hígado es el SHR. Todas las demás formas de

DRA siguen una evolución incierta, en función de la etiología de la insuficiencia renal. El tratamiento eficaz de la hepatitis B y la hepatitis C puede dar lugar a la resolución del daño renal originado por estas infecciones.

La nefropatía diabética puede empeorar después del trasplante debido a la nefrotoxicidad asociada a los inhibidores de la calcineurina y a los efectos de estos fármacos sobre la presión sanguínea y la tolerancia a la glucosa.

Efecto de la insuficiencia renal sobre los resultados y la sobrevida pre y postrasplante

En los pacientes que están en espera de un trasplante hepático, la disminución de las tasas de filtrado glomerular (GFRs) se asocia a un aumento de la mortalidad. También la hiponatremia (que refleja la disfunción renal) aumenta el riesgo de muerte en este grupo de pacientes². Los pacientes que presentan disfunción renal después del trasplante hepático necesitan más tiempo de hospitalización y tienen una probabilidad mayor de presentar enfermedad renal crónica. Adicionalmente, el desarrollo de enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de fallecimiento tras el trasplante de hígado³. Para mejorar los resultados es necesario comprender mejor las causas del DRA pretrasplante y contar con mejores parámetros predictivos de la reversibilidad de estos procesos, antes como después del trasplante.

Pretrasplante, efecto del trasplante hepático en la función renal y la sobrevida, y papel del trasplante simultáneo de hígado y riñón

El SHR es frecuente en los pacientes descompensados con cirrosis, y su desarrollo (especialmente en el caso del SHR de tipo 1) se asocia a una mortalidad elevada. Tanto en los pacientes tratados con paracentesis de gran volumen como

Abreviaturas: DRA, daño renal agudo; ICN, inhibidores de la calcineurina; FG, filtrado glomerular; SHR, síndrome hepatorenal; mTOR, diana de la rapamicina en los mamíferos; TSR, terapia de sustitución renal.

De: *Departamento de Medicina, Liver Research Institute y †División de Nefrología, Universidad de Arizona, Tucson, AZ 85724, EE. UU.

Posibles conflictos de intereses: nada que declarar.

Consulte este artículo en Internet en wileyonlinelibrary.com

© 2013 de la American Association for the Study of Liver Diseases

doi: 10.1002/cld.283

TABLA 1 Causas de insuficiencia renal en la cirrosis

DRA
Prerenal
Infección
Hipovolemia
SHR (tipos 1 y 2)*
Intrarrenal
Necrosis tubular aguda
Glomerulonefritis aguda
Daño por fármacos (contraste y antibióticos)
Enfermedad renal crónica
Nefropatía diabética†
GNMP-VHC‡,§
GNMP-VHB‡,§
Nefropatía por IgA

Abreviaturas. VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; IgA: inmunoglobulina A; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa.

*El daño renal podría resolverse mediante un trasplante de hígado.

†El daño renal podría resolverse tras un tratamiento eficaz de la infección vírica.

‡El daño renal podría empeorar tras el trasplante debido a nefrotoxicidad por la medicación antirrechazo.

en los que presentan peritonitis bacteriana espontánea, el uso de albúmina reduce la incidencia de SHR de tipo 1, y es probable que también el uso profiláctico de antibióticos tras un sangrado de varices reduzca el riesgo de desarrollar SHR de tipo 1. Varios estudios han mostrado que el uso de terlipresina combinada con albúmina resuelve el SHR aproximadamente en un tercio de los pacientes (significativamente mejor que placebo) y da lugar a una mejoría de la supervivencia en los pacientes con respuesta^{4,5}. Los pacientes que no responden a terlipresina presentan mal pronóstico.

Un trasplante hepático con éxito en los pacientes con SHR de tipo 1 mejora de manera importante la supervivencia (>90% a los 90 días) en comparación con los pacientes que no han recibido trasplante (mortalidad >90% a los 90 días) (Figura 1)⁶. También la función renal mejora después del trasplante en la mayoría de los pacientes con SHR-1⁷.

Varios estudios han evaluado qué factores podrían predecir la recuperación de la función renal después del trasplante de hígado. En todos los casos, la duración de la terapia de sustitución renal (TSR) antes del trasplante está inversamente relacionada con la recuperación renal postrasplante. Un análisis de la base de datos UNOS (Red Unida para Compartir los Órganos) reveló que el 70% de los pacientes que habían recibido TSR durante <30 días pudieron abandonar la diálisis tras el trasplante hepático, frente a solo el 11% de los que la habían recibido durante más de 90 días⁸. Las recomendaciones de la red UNOS sobre los criterios que deben cumplir los pacientes para recibir un trasplante simultáneo de hígado y riñón son las siguientes: pacientes con enfermedad renal terminal,

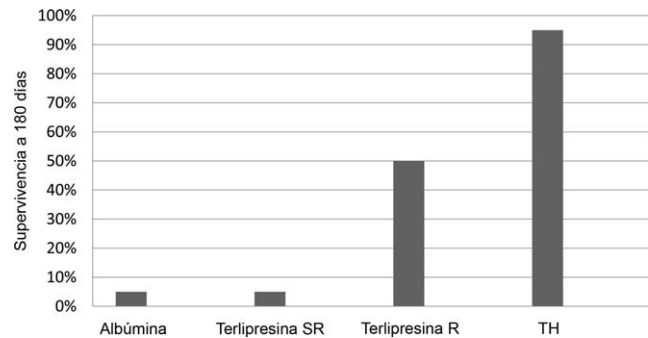


FIGURA 1 El gráfico muestra la supervivencia a 180 días en pacientes con SHR de tipo 1 tras el uso de albúmina y terlipresina sin respuesta (SR) o con respuesta (R) frente al SHR, o con trasplante hepático (TH)⁶.

pacientes con enfermedad renal crónica con una GFR ≤ 30 mL/minuto, pacientes con DRA que presenten un nivel de creatinina $\geq 2,0$ mg/dL y que lleven en diálisis ≥ 8 semanas, y por último pacientes cirróticos con evidencia mediante biopsia de un daño renal crónico significativo⁹. Sin embargo, la mayoría de los centros de Estados Unidos no siguen estas recomendaciones en los pacientes con DRA. Además, los datos relativos a los beneficios del trasplante simultáneo de hígado/riñón no son consistentes^{9,10}. Teniendo en cuenta que no existen parámetros predictivos de la recuperación de la función renal verdaderamente discriminatorios, ni estudios definitivos sobre los beneficios del trasplante simultáneo de hígado y riñón, es urgente realizar estudios prospectivos bien diseñados que amplíen nuestros conocimientos sobre estos dos aspectos.

Disfunción renal postrasplante y efecto de los fármacos

La disfunción renal postrasplante es frecuente y tiene efectos adversos sobre la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Varios fármacos que se administran de forma rutinaria después del trasplante de hígado (Tabla 2) pueden contribuir a ella. Los inhibidores de la calcineurina (ICN) tacrolimus y ciclosporina pueden producir una reducción reversible del flujo sanguíneo renal y la GFR. Este efecto reversible se debe a una vasoconstricción relativa de las arteriolas aferentes glomerulares. Se trata de un efecto fisiológico que de algún modo está relacionado con la concentración, y la mayoría de las veces es totalmente reversible. El uso de ICN también puede asociarse a fibrosis intersticial renal progresiva y pérdida tubular, y la toxicidad puede acelerarse si existe una patología renal subyacente. Además, los ICN pueden influir indirectamente sobre la disfunción renal, induciendo hipertensión y alteraciones en la regulación de la glicemia¹¹.

**TABLA 2** Nefrotoxicidad de los fármacos utilizados después del trasplante

Fármaco	Mecanismo de la nefrotoxicidad
ICN (ciclosporina y tacrolimus)	Vasoconstricción reversible de las arteriolas aferentes, que da lugar a una reducción del flujo sanguíneo renal y el FG Defectos tubulares en la secreción de potasio Pérdida de fósforo Fibrosis intersticial irreversible Empeoramiento de la hipertensión, diabetes (indirecto)
Inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus)	Empeoramiento de la proteinuria (toxicidad directa a nivel de podocitos) Acentuación de la toxicidad por ICN a través de efectos hemodinámicos y fibrosis
Trimetoprim	Reducción de la secreción de creatinina Bloqueo del canal de Na ⁺ que da lugar a alteración de la secreción de potasio
Aciclovir	Nefropatía por cristales

Se ha demostrado que los inhibidores de mTOR (molécula diana de la rapamicina en los mamíferos) siroli-

Referencias bibliográficas

- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
- Lim Y-S, Larson TS, Benson JT, Kamath PS, Kremers W, Therneau TM, et al. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol* 2010;52:523-528.
- 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;56:1282-1289.
- Sanyal AK, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double blind, placebo-controlled study of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
- Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
- Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, et al. Impact of liver transplantation on survival of patients treated for type 1 hepatorenal syndrome. *Liver Transpl* 2011;17:1328-1332.
- Rice JP, Skagen C, Said A. Liver transplant outcomes for patients with hepatorenal syndrome treated with pretransplant vasoconstrictors and albumin. *Transplantation* 2011;91:1141-1147.
- Northrup PG, Argo CK, Bakhru MR, Schmitt TM, Berg CL, Rosner MH. Pre-transplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:440-446.
- Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transpl* 2008;2243-2251.
- Martin EF, Huang J, Xiang Q, Klein JP, Bajaj J, Saelan K. Recipient survival and graft survival are not diminished by simultaneous liver-kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Liver Transpl* 2012;18:914-929.
- Naesens M, Kuypers D, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
- Stallone G, Infante B, Pontrelli P, Gigante M, Montemurno E, Loverre A, et al. Sirolimus and proteinuria in renal transplant patients: evidence for a dose-dependent effect on slit diaphragm-associated proteins. *Transplantation* 2011;91:997-1004.

mus y everolimus prolongan la recuperación del daño por isquemia/reperfusión, posiblemente debido a una inhibición de los factores de crecimiento epitelial y endotelial. Aparte de sus efectos directos, los inhibidores de mTOR acentúan la toxicidad de los ICN a través de mecanismos que todavía no se conocen bien. La combinación de un ICN y un inhibidor de mTOR disminuye la GFR en mayor medida que un ICN solo, y en modelos animales esta combinación aumenta la fibrosis renal asociada al ICN. Por último, los inhibidores de mTOR se asocian a proteinuria y a un empeoramiento significativo de la proteinuria preexistente. Esto podría asociarse a toxicidad directa a nivel de podocitos o a toxicidad indirecta, mediante la alteración de la reparación vascular glomerular. Los pacientes con proteinuria no deben ser tratados con un inhibidor de mTOR, salvo en circunstancias excepcionales¹². ■

CORRESPONDENCIA

Thomas D. Boyer, Department of Medicine, University of Arizona, AHSC 245035, Tucson, AZ 85724, EE. UU. tboyer@deptofmed.arizona.edu