



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGIA Y TOXICOLOGIA

TESIS DOCTORAL

“Disfunción renal crónica postrasplante hepático”

GLORIA SANCHEZ ANTOLIN

Dirigida por:

**Agustín Caro-Patón Gómez
Manuel González Sagrado y
Enrique González Sarmiento**

Octubre, 2015



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGIA Y TOXICOLOGIA

TESIS DOCTORAL

TÍTULO

“Disfunción renal crónica postrasplante hepático”

**Presentada por GLORIA SANCHEZ ANTOLIN para optar al
grado de doctor por la Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

**Agustín Caro-Patón Gómez
Manuel González Sagrado y
Enrique González Sarmiento**

Octubre, 2015

AGRADECIMIENTOS

Una tesis, como casi todo en esta vida, no sólo es el resultado del trabajo del autor, sino que refleja el trabajo en equipo de muchas personas que han colaborado que el proyecto saliera adelante.

Por eso quiero dar las gracias en primer lugar a Agustín Caro-Patón, mi jefe en el aspecto clínico y en el docente. Gracias no solo por haber dirigido este trabajo sino además por todo el tiempo que generosamente has dedicado a resolver las incidencias de todo tipo que han ido surgiendo y por tu talante siempre comprensivo y cariñoso. Gracias por haberme empujado a escribir esta tesis.

Gracias también a Manolo González Sagrado y a Enrique González Sarmiento por su apoyo tanto metodológico como estadístico.

Gracias a Eva Muñoz por su trabajo y paciencia en la recogida de datos. Ha sido un placer trabajar con alguien tan sonriente y siempre dispuesta a colaborar en cualquier actividad científica o lúdica.

Gracias a Charo, mi jefa, por haberme permitido dedicarme a lo más hermoso del mundo, ayudar a vivir gracias al trasplante de órganos y por todo lo que me enseñaste del mundo de la medicina. Gracias también a mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo, incluidos residentes, mi trabajo sin todos vosotros sería imposible; pero sobre todo, a Pilar y a María Antonia. Después de 19 años juntas, yo no sería la misma sin el café de trabajo, sin sus ánimos para enfrentarme a cualquier objetivo y sin su cariño de hermanas mayores.

Gracias a mis compañeros en Hepatología, Félix y Carolina. Este trabajo es el resultado de muchos años de trabajo en equipo, de esfuerzo y a veces

sufrimiento por los pacientes pero también de ilusiones, proyectos y risas en medio del cansancio. Es un orgullo para mi trabajar con profesionales tan competentes y humanos como vosotros pero ante todo gracias por vuestro apoyo incondicional para cualquier proyecto y por ser como sois.

Gracias a mis amigos, un pilar más de mi vida, de los que he aprendido generosidad, solidaridad y mucho cariño. Por haber sufrido pacientemente la realización de esta tesis y por estar siempre pendientes de mi desorden. Tampoco puede faltar el agradecimiento a mi gran familia, que está siempre en los buenos y en los malos momentos. También su cariño en mi vida da sentido a los demás objetivos.

Gracias a mis padres, porque todo lo que soy como persona y como profesional se lo debo a ellos. Gracias por sus desvelos, por sus esfuerzos, por su alegría y capacidad de lucha y por haberme permitido tener dos hermanos maravillosos que son mi soporte técnico, entre otras cosas, durante las 24 horas del día 365 días al año, además de dos confidentes muy bien informados en casi todo.

Gracias a María y a Gloria, por darme tantos motivos para vivir y luchar, por consentirme ser una madre tan atípica. Espero que comprendáis y perdonéis el tiempo que os robo.

Finalmente gracias a Alfredo por estar ahí y animarme siempre a seguir adelante a pesar de las consecuencias, por ser un ejemplo de paciencia, trabajo y respeto, pero sobre todo por hacerme la vida tan divertida y feliz. No se puede tener mejor compañero de viaje. Gracias por ser junto con María y Gloria, el motor de mi vida.

“Hay esencialmente dos cosas que te harán sabio:
los libros que lees y la gente que conoces”

Jack Canfield

A mis padres

A Alfredo, a María, a Gloria

Porque sois lo más valioso de mi vida

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCION	15
1.1. Aspectos generales del trasplante hepático	17
1.2. Disfunción renal y trasplante hepático	26
1.2.1. Insuficiencia renal pretrasplante	28
1.2.1.1. Insuficiencia renal orgánica	30
1.2.1.2. Insuficiencia renal funcional en la cirrosis	33
1.2.2. Disfunción renal perioperatoria	39
1.2.3. Insuficiencia renal postrasplante	40
1.3. Disfunción renal crónica o tardía	44
1.4. Métodos de evaluación de la función renal	48
1.5. Inmunosupresión y nefrotoxicidad	51
1.5.1. Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina A y Tacrolimus	53
1.5.2. Corticoesteroides	57
1.5.3. Antimetabolitos: Azatioprina y Micofenolato Mofetilo	58
1.5.4. Inhibidores del enzima mTOR	60
1.6. Estrategias de protección renal en trasplante hepático	64
1.7. Pautas de Inmunosupresión nefroprotectoras	69
1.7.1. Pautas preventivas de la insuficiencia renal crónica	74
1.7.2. Pautas de tratamiento de la insuficiencia renal crónica	76
2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	80
HIPOTESIS DE TRABAJO	82
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS	83

3	MATERIAL Y METODOS	85
3.1	Diseño del estudio.....	86
3.2	Población a estudio.....	86
3.3	Variables del estudio	87
3.3.1	Variables clínicas	87
3.3.2	Inmunosupresión	90
3.3.3	Datos de función renal y periodos de estudio	91
3.3.4	Clasificación de los pacientes según el intervalo de realización del trasplante hepático	93
3.4	Recogida y análisis de datos.....	93
3.4.1	Recogida de datos.....	93
3.4.2	Estadística descriptiva	94
3.4.3	Estadística inferencial	94
3.5	Aspectos éticos	95
3.6	Búsqueda bibliográfica	96
4	RESULTADOS	99
4.1	Datos demográficos y variables clínicas	101
4.1.1	Edad y sexo	101
4.1.2	Variables clínicas	101
4.1.3	Inmunosupresión	108
4.2	Datos analíticos y de función renal.....	113
4.2.1	Datos analíticos basales.....	113
4.2.2	Datos evolutivos de función renal: creatinina y MDRDE.....	114
4.2.3	Evolución de los grados de disfunción renal	120

4.2.4	Evolución de la función renal por intervalos de tiempo	124
4.2.5	Evolución de los niveles de inmunosupresión por intervalos de tiempo	130
4.3	Función renal: Análisis bivariante	134
4.3.1	Función renal a los 5 años	134
4.3.2	Función renal a los 10 años	143
4.4	Función renal: análisis multivariante	147
4.4.1	Función renal a los 5 años	147
4.4.2	Función renal a los 10 años	149
4.5	Mortalidad y supervivencia	150
4.5.1	Mortalidad: análisis descriptivo	150
4.5.2	Mortalidad: análisis bivariante	153
5	DISCUSION	167
5.1	Sexo y edad	169
5.2	Etiología de la enfermedad hepática e indicación. Puntuación MELD	170
5.3	Hipertensión arterial y diabetes mellitus	172
5.4	Evolución de la función renal	176
5.5	Evolución de la función renal en pacientes con función renal pretrasplante gravemente disminuida	181
5.6	Función renal por periodos de realización del trasplante	184
5.7	Factores asociados al desarrollo de DRC a cinco y diez años postrasplante	185
5.8	Inmunosupresión y función renal	188
5.9	Análisis de supervivencia	197
6	CONCLUSIONES	205
7	BIBLIOGRAFIA	211

BIBLIOGRAFIA 213

1. INTRODUCCION

1.1. Aspectos generales del trasplante hepático

Aunque el primer trasplante hepático (TOH) lo realizó Starzl en Denver (Colorado, USA) en 1963(1), el TOH desde los años 80(2) se ha convertido en un procedimiento terapéutico muy eficaz en el tratamiento de las enfermedades hepáticas terminales, en el tratamiento del hepatocarcinoma (CHC) o en la insuficiencia hepática aguda grave(IHAG). Se consiguen además tasas de supervivencia muy elevadas y altos niveles de calidad de vida postrasplante.

Todo ello es el resultado de la mejoría en las últimas décadas de la técnica quirúrgica, de las soluciones de preservación de órganos y del manejo de las complicaciones postoperatorias de modo que se ha conseguido aumentar la supervivencia al final del primer año postrasplante, desde el 30% en los años 70, hasta más del 90% en los últimos años(3).

El descubrimiento por Calne de la ciclosporina A como inmunosupresor(4), a finales de los años 70, duplicó las supervivencias previas. Esto permitió que en 1983 el NIH (National Institutes of Health de Estados Unidos) aceptara el TOH como una terapéutica aceptada y de amplia aplicación, dada la alta tasa de supervivencia resultante para tratar enfermedades hepáticas hasta ese momento terminales(5). A partir de esta fecha han ido aumentando considerablemente tanto el número de trasplantes hepáticos como la supervivencia de los pacientes trasplantados.

En España, el primer trasplante hepático lo realizaron Jaurrieta y Margarit en el Hospital de Bellvitge en 1984(6). Desde entonces, la actividad nacional en el TOH ha ido en aumento continuo. Actualmente tenemos más de 22 programas

de trasplante en nuestro país y se realizan más de 1.000 TOH al año(7), que constituyen aproximadamente un 10% de la actividad europea recogida en el Registro ELTR (European Liver Transplant Registry)(8).

Por todo ello el trasplante hepático es en nuestros días el tratamiento de elección para pacientes con cirrosis en estadios avanzados, CHC, o IHAG y es uno de los avances terapéuticos más importantes que se han producido en hepatología en las últimas décadas.

El número total de trasplantes hepáticos realizados en España en 2014 ha sido de 1093(Figura 1), que representa una tasa de 23.2 trasplantes por millón de habitantes, teniendo por delante tan solo a Bélgica (26.1) y seguido muy de lejos por los Estados Unidos(19.8), según datos de 2012 (Figura 2).

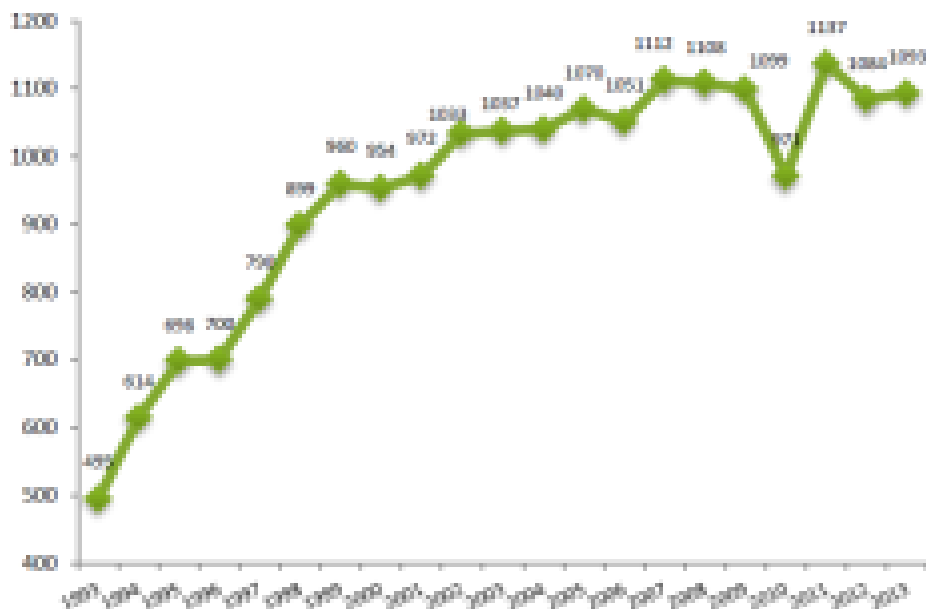


Figura 1: Adaptado de Memoria de Resultados Registro Español de Trasplante Hepático(7) 1984-2014

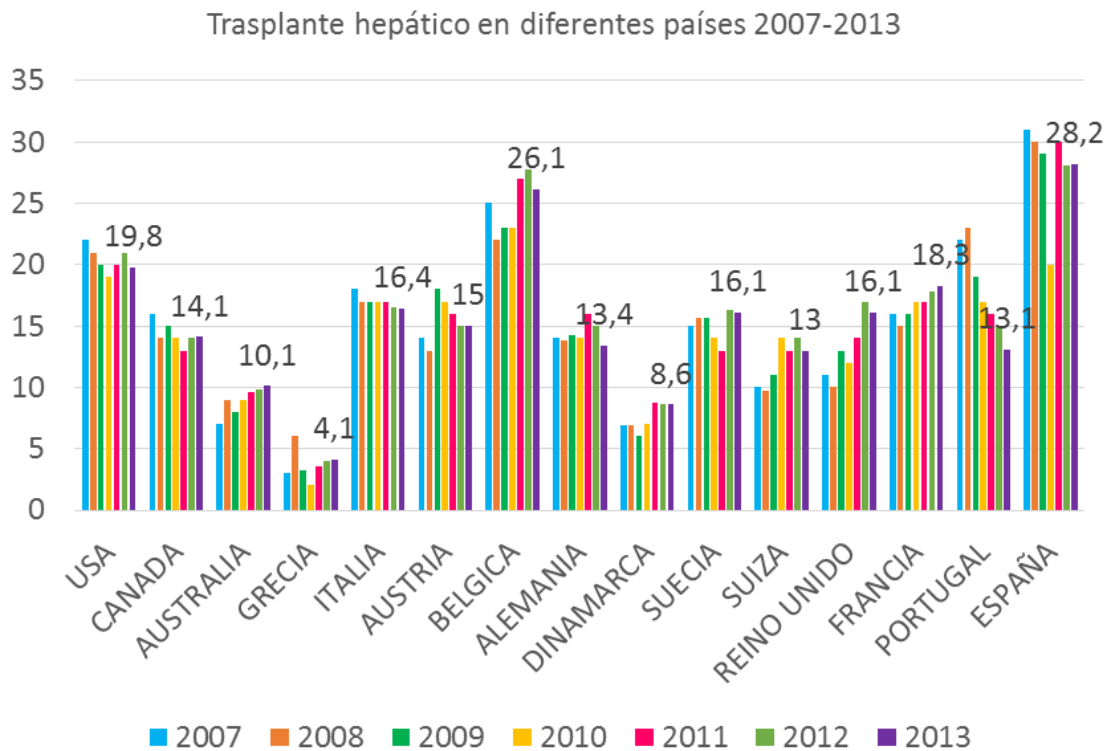


Figura 2: Trasplante hepático en diferentes países 2007-2013. ONT Memoria de Resultados 2014(7)

Según el Registro Mundial de Trasplante, en España se realizan un 4% de todos los trasplantes realizados en el Mundo(9). Datos que además se acompañan de buenos resultados en supervivencia y que nos sitúan en una posición muy destacada dentro del campo del trasplante.

En la actualidad, la gran limitación del TOH es la desproporción cada vez mayor entre el número de pacientes incluidos en lista de espera cada año y el número de órganos donantes disponibles(10). La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) es en nuestro país el organismo encargado de favorecer la donación de órganos y organizar su distribución. La concienciación adecuada de la sociedad, la formación de equipos de coordinación de trasplantes en los hospitales, y el

propio paciente trasplantado, son fundamentales en la donación de órganos dado que favorecen la reflexión de la sociedad y las personas.

Desde que en 1984 se realizara el primer TOH de nuestro país(6) hasta el momento actual, se ha producido un crecimiento notable de la actividad trasplantadora, condicionado, entre otras razones, por el incremento de programas de TOH autorizados, el aumento en la indicación de esta terapéutica y la ampliación de los criterios de aceptación de órganos tras la verificación de su viabilidad. No obstante, en último término, todo esto ha sido posible gracias al crecimiento que ha experimentado la donación en España. Desde la creación de la ONT en el año 1989, la tasa de la donación ha pasado de 14 donantes por 1.000.000 de habitantes a tasas de hasta 50 donantes por millón en algunas comunidades autónomas, como Castilla y León(11), y con una media en nuestro país de 36 donantes por millón de habitantes en el año 2014(7). Estas tasas se comparan de forma muy favorable con las registradas en otros países, y nos sitúan, desde 1992, como el país con mayor donación relativa a escala mundial. Además este aumento en la donación se ha producido a la vez que se reducían drásticamente los accidentes de tráfico con víctimas mortales y se experimentaba un progresivo envejecimiento de la población española, lo que ha hecho que la donación secundaria a accidentes cerebrovasculares haya sufrido un incremento muy importante, con el consecuente envejecimiento de los órganos trasplantados (Figura 3).

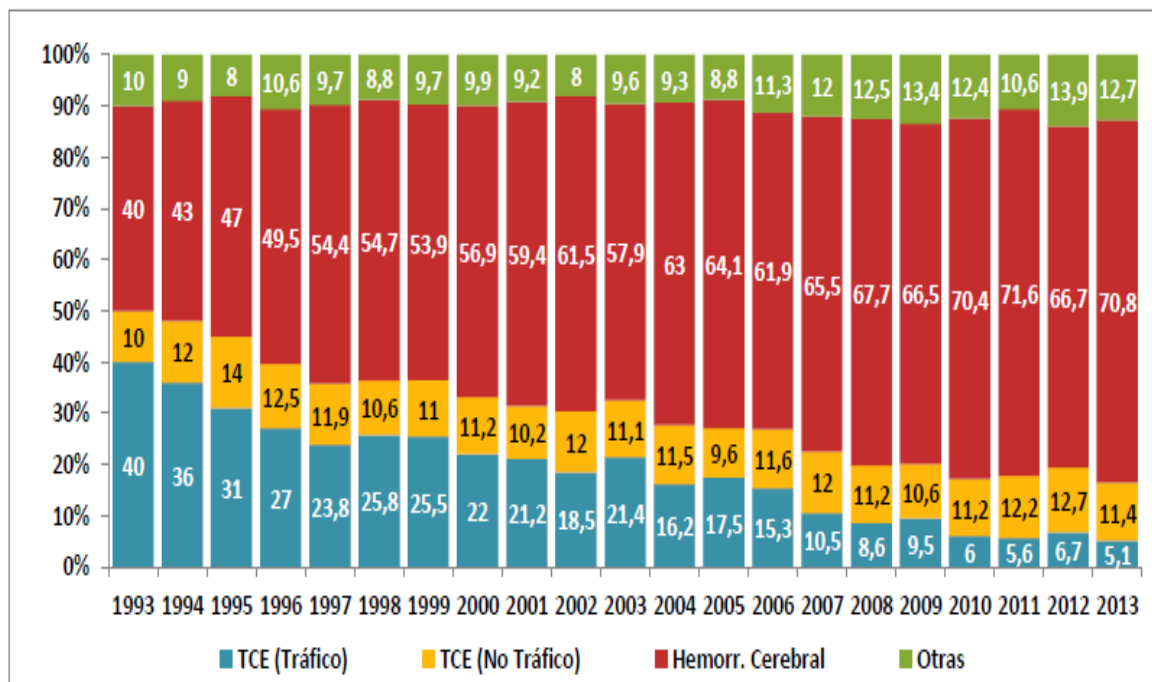


Figura 3 Causas de muerte de los donantes hepáticos 2013

Sin embargo, como hemos comentado previamente, a pesar de tener tasas máximas de donación, el incremento de la indicación ha sido muy superior, de modo que la lista de espera ha experimentado en el último decenio un ascenso continuo y progresivo, lo que ha supuesto un aumento del tiempo medio en lista de espera, que se situó en 146 días en el año 2013 y que favorece la aceptación de una proporción cada vez mayor de órganos subóptimos.

En nuestro país la cirrosis es la indicación más frecuente de trasplante hepático, siendo la hepatitis C la etiología de enfermedad hepática con mayor porcentaje, al igual que en los Estados Unidos(12). Por el contrario, señalar que en Castilla y León la etiología más frecuente sigue siendo la cirrosis alcohólica(11). En torno a un 30% de los pacientes son trasplantados por Hepatocarcinoma en España y el resto de indicaciones se reparten entre las enfermedades metabólicas,

autoinmunes, colestásico, la IHAG y el retrasplante. En Castilla y León también destaca que la proporción de pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma es superior a la media nacional, con un 35% (Figura 4).

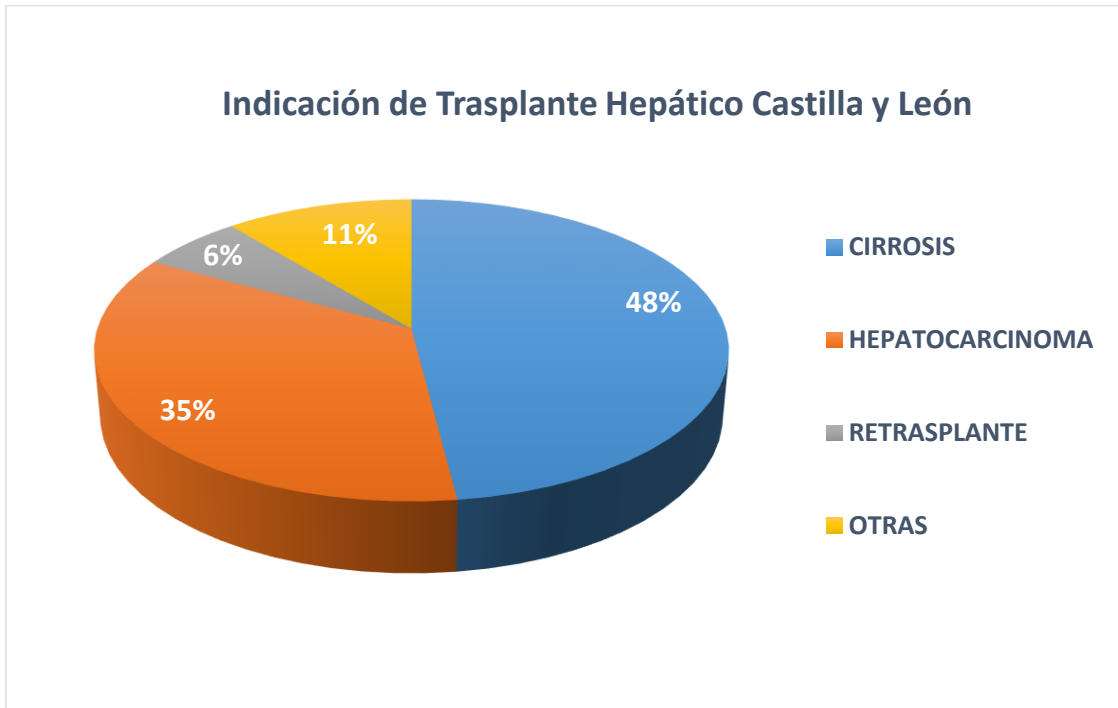


Figura 4: Distribución Porcentual de hepáticos según la etiología de la enfermedad hepática. Memoria de Resultados de la Consejería de Sanidad de Castilla y León 2014(11)

En lo que se refiere a la supervivencia a largo plazo del trasplante hepático en múltiples series publicadas y en los datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) está en cifras en torno al 85% al año, 72% a los 5 años y roza el 50% a los diez años postrasplante(3, 7, 11-14) (Figura 5)

Las causas de muerte en la evolución postrasplante, son diversas. El riesgo de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato se asocia sobre todo a problemas infecciosos y técnicos, siendo sin embargo los efectos de la

inmunosupresión los que condicionan la mayor morbimortalidad a largo plazo(15-17)

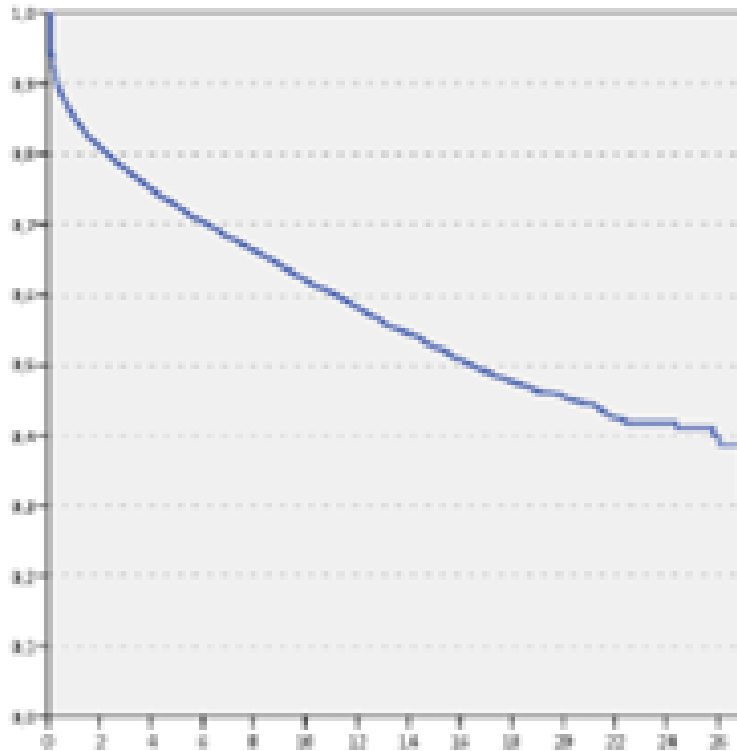


Figura 5: Supervivencia del paciente tras el Trasplante Hepático. RETH. Memoria de Resultados 1984-2014.(7)

Si bien en las primeras décadas del trasplante el objetivo primordial fue el control del rechazo, el conocimiento de las causas de muerte tardía y su control son imprescindibles para poder mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes controlando los factores asociados.

La mayor tasa de mortalidad postrasplante se produce en los tres primeros meses del postoperatorio(18). Las causas de muerte y pérdida del injerto en esta fase están relacionadas con la cirugía, la infección y como se ha visto

recientemente, también con problemas cardiovasculares, constituyendo casi el 60% de las muertes en el primer año postrasplante(19).

Después del primer año, la mortalidad asociada a la Infección desciende, mientras que los tumores malignos y los problemas cardiovasculares pasan a ser la causa más importante de muerte, junto con la recidiva de la enfermedad de base, especialmente el virus de la hepatitis C (VHC), la hepatitis autoinmune, o el Hepatocarcinoma(19, 20)

Hoy en día, la muerte (o la necesidad de retrasplante) atribuible al rechazo agudo o crónico es poco común dado el amplio arsenal terapéutico inmunosupresor del que disponemos en la actualidad y que ha conseguido un control muy eficaz de los problemas inmunológicos en el injerto.

Si bien sin inmunosupresión es imposible conseguir supervivencias aceptables postrasplante, a lo largo del tiempo, el huésped desarrolla tolerancia más o menos parcial frente al órgano trasplantado de modo que las necesidades de inmunosupresión disminuyen después de los primeros 90 días. Se ha descrito que algunos receptores de trasplante pueden eventualmente alcanzar tolerancia operacional (es decir, el mantenimiento del órgano sin rechazo, sin fármacos inmunosupresores(21)), pero esto no es lo habitual, por lo que la mayoría de los pacientes reciben inmunosupresión de por vida.

El uso continuo de inmunosupresión conlleva consecuencias nocivas: un aumento del riesgo de infecciones bacterianas, virales, y por hongos, complicaciones asociadas a la toxicidad de los inmunosupresores(22), como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus(DM), hiperlipemia, obesidad,

disfunción renal, gota etc. y finamente, aumentan el riesgo de desarrollar tumores de novo, incluyendo el trastorno linfoproliferativo postrasplante(23). Dichas complicaciones asociadas a la inmunosupresión a largo plazo pueden conducir a un deterioro crónico del paciente que finalmente conduce a aumentar la tasa de morbilidad y mortalidad tardía y el deterioro de la calidad de vida del paciente.

De ahí el interés en controlar las insidiosas y oligosintomáticas complicaciones que ya hemos citado, y que se han demostrado fundamentales causas de mortalidad a largo plazo en pacientes trasplantados. La enfermedad cardiovascular y la insuficiencia renal son las principales causas no hepáticas de morbilidad y mortalidad tardía postrasplante hepático (Tabla 1)(24)

El riesgo cardiovascular postrasplante va asociado a una alta prevalencia de HTA, DM pretrasplante y de nueva aparición postrasplante, y de hiperlipidemia(25).

Tasa de Prevalencia	
RIESGO CARDIOVASCULAR	
Síndrome Metabólico	50%-60%
HTA	40%-85%
Obesidad	24%-64%
Dislipemia	40%-66%
Tabaquismo	10%-40%
DRC (Estadio 3-4)	30%-80%
Enfermedad Renal Terminal	5%-8%

Tabla 1: Prevalencia de Factores de Riesgo cardiovascular y de Enfermedad renal crónica en pacientes trasplantados hepáticos después del primer año postrasplante. Adaptado de Lucey et al. (23)

1.2. Disfunción renal y trasplante hepático

Se sabe desde hace años que en la cirrosis puede existir afectación renal de origen funcional(26), o también de origen orgánico(27). Existen también una serie de procesos sistémicos como la amiloidosis, colagenosis, la enfermedad poliquística etc. que pueden afectar a ambos órganos, hígado y riñón pero lo más frecuente es la aparición de disfunción renal en el contexto de enfermedades hepáticas crónicas.

La insuficiencia renal aparece con frecuencia(25, 28) en los pacientes con cirrosis en estadio avanzado y en lista de espera de trasplante hepático pero también posteriormente, a lo largo de la evolución postrasplante(29).

La fisiopatología de la disfunción renal pretrasplante, es decir en el paciente cirrótico, es muy diferente de la de los problemas renales en el peri y postrasplante.

Se ha publicado que hasta en el 19% de los cirróticos ingresados en un hospital se detecta daño renal agudo; en el 32% de los casos éste era de origen renal, y en el restante 68% prerrenal(30). Además se sabe que la disminución de la TFG pretrasplante y la hiponatremia como marcador indirecto de disfunción renal, se asocian a un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes(31). Ya que más de la mitad de los enfermos con disfunción renal prerrenal presentan un síndrome hepatorenal, detectarlo y diagnosticarlo correctamente, tiene mucha importancia, porque esta es la causa de disfunción renal que más se beneficia del trasplante hepático que reduce significativamente su mortalidad frente a la evolución con tratamiento médico de la enfermedad(32).

Pero el deterioro de la función renal tiene también otras consecuencias ya que los pacientes en los que aparece, precisan más tiempo de hospitalización, tienen más riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica y secundariamente, mayor mortalidad (33).

Por otro lado, en el propio acto quirúrgico del trasplante y a lo largo del postoperatorio inmediato, aparecen nuevos factores desencadenantes de disfunción renal que precisan otro tipo de análisis y estudio.

De ahí por un lado, la importancia de clasificar la disfunción renal según el periodo en que aparece (Tabla 2).

<ul style="list-style-type: none"> • DISFUNCION RENAL PRETRASPLANTE 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuficiencia renal orgánica ▪ Insuficiencia Renal funcional
<ul style="list-style-type: none"> • DISFUNCION RENAL PERIOPERATORIA 	
<ul style="list-style-type: none"> • DISFUNCION RENAL PRECOZ POSTOH 	
<ul style="list-style-type: none"> • DISFUNCION RENAL TARDIA O CRONICA 	

Tabla 2: Clasificación de la DR peritrasplante

En lo que se refiere a la función renal pretrasplante, nos preocupa identificar con exactitud la causa de enfermedad renal en el paciente en lista de espera de trasplante hepático, ya que puede contribuir a conocer mejor la probabilidad de reversibilidad de este proceso. Su manejo adecuado, y el de los factores desencadenantes puede contribuir a mejorar los resultados al seleccionar a los

pacientes candidatos únicamente a trasplante hepático o a trasplante hepatorenal. Esta decisión tiene repercusión en la supervivencia del paciente.

La disfunción renal en el peritrasplante y en el postrasplante, es una complicación de origen multifactorial, habiéndose descrito diversas causas relacionadas con su desarrollo(34, 35). Conocer las controlables nos permitirá, dentro de lo posible evitar o minimizar la aparición del cuadro en el postrasplante precoz o tardío. En la tabla 3 se muestran los factores asociados a la disfunción renal peritrasplante

FACTORES PRETRASPLANTE	FACTORES INTRA-OPERATORIOS	FACTORES POSTOPERATORIOS
<ul style="list-style-type: none"> •Disfunción renal pretrasplante •Síndrome hepatorenal •Niveles altos de bilirrubina •Hipoproteinemia •Hipoalbuminemia •APACHE II •HTA •Diabetes M •VHC •MELD •Edad avanzada •Mujeres 	<ul style="list-style-type: none"> •Inestabilidad hemodinámica •Sangrado intraoperatorio •Técnica quirúrgica •Factores de riesgo convencionales 	<ul style="list-style-type: none"> •Tratamiento con ICN •Infección por VHC •Necrosis Tubular Aguda •Retraso en la función del injerto •Síndrome postreperfusion •Nefropatía por contraste •Nefritis por drogas •Dopamina-Vasopresina •Infecciones •Reintervenciones •Volumen transfundido •Polimedicación

Tabla 3: Factores peritrasplante asociados a la aparición de disfunción renal peritrasplante. Adaptado de Ojo (29)

1.2.1. Insuficiencia renal pretrasplante

Los pacientes cirróticos presentan con relativa frecuencia insuficiencia renal. La etiología de dicha disfunción renal puede variar desde disfunción renal orgánica

a una disfunción de carácter funcional, en la que no se evidencian anomalías histológicas en los riñones del paciente(25).

Por otro lado, en la insuficiencia renal crónica del cirrótico es frecuente infraestimar el grado de función renal dado que cirróticos con cifras de creatinina normales pueden tener alteraciones severas de la Tasa de Filtración Glomerular(36). La retención de sodio y agua, común en la enfermedad hepática avanzada, también se asocia con deterioro de la función renal y además, los pacientes cirróticos presentan una menor síntesis de creatinina a nivel hepático .Debido a la disminución de la masa muscular que presentan, los pacientes cirróticos tienen un menor nivel de creatinina sérica, y en ellos la formula Cockcrofy/Gault(37) no es muy valorable pudiendo ocurrir que pacientes con alteraciones severas de la tasa de filtración glomerular no tengan elevada la creatinina(38). Por otro lado, los niveles elevados de Bilirrubina (entre 10-30 mg/dL) pueden interferir en las determinaciones bioquímicas de la creatinina sérica. Todo ello conduce con frecuencia a una sobre-estimación de la función renal en los pacientes cirróticos(39).

Cuando se mide la función renal con métodos más sofisticados como el aclaramiento de Inulina, se vio que en los pacientes con creatinina normal pero deterioro importante de la Tasa de Filtrado Glomerular, por este método, presentaron deterioro progresivo del filtrado glomerular al año, y una supervivencia del 67%, frente a una supervivencia del 86% y un filtrado glomerular estable en el grupo con función renal normal(38), es decir que la

repercusión de una valoración inadecuada de la función renal también nos puede impedir pronosticar una peor evolución del paciente.

Tanto las causas como el pronóstico de la disfunción renal son muy diferentes según la insuficiencia renal del paciente cirrótico sea orgánica o funcional, por lo que es importante analizarlos por separado

1.2.1.1. Insuficiencia renal orgánica

Existen una serie de enfermedades renales que se asocian y complican la enfermedad hepática crónica, entre ellas: Nefropatía Ig A, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa y la acidosis tubular renal...

En un trabajo canadiense, Crawford et al(40) realizaron biopsia renal intraoperatoria a 18 pacientes trasplantados hepáticos por cirrosis no alcohólica, identificándose mínimas anomalías glomerulares en 8, glomeruloesclerosis en 7, glomerulonefritis membranoproliferativa en 1 y nefropatía IgA en el resto.

Es decir que no es despreciable la incidencia de disfunción renal orgánica pretrasplante y ocasionalmente puede pasar desapercibida al etiquetarla de insuficiencia renal funcional.

La nefropatía IgA es uno de los tipos más comunes de nefropatía y es característica de la hepatopatía alcohólica. Se asocia a niveles elevados de IgA sérica y habitualmente se presenta con hematuria y proteinuria inferior a 1 gr/24 horas, un sedimento urinario patológico y deterioro de la función renal. Existen depósitos mesangiales de inmunocomplejos con IgA que provienen del epitelio

intestinal y son responsables de las anomalías del parénquima renal visualizadas ecográficamente y de la glomerulopatía detectada en la biopsia renal. Dicha glomerulopatía normalmente es una glomeruloesclerosis caracterizada por una moderada expansión mesangial e hiper celularidad, con doble contorno de las paredes de los capilares, y ultraestructuralmente se manifiesta como un ensanchamiento del espacio subendotelial con depósitos granulares subendoteliales y agrupaciones de vesículas en el espacio mesangial y subendotelial. El mecanismo responsable del daño renal en la nefropatía IgA se piensa que es una alteración en el aclaramiento de los inmunocomplejos por el hígado cirrótico que conduce a su depósito en el riñón (41).

No existe un tratamiento eficaz demostrado aunque la progresión a insuficiencia renal puede enlentecerse con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

En otras ocasiones, la glomerulonefritis se detecta en pacientes diagnosticados de Hepatitis crónica por el Virus de la Hepatitis B (VHB). Estos pacientes presentan una proteinuria mayor de 1 gr diario con un sedimento patológico, y evidencia de antígenos de VHB en la muestra histológica renal.

El virus de la hepatitis C (VHC) se asocia a crioglobulinemia mixta esencial y a distintos tipos histológicos de glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos, incluyendo la glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa.

Aunque complejos antígeno-anticuerpo no han sido detectados en el riñón, el marcado descenso de la proteinuria que sigue al aclaramiento del ARN del VHC tras el tratamiento sugiere un papel etiológico del VHC en estas enfermedades glomerulares.

Otros datos que sugieren también un papel del virus C en la patogenia de este síndrome clínico es la demostración de la presencia de RNA de VHC en el crioprecipitado de pacientes con crioglobulinemia mixta esencial y una respuesta beneficiosa tras conseguir RVS con el tratamiento (42).

Un reciente trabajo describe el espectro de los hallazgos histológicos en 30 pacientes con hepatitis C a los que se biopsió el riñón en el momento del trasplante hepático(43). El hallazgo más frecuente fue una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1(12%), seguido de la nefropatía por IgA (7%), y glomerulonefritis mesangial (6%). Sin embargo, tampoco en este estudio se encontraron crioglobulinas en los riñones y por otra parte, muchos de estos pacientes con glomerulonefritis por inmunocomplejos, tenían valores de creatinina dentro de la normalidad.

En la tabla 4 se muestran las enfermedades renales que se asocian con más frecuencia a enfermedades hepáticas.

ENFERMEDAD HEPATICA	PATOLOGIA RENAL
DEFICIT ALFA1 ANTITRIPSINA	GLOMERULONEFRITIS
HEPATITIS B	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
	GLOMERULONEFRITIS
	PANARTERITIS NODOSA
HEPATITIS C	GLOMERULONEFRITIS
HEPATOPATIA ALCOHOLICA	NEFROPATIA IG A
HEPATOPATIA AUTOINMUNNE	GLOMERULOPATIA POR INMUNOCOMPLEJOS
	ACIDOSIS TUBULAR RENAL
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	ACIDOSIS TUBULAR RENAL
	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
CIRROSIS (cualquier etiologia)	GLOMERULONEFRITIS POR INMUNOCOMPLEJOS
ENFERMEDAD DE WILSON	SINDROME DE FANCONI

Tabla 4: Patología renal asociada a diversas enfermedades hepáticas

1.2.1.2. Insuficiencia renal funcional en la cirrosis

El síndrome hepatorenal (SHR) se define como un deterioro progresivo de la función renal reversible, en ausencia de daño del parénquima renal, que ocurre en pacientes con insuficiencia hepática avanzada e hipertensión portal y que se debe a vasoconstricción severa de la circulación renal. De los pacientes con cirrosis y ascitis, 18% desarrollarán SHR a un año y 39% a cinco años. La

importancia de este acontecimiento es que el desarrollo de SHR eleva significativamente la mortalidad en estos pacientes hasta el 50%, y además es mayor el riesgo de complicación posterior al trasplante(44)

El síndrome hepatorenal es bien conocido desde hace años, sobre todo porque su aparición ensombrece el pronóstico de los pacientes (45, 46). Existen 2 tipos de SHR: Tipo 1 y tipo 2. El primero se caracteriza por la aparición rápida y progresiva de insuficiencia renal, de forma espontánea o en relación con un factor precipitante. La elevación de urea y creatinina se acompaña de oligoanuria, hiponatremia dilucional e hiperpotasemia. Habitualmente el cuadro está precedido por un evento desencadenante, y se ha descrito en cerca del 20% de los afectados con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), hasta en el 15% de pacientes tras grandes paracentesis (mayores de 5 L) sin reposición de albúmina, en 10 % de los pacientes tras hemorragia digestiva y secundario a diuresis intensa. La supervivencia en este grupo es muy baja pese a instaurar tratamiento(47).

Se ha detectado que en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea o con paracentesis masivas, el uso de albumina reduce la incidencia de SHR de tipo 1 y es probable que también el uso profiláctico de antibióticos tras un sangrado por varices reduzca el riesgo de desarrollar SHR de tipo 1.

Varios estudios han mostrado que el uso de terlipresina combinada con albumina es eficaz en el tratamiento del SHR aproximadamente en un tercio de los pacientes (significativamente mejor que placebo) y da lugar a una mejora de la supervivencia en los pacientes que responden(48, 49). Los pacientes que no responden a terlipresina presentan mal pronóstico.

El SHR tipo 2 es una insuficiencia renal funcional en el paciente cirrótico, más estable que se desarrolla lentamente en varias semanas y de mejor pronóstico. Los pacientes presentan igualmente signos de enfermedad hepática crónica avanzada, aunque habitualmente no tan intensa como en el tipo I, y el deterioro de la función renal es más lento y progresivo. Una de las características principales es la presencia de ascitis refractaria (50).

En este contexto, varios estudios han evaluado si existen factores que predicen la recuperación de la función renal después del trasplante hepático en estas situaciones. Se observó que en todos los casos, la duración de la terapia de sustitución renal (TSR) cuando era necesaria, antes del trasplante era uno de los factores más importantes relacionado con la recuperación posterior de la función renal. Un análisis de la base de datos UNOS demostró que el 70% de los pacientes que habían recibido (TSR) durante menos de 30 días recuperaron la función renal tras el trasplante, frente a solo el 11% de los que la habían recibido durante más de 90(51).

En otra publicación, que incluyó 569 pacientes trasplantados de hígado en Dallas, se observó que los que presentaban SHR pretrasplante tuvieron una supervivencia a los 5 años significativamente menor que los que no lo presentaban (60 vs 68%). Los pacientes con síndrome hepatorenal recuperaron la función renal postrasplante pero precisaron mayor número de días de estancia en UVI, hospitalización y de diálisis. La incidencia de insuficiencia renal avanzada postrasplante en pacientes con síndrome hepatorenal fue del 7% frente al 2 % en aquellos que no lo presentaron. No hubo diferencias

estadísticamente significativas en supervivencia entre paciente con insuficiencia renal funcional pero sin SHR y aquellos sin disfunción renal(52).

Por todo lo anteriormente expuesto, parece claro que identificar la etiología de la enfermedad renal en el paciente cirrótico es fundamental para conocer si el paciente tiene una enfermedad renal reversible con el trasplante hepático o si por el contrario el paciente es portador de una enfermedad renal crónica que progresará a lo largo de la evolución postrasplante.

Con estas bases se han desarrollado una serie de recomendaciones sobre los criterios que deben cumplir los pacientes para recibir un trasplante hepático aislado o un trasplante simultaneo de hígado y riñón, según las características de la disfunción renal pretrasplante. Si bien aún existe discrepancia entre nefrólogos y hepatólogos de los grupos de trasplante sobre el beneficio final del doble trasplante sobre el trasplante hepático aislado, las situaciones aceptadas para realizar trasplante hepatorenal son: pacientes con enfermedad renal terminal, pacientes con enfermedad renal crónica con una TFG<30 mL/min/1,73m², pacientes con disfunción renal aguda, que presenten un nivel de creatinina>2,0 mg/dL y que lleven en diálisis 8 semanas, y por ultimo pacientes cirróticos con evidencia mediante biopsia de un daño renal crónico significativo(53).

Sin embargo, cuando la enfermedad renal es reversible y tratable en un paciente con deterioro de la TFG, la recomendación es iniciar el tratamiento

correspondiente y tratar de normalizar el filtrado glomerular para minimizar las consecuencias postrasplante, en morbi-mortalidad, de esta situación.

Finalmente, como hemos visto, la disfunción renal pretrasplante, bien funcional y reversible u orgánica e irreversible, es el factor de riesgo más importante de insuficiencia renal en el postrasplante inmediato(4, 54). Aunque los criterios diagnósticos de un tipo u otro de disfunción renal están bien establecidos, en ocasiones en el paciente cirrótico distinguirlos es una tarea difícil, ya que existen importantes limitaciones a la hora de realizar una biopsia renal en pacientes con ascitis y con deterioro de la coagulación y además como hemos visto previamente a veces confluyen en el paciente causas de enfermedad hepática que también se asocian a daño renal. Lo que parece evidente es que la presencia de disfunción renal en el paciente en lista de espera, condiciona un riesgo mayor de desarrollo de disfunción renal en el postoperatorio inmediato.

Es por ello que desde 2002 se introdujo el Model for Endstage Liver Disease (MELD), como índice de priorización en lista de espera de trasplante hepático (43). El MELD, vino a sustituir la clasificación de Child, otro parámetro pronóstico de supervivencia en pacientes cirróticos, que valoraba cinco parámetros: Albumina, Bilirrubina, INR, presencia de ascitis y de encefalopatía.

La novedad que introduce el MELD, es que se trata de un parámetro basado en una fórmula compleja [(MELD = 3.78 [Ln bilirrubina (mg/dL)] + 11.2 [Ln INR] + 9.57 [Ln creatinina (mg/dL)] + 6.43)] que incluye, de forma similar a la fórmula de Child, Bilirrubina e INR del paciente pero, que, en esta ocasión, introduce además el valor de creatinina sérica, de modo que la función renal tiene un peso importante en este parámetro pronóstico.

La puntuación MELD pretende ser una herramienta para predecir el riesgo de muerte a corto plazo de un paciente cirrótico de cara a priorizar a los enfermos incluidos en la lista de espera de trasplante hepático.

A medida que aumentan las cifras de creatinina sérica, aumentara el MELD del paciente, y éste estará en una posición más alta de la lista de espera gracias a la mayor puntuación MELD. Desde el año 2001 la puntuación MELD se implanto inicialmente en los Estados Unidos, pero posteriormente se ha generalizado su uso en todas las Unidades de Trasplante Hepático (55, 56).

Se trata de un factor que predice mortalidad a corto plazo (57) en pacientes con enfermedad hepática avanzada. A mayor puntuación MELD, mayor prioridad para recibir un trasplante hepático(56).

Por este motivo, teniendo en cuenta la puntuación MELD, como criterio de priorización, los pacientes con enfermedad hepática terminal y con peor función

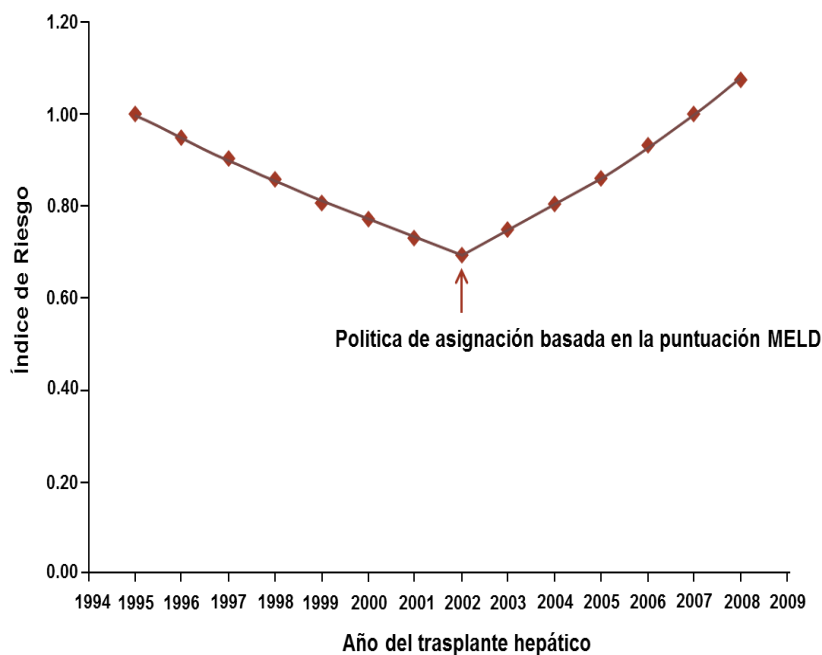


Figura 6: Riesgo de enfermedad renal terminal (ESRD) post trasplante renal por año de trasplante. Sharma et al (48)

renal se han convertido en candidatos cada vez más comunes para el trasplante hepático.

Como además según se ha descrito, los pacientes con una

puntuación MELD>20 tienen mayor incidencia de disfunción renal crónica postrasplante(58), esto ha hecho que el riesgo de enfermedad renal terminal después del trasplante hepático haya aumentado progresivamente desde la introducción de la puntuación MELD(59)(Figura 6)..

Otros factores de riesgo descritos en el periodo pretrasplante son las glomerulonefritis asociadas o no a hepatopatías(52), el sexo femenino, la edad avanzada(60), y factores metabólicos como la diabetes mellitus, la dislipemia(52), la HTA, antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea, de ascitis o de encefalopatía, la hospitalización continuada, niveles de albúmina < 3 g/L o un estadio C de la clasificación de Child-Pugh(61).

Finalmente, como hemos comentado previamente, en los últimos años también ha empeorado la calidad de los órganos al aumentar progresivamente la edad de los donantes. Todo ello ha hecho que el riesgo de enfermedad renal postrasplante aumente en la última década.

1.2.2. Disfunción renal perioperatoria

Esta es una fase crítica en el trasplante hepático, en la que se pueden producir alteraciones hemodinámicas muy importantes, con alteraciones en la volemia, pérdidas importantes de albúmina y problemas en la función del injerto con consecuencias en ocasiones graves en la función renal. Los factores intraoperatorios, juegan un papel importante en el desarrollo de disfunción renal en el peritrasplante. El riñón es un órgano especialmente sensible a la hipotensión o a los fármacos vasoactivos, y ciertas situaciones que pueden darse durante el procedimiento del trasplante aumentan el riesgo, como son la

existencia de hipotensión inestabilidad hemodinámica intraoperatoria(29), el aumento de la presión intraabdominal o un tiempo de isquemia superior a 8 horas (29, 54).

Se ha visto también que la necesidad de múltiples transfusiones sanguíneas durante la cirugía se asocia a una mayor tasa de complicaciones, entre ellas las renales. Massicotte et al(62) han demostrado que la reducción de las necesidades transfusionales disminuyen las complicaciones postoperatorias para lo que se han puesto en marcha diversos protocolos, anestésicos (la hemodilución isovolémica y el mantenimiento de una presión venosa central baja) o quirúrgicos(Piggyback, derivación porto-cava...), de cara a reducir las necesidades transfusionales y las complicaciones postoperatorias, entre ellas la disfunción renal.

1.2.3. Insuficiencia renal postrasplante

La disfunción renal aguda (DRA) postrasplante, es una complicación muy frecuente, pero de incidencia muy variable entre series, entre el 17 y el 95% (28, 32, 36) dado que los criterios diagnósticos varían mucho en diferentes trabajos. Así, Mc Cauley et al.(25) publicaron una incidencia del 94% de DRA postrasplante, considerando diagnóstica una elevación de creatinina de dos veces o más los valores de creatinina pretrasplante, con diuresis <400cc al día; sin embargo, el grupo de Bilbao(38) publico una incidencia mucho menor (46%), utilizando como criterio diagnostico una creatinina superior a 2 mg/dL o la necesidad de diálisis.

En una reciente revisión, Serrano-Aulló et al(39) ponen en evidencia que la incidencia de disfunción renal postrasplante es muy variable y oscila entre el 21 y el 73% según las series, con una tasa media de necesidad de diálisis entre el 10 y el 18%.

Existen controversias en la literatura acerca de la definición de disfunción renal aguda y esto conduce a tasas postrasplante muy variable según la definición aplicada y difícilmente comparables. Por ello se propusieron varias clasificaciones de la disfunción renal aguda, la AKIN y los criterios RIFLE, basadas en la variación de los niveles de creatinina y la diuresis, de cara a intentar homogeneizar los criterios diagnósticos, y lógicamente, las incidencias reportadas en cada serie permitiendo así comparar los datos(41, 42, 63) (Tabla 5).

ESTADIO	CREATININA SERICA	DIURESIS
I	≥0,3 mg/dL o aumento 1,5-2 veces ó TFG ↓ 25%	<0,5 mL/Kg/h durante >6 horas
II	Aumento X2-3 veces ó TFG ↓ 50%	<0,5 mL/Kg/h durante >12 horas
III	Aumento ≥3 veces o TFG ↓ 75% creat ≥4 mg/dL con incremento agudo ≥0,5mg/dL o necesidad de diálisis.	<0,3 mL/Kg/h durante 24 horas o anuria durante 12 horas

Tabla 5 Clasificación de la disfunción renal aguda. Adaptada de criterios AKIN y RIFLE(42, 63)

En 2009 Barri et al(43) compararon la diferencia en incidencia de disfunción renal en un grupo de pacientes trasplantados, según el criterio diagnostico empleado. Esto es, cuando se consideraba DRA la elevación de Creatinina por encima de 2 mg/dL junto a un aumento del 50% de ésta, la incidencia estaba en torno al

14%, pero llegaba hasta del 78 % cuando el criterio diagnóstico elegido era la elevación de 0.5 mg/dL la creatinina(Tabla 6).

INCREMENTO DE CREATININA	PREVALENCIA
> 0,5 mg/dl	78%
> 1 mg/dl	46%
> 50% + creatinina >2 mg/dl	14%

Tabla 6. Prevalencia de disfunción renal postrasplante según el criterio diagnóstico utilizado. Barri et Al. Liver Transpl 2009(43)

Existen evidencias de que la disfunción renal aguda postrasplante condiciona una peor evolución del paciente, dificultando su manejo y puede tener implicaciones a largo plazo que incluyen la aparición de disfunción renal crónica y un aumento de la mortalidad(41).

En el trabajo de Barri, se observaba que en aquellos pacientes con una elevación de la creatinina superior al 50% por encima de 2 mg/dL la TFG al año y a los dos años, y la mortalidad era menor que en el grupo control. Pero además parece que elevaciones más leves de la creatinina tenían también una repercusión importante en la función renal y en la supervivencia.

Por tanto se ha recomendado utilizar las definiciones de DRA consensuadas por los expertos, más restrictivas, y a pesar de que la incidencia de disfunción renal resulte más elevada, el diagnóstico precoz y su control adecuado conducirá a resultados mejores a largo plazo tanto en función renal como en supervivencia.

Como vimos previamente, la etiología de la disfunción renal aguda es multifactorial (64), incluyendo factores pretrasplante (síndrome hepatorenal, infecciones, alteraciones hemodinámicas), intraoperatorias (alteraciones hemodinámicas durante la cirugía, politransfusiones...) y postoperatorias

En lo que se refiere a factores postoperatorios sabemos que el uso de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos y los contrastes iodados(65) son nefrotóxicos y es fundamental su uso racional en estos pacientes y es recomendable evitar su uso si es posible en el paciente postrasplantado porque en él confluyen como estamos viendo, múltiples factores nefrotóxicos al mismo tiempo pudiendo sumarse toxicidades. La necrosis tubular aguda que ocasionalmente producen los problemas hemodinámicos durante la cirugía, la disfunción del injerto, las reintervenciones quirúrgicas, la infección por virus de la Hepatitis C u otras infecciones o la presencia de sepsis, hemorragia gastrointestinal, diarrea, abuso de diuréticos y algunos otros, son otros cofactores que potencian el riesgo de desarrollar disfunción renal.

En cualquier caso, el factor postrasplante que más influye en la alteración de la función renal, es el uso de inmunosupresores anticalcineurínicos (ICN): Ciclosporina A [CyA] y tacrolimus [TAC])(66).

Ambos fármacos pueden producir a nivel renal una vasoconstricción de las arteriolas glomerulares aferentes que provoca una reducción del filtrado, un aumento de la resistencia vascular intrarenal y, finalmente, un aumento de la presión arterial. La vasoconstricción de la arteria renal conduce también a hipoxia a nivel local y a la activación de fenómenos inflamatorios con infiltración

macrofágica aumento de TGF- β y factores de crecimiento, alteración del equilibrio de múltiples sustancias vasoactivas, como la endotelina-1, el óxido nítrico, el tromboxano o las prostaglandinas², aumento de la apoptosis celular y finalmente fibrosis túbulo-intersticial, inicialmente reversible, pero si las causas de la lesión se mantienen pueden establecerse y finalmente producir una nefrotoxicidad crónica e irreversible. Ambos inmunosupresores inducen además la activación del tono simpático, así como del sistema renina-angiotensina-aldosterona con lo que aún más potencian la lesión renal.

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 glucemia(67). Rodríguez-Perálvarez et al.(68) describen en su serie que la exposición a niveles elevados de ICN durante el primer mes postrasplante tiene un impacto negativo en la función renal a los 12 meses postrasplante. De hecho, niveles de Tacrolimus superiores a 10 ng/mL en este periodo se asocian a mayor tasa de disfunción renal sin ninguna mejoría por otra parte, de la tasa de rechazo agudo probado por biopsia (BPAAR). Estos efectos parecen ser dosis-dependientes y son reversibles tras su discontinuación, siempre que se realice precozmente.

1.3. Disfunción renal crónica o tardía

En lo que se refiere a la disfunción renal crónica, esta es una entidad mejor caracterizada y se refiere a un deterioro lento y progresivo de la función renal

caracterizada por una elevación gradual de la creatinina plasmática con aparición o empeoramiento de la HTA y/o de la proteinuria(65, 69).

El trabajo de Ojo y cols.(34) analizando la Base de datos UNOS que incluía más de 69.000 pacientes trasplantados de órgano solido no renal, de los cuales 36.847 eran trasplantados hepáticos, mostró que la prevalencia de la insuficiencia renal terminal, (definida como una Tasa de Filtrado Glomerular menor de 29 mL/min/1.73m² o necesidad de diálisis o trasplante renal), fue del 8, 14, 18 y 28% en los años uno, 3, 5 y 10 postrasplante hepático respectivamente, existiendo además un mayor riesgo en el trasplante hepático que en otros órganos con mayor carga inmunosupresora, como el cardiaco o el pulmonar.

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 (TFG) (tabla 7)(44)

Se considera IRC la presencia de un TFG < 60 mL/min/1,73 m², pero lo cierto es que en la mayoría de los estudios se han venido utilizando también, diversos parámetros y distintos puntos de corte y seguimientos, lo que explica las diferencias en incidencia de IRC, habiéndose publicado tasas de prevalencia de hasta en el 80% de los pacientes(52).

ESTADIO TFG	TFG(mL/min/1,73m ²)	TERMINOS
ESTADIO 1	>90	Normal o elevado
ESTADIO 2	60-89	Reducción leve
ESTADIO 3a	45-59	Reducción leve a moderada
ESTADIO 3b	30-44	Reducción moderada a grave
ESTADIO 4	15-29	Reducción grave
ESTADIO 5	<15	Fracaso renal

Tabla 7: Categorías de filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica. TFG: Tasa Filtrado Glomerular. En ausencia de evidencia de daño renal, las categorías G1 y G2 no cumplen criterios de insuficiencia renal crónica. Adaptada de Eknoyan et al(70)

En España existe un estudio multicéntrico de corte transversal, en condiciones de práctica clínica habitual (estudio ICEBERG) (35) en el que Participaron 40 investigadores de 20 centros en España, entre ellos el nuestro. Cada investigador seleccionó 10 pacientes, incluyendo finalmente 402 con TH de 6(2-20) años de evolución media. Cada médico debía manifestar si el paciente presentaba o no disfunción renal. Si bien según el criterio clínico la tasa de disfunción renal crónica era del 35.3%, cuando se calculaba con criterios objetivos considerando IRC una creatinina sérica > 2 mg/dL y/o un FG < 60 mL/min/1,73m², la tasa de disfunción renal crónica aumentaba hasta 50.2%. Es decir que aun con unos criterios poco restrictivos de IRC, los hepatólogos infradiagnosticábamos en torno a un 15% de pacientes con IRC.

Este hecho refleja la tolerancia que en ocasiones los hepatólogos hemos tenido respecto a la función renal, y cuyas consecuencias son en muchas ocasiones actuaciones tardías respecto a este problema al haberlo detectado tardíamente.

Por todas estas razones, en los últimos años, se han desarrollado estrategias de protección renal, encaminadas todas ellas a reducir la dosis y los niveles de ICN, o bien retrasar su introducción, o a retirarlos o evitarlos con distintas pautas inmunosupresoras.

De todos modos, los ICN no son los responsables de todos los problemas del riñón de un trasplantado. Gonwa et al. En un grupo de trasplantados hepáticos con disfunción renal crónica a los que realizaron biopsia renal(71) (Figura 7) observaron que si bien al menos el 70% de las lesiones estaban en relación con toxicidad por anticalcineurínicos, existían también lesiones secundarias a HTA, nefropatía IgA, diabetes etc. Por ello, aunque la lesión renal por ICN es un problema inherente al uso de estos fármacos, en pacientes con patología renal, siempre es necesario tener en cuenta la posibilidad de otras causas asociadas y en algunos casos controlables mediante fármacos o mediante el control de factores de riesgo metabólicos o de otro tipo.

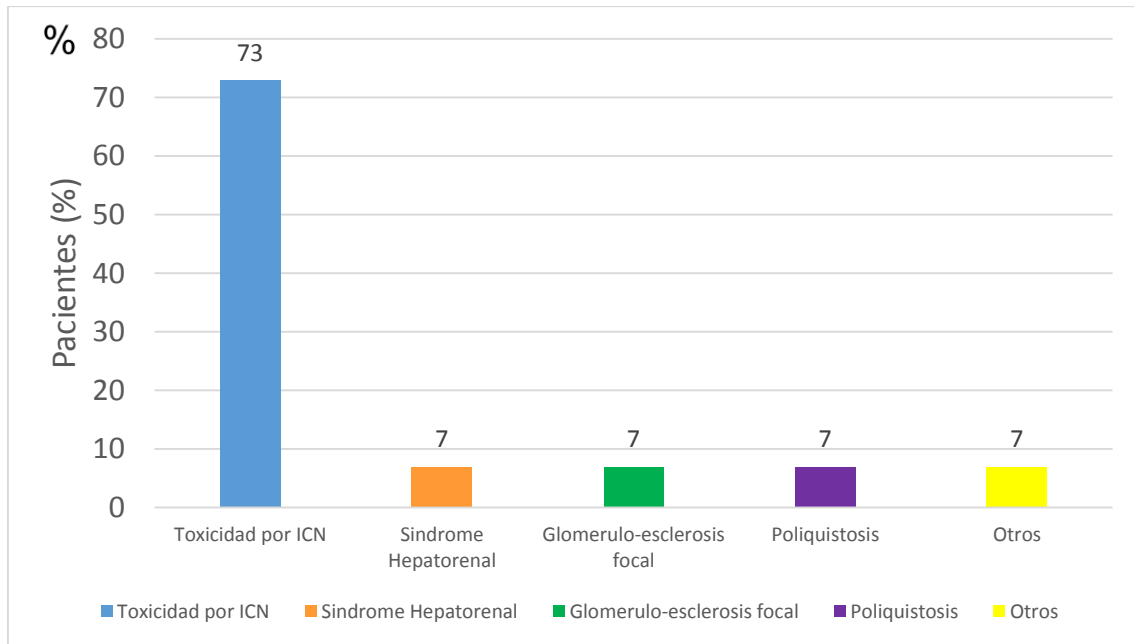


Figura 7: Biopsias renales en pacientes con DRC postrasplante hepático. ICN: Anticalcineurínicos. Gonwa et al. Transplantation 2001(60)

Todos los motivos anteriormente expuestos, nos ayudan a entender aún mejor la introducción del MELD en la década del 2000. Lo que pretendió fue valorar la importancia pronóstica de la función renal tanto en la disfunción renal crónica a largo plazo, como en la mortalidad, y priorizar en lista de espera a pacientes que dejados evolucionar tendrían mayor mortalidad en la propia lista y en el postoperatorio inmediato.

1.4. Métodos de evaluación de la función renal

Como se ha descrito previamente, la detección precoz del deterioro renal aumenta la tasa de incidencia, pero es fundamental para la rápida instauración de medidas destinadas a su control para revertir si es posible o al menos estabilizar el daño renal.

Para evaluar la función renal, existen técnicas muy sensibles mediante radioisótopos, como el tecnecio 99 o el cromo EDTA(72, 73). Otros contrastes no radiactivos, como el iohexol y eliothalamato no radiactivo, tienen ventajas logísticas (una sola extracción sanguínea a las 4-6 h) y evitan problemas de radiactividad(74). Pero a pesar de todo, estas técnicas son poco útiles para su aplicación repetida y prolongada en un mismo sujeto y para el manejo de la función renal en la clínica habitual.

La concentración de creatina sérica no es una buena prueba para evaluar la función renal según todas las guías. 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.

La creatinina sérica tampoco constituye un marcador fiable para la detección precoz de cambios progresivos en el filtrado glomerular, por lo que el cálculo de la Tasa de Filtrado Glomerular sería el método recomendado(75). Ello es debido a que la creatinina sérica y la TFG 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 de la TRG, de hasta el 50%(76, 77). Si bien la inulina constituye un método de referencia para una determinación precisa de la TFG, sus costes y requerimientos logísticos (se necesitan varias

extracciones sanguíneas) dificultan su implementación en la práctica clínica(73, 78)

Por tanto, el cálculo del filtrado glomerular a partir del aclaramiento de creatinina (medición de la creatinina en suero y orina de 24 horas) puede proporcionar una estimación fiable(79), pero presenta una serie de inconvenientes que son la sobreestimación del filtrado glomerular y la incomodidad en la recogida de orina de 24 horas tanto para el paciente como para el laboratorio. Para obtener un resultado valorable se necesita una correcta recogida de orina de 24 h(76, 77) cosa que no siempre es posible. Además en general, tampoco mejora la estimación del filtrado glomerular que se pueden obtener con otros métodos más sencillos.

La fórmula de Cockcroft-Gault también permite estimar dicho aclaramiento calculándolo a partir de los niveles de creatinina sérica, evitando así la recogida de orina(37) pero aunque se ha utilizado clásicamente en el ajuste de dosis de fármacos y ha sido referencia para la valoración de estados de hiperfiltración, debería desaconsejarse. Dicha ecuación no ha sido reformulada para valores de creatinina obtenidos por procedimientos adecuados y no puede ser reexpresada para los métodos actuales de medida de creatinina, por lo se utiliza muy poco(80).

Por ello se han desarrollado métodos que estiman el filtrado glomerular a partir de diversas ecuaciones basadas en la creatinina sérica, la edad, la raza y el sexo. Estas ecuaciones nos dan mayor exactitud en la estimación de la función renal que la creatinina aislada. Las más utilizadas son las derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4 o MDRD-IDMS) (76, 81, 82). El

MDRD-4 es el método usado con más frecuencia en los estudios en trasplante ya que tiene una buena precisión en filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m² y en este grupo de pacientes ya que apenas se ve influida por la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal, la presencia de diabetes o de un órgano trasplantado(83). Bien es verdad, que puede infraestimar el filtrado glomerular superior a 60 ml/min/1,73 m².(75).

Parece por tanto, que aun con ciertas limitaciones, el MDRD-4 constituye un buen método para estimar la Tasa de Filtrado Glomerular tanto en el paciente cirrótico como en el paciente trasplantado.

1.5. Inmunosupresión y nefrotoxicidad

El rechazo es un proceso inherente al trasplante de órganos. Consiste en la respuesta inmune del organismo, contra los antígenos del órgano trasplantado reconocidos como extraños. El grupo sanguíneo y los antígenos del sistema mayor de Histocompatibilidad, HLA, son los estímulos fundamentales en el proceso del rechazo. De este modo cuando se trasplanta gemelos univitelinos que comparten información antigénica, no aparece el fenómeno del rechazo, dado que ambos comparten al 100% de estimulantes antigénicos.

El objetivo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos es controlar la respuesta inmune evitando el rechazo del injerto, manteniendo en lo posible la inmunidad no relacionada con el injerto, y con una toxicidad razonable.

Si bien la técnica quirúrgica del trasplante hepático se conoce desde el comienzo de la década de los sesenta, los inmunosupresores disponibles hasta los años

80 eran únicamente corticoides, azatioprina y 6-Mercaptopurina, fármacos con los que la tasa de rechazo estaba en torno al 70-80%, por lo que la supervivencia del injerto al año no superaba el 40%. Sin embargo, es el descubrimiento de la Ciclosporina, en la década de los años 80, el hito que consigue un control adecuado del rechazo agudo y permite el desarrollo del trasplante de órganos, de modo que la supervivencia de los pacientes aumenta significativamente en el trasplante hepático, desde tasas del 30% hasta las actuales superiores al 90% al año, en el trasplante hepático. Este cambio en los resultados del trasplante provocó el desarrollo del trasplante de órganos y a su implantación progresiva en la práctica clínica(84).

Desde entonces hasta la actualidad han aparecido otros fármacos inmunosupresores y esto nos ha permitido además de poder controlar los problemas inmunológicos, individualizar la inmunosupresión en cada perfil de paciente según la toxicidad de cada fármaco.

Los grupos terapéuticos de los que disponemos en la actualidad y su mecanismo de acción, se muestran en la tabla 8.

	FARMACOS	MECANISMO ACCION
CORTICOIDES	Prednisona Metilprednisolona	Fase G0 Función macrófago/monocito.
ANTIMETABOLITOS	Imurel MofetilMicofenolato/ Acido Micofenólico	Fase S Síntesis DNA. Proliferación células T
ANTICALCINEURINICOS	Ciclosporina A Tacrolimus	Fase G1 Inhiben síntesis citoquinas y transducción del señal IL-2
INHIBIDORES mTOR	Rapamicina Everólimus	
ANTICUERPOS ANTI-CD25	Basiliximab	

Tabla 8: Inmunosupresores y mecanismo de acción

1.5.1. Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina A y Tacrolimus

La Ciclosporina A fue el primer fármaco de esta familia que se descubrió en los años 80. Su unión a la ciclofilina (una inmunofilina) de linfocitos inmunocompetentes, especialmente linfocitos T inhibe la calcineurina, y por tanto la producción de interleukina-2 (Il-2) así como la transcripción de la producción de linfocinas y la liberación de interleucinas, por lo que reduce la función de las células T-efectoras (linfocitos T efectores), sin afectar la actividad citostática(2, 85).

Tacrolimus, o FK-506 o Fujimycin) Es un macrólido descubierto en 1984 del caldo de fermentación de una muestra de suelo japonés que contenía la bacteria *Streptomyces tsukubaensis*. Su unión a la FK Binding Protein FKBP12 forma el complejo FKBP12-FK506 que inhibe la calcineurina limitando así la actividad de

trasmisión de señales de los linfocitos T y la transcripción de IL-2 de forma similar a la ciclosporina, aunque su potencia es muy superior(86)

Se metaboliza mayoritariamente por el grupo de isoenzimas del sistema microsomal hepático e intestinal CYP 3A4, interaccionando con otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica(86, 87). El perfil de interacciones es similar al de ciclosporina y ambos están ampliamente documentados. Están descritas dos tipos de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando un fármaco interfiere en el proceso de absorción distribución, metabolismo o eliminación. Dichas interacciones se manifiestan en un incremento o disminución de las concentraciones sanguíneas. Ciclosporina y tacrolimus se metabolizan en su mayor parte a través de la CYP3A4 hepática, por lo que los fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4 pueden interferir con tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo. Se deben evitar ese tipo de fármacos, o si no fuera posible, de debe monitorizar estrechamente los niveles sanguíneos de ambos durante su administración. Además es preciso vigilar la función renal, la prolongación del intervalo QT (con ECG), y otras reacciones adversas, cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A4 y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus y ciclosporina para mantener unos niveles terapéuticos. Si los niveles se elevan como fruto de la interacción se producirá toxicidad asociada al fármaco, entre ellas renal, y si los niveles descienden puede aparecer rechazo del injerto. Este estrecho margen terapéutico de ambos fármacos obliga al control con niveles sanguíneos en todas las fases de la evolución postrasplante.

El perfil de toxicidad de ambos fármacos es similar en lo que se refiere a la vasoconstricción de la arteria renal secundaria a la activación de la angiotensina II, y la consiguiente producción de HTA, insuficiencia renal y el consiguiente riesgo de nefrotoxicidad, aunque se ha postulado que tacrolimus induce menor nefrotoxicidad que ciclosporina(88, 89).

Como vemos los perfiles de interacciones son similares entre ambos, pero no obstante poseen alguna toxicidad característica que los distingue. Ciclosporina produce hirsutismo, hiperplasia gingival y es menos diabetógena, mientras que tacrolimus produce más tasa de diabetes.

Los inhibidores de la calcineurina siguen siendo en la actualidad la piedra angular de la inmunosupresión en el trasplante de órganos, y según datos del registro americano de trasplante, la mayor parte de los pacientes tienen como inmunosupresor principal un inhibidor de la calcineurina, Tacrolimus en el 80% de los casos el primer mes postrasplante(90).

En lo que se refiere a nefrotoxicidad, ambos pueden producir tanto insuficiencia renal aguda, como insuficiencia renal crónica postrasplante.

Tanto CyA como Tacrolimus producen vasoconstricción de la arteria renal, aferente y eferente, y reducen el flujo renal y por tanto, el coeficiente de ultrafiltración. La nefrotoxicidad aguda de ambos, suele ser reversible cuando se suspende la administración del fármaco(87, 91). El mecanismo de vasoconstricción no es del todo conocido, pero sabemos que existe un desbalance entre las sustancias vasoactivas que permiten la reducción de la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y las

prostaglandinas y favorece la liberación de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, el tromboxano y la angiotensina II(55, 92, 93). Además elevan el tono simpático aunque este proceso de vasoconstricción se sabe que se produce también en riñones denervados. El aumento de la resistencia vascular se pone de manifiesto en la elevación de la creatinina y la aparición de HTA.

La nefrotoxicidad crónica por ICN se caracteriza por el desarrollo de daño estructural que es irreversible y que conduce a la disfunción renal terminal. Histológicamente, se produce una glomerulopatía isquémica, con colapso y vacuolización y atrofia tubular finalmente con fibrosis intersticial.

Parece que la lesión arteriolar es el hecho primario, que secundariamente produce la isquemia y posteriormente la lesión tubular(94). Aunque tampoco son bien conocidos los factores que conducen a esta lesión crónica, parece que el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona está relacionado con esta toxicidad, de modo que la angiotensina II es responsable de la vasoconstricción renal, pero también es capaz de promover el desarrollo de fibrosis bien directamente, o a través de la expresión del TGF- β . Es posible que esto explique los efectos beneficiosos de los IECA (inhibidores enzima convertidor de la angiotensina II) a largo plazo y de los fármacos bloqueadores de los receptores de aldosterona al disminuir TGF- β .

En realidad la disminución o retirada del fármaco es el único tratamiento eficaz, aunque esto no siempre es posible.

1.5.2. Corticoesteroides

Los corticoesteroides poseen una potente acción antiinflamatoria: inhiben la activación linfocitaria en las primeras fases de reconocimiento del antígeno bloqueando la secreción de interleucina 1 (IL1) por los macrófagos, bloquean la acción inflamatoria inespecífica que acompaña a la reacción específica de rechazo desarrollada por los linfocitos y bloquean la migración de los neutrófilos y monocitos, estabilizando la membrana de los lisosomas. Además, tienen un efecto citotóxico directo sobre las células en proliferación cuando se administran a altas dosis.

Los corticoesteroides se utilizan, por tanto, en la fase de inducción inmediata al trasplante, en la fase de mantenimiento a dosis bajas y sobre todo a dosis altas (0.5-1 g durante 1-3 días) como medida terapéutica frente a un rechazo agudo. (92)

Los efectos secundarios de los corticoesteroides son importantes y conocidos. Administrados a dosis altas como tratamiento antirechazo aumentan significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y por patógenos oportunistas como los hongos (*Cándida* y *Aspergillus*), citomegalovirus (CMV) y *Pneumocystis carinii*.

Además, producen hiperglicemia, retención salina, hipertensión y psicosis. La administración continuada en la fase de mantenimiento, produce sobre todo: osteopatía, miopatía, hirsutismo, cambios faciales y corporales, cataratas y mayor tendencia a la diabetes y a la hipertensión arterial. Los nuevos fármacos inmunosupresores han conseguido disminuir los requerimientos de

corticoesteroides tanto en los episodios de rechazo agudo como en la fase de mantenimiento, evitando así estos efectos secundarios tan nocivos. Recientemente se han presentado las primeras experiencias de eliminación total de los esteroides en la inmunosupresión basal, con buenos resultados(95).

Desde el punto de vista renal, no son nefrotóxicos y pueden ser un apoyo cuando precisamos descensos muy importantes de los ICN en fases precoces postrasplante.

1.5.3. Antimetabolitos: Azatioprina y Micofenolato Mofetilo

Hasta la introducción de la ciclosporina en la década de los ochenta, la inmunosupresión en el trasplante de órganos se basaba en azatioprina y esteroides. La azatioprina es convertida a 6-mercaptopurina que es el metabolito activo, y actúa como antimetabolito inhibiendo la síntesis de purinas. Su acción inmunosupresora se sitúa, por tanto, en una fase avanzada de la reacción inmunitaria inhibiendo la división celular clonal que se produce después de la activación específica de los linfocitos al inhibir la síntesis de nucleótidos necesarios para la síntesis de los ácidos nucleicos. Su acción es inespecífica, ya que afecta a todas las células en división como las células hematopoyéticas y digestivas. Por tanto, sus efectos secundarios más importantes son la depresión medular y los trastornos digestivos(92).

La toxicidad hepática de la azatioprina se caracteriza por un cuadro colestásico que puede llegar a producir una enfermedad veno-oclusiva por lesión de las venas centrolobulillares. No tiene toxicidad renal. Actualmente la azatioprina es

poco utilizada en el trasplante hepático, debido a la aparición de los nuevos inmunosupresores más potentes como el tacrolimus o la ciclosporina neoral, pero sobre todo por la introducción de un antimetabolito con mecanismo de acción similar pero más selectivo sobre los linfocitos, el Mofetil Micofenolato o su metabolito activo, el ácido micofenólico, que mejoran la acción de la azatioprina. Ambos se han convertido en una alternativa muy interesante como fármaco asociado a ciclosporina o tacrolimus o cuando se presenta toxicidad grave por ciclosporina o tacrolimus y es preciso retirarlos.

El Mofetil Micofenolato (MMF) y el ácido micofenólico, actúan como inhibidores de la síntesis de "novo" de las purinas (guanosina y adenosina) bloqueando a la enzima inosinmonofosfato deshidrogenasa. Actúa más específicamente sobre los linfocitos T y B, que utilizan específicamente esta vía de síntesis "de novo" en los momentos de división clonal, que sobre el resto de células en división por lo que es más selectivo que la azatioprina. También inhibe a los linfocitos B disminuyendo la producción de anticuerpos y es un fármaco antiproliferativo lo que lo hace interesante para el tratamiento del rechazo de tipo vascular y el rechazo crónico (65, 96).

En este caso la toxicidad de ambos fármacos es medular y gastrointestinal, pero no son nefrotóxicos ni hepatotóxicos, por lo que este perfil les ha dado un papel muy importante para el control de la nefrotoxicidad secundaria a los anticalcineurínicos en combinación con dosis bajas de ICN, incluso en pautas en monoterapia a largo plazo por disfunción renal crónica secundaria a ICN(97).

1.5.4. Inhibidores del enzima mTOR

Los inhibidores de la enzima mTOR (imTOR). Sirólimus y Everólimus, han sido el último grupo terapéutico en incorporarse a la inmunosupresión en el trasplante hepático. Everólimus es el único imTOR aprobado hace sólo unos meses para su uso en el trasplante hepático.

Everólimus es un macrólido derivado del sirólimus. Fue desarrollado en un intento de mejorar las características farmacocinéticas de sirólimus, particularmente para aumentar su biodisponibilidad oral y tiene un mecanismo de acción similar a éste(98)

Everólimus se une reversiblemente a la proteína citoplásmica FKBP-12. El complejo resultante no tiene ningún efecto sobre la calcineurina sino que inhibe la m-TOR, una proteínkinasa intracelular, clave en la regulación de procesos esenciales de la proliferación, angiogénesis y metabolismo celular. Su mecanismo de acción le confiere actividad inmunosupresora al bloquear la proliferación citokina-dependiente de los linfocitos T; su actividad de inhibidor de la señal de proliferación celular evitando el remodelado vascular le confiere actividad antiproliferativa, y en el control de la angiogénesis tumoral y la reducción de la expresión del VEGF 12 le dota también de actividad antineoplásica(99)

Everólimus se absorbe vía oral rápidamente y alcanza el pico de concentración después de 1.3-1.8 horas. Las concentraciones en plasma y el área bajo la curva, son proporcionales a la dosis. Las características farmacocinéticas en los adultos, no difieren según la edad, peso y sexo(100).

El estado de equilibrio de este fármaco se alcanza a los cuatro días de su administración con unos niveles en sangre 2 o 3 veces superiores comparados con los niveles tras la primera dosis. Los niveles predosis de Everólimus (C0) se correlacionan bien con el área bajo la curva (AUC) con lo que este valor es un índice fácil y fiable para la monitorización terapéutica del fármaco. Aproximadamente el 98% de Everólimus se excreta como metabolito en la bilis y el resto en la orina, siendo la vida media del fármaco de aproximadamente 30 horas(99).

La biodisponibilidad oral de Everólimus es baja (16%), pero mayor que la de sirólimus(10%) en ratas(101). La absorción total de Everólimus, como la de sirólimus, probablemente se ve afectada por la actividad de Glicoproteína-P18, por lo que se recomienda que los pacientes tomen el fármaco siempre con o sin alimentos para reducir las fluctuaciones en la absorción según los tipos de ingesta(99).

La variabilidad interindividual farmacocinética para el AUC fue del 85.4% y la intraindividual del 40.8% lo que constituye otro motivo para recomendar la monitorización del fármaco. La variabilidad intra e inter-paciente se ha visto que es de moderada a alta con valores medios de variabilidad en el AUC de 27 y 31% cuando se administra conjuntamente con ciclosporina y esteroides en trasplantes renales de novo. Esta alta variabilidad inter e intrapaciente enfatiza la necesidad de la monitorización terapéutica del fármaco(102).

Everólimus y los ICN, muestran sinergismo en inmunosupresión in vitro y in vivo permitiendo su combinación en trasplante de órganos sólidos. El efecto sinérgico permite una reducción de dosis que disminuye los efectos adversos.

En pacientes con deterioro hepático, no hay diferencias en la absorción del fármaco, sin embargo, se ha visto una elevación del AUC debido a un menor aclaramiento de Everólimus de 53% de media respecto a voluntarios sanos, y por lo tanto, la dosificación de Everólimus debe reducirse a la mitad en estos pacientes.

Se ha tratado de valorar la potencia relativa de Everólimus respecto a Tacrolimus en un subestudio del ensayo H2304. Los datos obtenidos permitieron calcular una potencia en torno a 0.60 respecto a Tacrolimus en pacientes trasplantados hepáticos indicando que EVR y TAC no son equipotentes.

Everólimus carece de nefrotoxicidad intrínseca en modelos animales y en humanos sanos. Esta ausencia de nefrotoxicidad intrínseca ha propiciado su amplio uso en pacientes con insuficiencia renal post-trasplante. Sin embargo, se sabe que los imTOR se asocian al desarrollo de proteinuria y si esta está presente, a un empeoramiento significativo. Esto parece deberse a toxicidad directa a nivel de podocitos o a toxicidad indirecta, mediante la alteración de la reparación vascular glomerular(58). Por ese motivo, los pacientes con proteinuria no deben ser tratados con un inhibidor de mTOR.

La eficacia de Everólimus en trasplante hepático se ha demostrado tanto de novo como en mantenimiento. Existen varios estudio randomizados y controlados con Everólimus en conversión y de novo(103-109).

Los estudios de conversión mostraron sobre todo que cuando la conversión se realizaba tardíamente en la evolución postrasplante, no se conseguía una mejora significativa de la función renal probablemente en relación con el daño estructural e irreversible del riñón(103).

Un estudio retrospectivo multicéntrico español que incluyó a 477 receptores de trasplante hepático a los que se convirtió a everolimus objetivó una elevación significativa en la tasa de filtración glomerular (MDRD-4), que se mantuvo a los 12 meses pero esta mejoría de la función renal fue significativamente superior en los pacientes con conversión temprana antes del año postrasplante(110).

En nuestra experiencia(111) en un grupo de 43 pacientes a los que se convirtió a mTOR, también se objetivo una mejoría significativa de la función renal postconversión, sin incremento en la tasa de rechazo agudo.

En lo que se refiere a receptores de trasplante hepático de Novo, tanto los estudios de Masetti et (107), como el estudio PROTECT(108), aleatorizados y randomizados, objetivaron que el brazo de estudio (everolimus) se asoció a una mejoría significativa en la función renal con tasas comparables de BPAR respecto al grupo control, incluso en monoterapia con everolimus.

Finalmente en el estudio de registro de everolimus (H2304)(106) que condujo a la aprobación del fármaco en trasplante hepático, 719 receptores de trasplante de hígado novo aleatorizados el día 30 postrasplante, a tres brazos: Everolimus más Tacrolimus a niveles reducidos, Tacrolimus a dosis estándar o everólimus en monoterapia encontrando diferencias significativas en función renal de los grupos de tratamiento con ICN a dosis reducidas o en el brazo de eliminación de TAC.

Se trata por lo tanto de una nueva familia de fármacos inmunosupresores que parece que aportan buenos resultados en lo que se refiere a control del rechazo con buenos resultados en función renal.

1.6. Estrategias de protección renal en trasplante hepático

Desde la introducción del sistema de priorización MELD en el año 2002, hemos asistido a un incremento de la gravedad de los pacientes que son finalmente trasplantados y de sus comorbilidades (112, 113). Y además su introducción en la priorización del paciente en lista de espera ha aumentado tanto el número de pacientes con disfunción renal en el momento del trasplante(71, 112) como el número de trasplantes hepatorenales (THR). Dado que la función renal preoperatoria es un factor de riesgo independiente tanto de disfunción renal postoperatoria, como de supervivencia postrasplante(114), los pacientes trasplantados hepáticos siguiendo la priorización MELD han incrementado la morbilidad, especialmente con la aparición de disfunción renal postrasplante y la necesidad de diálisis(60, 71, 113).

Por otra parte, el factor predictivo más relevante de disfunción renal a largo plazo es la función renal en el primer año postrasplante(115), que se relaciona directamente con la función renal pretrasplante. Y por último, el desarrollo de insuficiencia renal crónica influye negativamente en la supervivencia a largo plazo.

Todo ello pone en evidencia que en la era de la priorización MELD, será fundamental instaurar estrategias preventivas para evitar el desarrollo de disfunción renal a largo plazo teniendo como objetivo evitar una disminución de la supervivencia a largo plazo postrasplante hepático.

Estas medidas pueden ser:

- a) Medidas Generales: Estas son actuaciones de carácter general, de cara a controlar los factores de riesgo de insuficiencia renal con el objetivo de prevenir la instauración y el desarrollo de IRC, en los pacientes portadores de un TOH estable: la HTA, DM, Dislipemia, 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), evitando estados de deshidratación, de modo similar a como se realiza en la población no trasplantada.
- b) Factores específicos en Trasplantados hepáticos: En los pacientes trasplantados, se debería de actuar modificando además los factores específicos del trasplante, controlando los factores asociados a esta población y que modifican la evolución de la función renal.
- i. Una reducción en la dosis o la retirada total de los ICN varios meses o años después del trasplante es una práctica común dirigida a mejorar la progresión de la IRC(104).
 - ii. 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) que pueden aumentar bruscamente los niveles de ICN y desencadenar un episodio de DRA asociada a la toxicidad renal de los ICN.

- iii. Instauración de protocolos de inmunosupresión no nefrotóxica a largo plazo, basados en el descenso o retirada de anticalcineurínicos, y la introducción de inmunosupresores no nefrotóxicos como MofetilMicofenolato, o Everólimus, a menudo en combinación con bajos niveles de ICN y si es preciso en monoterapia(95, 106). Se ha visto que es básico el descenso o la retirada precoz de ICN, cuando la Tasa de Filtración Glomerular esta entre 40 y 50 mL/minuto/1.73 de cara a la reversibilidad del cuadro. Cuando esta actuación se lleva a cabo tras el establecimiento de una lesión glomerular irreversible, ya no se consigue mejorar la función renal.(103)

En la tabla 9 se muestra un resumen de los aspectos a tener en cuenta para prevenir la nefropatía postrasplante hepático.

PREVENCIÓN NEFROPATÍA POSTRASPLANTE	
Identificación del paciente de riesgo	
Cuidados perioperatorios	
Manejo inicial del tratamiento inmunosupresor:	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Introducción tardía del ICN/ Reducción de la dosis inicial ✓ Uso de Inmunosupresores No nefrotóxicos: MMF/mTOR
Uso de fármacos nefroprotectores (p. ej. IECA,	
Evitar condiciones que agraven la disfunción	
Evitar fármacos nefrotóxicos:	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AINES ✓ Otros: contrastes yodados, Aminoglucósidos,..
Vigilar interacciones farmacológicas	
Controlar factores de riesgo cardiovascular	

Tabla 9: Prevención de la nefropatía postrasplante hepático

Se recomienda para la prevención y control de la IRC postrasplante, la determinación mensual de la presión arterial, la realización de una analítica sanguínea con TFG estimado por MDRD cada 3-6 meses dependiendo del tiempo transcurrido desde el trasplante 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 importancia de estas actuaciones 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 función renal.

Los pacientes en los que la disfunción renal ya estaba presente pretrasplante y que persiste postrasplante, precisan un seguimiento especial, ya que puede tratarse de pacientes en los que se infravaloró la indicación de trasplante hepatorenal, o que previo al trasplante hepático presentaban una insuficiencia renal funcional que se ha transformado en irreversible al sumarse acontecimientos perioperatorios graves. Ante un paciente que presente proteinuria > 500 mg/día, HTA de difícil control, deterioro progresivo de la función renal o micro-hematuria en presencia de HTA, se deberá solicitar una ecografía abdominal con estudio renal y valorar su derivación al nefrólogo(116). Uno de los objetivos es que el equipo del trasplante pueda decidir conjuntamente con él la indicación de una biopsia renal, en 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. En los pacientes con trasplante hepático 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 IRC (117).

En caso necesario, el tratamiento de los pacientes con trasplante hepático con DRC grave requerirá de terapia renal sustitutiva y/o de inclusión en lista de espera para trasplante renal (44, 118). La clara mejoría de los resultados del trasplante renal en la población con trasplante de órgano no renal ha generalizado la realización de este procedimiento, estimándose que prácticamente la mitad de la población con trasplante de órgano no renal, en diálisis entra en lista de espera y que anualmente se trasplanta de riñón a uno de cada 4 de estos pacientes (29)

En este contexto, se han desarrollado en los últimos años estrategias dirigidas a prevenir o tratar la disfunción renal postrasplante, y guías de manejo de la función renal en receptores de trasplante. Las recomendaciones de la Asociación americana para el estudio del hígado(AASLD) son las siguientes(23):

- Se debe de monitorizar la función renal en los receptores de trasplante hepático para la detección y manejo de la disfunción renal crónica, midiendo la Tasa de Filtrado Glomerular (Grado 1, nivel B).
- Se debe evaluar la proteinuria en los receptores de trasplante hepático al menos una vez al año (Grado 1, nivel B).
- La reducción o retirada de ICN es una actuación adecuada si aparece IRC en los receptores de trasplante Hepático (Grado 1, nivel A).
- El trasplante renal de cadáver o de vivo, es útil para mejorar la supervivencia y se debe considerar la terapia óptima para trasplantados que desarrollan insuficiencia renal terminal (Grado 1, nivel A)

1.7. Pautas de Inmunosupresión nefroprotectoras

Actualmente existen diversas intervenciones relacionadas con cambios en la inmunosupresión que se utilizan habitualmente en la práctica clínica frente a la disfunción renal postrasplante. Además de las medidas generales ya comentadas se deben complementar con el uso de la pauta inmunosupresora más adecuada para cada perfil de paciente. La existencia de fármacos no nefrotóxicos, como los inhibidores de las síntesis de las purinas o

antiproliferativos (azatioprina y/o derivados del ácido micofenólico, es decir micofenolato mofetilo [MMF] y micofenolato sódico), o más recientemente los inhibidores de la mammalian target of rapamycin (imTOR: sirolimus y Everólimus [EVL]), han permitido el desarrollo de nuevas pautas inmunosupresoras basadas en la minimización de los ICN. Everólimus ha sido recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para la profilaxis del rechazo agudo en el TOH, 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 o EVL para garantizar una adecuada cobertura inmunológica, constituye la estrategia inmunosupresora más frecuentemente utilizada en la práctica clínica frente a la disfunción renal postrasplante. Sin embargo, son múltiples los regímenes inmunosupresores alternativos que se han utilizado con objeto de prevenir y tratar la disfunción renal, de los cuales a continuación se revisan las principales evidencias publicadas hasta la fecha en trasplante hepático(95, 106, 119).

En los pacientes con función renal alterada antes del trasplante, o con factores de riesgo para el desarrollo de DRA en el postrasplante inmediato, no se recomienda utilizar ICN de forma inicial hasta que no se observe estabilización hemodinámica. Para ello 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 función renal pueda recuperarse tras la operación(120). Se trata de utilizar inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales (121). 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 función renal frente a pautas estándar(122, 123). En 2005, por ejemplo, Lin et al.(124) compararon a 27 pacientes tratados con basiliximab e inicio retrasado de TAC a dosis reducidas, frente a 18 pacientes tratados con TAC desde el inicio. Los pacientes del grupo basiliximab presentaban un peor grado de Child pretrasplante y tuvieron una mayor pérdida de sangre durante la cirugía. A pesar de ello, los niveles séricos de creatinina fueron significativamente menores en el grupo basiliximab en los días 2 y 3 postrasplante. A los 3 meses, el aclaramiento de creatinina fue superior en este grupo y se observó una menor incidencia de disfunción renal. Las tasas de rechazo e infecciones fueron parecidas en ambos grupos. Similares resultado se han observado en el reciente estudio ReSpECT(119), que incluyó a más de 500 pacientes con TOH de novo y buena función renal. 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 trasplante es la estrategia más habitual en la práctica clínica para la prevención de la aparición de disfunción renal en el postrasplante, es destacable que en el estudio ReSpECT no se hallaron diferencias significativas en términos de protección de la función renal entre el grupo de terapia convencional y el grupo de TAC a dosis bajas desde el inicio, si bien no se consiguieron niveles de ICN realmente bajos en el grupo con TAC

reducido. 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 disfunción renal que reciben un trasplante hepático son aún escasos, si bien existen algunas iniciativas destacables basadas en imTOR. 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/o creatinina sérica > 1,5 mg/dL) receptores de trasplante hepático(estudio PATRON) (Schnitzbauer AA, 2010). Paralelamente, un estudio piloto, unicéntrico y prospectivo de fase II está en marcha para evaluar en 29 pacientes con TOH de novo y disfunción renal (TFG <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 función renal(estudio CILT)(125).

En el postoperatorio inmediato, cuando aparece disfunción renal aguda, a pesar de que no existen estudios prospectivos sobre el manejo de la inmunosupresión en estos pacientes, la actitud habitual en la práctica clínica consiste en reducir la dosis de ICN e introducir MMF o un imTOR.

En un estudio retrospectivo unicéntrico se observó que los pacientes en los que la disfunción renal perduró más de un año presentaron mejoría de la función renal bien tras reducir el ICN y añadir MMF, o tras convertirlos totalmente a MMF, pero la mejoría solo pudo ser cuantificada en los 3 primeros meses, sin proseguir posteriormente (126). En cambio, los pacientes en los que el cambio de

inmunosupresión fue precoz, si bien la mejoría más importante fue detectada en los 3 primeros meses, la tendencia fue a seguir mejorando en el tiempo.

En los pacientes con disfunción renal 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.

La figura 8 resume las recomendaciones de inmunosupresión en pacientes con trasplante hepático e IRA

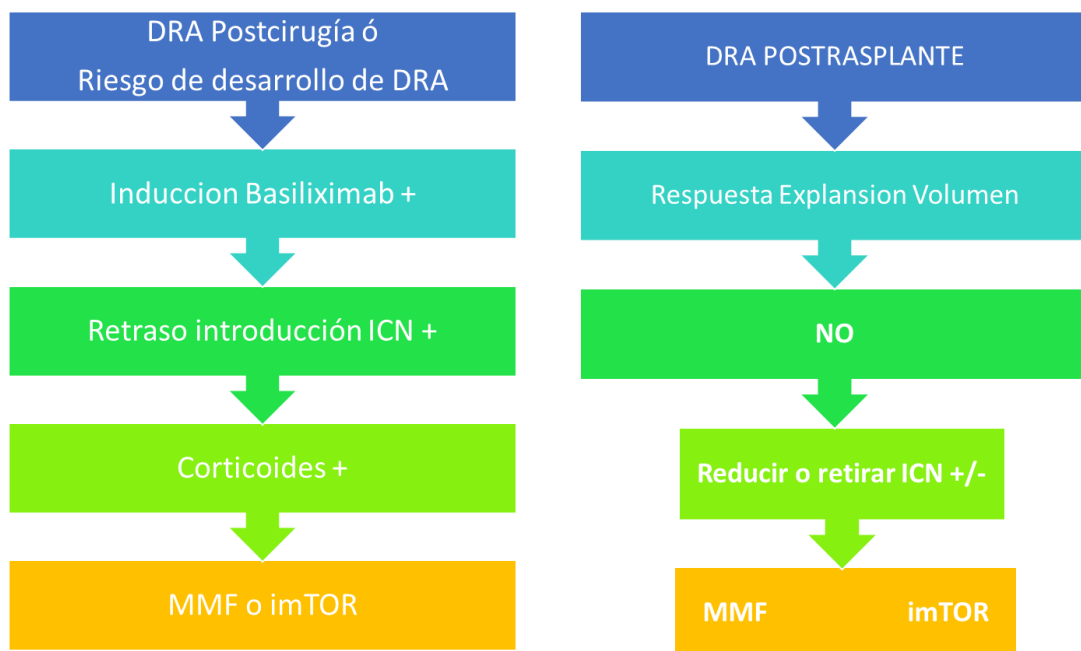


Figura 8: Pautas inmunosupresoras recomendadas en la insuficiencia renal de inducción y de mantenimiento. Modificado Castells et al(122). ICN Inhibidores de la Calcineurina, imTOR: Inhibidores de la mamalian target of Rapamicyna, DRA: Disfunción renal aguda, MMF: Micofenolato Mofetilo

En lo que se refiere a la insuficiencia renal crónica, podremos actuar en dos aspectos: Prevenirla o tratarla.

1.7.1. Pautas preventivas de la insuficiencia renal crónica

El objetivo en este caso es adelantarnos a la aparición de disfunción renal. Son estrategias de inmunosupresión que intentan mantener la seguridad inmunológica del injerto, pero evitando en lo posible el daño renal. En el estudio TRY, realizado con más de 700 pacientes con TH, un régimen basado en MMF e ICN a dosis reducidas 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 de la TFG frente a un régimen estándar basado en ICN (127). 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 + MMF(128). 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 TOH de novo ha sido evaluada recientemente con imTOR en el estudio RAD2304. En este estudio randomizado, multicéntrico y abierto, 719 receptores de un TOH de novo fueron aleatorizados al mes del trasplante a 3 brazos: Everolimus + exposición reducida a tacrolimus (EVL + TAC-R), EVL con retirada de TAC (EVL-TAC-S) a los 4 meses (la inclusión de pacientes en este grupo fue detenida prematuramente debido a una mayor incidencia de rechazo) o tacrolimus con exposición estándar (TAC-E) (105, 106). A los 24 meses, la concentración media de tacrolimus fue un 35% inferior en el grupo EVL-TAC-R en comparación con el

grupo TAC-E, observándose una evolución de la función renal 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, 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 en la arteria hepática. Globalmente, los resultados del estudio pivotal de EVL confirman que la minimización de TAC con la introducción de EVL al mes del trasplante es una alternativa segura y eficaz, con mejores datos de función renal, en comparación con la inmunosupresión estándar basada en TAC.

Una potencial estrategia preventiva frente a la DRC, que de momento cuenta con pocos aunque prometedores datos, es retirar los ICN en los primeros meses de evolución del TOH para instaurar una monoterapia con MMF o imTOR en pacientes con función renal conservada (Estadios I y II y proteinuria < 500 mg/24 h). En un estudio unicéntrico, reportado en 2010 por Masetti et al.(107), 78 pacientes de novo tratados con CsA y MMF fueron aleatorizados a los 30 días postrasplante para ser convertidos a EVL en monoterapia o para seguir con el tratamiento inicial. Tras 12 meses, los pacientes del grupo EVL presentaron una TFG significativamente mejor frente a la terapia con ICN y una menor incidencia de DRC de estadio III o superior, siendo la supervivencia comparable en ambos grupos. Teniendo en cuenta que algunas experiencias iniciales en trasplante hepático sugieren que la conversión tardía a imTOR no suele ser tan efectiva (129), estos resultados reforzarían la conveniencia de introducir precozmente estos fármacos en las pautas inmunosupresoras con fines preventivos, si bien

son necesarios estudios multicéntrico de mayor envergadura que confirmen la seguridad inmunológica de estas pautas de inmunosupresión.

1.7.2 Pautas de tratamiento de la insuficiencia renal crónica

En los pacientes en los que se detecta una IRC postrasplante, los cambios en la inmunosupresión van encaminados a estabilizar o mejorar en la medida de lo posible la función renal (pautas «de rescate»). En estos casos también la minimización de los ICN mediante la introducción de MMF o imTOR se ha asociado con mejoras significativas de la función renal en seguimientos de hasta 3 años(97, 130). En un estudio prospectivo aleatorizado que incluyó a 56 pacientes con TOH 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 pauta de mantenimiento de CsA a dosis estándar(131). 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 función renal en pacientes con deterioro progresivo de la misma ofrece un adecuado balance riesgo-beneficio.

La retirada del ICN y la instauración de monoterapia con MMF han sido también probadas como estrategia de rescate en pacientes con IRC establecida. En un estudio aleatorizado con 26 pacientes con TOH y disfunción renal crónica (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 creatinina(132). De forma consistente, en series posteriores de pacientes convertidos a MMF por toxicidad secundaria a ICN (incluyendo nefrotoxicidad) se observó tras la retirada de estos una mejoría significativa de la función renal(133, 134) así como de la dislipemia y de la HTA (133). Al comparar las 2 posibles estrategias de rescate de la función renal con MMF (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 función renal (135), aunque el riesgo de rechazo es mayor, ocurriendo aproximadamente en el 20% de los pacientes convertidos. Por ello, se recomienda que la decisión de instaurar una pauta de minimización o de retirada de los ICN con MMF se realice de forma individualizada en cada paciente, según grado de disfunción renal e historia inmunológica del paciente.

En cuanto a la conversión desde ICN a imTOR en pacientes trasplantados hepáticos y disfunción renal crónica, 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 función renal a los 3 meses frente al grupo en el que se mantenía el ICN (136). A pesar de ello, un reciente metanálisis de varios estudios publicados con SRL ha concluido que la conversión no se asocia con mejoras significativas de la función renal, aunque la importante heterogeneidad de los trabajos y los diferentes tiempos en los que se realizó la conversión, posiblemente sesgue los resultados(137). Castroagudín et al.(138) convirtieron a EVL desde ICN a 21 pacientes con trasplantados con DRC (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 episodios de rechazo. En este estudio, unos valores de función renal relativamente

conservados en el momento de la conversión (creatinina sérica $\leq 1,7$ mg/dL, aclaramiento de creatinina entre 45 y 60 mL/min/1,73m²) fueron factores predictores de la normalización postconversión de la creatinina ($\leq 1,4$ mg/dL). En otros 2 estudios, de Simone et al(103) confirmaron en pacientes trasplantados hepáticos de más de 3 años de evolución media, que la conversión a EVL por DRC es segura a largo plazo y permite retirar eficazmente los ICN en un 75-80% de los casos. A pesar de ello, los resultados en función renal fueron discretos, con tan solo una leve mejoría de la misma y una tasa de rechazo postconversión del 1-10%.

Globalmente, todos estos estudios sugieren de nuevo, que para obtener un beneficio significativo en función renal la conversión a imTOR debería hacerse precozmente desde el inicio del deterioro de la función renal.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPOTESIS DE TRABAJO

La insuficiencia renal es una complicación frecuente y conocida en el trasplante de órganos. Los inhibidores de la calcineurina parecen jugar un papel fundamental en el desarrollo de este problema, si bien existen otra serie de factores asociados a su desarrollo según se describe en múltiples artículos científicos. La disfunción renal pretrasplante, las alteraciones hemodinámicas en el postrasplante hepático, los fármacos nefrotóxicos, la dislipemia, la HTA y la diabetes pueden contribuir también al desarrollo de disfunción renal crónica postrasplante.

La importancia de la aparición de disfunción renal reside en que aumenta de forma significativa la morbimortalidad postoperatoria y a largo plazo.

La incidencia de disfunción renal crónica terminal postrasplante varía notablemente entre estudios, pero hay datos de que puede estar entre el 25 y el 45% a los 10 años en el trasplante hepático. El mejor control de los factores asociados tanto pre como postrasplante y la introducción en los últimos años de nuevos inmunosupresores con perfil no nefrotóxico pueden haber influido en que esta incidencia pueda ser menor. Sin embargo no existen estudios que lo demuestren.

Por tanto nuestra Hipótesis es que la incidencia de disfunción renal terminal postrasplante Hepático en los últimos 14 años podría ser menor que la descrita en estudios previos, probablemente en relación con el mejor conocimiento y manejo de los factores asociados a este proceso y con el manejo adecuado de la inmunosupresión.

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

▪ OBJETIVO GENERAL

- Conocer la evolución de la función renal a largo plazo en un grupo de pacientes trasplantados hepáticos en nuestro Centro de trasplante.

▪ OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Estudiar la evolución de la función renal a medio y largo plazo en un grupo de pacientes trasplantados en nuestro Centro.
- Comparar los resultados obtenidos de los datos de función renal según el intervalo de tiempo en que se realizó el trasplante en nuestro Centro.
- Identificar los factores asociados a la aparición de disfunción renal crónica postrasplante hepático.
- Estudiar la asociación entre la presencia de disfunción renal con la mortalidad.

○

3 MATERIAL Y METODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, del grupo de pacientes trasplantados hepáticos en el Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid desde noviembre 2001 hasta el 31 de diciembre del 2013 por lo que todos los pacientes tienen por tanto al menos un año de seguimiento. En ellos se valorará la evolución de la función renal a largo plazo, la aparición de disfunción renal crónica y los factores asociados.

3.2 Población a estudio

Desde el 20 de noviembre de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2013 se realizaron en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Rio Hortega 415 trasplantes hepáticos en 386 pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

a) Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a un primer trasplante hepático de donante cadáver
- Pacientes trasplantados en el Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid.

b) Criterios de exclusión.

- Se excluyó para el análisis el seguimiento de los pacientes que fueron retrasplantados por diversos motivos, desde el momento del retrasplante.

Los pacientes se recogieron por muestreo probabilístico de casos consecutivos hasta completar tamaño muestral (todos los casos nuevos de trasplante hepático realizados en el periodo Noviembre 2001 hasta 31 de Diciembre de 2013).

3.3 Variables del estudio

Se recogieron las siguientes variables a partir de la historia clínica de los pacientes:

3.3.1 Variables clínicas

•Edad: se considera la edad del paciente, medida en años, el día de la intervención.

•Sexo: variable dicotómica que define el sexo del paciente (hombre/mujer).

•Etiología: define la causa que origina la enfermedad hepática. Diferenciamos, como agentes etiológicos

- Alcohol
- Hepatitis C
- Hepatitis B
- Cirrosis Biliar Primaria
- Otros: en este apartado incluimos otras etiologías cuya frecuencia es menor del 5%

•Indicación de Trasplante: Define cual es la causa que motiva la indicación del trasplante y diferenciamos las siguientes indicaciones según el Consenso Español de Indicación de trasplante

- Cirrosis hepática en estadio B o C de Child
- Carcinoma Hepatocelular
- Insuficiencia Hepática Aguda Grave
- Otros: Engloba otras causas menos frecuentes de indicación de trasplante como el hemangioendotelioma, déficit de alfa1 antitripsina, enfermedad de Caroli o Polineuropatia Amiloidotica Familiar

•PUNTUACION MELD (Model For End-Stage Liver Disease): Se calculara el MELD de todos los pacientes con los datos analíticos obtenidos de la analítica inmediatamente previa al trasplante según la fórmula:

$$\text{MELD} = 3.78[\text{Ln bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln INR}] + 9.57[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.43$$

Se realizara el cálculo automático de MELD a través de la página web <http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-model-unos-modification>

•Tensión Arterial: Se midió la presión arterial sistólica y diastólica, expresada en mm de Hg, mediante un esfigmomanómetro manual aneroide calibrado cada 6 meses, en el periodo basal, al año, a los cinco y diez años postrasplante.

- Tensión Arterial Sistólica (mmHg).

- Tensión Arterial Diastólica (mmHg).

Para la definición y clasificación de la HTA en nuestros pacientes se siguió la clasificación de la ESC-EHA (156)

- ◆ Óptima: TAS < 120 y TAD < 80
 - ◆ Normal: TAS 120-129 y/o TAD 80-84.
 - ◆ Normal alta: TAS 130-139 y/o TAD 85-89.
 - ◆ HTA grado 1: TAS 140-159 y/o TAD 90-99.
 - ◆ HTA grado 2: TAS 160-179 y/o TAD 100-109.
 - ◆ HTA grado 3: TAS \geq 180 y/o TAD \geq 110.
- Diabetes Mellitus: Se recogerán los datos de glucemia y se valorara la prevalencia de diabetes según criterio de síndrome metabólico es decir cuando la concentración de glucosa fue \geq 100 mg/dl, o el paciente estaba en tratamiento hipoglucemiante. Se recogió la presencia de diabetes en el periodo basal o pretrasplante, al año, cinco y diez años postrasplante.

•Datos analíticos basales:

- Urea mg/dL Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
- Creatinina mg/dL Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
- Hemoglobina g/dl Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
- Bilirrubina Total mg/dL Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
- INR Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)

•Fecha de realización del trasplante hepático (fecha).

- Fecha de éxitus del paciente (fecha).
- Supervivencia: Se recogerá en meses, el tiempo desde la realización de trasplante hasta el éxitus o el retrasplante del paciente.

3.3.2 Inmunosupresión

Los inmunosupresores de los que se recogerán datos serán:

- Ciclosporina A (Sandimun Neoral®): (CyA): Formulación oral. Se determinaran los niveles basales en ayunas antes de la toma de las 9 de la mañana. Se recogerá el uso de CyA SI/NO
- Tacrolimus:(Prograf® o Advagraf®): Formulación oral. Se determinaran los niveles basales en ayunas antes de la toma de las 9 de la mañana. Se recogerá el uso de Tacrolimus SI/NO
- Mofetil Micofenolato(MMF)(CellCept): Se recogerá el uso de MMF SI/NO
- Inhibidores del enzima mTOR (imTOR) (Everólimus o Sirolimus) Se determinaran los niveles basales en ayunas antes de la toma de las 9 de la mañana. Se recogerá el uso de mTOR SI/NO

Los datos de inmunosupresión a recoger serán:

- Inmunosupresores que el paciente recibe al año, a los cinco y diez años postrasplante.
- Niveles medios de Tacrolimus o Ciclosporina A e imTOR en los siguientes periodos
 - Durante el primer mes postrasplante

- Durante el tercer mes postrasplante
- Al sexto mes postrasplante
- Al año postrasplante
- A los cinco años postrasplante
- A los diez años postrasplante

•Mortalidad (Si/No) Fecha: El dato de mortalidad se obtiene de la revisión de las historias clínicas. En los casos en los que no figuran estos datos en las historias se realizará un seguimiento telefónico.

3.3.3 Datos de función renal y periodos de estudio

Se valorara la función renal de los pacientes incluidos en el estudio mediante valores de Creatinina en suero y la estimación de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) calculada por MDRD-4.

La función renal se clasifico según los criterios revisados de la fundación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (<http://kdigo.org/>).

Definimos **Disfunción Renal Crónica (DRC)** como una tasa de filtración glomerular $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ durante tres meses calculada usando la formula MDRD-4(Modificación of Diet in Renal Disease)

Definimos **Función Renal Gravemente Disminuida (FRGD)** un MDRD-4 $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$

Para la estimación de la función renal en cada periodo se calculara el MDRD-4 según la ecuación:

MDRD-4= $186 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

Clasificamos a los pacientes según su función renal teniendo en cuenta el MDRD-4 en cada momento y según la siguiente clasificación:

- **FUNCION RENAL NORMAL:** Pacientes que presentan $\text{MDRD} \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$: Son pacientes con Filtrado Glomerular Estimado normal o compatible con enfermedad renal crónica en estadio 1 ó 2
- **DISFUNCON RENAL CRONICA:** Pacientes que presentan $\text{MDRD} < 60 \text{ y } \geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ Son pacientes con TFG compatible con enfermedad renal en estadio 3 si persiste más de 3 meses.
- **FUNCIÓN RENAL GRAVEMENTE DISMINUIDA:** Pacientes que presentan $\text{MDRD} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$: Son pacientes con TFG compatible con enfermedad renal crónica en estadio 4 Y 5 si persiste más de 3 meses

Los periodos del estudio fueron los siguientes:

- a) Basal: Se seleccionara la creatinina que el paciente presenta en la analítica realizada previa al trasplante tras el ingreso hospitalario para obtener el MDRD.
- b) Postoperatorio inmediato: Se recogerán los datos de creatinina máxima, es decir la peor función renal, a lo largo del ingreso hospitalario postrasplante, y con ella se calculara el MDRD correspondiente.

- c) Tercer mes postrasplante hepático: Con la cifra de creatinina de este y los siguientes periodos, se calculara el MDRD-4 correspondiente.
- d) Un año postrasplante.
- e) Cinco años postrasplante.
- f) Diez años postrasplante.

3.3.4 Clasificación de los pacientes según el intervalo de realización del trasplante hepático

Inicialmente se estudiara la evolución de la función renal del grupo global de los pacientes. Posteriormente se clasificara a los pacientes en tres grupos según los años de realización del trasplante de cara a valorar la influencia de pautas de manejo del postrasplante diferentes según intervalos de tiempo que fueron los siguientes:

- a) 20 de Noviembre de 2001 hasta el 31 de Diciembre de 2005
- b) 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2009
- c) 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2013

3.4 Recogida y análisis de datos

3.4.1 Recogida de datos

Se recogerán todos aquellos datos del paciente que puedan ser útiles para este estudio. Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el

programa Excel 2013. Los datos serán introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración serán analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

3.4.2 Estadística descriptiva

La normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal serán descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se calcularán los Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) de los parámetros obtenidos y será informado el porcentaje de valores perdidos. Finalmente, se utilizarán histogramas de frecuencia, barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas.

3.4.3. Estadística inferencial

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizará la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

Para estudiar las diferencias entre medias relacionadas (basales frente a evolución) se utilizará la prueba t de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon, dependiendo de sus condiciones de aplicación (normalidad).

Para estudiar la relación entre variables cuantitativas se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman, dependiendo de la normalidad o no de las distribuciones.

Se realizará un análisis de regresión logística para explicar las variable MDRD<60 y la variable éxito, a los 5 y 10 años postrasplante, incluyendo en el análisis la edad, el sexo y las variables de función renal que resulten asociadas a la variable en estudio en el análisis bivalente. Dado que la serie tiene un seguimiento largo, decidimos realizar la estadística inferencial a largo plazo e incluir la función renal al año como un factor más de riesgo de disfunción renal a largo plazo.

El nivel de significación para todas las pruebas se considerará para una $p \leq 0,05$.

3.5 Aspectos éticos

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la

Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega-Área Oeste de Valladolid.

No precisa consentimiento informado dado que se trata de un estudio retrospectivo y únicamente precisa la revisión de historias clínicas

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

3.6 Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH). La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (15 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más

pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia.

Además, se han realizado búsquedas secundarias en las bases de datos COCHRANE y EMBASE, utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

La revisión ha sido completada con trabajos localizados en las fuentes anteriores, la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y la comunicación personal con expertos.

Todas las referencias fueron incluidas en una base de datos del programa de gestión de referencias bibliográficas End Note. Para su redacción, se utilizó el estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), cuyos Requerimientos de uniformidad para manuscritos, revisados en diciembre de 2014, pueden encontrarse en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> y también en la página https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

4 RESULTADOS

4.1 Datos demográficos y variables clínicas

4.1.1 Edad y sexo

De los 386 pacientes incluidos en el estudio el 78% fueron varones y la edad media de la serie fue de 54,2 años con una DE de 9,3 y un rango de 20-69 años.

La distribución tanto de la edad como del sexo fue no normal (Figura 9).

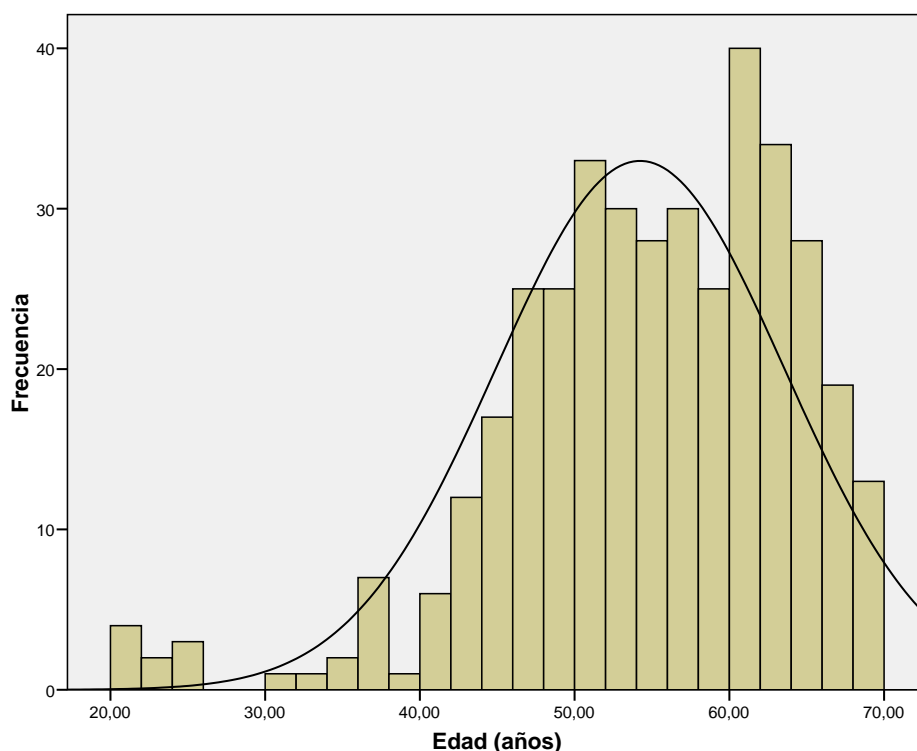


Figura 9. Edad: histograma de frecuencias

4.1.2 Variables clínicas

4.1.2.1 Etiología e indicación de trasplante

La etiología más frecuente de la enfermedad hepática fue la cirrosis alcohólica (41,4%) seguida de la Hepatitis C (29,1%) (Tabla 10).

La cirrosis hepática en estadio B o C de Child fue la indicación de trasplante más frecuente (51,8%), seguida por el Carcinoma Hepatocelular (34%). La

Insuficiencia Hepática Aguda Grave supuso un 5,5% (Tabla 11; Figuras 10 y 11). En un 8,7% de los casos la indicación fue por causas mucho menos frecuentes y se detallan en la Tabla 11.

		N	%
Etiología	OH	172	44,5
	VHC	122	31,6
	VHB	27	6,9
	CBP	20	5,1
	OTROS	45	11,6
TOTAL		386	100
Indicación TOH	CHILD B-C	215	55,7
	HEPATOCARCINOMA	141	36,5
	IHAG	19	4,9
	OTROS	11	2,8
TOTAL		386	100

Tabla 10: Distribución por etiología de la enfermedad y por indicación de trasplante. TOH: Trasplante Ortotópico hepático, OH cirrosis alcohólica, VHC Virus hepatitis C, VHB: Virus Hepatitis B, CBP: Cirrosis Biliar Primaria, IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave

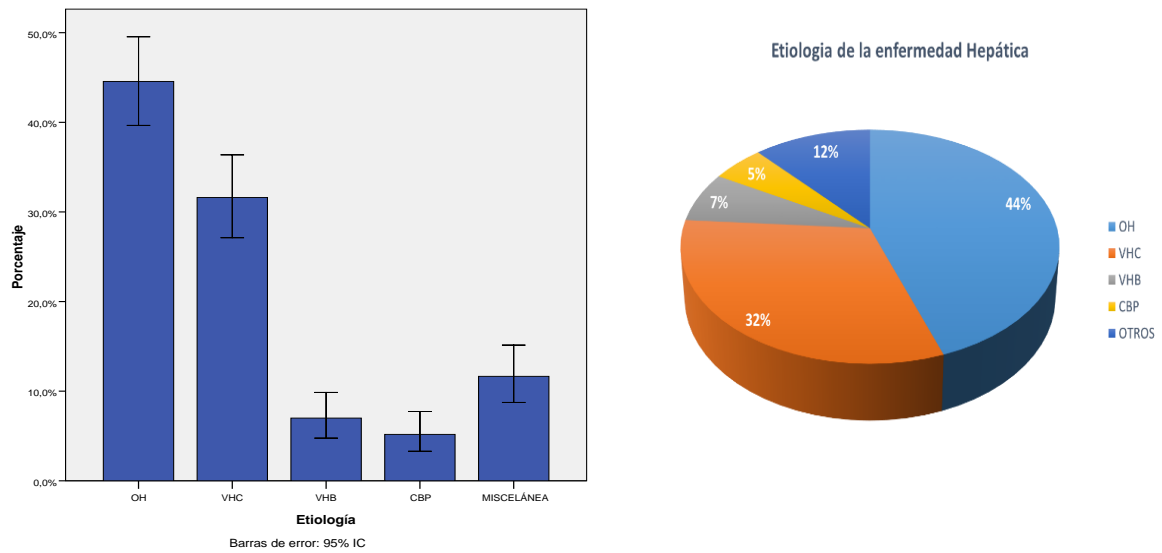


Figura 10: Distribución según etiología de la enfermedad. , OH cirrosis alcohólica, VHC Virus hepatitis C, VHB: Virus Hepatitis B, CBP: Cirrosis Biliar Primaria, IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave

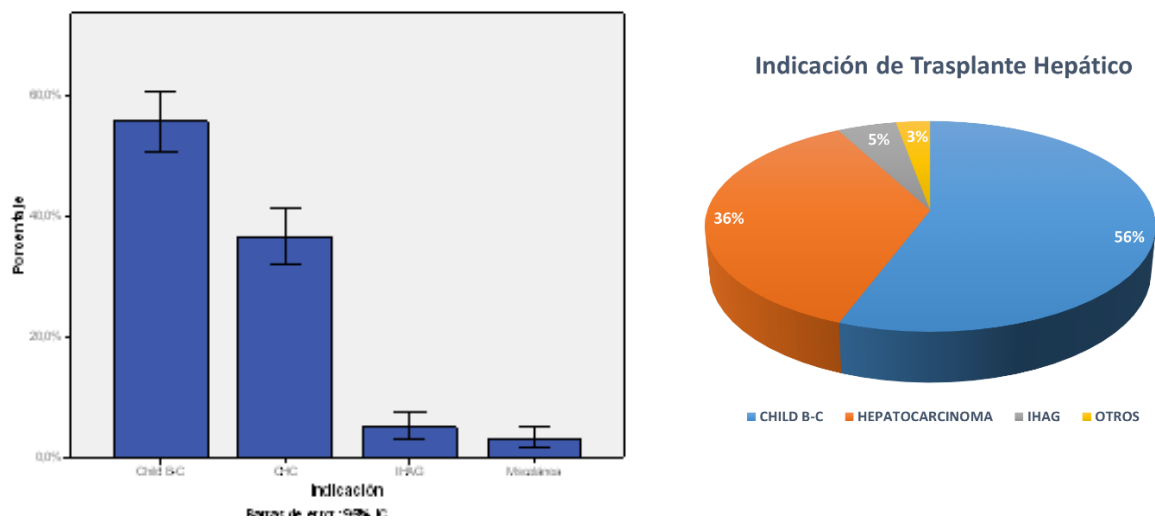


Figura 11: Distribución según indicación de trasplante. OH cirrosis alcohólica, VHC Virus hepatitis C, VHB: Virus Hepatitis B, CBP: Cirrosis Biliar Primaria, IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave

	N	%
Budd-Chiari	3	27,2
Caroli	2	18,2
Déficit Alfa1AT	1	9,1
PAF	2	18,2
Criptogenética	2	18,2
Hemangioendotelioma	1	9,1
TOTAL	11	100

Tabla 11: Indicaciones menos frecuentes de trasplante hepático. Alfa1AT: Alfa1 antitripsina, PAF: Polineuropatía amiloidótica familiar

4.1.2.2 Puntuación MELD

La puntuación MELD presentaba una distribución no normal, siendo la media en el momento del trasplante de $13,7 \pm 4,9$, la mediana de 13 y el rango (5-29) (Figura 12).

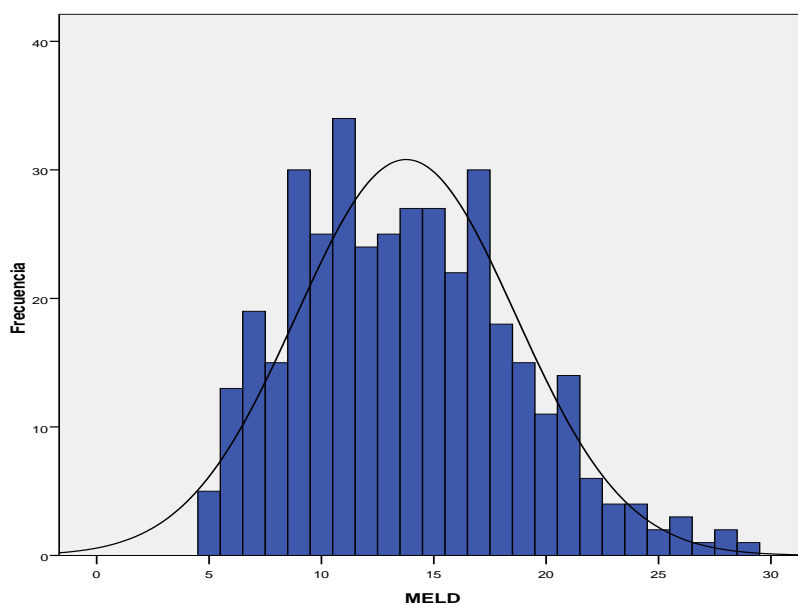


Figura 12: MELD: Histograma de frecuencias. MELD: Model for end-stage liver disease

4.1.2.3 Hipertensión arterial

Las TAS y TAD basales presentaron medias de $119,5 \pm 19,5$ y $72,8 \pm 11,2$ mmHg, respectivamente.

La clasificación ESH-ESC para la tensión arterial en cada periodo del estudio, se muestra en la Tabla 12 y Figura 13. El 16,9% de los pacientes presentaban HTA pretrasplante, el 14,4% al año, el 11,8% a los 5 años y el 16,9% a los 10 años. Los grados HTA2 y HTA3 desaparecieron o se minimizaron en la evolución postrasplante.

	BASAL	1 AÑO POSTOH	5 AÑOS POSTOH	10 AÑOS POSTOH
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Óptima	167(47,3)	62(19,4)	39(19,1)	13(18,3)
Normal	94(26,6)	149(46,8)	103(50,5)	36(50,7)
Normal alto	32(9,2)	62(19,4)	38(18,6)	10(14,1)
HTA 1	39(11,1)	43(13,5)	21(10,3)	12(16,9)
HTA 2	16(4,5)	3(0,9)	3(1,5)	0(0)
HTA 3	5(1,3)	0(0)	0(0)	0(0)
Total	353(100)	319(100)	204(100)	71(100)

Tabla 12: Evolución de la Tensión Arterial a lo largo del seguimiento. HTA: Hipertensión arterial

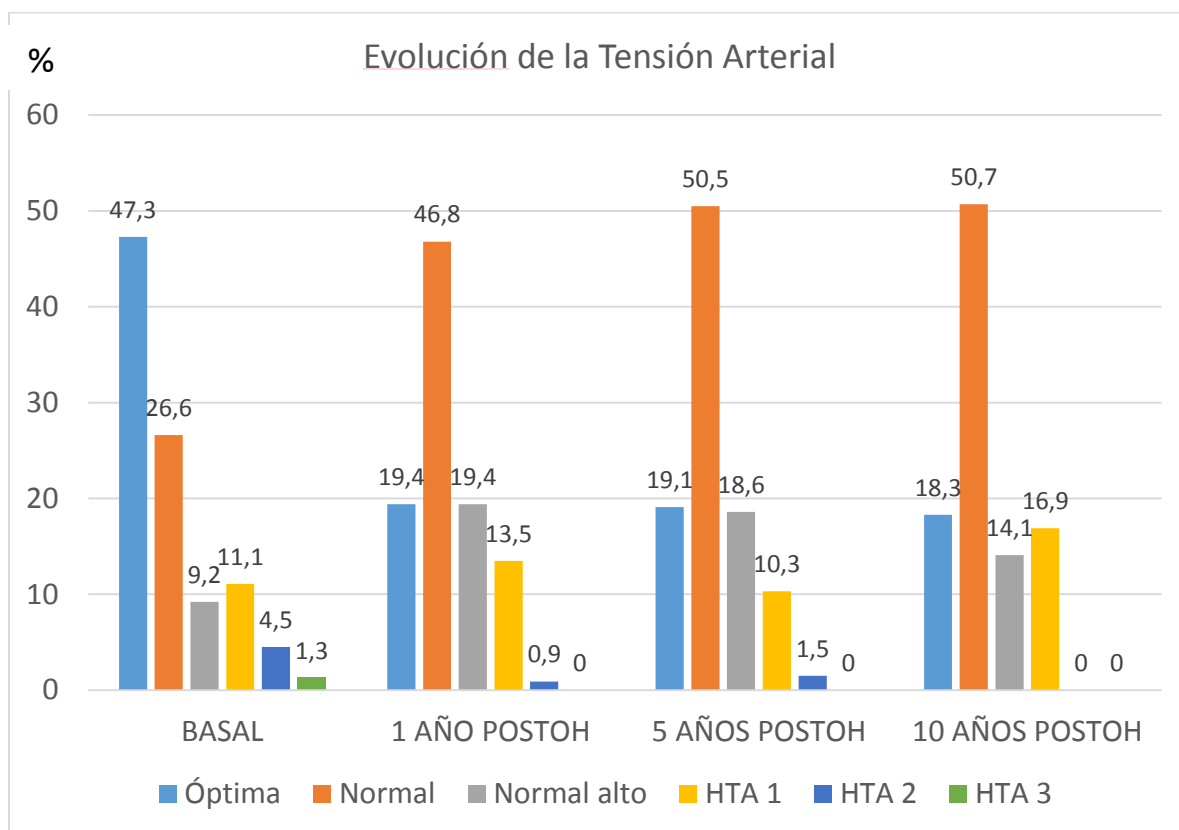


Figura 13: Evolución del porcentaje de pacientes con Tensión arterial normal o patológica a lo largo del estudio. TOH: Trasplante ortotópico hepático. HTA: Hipertensión arterial.

4.1.2.4 Diabetes mellitus

La cifra media de glucemia basal fue de 107 ± 38 mg/dL. El 25,1% de los pacientes (97 casos) presentaban cifras de glucemia mayores de 100 mg/dL. El 20,8% eran pacientes diabéticos en tratamiento con ADO o Insulina. Finalmente, el 36,3% de los pacientes cumplían criterio de síndrome metabólico respecto a este factor (glucemia basal > de 100 mg/dl y/o tratamiento hipoglucemiante). En la Tabla 13 y figura 14 se recogen los datos basales y evolutivos.

	BASALES	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
Glucemia basal (mg/dL) Media±DE	107 ± 38,3	112,2 ± 38,6	117,4 ± 43,5	119,5 ± 38,3
Glucemia > 100 mg/dl. N (%)	90 (27,2)	116 (36,4)	80 (39,4)	29 (40,3)
Antidiabéticos:				
- Orales. N (%)	36 (9,5)	28 (8,8)	24 (11,8)	9 (12,5)
- Insulina. N (%)	43 (11,3)	61 (19,1)	32 (15,8)	13 (18,1)
Criterio Síndrome Metabólico Glucemia (%)	121 (36,3)	151 (47,3)	89 (44,1)	34 (47,2)

Tabla 13: Evolución del factor glucemia alterada en el contexto del Síndrome metabólico.

Por otro lado, como vemos, en la figura 14, el porcentaje de pacientes con glucemia superior a 100 mg/dL, aumenta progresivamente a lo largo del seguimiento hasta un 40,3% a los 10 años. También aumenta el porcentaje de pacientes en tratamiento con ADO y con insulina que pasan de 9,5% a 12,5% y de 11% a 18.1% respectivamente a los 10 años postrasplante

Cuando el criterio diagnóstico de diabetes es el criterio correspondiente a síndrome metabólico, aun aumenta más la prevalencia de diabetes mellitus.

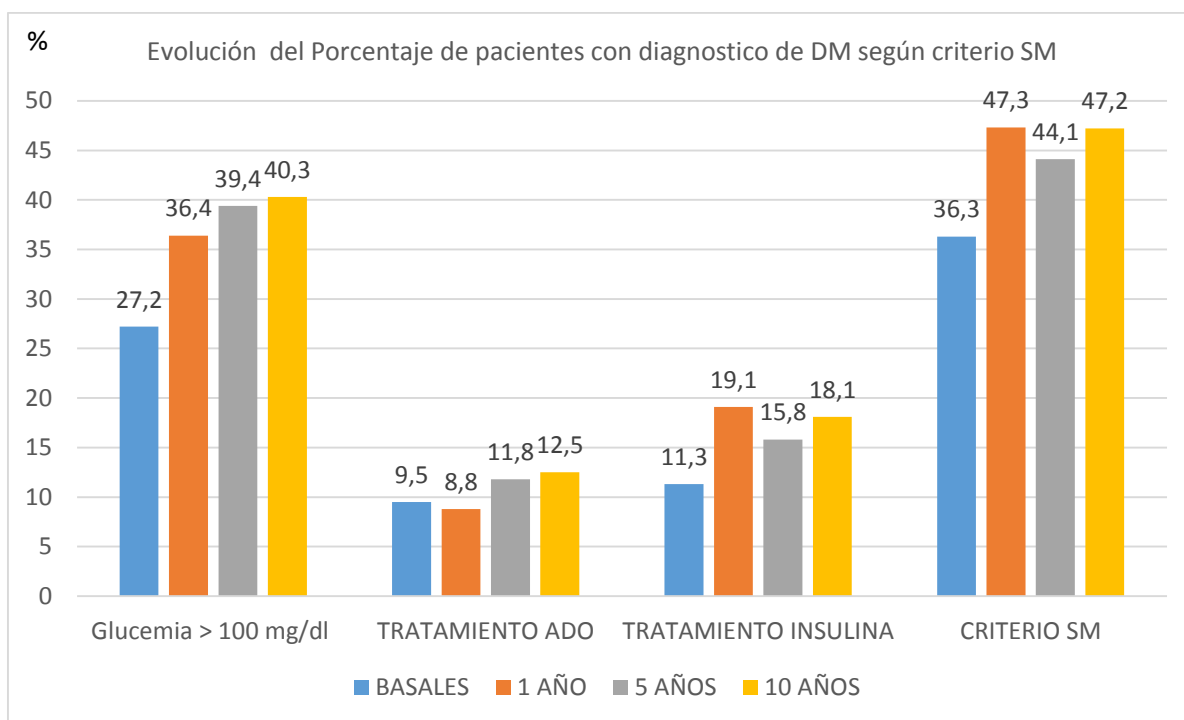


Figura 14: Evolución del porcentaje de pacientes con glucemias > 100 mg/dL, en tratamiento hipoglucemiante (ADO o Insulina) y con criterio de SM. ADO: Antidiabéticos orales,

4.1.3 Inmunosupresión

La evolución del uso de fármacos inmunosupresores postrasplante se muestra en la Tabla 14. Si bien la inmunosupresión estándar al inicio, en nuestro centro, es doble terapia con Tacrolimus y corticoides, observamos que a lo largo del seguimiento postrasplante existe una importante variación de esta combinación. A los 10 años postrasplante el 86% de los pacientes mantenían un ICN en monoterapia o combinado, en su tratamiento inmunosupresor. De ellos, el 34,9% de los pacientes están en tratamiento con doble terapia con un ICN y MMF, y vemos que aparecen nuevas combinaciones como CyA con imTOR o imTOR en monoterapia.

Observamos también que el primer año postrasplante solo estaban en monoterapia con ICN (Tacro o CyA) el 39,8% de los pacientes, pero a medida que aumenta el tiempo de seguimiento, aumenta hasta el 47% la proporción de

pacientes en lo que el tratamiento inmunosupresor está basado en un ICN en monoterapia. Además en nuestra serie, aumentó el porcentaje de pacientes tratados con imTOR a lo largo del tiempo. En la figura 15 vemos representada la evolución en la proporción de pacientes con las distintas pautas inmunosupresoras.

	1er año posTOH		5 año posTOH		10º año posTOH	
	N	%	N	%	N	%
Immunosupresión						
Tacro	105	33	74	36,3	22	31
Tacro+MMF	102	32	64	31,3	18	25,4
CyA	22	6,8	14	6,9	11	15,5
CyA+MMF	38	11,9	22	10,8	7	9,9
mTOR	21	6,6	22	10,8	9	12,7
mTOR+ICN	23	7,2	7	3,4	3	4,2
mTOR+MMF	8	2,5	1	0,5	1	1,4
Total	319	100	204	100	71	100

Tabla 14: Evolución del tratamiento inmunosupresor utilizado en el seguimiento postrasplante. TOH: Trasplante ortotópico hepático, Tacro: tacrolimus, CyA: Ciclosporina A, MMF: Micofenolato Mofetilo, imTOR: inhibidor del Mammalian target of rapamycine.

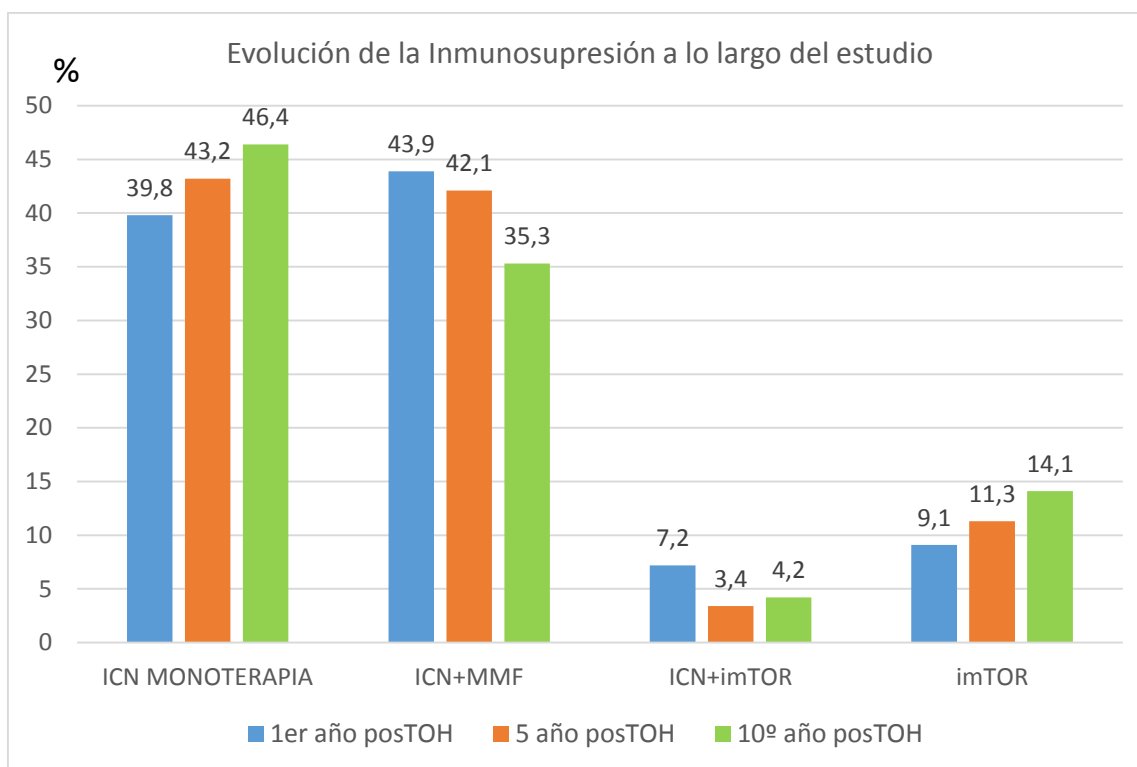


Figura 15 Evolución de la proporción de pacientes con distintas pautas inmunosupresoras a lo largo de la evolución del estudio. ICN: Inhibidor de la calcineurina, MMF: Micofenolato Mofetilo, imTOR inhibidor del mamalian target of rapamycine, TOH trasplante ortotópico hepático

Los niveles medios de Tacrolimus y Ciclosporina en cada periodo del estudio se recogen en las Tablas 15 y 16 y en las Figuras 16 y 17. Vemos que en el primer mes postrasplante la media de nivel de ambos fármacos estuvo por debajo de 10ng/mL y de 150ng/mL respectivamente. Posteriormente existe un ligero repunte de niveles en el tercer mes postrasplante y a medida que el tiempo pasa, asistimos a un descenso progresivo de ambas curvas hasta niveles de $4,5 \pm 1,7$ para Tacrolimus a los 10 años, y de $60,8 \pm 35,5$ para Ciclosporina A respectivamente.

Tacrolimus (ng/mL)	Media±DE	IC(95%)	Rango
1 mes postTOH	9,6±3,6	9,1-10,1	1,8-30
3 meses postTOH	9,91±4	9,3-10,5	1,7-25,3
6 meses postTOH	8,1±3,6	7,6-8,7	1,5-24,4
1 año postTOH	7±2,7	6,5-7,4	1-16,6
5 años postTOH	5,7±1,7	5,4-6	1,9-12,2
10 años postTOH	4,5±1,7	3,9-5,1	2-8,8

Tabla 15: Niveles de Tacrolimus postrasplante (ng/mL) TOH: Trasplante ortotópico hepático

CyA (ng/mL)	Media±DE	IC (95%)	Rango
1 mes postTOH	142,6±71,3	114,9-170,2	54,4-432,7
3 meses postTOH	172±212,3	88,1-256	37,8-1186,8
6 meses postTOH	122,1±44,7	102,8-141,4	45,7-202,5
1 año postTOH	106,3±60,2	78,2-134,5	10,4-273
5 años postTOH	91,8±46,9	62,0-121,6	17,7-201,7
10 años postTOH	60,8±35,5	16,7-104,9	18,3-100

Tabla 16: Niveles de CyA postrasplante (ng/mL).CyA: Ciclosporina A TOH: Trasplante ortotópico hepático

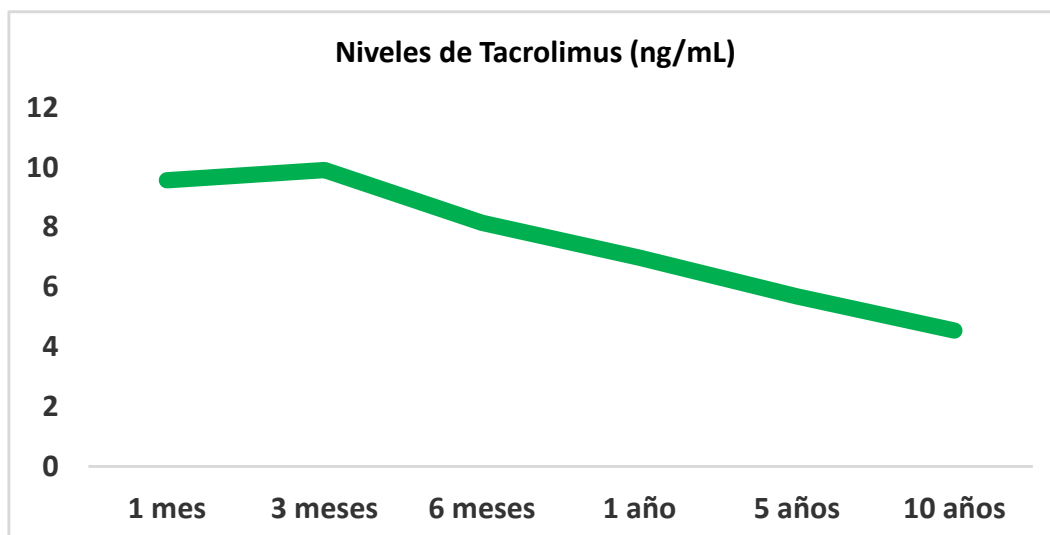


Figura 16: Evolución de los niveles de Tacrolimus a lo largo del seguimiento

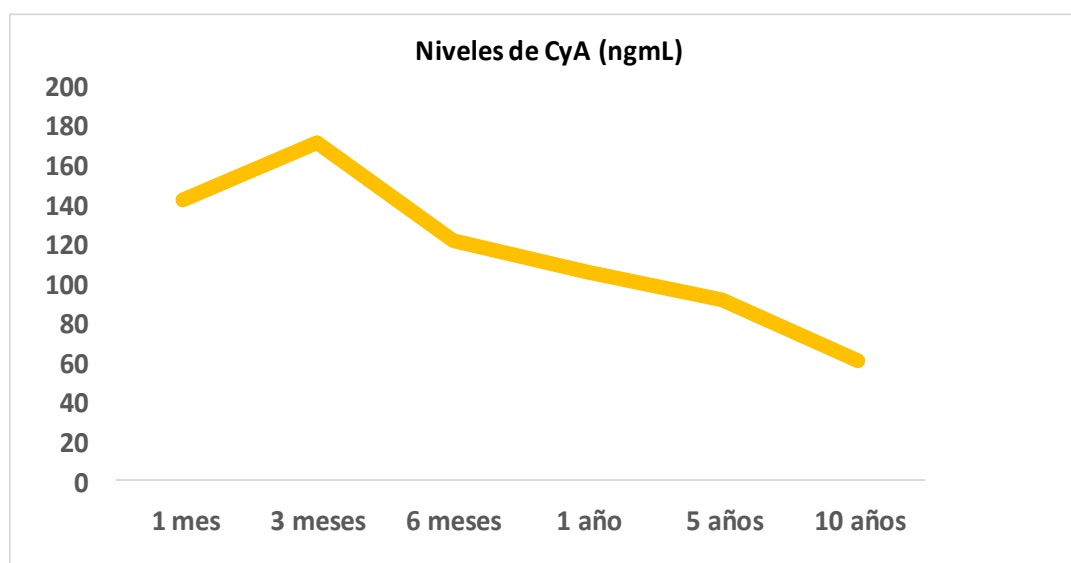


Figura 17: Evolución de los niveles de Ciclosporina A a lo largo del seguimiento. CyA; Ciclosporina A

4.2 Datos analíticos y de función renal

4.2.1 Datos analíticos basales

En lo que se refiere al estudio descriptivo, la analítica basal, es decir, inmediatamente antes del trasplante, se detalla en la Tabla 17. Como se ve, los valores medios de hemoglobina, iones y urea estuvieron dentro de rangos normales. Sin embargo la desviación estándar nos da idea de que hubo pacientes con alteraciones severas del sodio y del potasio y cifras de urea muy elevadas.

	Hemoglobina	Na*	K*	Urea*
	gr/dL	mEq/mL	mEq/mL	mg/dL
N	386	386	386	386
Media	11,4	136,6	4,2	43,2
Mediana	11,5	137,0	4,2	36,0
DE	2,2	4,9	,5	28,3
Mínimo	5,2	116	2,8	3
Máximo	17,0	148	6,2	207

Tabla 17: Datos analíticos basales de los pacientes. * Distribución no normal

4.2.2 Datos evolutivos de función renal: creatinina y MDRDE

En lo que se refiere a los parámetros de función renal pretrasplante, el valor medio de creatinina fue de $1,06 \pm 0,52$ mg/dL y el de MDRD de $99,4 \pm 47,9$ (mL/min/1,73m²), respectivamente.

El deterioro máximo de función renal se observa en el postoperatorio inmediato con valores medios de creatinina de $1,79 \pm 1,03$ mg/dL y de MDRD de $62,5 \pm 37,8$ mL/min/1,73m².

A partir de ese momento, la función renal comienza a mejorar progresivamente desde el tercer mes postrasplante, hasta el año, los cinco e Incluso a los 10 años postrasplante, observando la mejoría medida tanto en cifras de creatinina ($1,11 \pm 0,36$ mg/dL) como de MDRD ($92 \pm 42,1$ mL/min/1,73m²).

En las Tablas 18 y 19 y en las Figuras 18, 19 y 20, se muestran tanto la creatinina como el MDRD en los diferentes periodos del estudio. En las Figuras 21 a 22 se recogen los histogramas de frecuencias de todas las variables.

	N	Media	Mediana	DE	Rango
Creatinina basal (mg/dL)	386	1,00	0,90	0,56	0,2-5,5
Creatinina máxima PostTOH(mg/dL)	363	1,77	1,55	1,02	0,3-7,0
Creatinina 3 meses (mg/dL)	348	1,21	1,12	0,45	0,5-4,1
Creatinina 1 año (mg/dL)	323	1,15	1,10	0,50	0,5-6,6
Creatinina 5 años (mg/dL)	203	1,16	1,08	0,79	0,5-11,0
Creatinina 10 años (mg/dL)	72	1,11	1,03	0,35	0,5-2,3

Tabla 18: Evolución de la creatinina plasmática (mg/dL).a lo largo del estudio. TOH: Trasplante ortotópico hepático, DE: Desviación estándar.

	N	Media	Mediana	DE	Rango
MDRD basal	386	99,9	93,7	46,4	12,9-354,8
MDRD máximo postTOH	363	63,4	54,6	38	9,9-302,4
MDRD 3 meses	348	79,1	71,5	33,6	16,8-274,6
MDRD 1 año	323	82,8	76,4	35	6,6-291,7
MDRD 5 años	203	86,6	83,1	33,7	12,1-185,2
MDRD 10 años	72	92	82,9	42,1	26,7-285,9

Tabla 19: Evolución del MDRD (mL/min/1,73m²).MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. DE: Desviación estándar

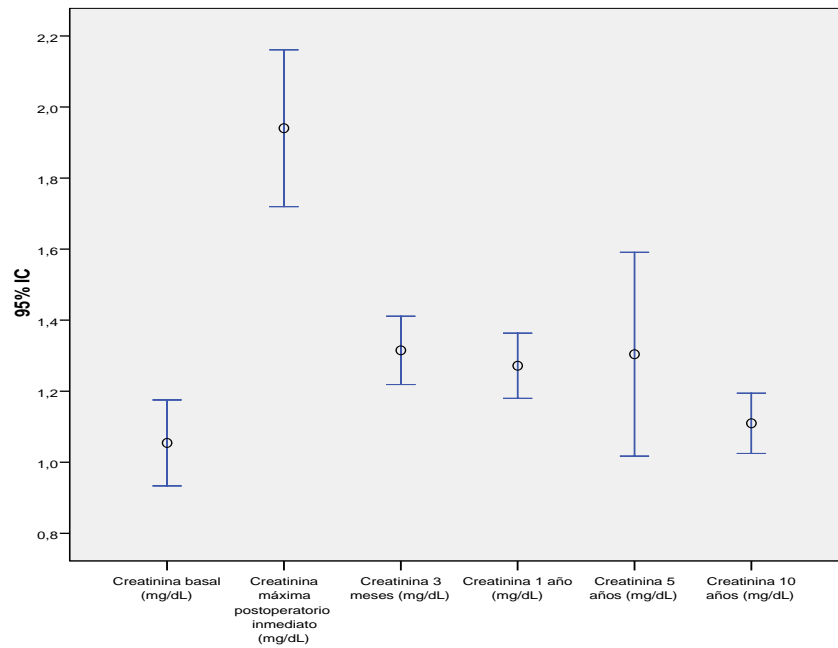


Figura 18: Evolución de la creatinina (mg/dL) desde el estado pretrasplante hasta los 10 años.

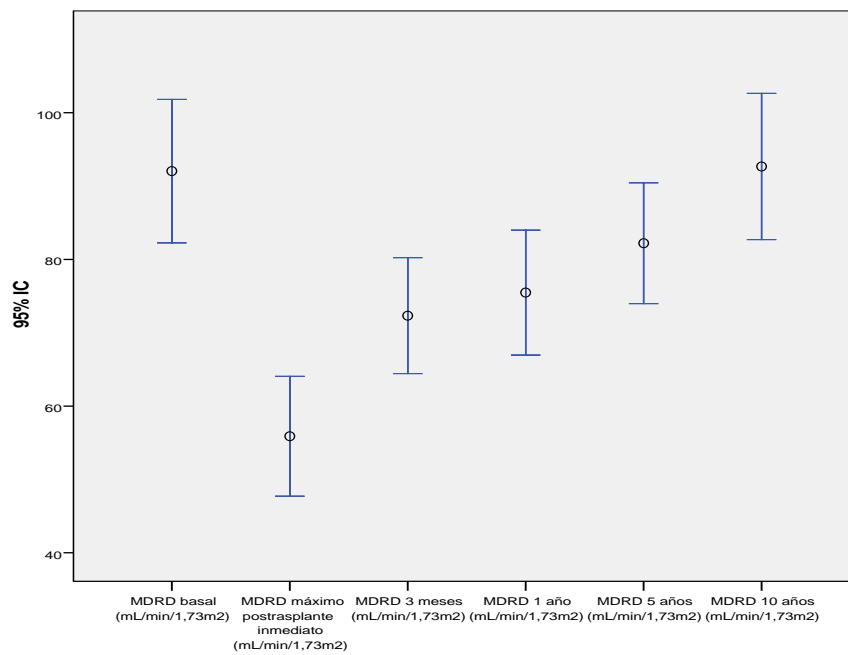


Figura 19: Evolución del MDRD (mL/min/1,73m2) desde el estado pretrasplante hasta los 10 años.

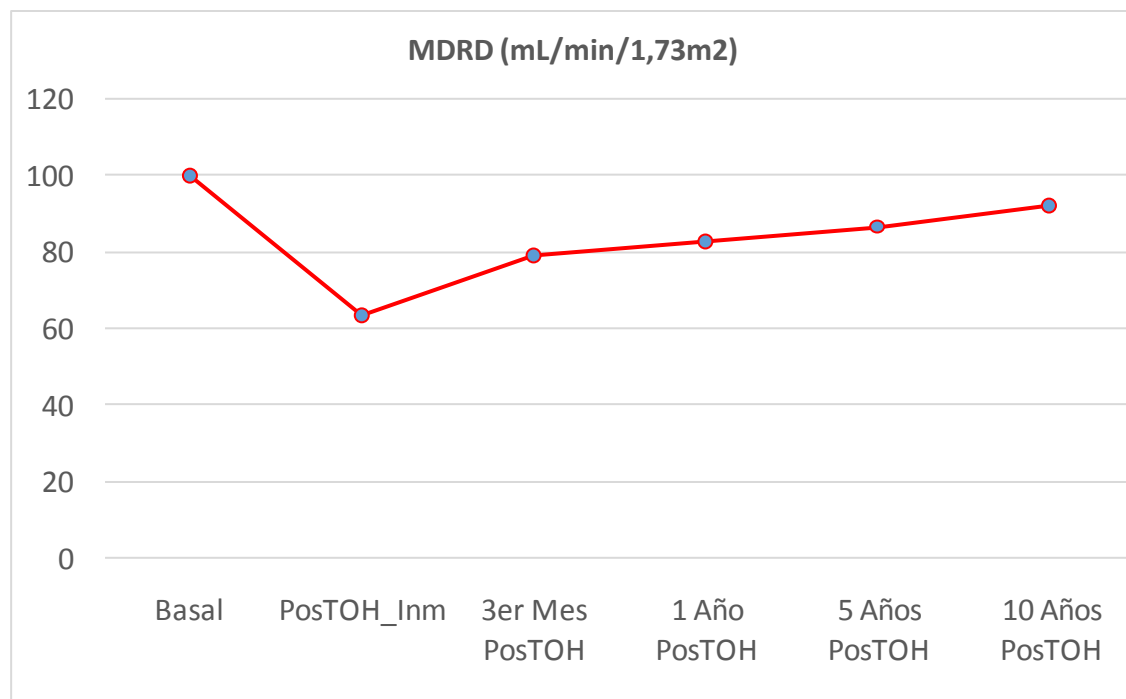
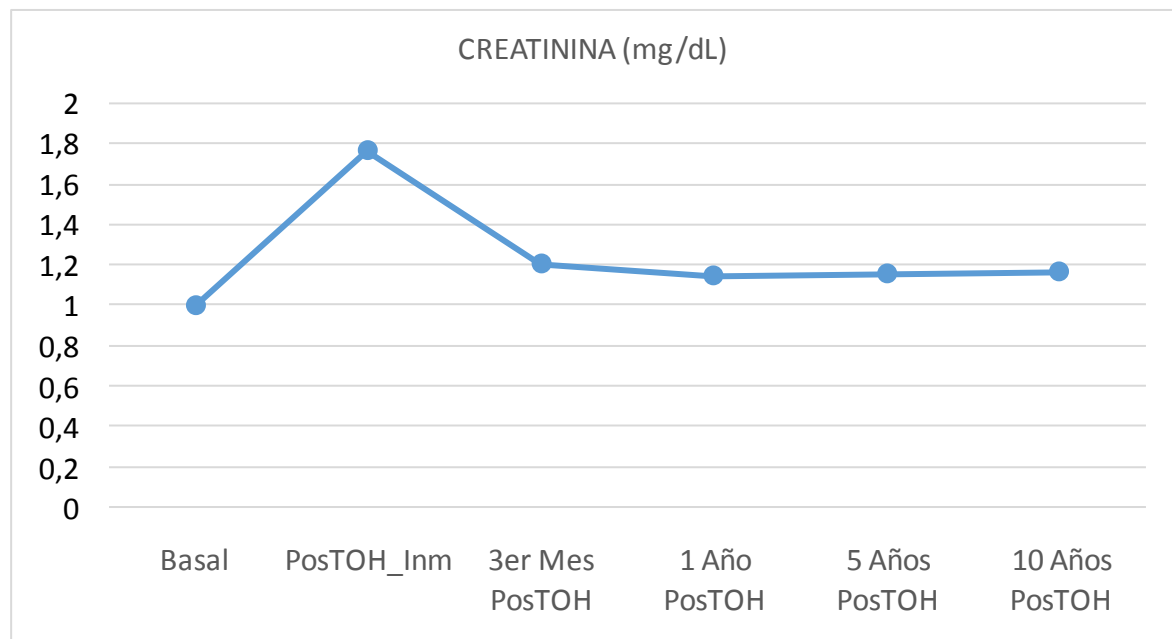


Figura 20: A) Evolución del creatinina (mg/dL) y B) MDRD (mL/min/1,73m²) en cada fase del estudio. PosTOH postrasplante hepático, PosTOH_Inm: Postrasplante inmediato

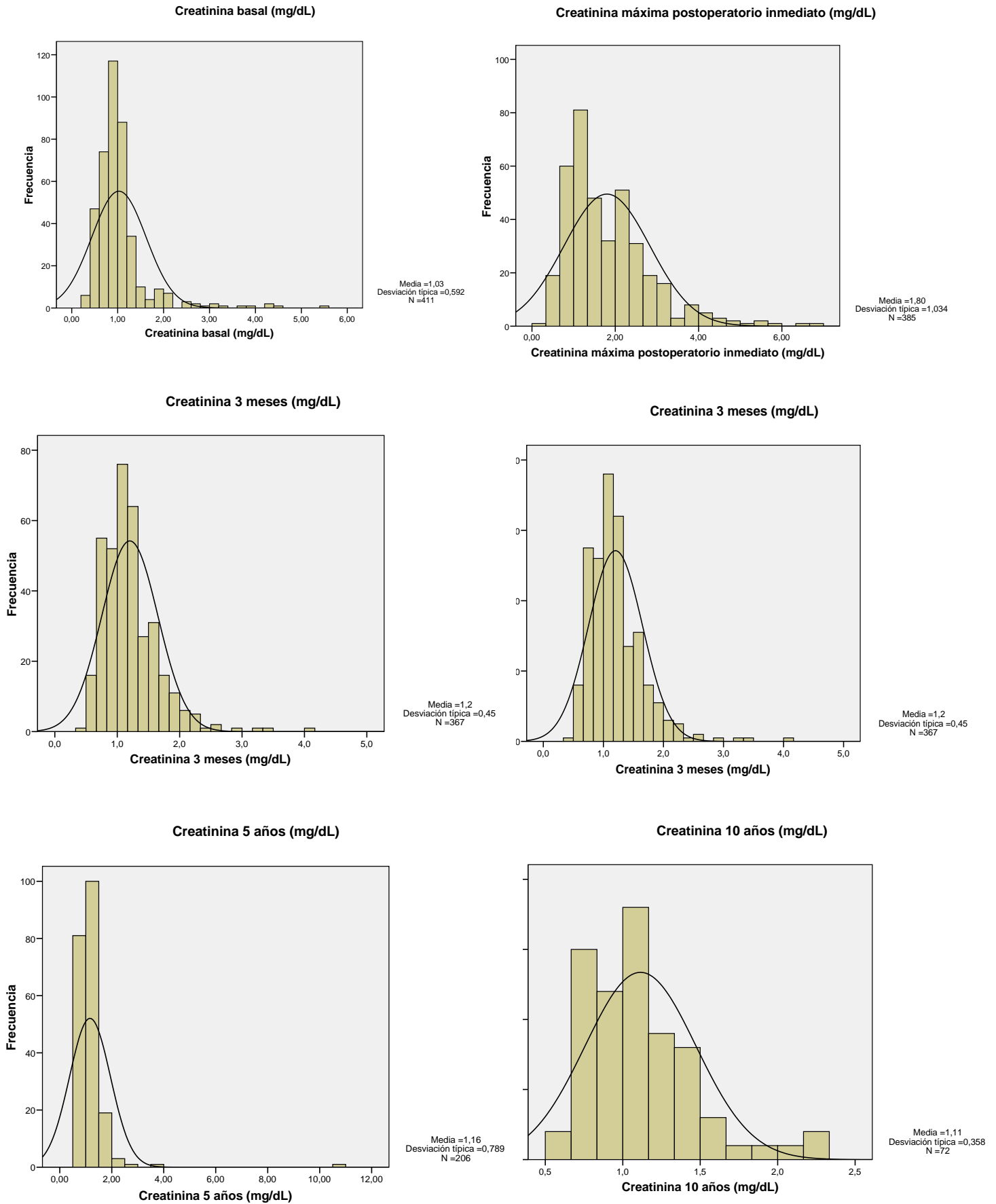
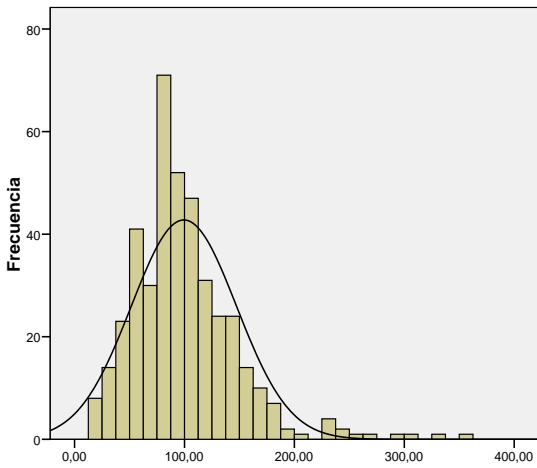


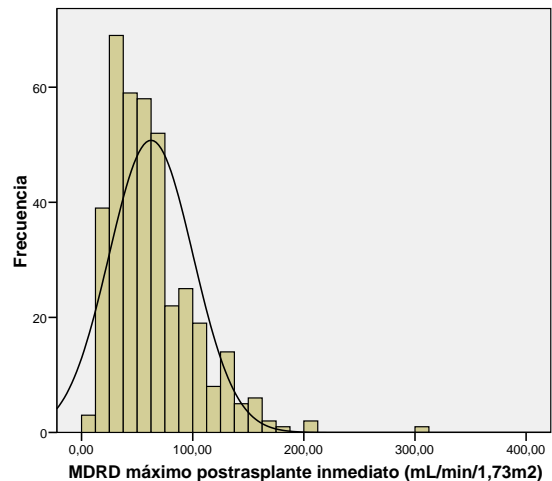
Figura 21: Histogramas de frecuencias: Evolución de la creatinina (mg/dL) a lo largo del estudio

MDRD basal (mL/min/1,73m²)



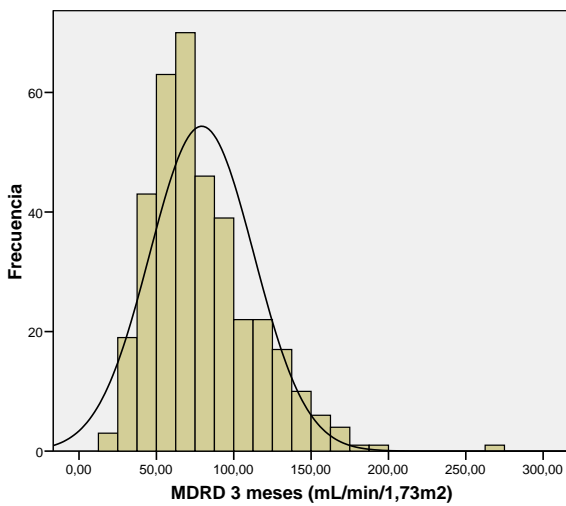
Media =99,4
Desviación típica =912
N =411

MDRD máximo postrasplante inmediato (mL/min/1,73m²)



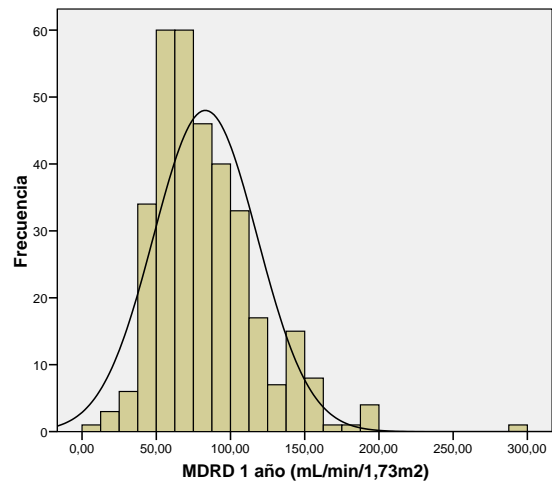
Media =62,52
Desviación típica =37,81
N =585

MDRD 3 meses (mL/min/1,73m²)



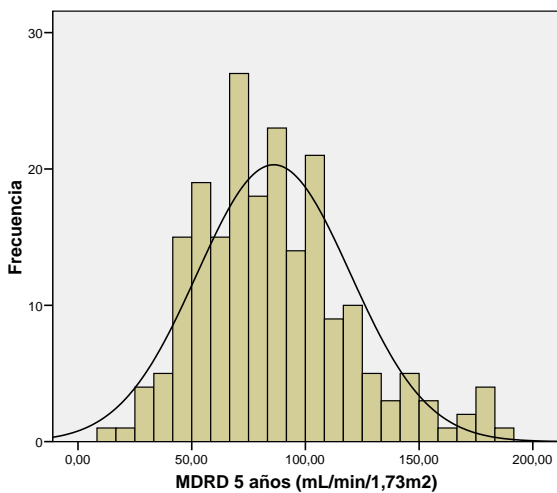
Media =79,32
Desviación típica =873
N =367

MDRD 1 año (mL/min/1,73m²)



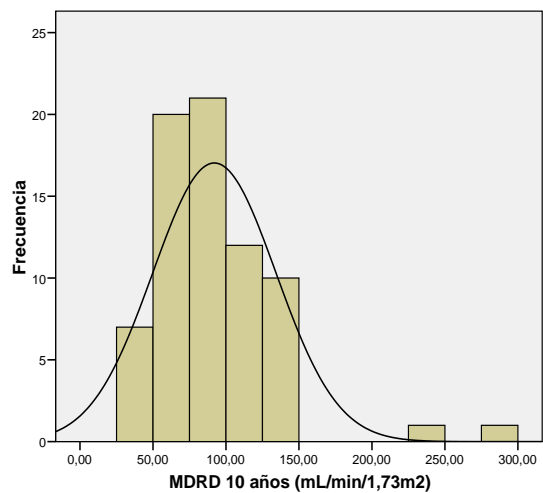
Media =83,06
Desviación típica =35,008
N =337

MDRD 5 años (mL/min/1,73m²)



Media =96,07
Desviación típica =33,723
N =206

MDRD 10 años (mL/min/1,73m²)



Media =92,04
Desviación típica =42,158
N =72

Figura 22: Histogramas de frecuencias: Evolución MDRD a lo largo del estudio(mL/min/1,73m²)

4.2.3 Evolución de los grados de disfunción renal

Tras clasificar a los pacientes en cada periodo del estudio según su grado de función renal, construimos la Tabla 20 y la Figura 23 Y 24 que muestran por un lado el número y la proporción de pacientes que están en cada grupo de función renal a lo largo de los distintos periodos de este estudio. Además la tabla muestra también la evolución de la media de MDRD en cada momento del estudio de cada grupo de pacientes, según el grado de MDRD basal del que partían..

Grados MDRD (mL/min/1.73m ²)		PERIODOS DEL ESTUDIO					
		BASAL	MAXIMO POSTOH	3er MES POSTOH	1 AÑO POSTOH	5 AÑOS POSTOH	10 AÑOS POSTOH
MDRD<30	N (%)	10(2,6)	57(15,7)	9(2,6)	6(1,9)	5(2,4)	1(1,4)
	MDRD	22,3±5,3	40,5±35,3	43,1±16,4	47,6±20,4	69,9±12,4	105,9
MDRD30-60	N (%)	60(15,5)	147(40,5)	100(28,7)	76(23,5)	42(20,4)	12(16,7)
	MDRD	49,2±8,1	37,6±17,9	55,5±20,9	63,6±41	64,0±26,6	81,4±27,2
MDRD>60 N	N (%)	315(81,8)	159(43,8)	239(68,7)	241(74,6)	159(77,2)	59(81,9)
	MDRD	111,9±42,28	68,9±38,7	84,4±33,5	87±32,5	90,7±33,5	94,4±45,2

Tabla 20: Evolución [N (%)] de los grados de disfunción renal según MDRD en cada fase del estudio, y de la media de MDRD según el grado de disfunción renal de los pacientes, en cada periodo del estudio. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. PostTOH: Postrasplante Hepático.

Como vemos, en el postoperatorio inmediato, es decir durante el ingreso hospitalario, aumentó el porcentaje de pacientes con disfunción renal,

descendiendo proporcionalmente el porcentaje de pacientes con función renal conservada. A partir del tercer mes en adelante y durante los años siguientes hasta llegar al décimo, se observa cómo se va recuperando el porcentaje de pacientes con función renal normal, a la par que fue descendiendo proporcionalmente el porcentaje de trasplantados con disfunción renal estadio 3 y 4 y 5

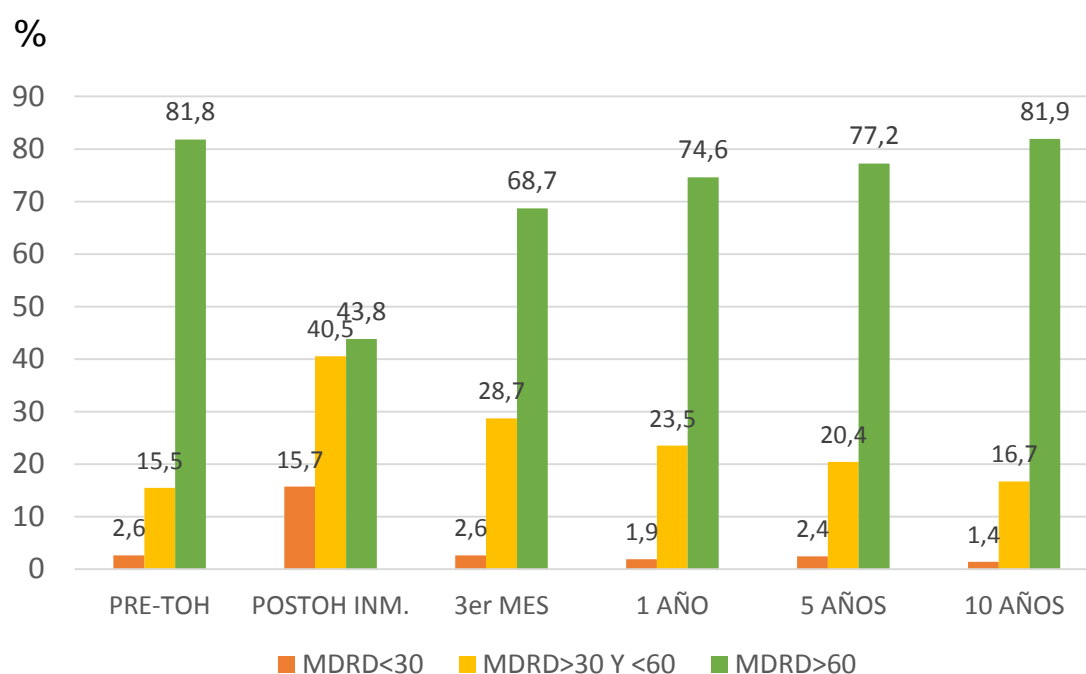


Figura 23: Evolución (%) de pacientes según los grados de disfunción renal (MDRD-4) en cada periodo del estudio.

La figura 24 muestra los mismos datos pero en esta representación podemos ver cómo evoluciona la proporción de pacientes de cada grado de disfunción renal a lo largo del seguimiento, Observamos más claramente que el porcentaje de pacientes con función renal normal desciende en un porcentaje importante en el

postoperatorio inmediato, pero a los 10 años es similar al porcentaje del periodo basal o pretrasplante. Asimismo también vemos claramente que el porcentaje de pacientes con función renal gravemente disminuida es máximo en el postrasplante inmediato, pero rápidamente disminuye, de modo que en este caso el porcentaje disminuye respecto al basal.

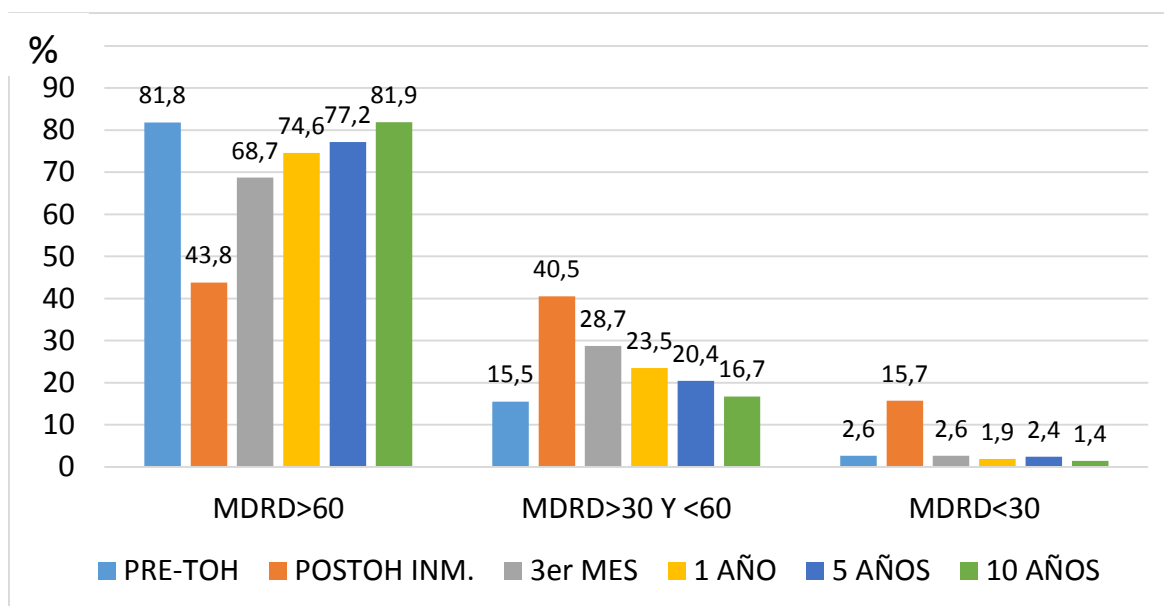


Figura 24 Evolución de MDRD a lo largo de los periodos del estudio.

Finalmente en lo que se refiere a la evolución de la media de MDRD según la función renal pretrasplante, observamos que los pacientes cuya función renal pretrasplante era normal, tienen un descenso del MDRD a lo largo del postrasplante, descendiendo un 29%, desde $111,9 \pm 42,28$ mL/min/ $1,73m^2$, hasta $68,9 \pm 38,7$ mL/min/ $1,73m^2$ aunque la media sigue estando dentro de valores de MDRD normales.

En el grupo de pacientes que parten de un MDRD basal entre 30 y 59 mL/min/ $1,73m^2$, también cae la TFG hasta $37,6$ mL/min/ $1,73m^2$, es decir un 20% durante el postoperatorio inmediato, aunque ya al tercer mes postrasplante

observamos que existe recuperación, y al año la media de MDRD está por encima de 60 ($63,6 \pm 41 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

Por el contrario, el pequeño grupo de pacientes con un MDRD basal inferior a $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, muestra un aumento en la media de MDRD del 45% pasando de $22,3 \pm 5,3 \text{ mL/min/1,73m}^2$ a $40,5 \pm 35,3 \text{ mL/min/1,73m}^2$ a lo largo del postoperatorio inmediato, y mejorando progresivamente al año, a los cinco y 10 años postrasplante ($43,1$, $47,6$, $69,9$ y $105,9 \text{ mL/min/1,73m}^2$ respectivamente). Esta evolución la vemos representada gráficamente en la figura 25.

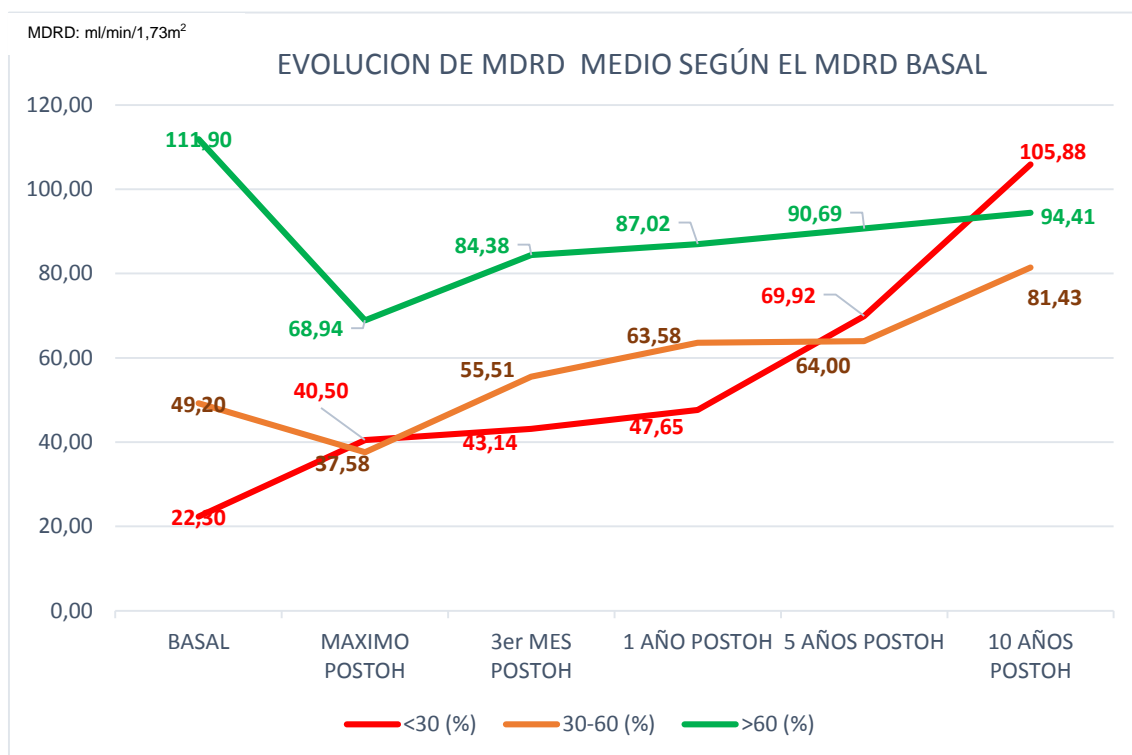


Figura 25: Evolución del MDRD medio en los pacientes con $\text{MDRD} \geq 60 \text{ mL/min/m}^2$, $\text{MDRD} 30-59 \text{ mL/min/m}^2$ y $\text{MDRD} < 30$. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, TOH Trasplante ortotópico Hepático.

4.2.4 Evolución de la función renal por intervalos de tiempo

La distribución de los pacientes según el periodo temporal o intervalo del estudio en el que fueron trasplantados se recoge en la Tabla 21 y se muestra en la Figura 26.

	N	Porcentaje
2002-05	110	28,5
2006-2009	113	29,3
2010-14	163	42,2
Total	386	100,0

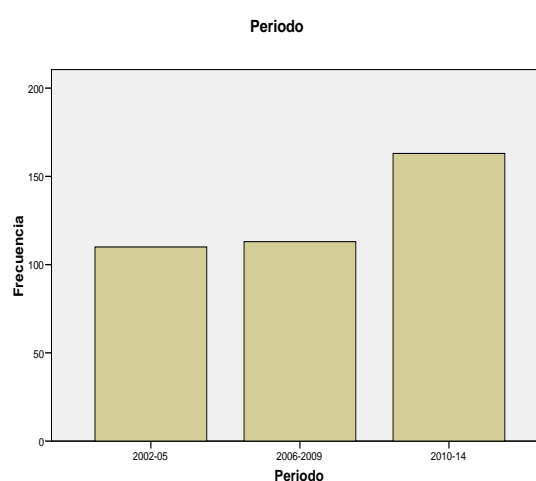


Tabla 21: Distribución [n (%)] de los casos de trasplante hepático por intervalos

Figura 26: Distribución [n (%)] de los casos de trasplante hepático por intervalos.

En el análisis estadístico inferencial los valores medios de Creatinina y de MDRD por intervalos de realización de trasplante, se muestran en las Tablas 22 y 23 y Figuras 27 y 28. En todos los casos se detectaron diferencias estadísticamente significativas, con valores de peor función renal en el primer intervalo 2001-2005 de realización de trasplante, respecto a los más recientes.

Creatinina (mg/dL)	Intervalo	N	Media	DE	IC 95%		Mín.	Máx.	p
					L Sup.	L. Inf.			
	2002-2005	109	1,15	0,71	1,01	1,28	0,50	5,50	
Basal	2006-2009	111	0,91	0,27	0,86	0,96	0,40	1,90	0,005
	2010-2013	163	0,98	0,57	0,89	1,07	0,20	4,29	
	2002-2005	96	1,97	1,05	1,76	2,18	0,67	5,70	
Máximo Post-TOH	2006-2009	106	1,61	1,03	1,41	1,81	0,30	7,00	0,042
	2010-2013	161	1,78	0,98	1,63	1,93	0,54	6,56	
	2002-2005	97	1,41	0,45	1,31	1,49	0,6	3,2	
3 meses	2006-2009	99	1,08	0,33	1,02	1,15	0,6	2,4	<0,001
	2010-2013	152	1,17	0,49	1,10	1,25	0,5	4,1	
	2002-2005	89	1,35	0,48	1,25	1,46	0,5	3,9	
1 año	2006-2009	96	1,08	0,64	0,96	1,21	0,5	6,6	<0,001
	2010-2013	138	1,07	0,37	1,01	1,13	0,5	2,7	
	2002-2005	73	1,36	1,19	1,08	1,64	0,70	11,00	
5 años	2006-2009	75	1,02	0,30	0,95	1,08	0,50	1,85	0,022
	2010-2013	55	1,09	0,49	0,96	1,23	0,60	3,80	
	2002-2005	52	1,13	0,37	1,03	1,23	0,6	2,3	
10 años	2006-2009	20	1,07	0,32	0,92	1,22	0,5	1,8	0,518
	2010-2013	0	

Tabla 22: Evolución de la Creatinina (mg/dL) por periodos.

MDRD mL/min/1,73m ²	Intervalo	N	Media	DE	IC 95%		Mín.	Máx.	P
					L. Sup.	L. Inf.			
	2002-2005	109	86,4	37,0	3,5	79,33	93,4	12,9	
Basal	2006-2009	111	99,6	37,3	3,5	92,54	106,6	38,7	<0,001
	2010-2013	163	109,3	54,8	4,3	100,81	117,8	15,3	
	2002-2005	96	54,2	30,8	3,4	47,9	60,4	14,3	
Máximo Post-TOH	2006-2009	106	72,7	46,5	4,5	63,8	81,7	9,9	0,002
	2010-2013	161	62,7	34,3	2,7	57,4	68,1	12,0	
	2002-2005	97	66,3	30,3	3,1	60,2	72,5	16,9	
3 meses	2006-2009	99	83,6	31,4	3,1	77,3	89,8	31,7	<0,001
	2010-2013	152	84,2	35,1	2,8	78,6	89,9	19,5	
	2002-2005	89	69,4	30,9	3,3	62,9	75,9	14,5	
1 año	2006-2009	96	86,5	32,3	3,3	79,9	93,1	6,6	<0,001
	2010-2013	138	88,8	37,1	3,1	82,6	95,1	26,9	
	2002-2005	73	77,1	32,0	3,7	69,7	84,6	12,0	
5 años	2006-2009	75	93,8	35,0	4,0	85,7	101,8	33,4	0,008
	2010-2013	55	89,2	31,6	4,3	80,7	97,8	16,7	
	2002-2005	52	91,3	40,9	5,7	79,9	102,7	26,8	
10 años	2006-2009	20	93,9	46,2	10,3	72,3	115,6	41,6	0,816
	2010-2013	0	

Tabla 23: Evolución del MDRD (mL/min/1,73m²) en el seguimiento según intervalos

En las figuras 27 y 28 vemos representado en un gráfico de barras y en otro de líneas, la media de creatinina y de MDRD en cada periodo del estudio según el intervalo de tiempo en el que fue realizado el trasplante.

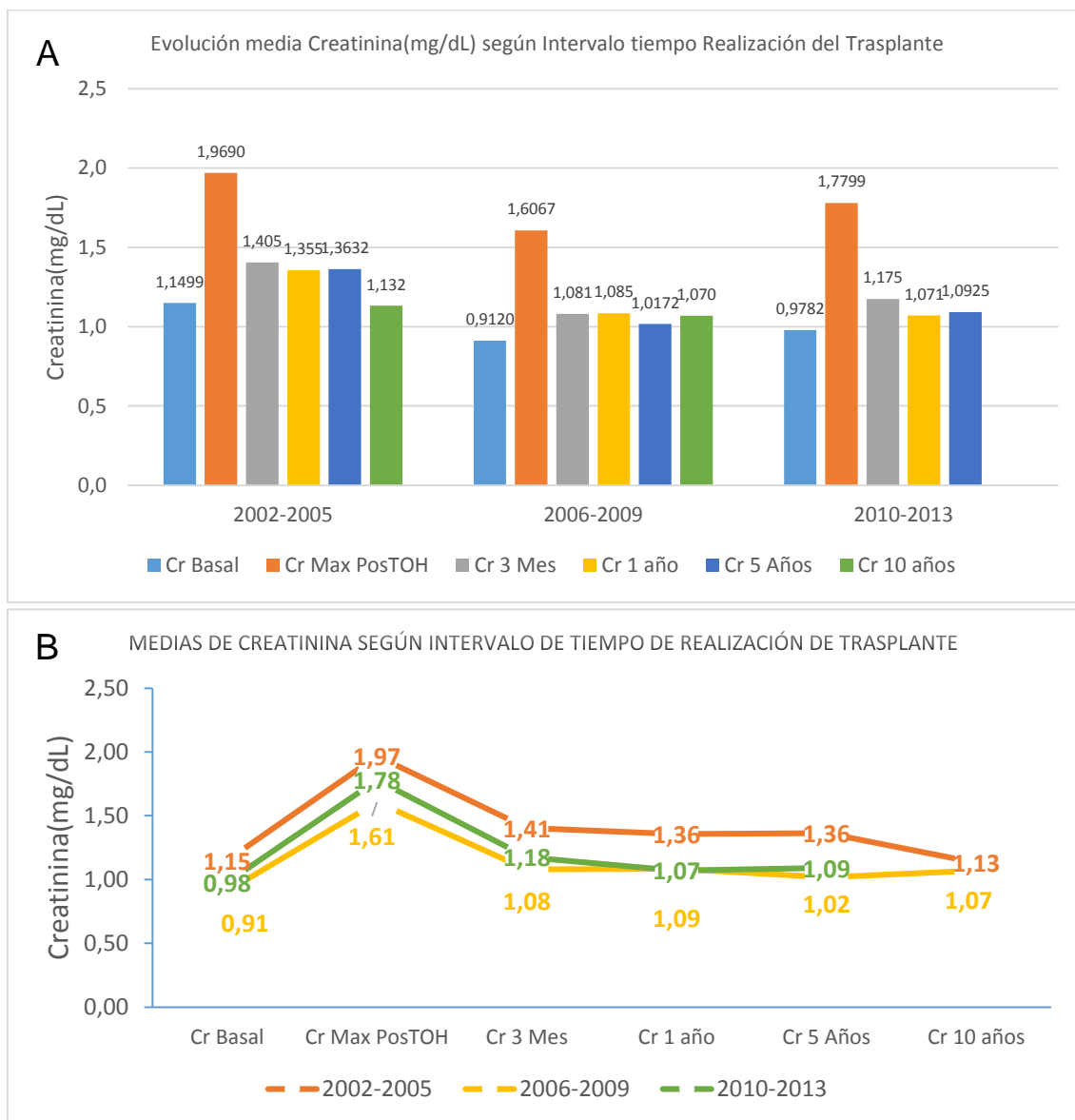


Figura 27: A) Evolución de la Creatinina (mg/dL) en cada intervalo de tiempo del estudio. B) Evolución a lo largo del estudio de Creatinina según el intervalo de realización del trasplante. Cr: Creatinina Cr Max PosTOH: Creatinina máxima postrasplante hepático.

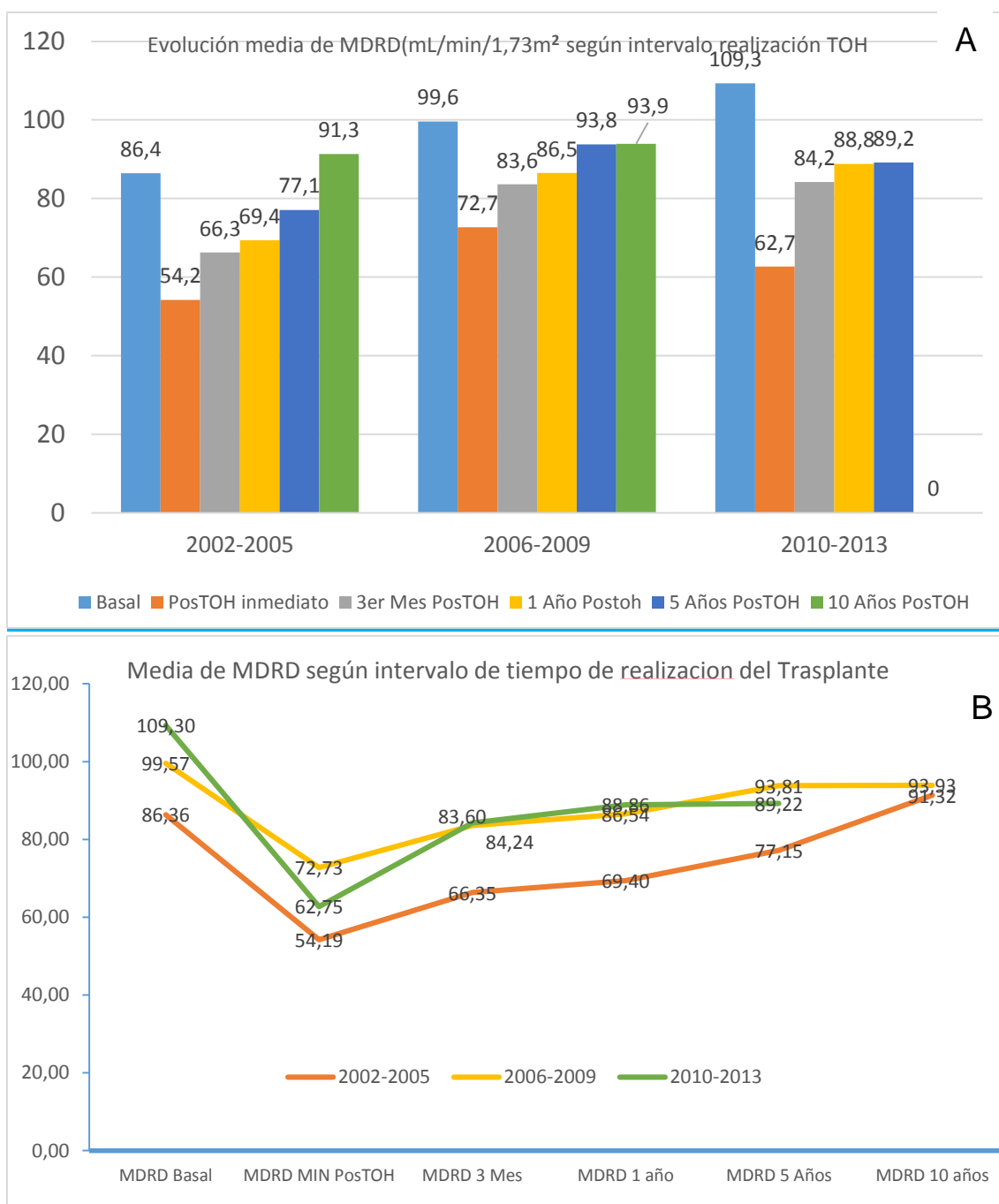


Figura 28:A) Evolución de la media MDRD (mL/min/1,73m²) en cada intervalo de tiempo del estudio B) Evolución a lo largo del estudio de MDRD (mL/min/1,73m²) según el intervalo de realización del trasplante. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, MIN postTOH: Mínimo postrasplante hepático.

Cuando analizamos la proporción de pacientes con MDRD <60 ml/min/1,73 m² (que incluye aquellos con MDRD <30 ml/min/1,73 m²), en cada momento o periodo del estudio según el intervalo de realización del trasplante, se observó que la proporción de estos pacientes fue significativamente mayor en el intervalo más antiguo en todos los periodos del estudio postrasplante, excepto en el 10^o año. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con MDRD pretrasplante <60 ml/min/1,73 m². Es decir que no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con o sin deterioro de la función renal basal en los tres intervalos y sin embargo estas diferencias aparecieron a lo largo de la evolución postrasplante. Estos datos se muestran en la Tabla 24.

Intervalo	MDRD mL/min/1,73 m ²	Basal N (%)	MínPosTOH N (%)	3 meses N (%)	1 año N (%)	5 años N (%)	10 años N (%)
2002-2005	<60	25(22,9)	62(64,6)	50(51,5)	37(41,6)	23(31,5)	9(17,3)
	>60	84(77,1)	34(35,4)	47(48,5)	52(58,4)	50(68,5)	43(82,7)
2006-2009	<60	14(12,6)	50(47,2)	27(27,3)	17(17,7)	12(16)	4(20)
	>60	97(87,4)	56(52,8)	72(72,7)	79(82,3)	63(84,0)	16(80)
2010-2013	<60	30(18,4)	92(57,1)	32(21,1)	28(20,3)	9(16,4)	-
	>60	133(81,6)	69(42,9)	120(78,9)	110(79,7)	46(83,6)	-
P		0,136	0,042	<0,001	<0,001	0,039	0,74

Tabla 24: Evolución de los grados de MDRD (mL/min/1,73m²) por intervalos de realización de trasplante. periodos. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, MIN posTOH: Mínimo postrasplante hepático.

4.2.5 Evolución de los niveles de inmunosupresión por intervalos de tiempo

Pensando en la posibilidad de que estas diferencias en función renal fueran secundarias a diferentes medias de niveles en cada intervalo de tiempo de realización de trasplante, decidimos estudiar la media de niveles tanto de ciclosporina como de tacrolimus en los tres intervalos del estudio:

- a) 2001-2005
- b) 2006-2009
- c) 2010-2013

En cada uno de ellos calculamos la media de nivel basal, predosis de ambos fármacos ICN y comparamos si existieron diferencias significativas de niveles en cada periodo del seguimiento postrasplante, según el intervalo de tiempo en que el paciente fue trasplantado. Los resultados se muestran en las Tablas 25 Y 26 y en las Figuras 29 Y 30

Como vemos en lo que se refiere a Tacrolimus confirmamos que hubo diferencias en la media de niveles en los diferentes intervalos, con significación estadística al mes, tres y seis meses, al año y a los diez años postrasplante hepático. Tan solo no se encontraron diferencias en la media de nivel al 5º año postrasplante.

El nivel medio de CyA también presento diferencias significativas al mes del trasplante, y en el sexto mes existió una tendencia en el mismo sentido.

TACROLIMUS ng/mL	Intervalo	Media±DE	IC 95% L. Inf.-L. Sup.	Mín.	Máx.	p
	2002-2005	12,9±3,8	11,8-14	5,6	30	
1 Mes Post-TOH	2006-2009	9,05±2,97	8,3-9,8	4,5	21,4	<0,001
	2010-2013	7,93±2,34	7,4-8,4	1,8	12,9	
	2002-2005	12,6±4,1	11,4-13,8	3,1	22,5	
2 Meses Post-TOH	2006-2009	8,8±4,1	7,7-9,9	2,7	23,0	<0,001
	2010-2013	9,2±3,4	8,4-9,9	1,7	25,3	
	2002-2005	10,0±4,6	8,6-11,4	1,5	24,4	
5 Meses Post-TOH	2006-2009	7,4±3,0	6,5-8,3	2,4	16,4	<0,001
	2010-2013	7,5±2,8	6,9-8,2	2,3	16,5	
		±				
	2002-2005	8,5±3,3	7,4-9,6	1,9	16,7	
1 Año Post-TOH	2006-2009	5,8±1,9	5,2-6,4	1,0	10	0,008
	2010-2013	6,8±2,1	6,2-7,3	2,7	13,4	
	2002-2005	6,1±1,7	5,5-6,6	2,1	9	
6 Años Post-TOH	2006-2009	5,2±1,4	4,6-5,7	2,7	8	0,142
	2010-2013	5,7±1,9	5,2-6,2	1,9	12,2	
	2002-2005	4,3±1,5	3,7-5,0	2,0	7,1	
10 años Post-TOH	2006-2009	4,2±1,9	2,7-5,6	2,7	8,9	0,019
	2010-2013	7,1±1,3	4-10,3	6,3	8,6	

Tabla 25: Niveles de Tacrolimus medios en cada intervalo de realización de trasplantes a lo largo del estudio.

CyA ng/mL	Intervalo	Media±DE	IC 95% L. Inf.-L. Sup.	Mín.	Máx.	P
	2002-2005	220,6±147,7	14,4-455,7	113,9	432,7	
1 Mes Post-TOH	2006-2009	136,5±52,1	101,5-171,5	90	238	0,049
	2010-2013	123,8±35,8	102,1-145,4	54,4	174	
	2002-2005	263,8±92,9	32,9-494,6	156,8	324,5	
3 Meses Post-TOH	2006-2009	207,4±327,6	12,7-427,5	37,8	1186,8	<0,462
	2010-2013	120,9±26,1	105,2-136,7	69	164,5	
	2002-2005	171±22,5	115-226,9	147	191,7	
7 Meses Post-TOH	2006-2009	104,5±40,8	75,3-133,7	45,7	170	<0,068
	2010-2013	125,1±44,2	93,5-156,7	70	202,5	
	2002-2005	182,5±80,0	16,3-381,3	121	273	
1 Año Post-TOH	2006-2009	72,4±42,8	36,6-108,2	10,4	143	0,015
	2010-2013	111,1±45,1	76,4-145,7	60,1	208	
	2002-2005	79,5±38,9	17,2-176,2	43	120,5	
4 Años Post-TOH	2006-2009	75,5±47,8	0,5-151,5	17,7	134	0,482
	2010-2013	112,3±51,6	48,2-176,4	75	201,7	
	2002-2005	47,7±22,2	151,4-246,7	32	63,3	
10 años Post-TOH	2006-2009	59,2±57,8	459,9-578,2	18,3	100	0,758
	2010-2013	90,3±				

Tabla 26: Niveles medios de CyA en cada intervalo de realización de trasplante trasplantes a lo largo del estudio.

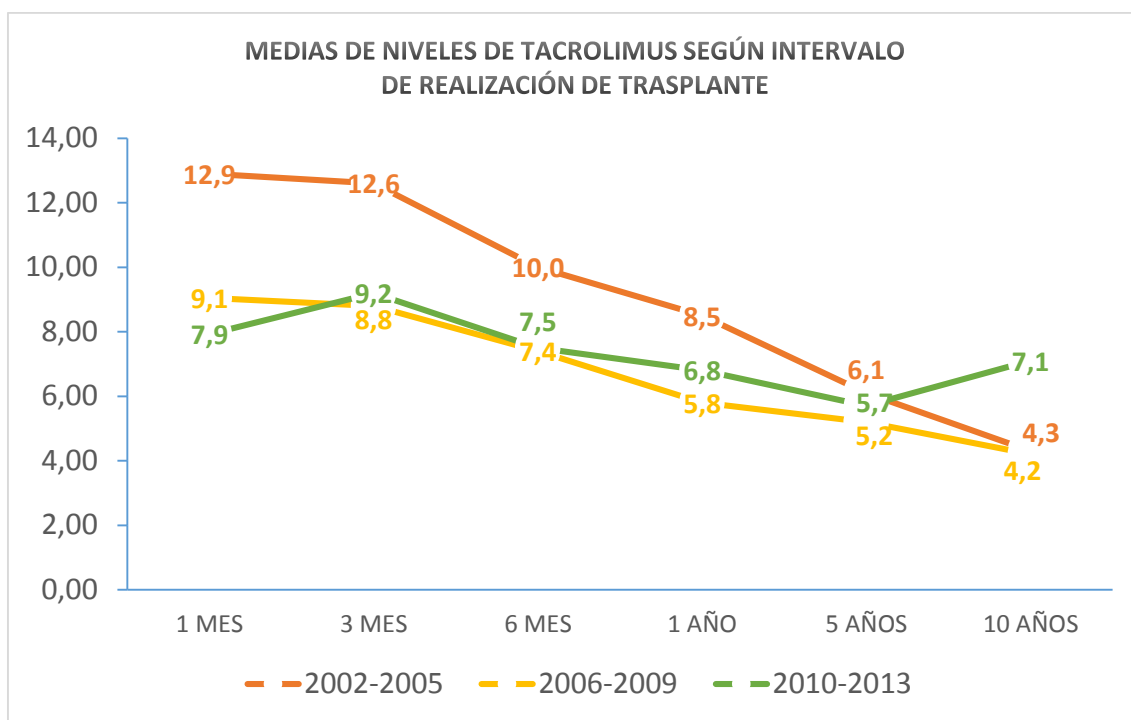


Figura 29: Evolución de los niveles medios de Tacrolimus según intervalo de realización de trasplante

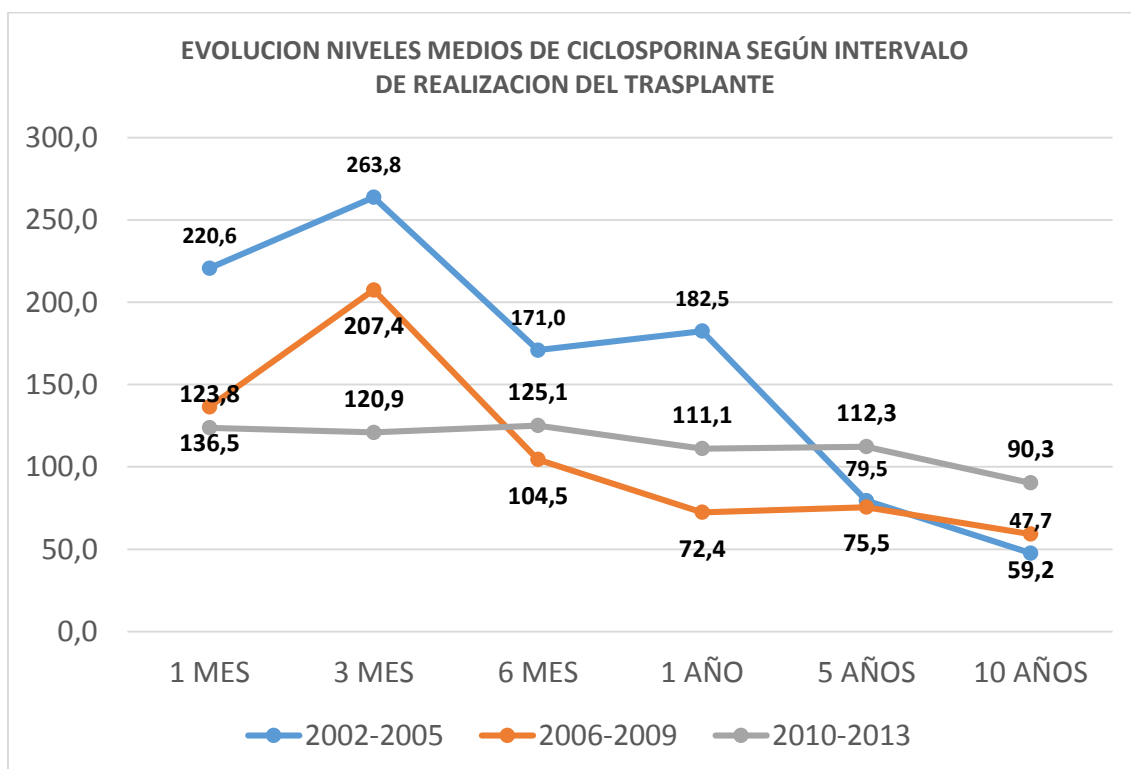


Figura 30: Evolución de los niveles medios de Ciclosporina según intervalo de realización de trasplante

4.3 Función renal: Análisis bivariante Función renal a los 5 años

Describimos ampliamente el análisis a los cinco años ya que el número de pacientes que llegan a este periodo es suficiente para un análisis estadístico consistente, y es el que representa de una forma más definitiva la DRC.

4.3.1.1 Edad, sexo, HTA, diabetes y MDRD

Se asociaron a la presencia de DRC a los 5 años la edad ($p < 0,00,$), el sexo femenino ($p = 0,4$) y la presencia e disfunción renal con $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ en el periodo pretrasplante, en el postoperatorio inmediato, al tercer mes y al año postrasplante ($p < 0,001$).

No se encontró asociación entre la HTA ni la glucemia basal y la presencia de disfunción renal a los cinco años postrasplante.

En la tabla 27 podemos ver el análisis bivariante de las variables descritas.

	MDRD <60	MDRD >60	p
Edad (años)	58,8±6,6	51,9±9,7	<0,001
Sexo: Mujer	15(34,1)	32(20,1)	0,04
Varón	29(65,9)	127(79,9)	
TAS Basal (mmHg)	116,2±12,1	112,9±13,0	0,148
TAD Basal (mmHg)	71,1±8,4	71,3±11,3	0,949
MDRD Basal (mL/min/1,73m ²)	70,4±24,2	105,4±45,5	<0,001
MDRD Máxima post-TOH (mL/min/1,73m ²)	40,3±18,4	67,1±37,6	<0,001
MDRD 3 meses (mL/min/1,73m ²)	54,1±20,7	84,4±33,5	<0,001
MDRD 1 año (mL/min/1,73m ²)	53,9±20,9	87,2±29,8	<0,001
Glucosa Basal (mg/dL)	99,6±26,3	100,0±34,1	0,949

Tabla 27: Asociación de distintos factores con la Disfunción renal crónica a los 5 años. TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

4.3.1.2 Etiología e indicación de trasplante

No se encontró asociación estadística entre la disfunción renal a los 5 años y la etiología de la enfermedad hepática, incluyendo el virus de la hepatitis C (Tabla 28).

Sin embargo la indicación de trasplante se asoció a la presencia de disfunción renal a los 5 años, siendo los pacientes trasplantados por una cirrosis en estadio B o C de Child los que la desarrollaban con más frecuencia (Tabla 29).

ETIOLOGIA	MDRD <60	MDRD >60	p
OH	18(40,9)	71(44,7)	
VHC	17(38,6)	42(26,4)	
VHB	2(4,5)	18(11,3)	0,348
CBP	4(9,1)	11(6,9)	
MISCELANEA	3(6,8)	17(10,7)	
TOTAL	44	159	

Tabla 28: Asociación entre la etiología de la enfermedad hepática y la Disfunción renal crónica a los 5 años. OH: cirrosis alcohólica, VHC Hepatitis C, VHB: Virus hepatitis B, CBP. Cirrosis Biliar Primaria, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

INDICACION	MDRD <60	MDRD >60	p
CHILD B-C	35(79,5)	94(59,1)	
CHC	8(18,2)	52(32,7)	0,05
IHAG	1(10)	9(5,7)	
OTRAS	0(0)	4(2,5)	
TOTAL	44	159	

Tabla 29: Asociación entre la indicación del trasplante y la Disfunción renal crónica a los 5 años.

4.3.1.3 Grados de disfunción renal

Se objetivó asociación estadísticamente significativa entre la presencia de función renal gravemente disminuída (DRGD) es decir $TFG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ en cada momento del estudio (Basal o pre-trasplante, postrasplante inmediato, tercer mes, y al año postrasplante) y la aparición de DRC a los 5 años postrasplante (Tabla 30). Es decir que la presencia de DRGD en cualquier momento del estudio confería un riesgo mayor de desarrollar DRC a los cinco años postrasplante.

	MDRD <60	MDRD >60	p
FUNCION RENAL BASAL			
MDRD <30	1(2,3)	2(1,3)	
MDRD 30-60	15(34,1)	14(8,8)	<0,001
MDRD >60	28(63,8)	143(89,7)	
FUNCION RENAL POS-TOH INMEDIATO			
MDRD <30	13(30,2)	20(12,7)	
MDRD 30-60	24(55,8)	58 (36,7)	<0,001
MDRD >60	6(14)	80(50,6)	
FUNCION RENAL 3 MESES POSTRASPLANTE			
MDRD <30	2(4,5)	1(0,6)	
MDRD 30-60	31(70,5)	35(22,0)	<0,001
MDRD >60	11(25)	123(77,4)	
FUNCION RENAL 1 AÑO POSTRASPLANTE			
MDRD <30	2(4,5)	0(0)	
MDRD 30-60	26(59,1)	26(16,5)	<0,001
MDRD >60	16(36,4)	132(83,5)	

Tabla 30: Asociación entre los grados de disfunción renal en cada momento del estudio y la Disfunción renal crónica a los 5 años. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular, PosTOH: Postrasplante hepático.

4.3.1.4 Niveles de inmunosupresión

Cuando se estudió la asociación entre los niveles de Tacrolimus en cada periodo postrasplante y la función renal a los 5 años, se observó que los niveles en el primer mes postrasplante fueron significativamente más elevados en el grupo con DRC (MDRD<60 mL/min/m²). Así mismo, los niveles al 6^a mes mostraron una tendencia próxima a la significación estadística (p=0,068) en el mismo sentido (Tabla 31).

Igualmente, los niveles de CyA al 6^o mes fueron significativamente más altos en el grupo con DRC a los 5 años (MDRD <60mL/min/1,73m²) y también mostraron una tendencia (p=0,063) en el mismo sentido en el primer mes postrasplante (Tabla 32).

Tacrolimus (ng/mL)	MDRD >60	MDRD <60	p
1 mes	9,9±3,5	11,7±5,3	0,013
3 meses	10,4±4	10,3±3,7	0,898
6 meses	8,2±3,5	10,4±4,8	0,068
1 año	6,9±2,8	8,4±3,4	0,784
5 años	5,7±1,7	5,6±2	0,363

Tabla 31: Asociación entre los niveles de Tacrolimus (ng/mL) en cada momento del estudio y la Disfunción renal crónica a los 5 años. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

CyA (ng/mL)	MDRD >60	MDRD <60	P
1 mes	141,1±42,2	265,6±155,2	0,063
3 meses	204,3±290,3	232±110,3	0,949
6 meses	115,7±44,2	180,8±15,3	0,038
1 año	102,6±61,9	121	0,117
5 años	108,9±60,9	43	0,949

Tabla32: Asociación entre los niveles de Ciclosporina (ng/mL) en cada momento del estudio y la Disfunción renal crónica a los 5 años. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

En la figura 31 vemos gráficamente la evolución de los niveles de Tacrolimus y de Ciclosporina en los pacientes que desarrollan y que no desarrollan DRC.

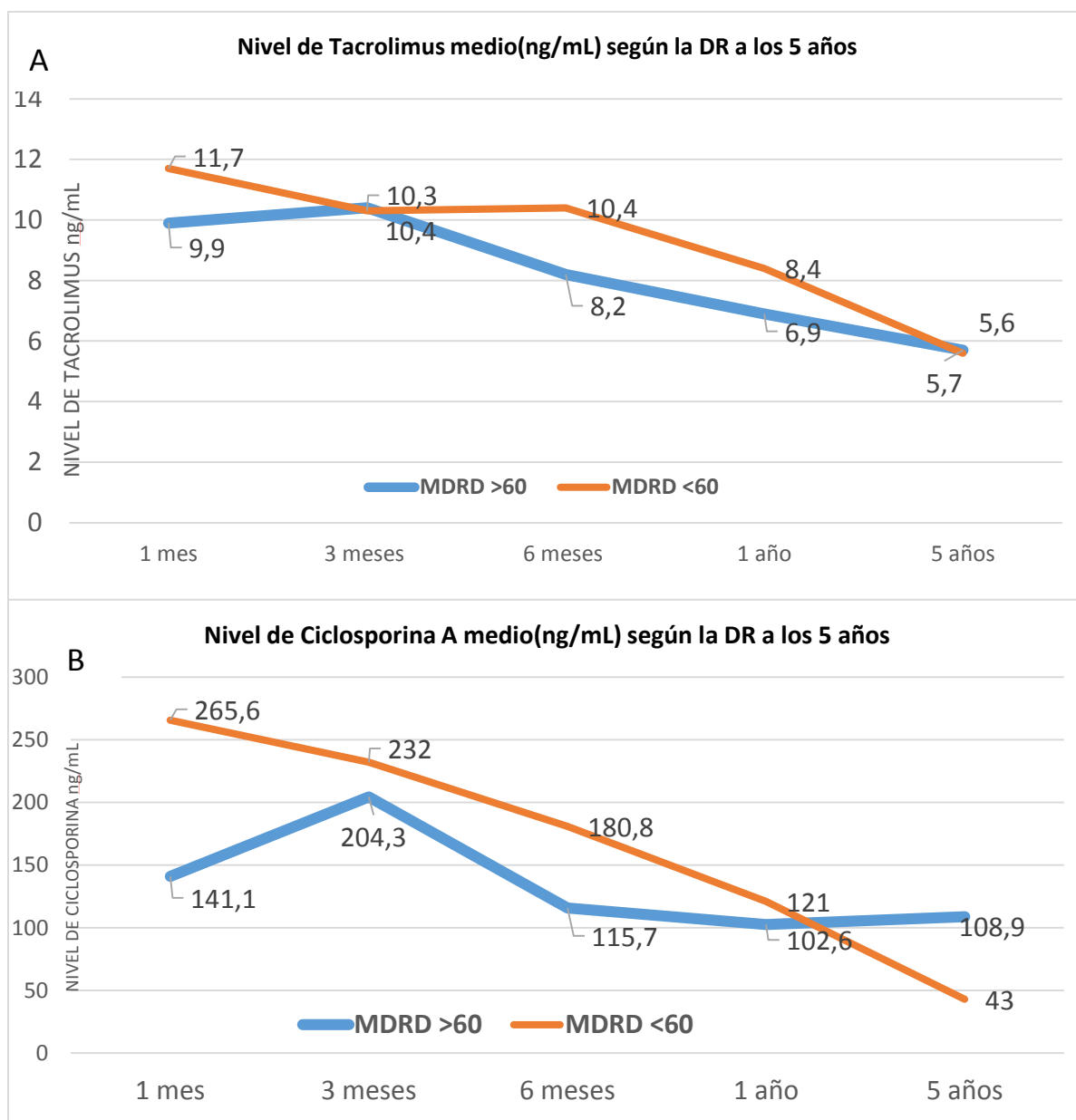


Figura 31: A) Evolución de los niveles de Tacrolimus en los pacientes que desarrollan y que no desarrollan DRC. B) Evolución de los niveles de Ciclosporina A en los pacientes que desarrollan y que no desarrollan DRC

Así mismo, se detectó una correlación negativa y significativa, entre las medias de los niveles de anticalcineurínicos y de MDRD en cada momento del estudio, tanto en el caso de tacrolimus ($r = -0,899$; $p = 0,015$) como en de ciclosporina ($r = -0,899$; $p = 0,015$). En la Figura 32 se muestra la evolución de las medias de ambos fármacos y del MDRD.



Figura 32: Evolución postrasplante de los niveles medios de Tacrolimus (ng/mL) (A) y Ciclosporina (ng/mL) (B) respecto al MDRD (mL/min/1,73m²). En el grupo de Tacrolimus MDRD dividido por 10. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, TAC: Tacrolimus, CyA: Ciclosporina A

4.3.2 Función renal a los 10 años

4.3.2.1 Edad, sexo, HTA, glucemia basal y MDRD

También en el análisis a los 10 años, se encontró asociación entre la presencia de disfunción renal con MDRD <60 mL/min/1,73 m² pretrasplante, en el postoperatorio inmediato y al año postrasplante y la DRC a los 10 años (Tabla 33). En el caso del sexo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero se mantuvo la edad como factor asociado.

	MDRD <60	MDRD >60	p
Edad (años)	60,1±5,9	51,8±10,3	0,006
Mujer	6(46,2)	15(25,4)	0,18
Varón	7(53,8)	44(74,6)	
TAS Basal (mmHg)	116,9±13,3	114,2±10,8	0,43
TAD Basal (mmHg)	70,8±9,2	73,4±7,8	0,311
Glucosa Basal (mg/dL)	90,8±9,8	94,9±19,6	0,462
MDRD Basal (mL/min/1,73 m ²)	70,8±14,1	96,1±43,9	0,001
MDRD Máxima post-TOH (mL/min/1,73 m ²)	39,6±13,4	59,2±36,6	0,003
MDRD 3 meses (mL/min/1,73 m ²)	44,5±13,2	77,8±33,7	<0,001
MDRD 1 año (mL/min/1,73 m ²)	45,1±9,9	81,5±36,4	<0,001

Tabla 33: Asociación de distintos factores con la Disfunción renal crónica a los 10 años. TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

4.3.2.2 Etiología e indicación de trasplante

Tampoco se encontró asociación estadística entre la disfunción renal a los 10 años y la etiología de la enfermedad hepática, aunque el virus de la hepatitis C presentó una tendencia no significativa, con mayor frecuencia en el grupo con MDRD < 60 mL/min/1,73 m² (Tabla 34).

La indicación de trasplante no se asoció a la presencia de disfunción renal a los 10 años, aunque los pacientes trasplantados por una cirrosis en estadio B o C de Child fueron más frecuentes en el grupo de disfunción renal crónica a los 5 años (MDRD < 60 mL/min/1,73 m²)(Tabla 35).

	MDRD <60	MDRD >60	p
OH N(%)	3(23,1)	28(47,5)	0,07
VHC N(%)	6(46,2)	12(20,3)	
VHB N(%)	2(15,4)	8(13,6)	
CBP N(%)	2(15,4)	3(5,1)	
MISCELANEA N(%)	0(0)	8(13,6)	

Tabla 34: Asociación entre la etiología de la enfermedad hepática y la Disfunción renal crónica a los 10 años. OH: cirrosis alcohólica, VHC Hepatitis C, VHB: Virus hepatitis B, CBP. Cirrosis Biliar Primaria, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

	MDRD<60(%)	MDRD>60(%)	p
CHILD B-C	12(92,3)	42(71,2)	0,271
CHC	1(7,7)	11(18,6)	
IHAG	0(0)	3(5,1)	
OTRAS	0(0)	3(5,1)	

Tabla 35: Asociación entre la indicación del trasplante con la Disfunción renal crónica a los 10 años. MDRD: CHC: Carcinoma hepatocelular, IHAG: Insuficiencia Hepática Aguda Grave, Modification of Diet in Renal Disease

4.3.2.3 Grados de disfunción renal

Se objetivó asociación estadísticamente significativa entre cuando existía una función renal gravemente disminuída (DRGD) a los 3 meses, al año y a los 5 años postrasplante y la aparición de DRC (MDRD <60 mL/min/1,73 m²) a los 10 años postrasplante respecto a grados menores de disfunción renal (Tabla 36). No se encontraron diferencias entre el riesgo de DRC a los 10 años y la gravedad de la función renal en el periodo basal ni tampoco en el postrasplante inmediato, aunque sí se evidenció una tendencia en el mismo sentido.

	MDRD <60	MDRD >60	p
FUNCION RENAL BASAL			
MDRD <30	0(0)	1(1,7)	
MDRD 30-60	2(14,4)	12(20,3)	0,7
MDRD >60	11(84,6)	46(78)	
FUNCION RENAL MINIMA POST-TOH			
MDRD <30	3(25)	13 (22)	
MDRD 30-60	8(66,7)	24 (40,7)	0,08
MDRD >60	1(8,3)	22(37,3)	
FUNCION RENAL 3 MESES POS-TOH			
MDRD <30	2(15,4)	0(0)	
MDRD 30-60	9(69,2)	19(32,2)	<0,001
MDRD >60	2(15,4)	40(67,8)	
FUNCION RENAL 1 AÑO POS-TOH			
MDRD <30	1(7,7)	1(1,7)	
MDRD 30-60	11(84,6)	15(25,4)	<0,001
MDRD >60	1(7,7)	43(72,9)	
FUNCION RENAL 5 AÑOS POS-TOH			
MDRD <30	0(0)	3(5,1)	
MDRD 30-60	13(100)	5(8,5)	<0,001
MDRD >60	0(0)	51(86,4)	

Tabla 36: Asociación entre los grados de disfunción renal en cada momento del estudio y la Disfunción renal crónica a los 10 años. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

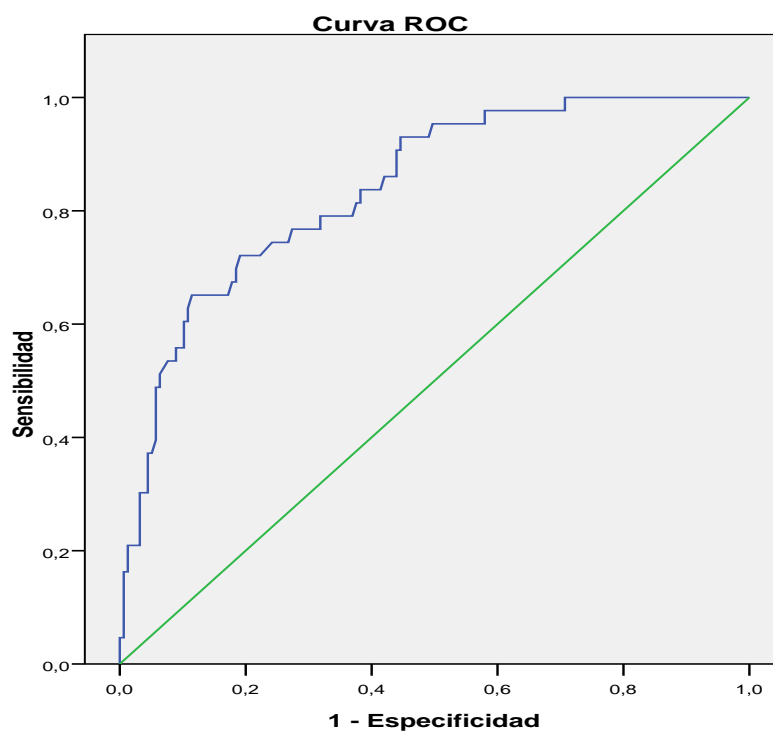
4.4 Función renal: análisis multivariante

4.4.1 Función renal a los 5 años

Para predecir la aparición de DRC $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ a los 5 años, se diseñó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron como variables explicativas la edad, el sexo femenino, la presencia de MDRD $<60 \text{ mL/min/m}^2$ en el periodo basal o pretrasplante, en el postoperatorio inmediato y a un año postrasplante, y la existencia de un nivel de Tacrolimus >10 o de CyA $>150 \text{ ng/mL}$ el primer mes postrasplante (Tabla 37). Este modelo resultó estadísticamente significativo ($p < 0.001$), explicando con una probabilidad del 87,1%, la aparición de disfunción renal a los 5 años. Como se observa, los pacientes que presentan DRC en el postoperatorio inmediato y al año postrasplante (MDRD $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) tienen respectivamente 4,606 y 4,935 veces más probabilidades de desarrollar DRC al 5º año postrasplante que aquellos que no lo tienen. Asimismo, el riesgo de desarrollar DRC aumenta por cada año de edad en un 12%, y ser mujer también tiene un riesgo 6,425 veces superior para el desarrollo de DRC a los cinco años, que ser varón. El área bajo la curva de la probabilidad pronosticada para este modelo se muestra en la Figura 33 y fue 0,840 con un IC 95% de 0,776-0,903 (<0.001). La presencia de DM basal fue excluida del modelo final al aparecer en modelos previos como variable de confusión.

	p	OR	I.C. 95%
Edad (años)	0,006	1,13	1,036-1,233
Sexo varón	0,008	6,425	1,632-25,295
MDRD Basal (<60 mL/min/1,73 m ²)	0,756	1,264	0,288-5.536
MDRD Máximo Post-TOH (<60 mL/min/1,73 m ²)	0,037	4,606	1,099-19.297
MDRD 1 año (<60 mL/min/1,73 m ²)	<0,009	4,935	1,502-16,216
Tac>10 o CyA>150ng/mL 1 mes PostTOH	0,996	1,003	0,307-3,279

Tabla 37: Disfunción renal crónica a los 5 años: análisis multivariante

Figura 33: Probabilidad pronosticada de la aparición de Disfunción Renal Crónica (MDRD <60 mL/min/1,73 m²) a los 5 años.

4.4.2 Función renal a los 10 años

En el análisis multivariante a los 10 años postrasplante, se confirmaron como factores explicativos la edad, la disfunción renal en el postoperatorio inmediato y al año del trasplante (MDRD <60 mL/min/1,73m²). Este modelo resultó estadísticamente significativo (p=0,001) con una probabilidad de explicación de la variable analizada del 87,3%. Como se ve, los pacientes que desarrollan disfunción renal en el postoperatorio inmediato (MDRD <60 mL/min/1,73m²) tienen un riesgo 3,5 veces mayor de DRC a los 10 años que aquellos pacientes cuyo MDRD se mantiene por encima de 60. Así mismo, el riesgo en pacientes con MDRD <60 mL/min/1,73m² al año del trasplante es de 4,5 (Tabla 38). El nivel de ICN fue excluido del modelo por razones de potencia estadística (bajo tamaño muestral a los 10 años).

	P	OR	I.C. 95%
Edad (años)	0,009	1,073	1,0-1,1
MDRD Basal (<60 mL/min/1,73 m ²)	0,179	1,915	0,7-4,9
MDRD Máximo Post-TOH (<60 mL/min/1,73 m ²)	0,015	3,517	1,3-9,7
MDRD0 1 año <60 mL/min/1,73 m ²	<0,001	4,480	2,0-10,2

Tabla 38: Disfunción renal crónica a los 10 años: análisis multivariante

4.5 Mortalidad y supervivencia

4.5.1 Mortalidad: análisis descriptivo

4.5.2.1 Datos globales

A los 3 meses, al año, a los 5 y a los 10 años fallecieron acumulativamente el 9,1, el 17,4, el 34,5 y el 39,1% de los pacientes (Tabla 39). La media de la supervivencia de los pacientes, considerada globalmente, fue de $57,1 \pm 44,5$ meses. Esta variable presentó una distribución no normal (Figura 34) con una mediana de 47,3 y un rango de 0-164,7 meses.

Periodo del estudio	Mortalidad Acumulada
3 meses	35(9,1)
1 año	67(17,4)
5 años	133(34,5)
10 años	151(39,1)

Tabla 39: Mortalidad acumulada del paciente a los 3 meses, 1, 5 y 10 años postrasplante.

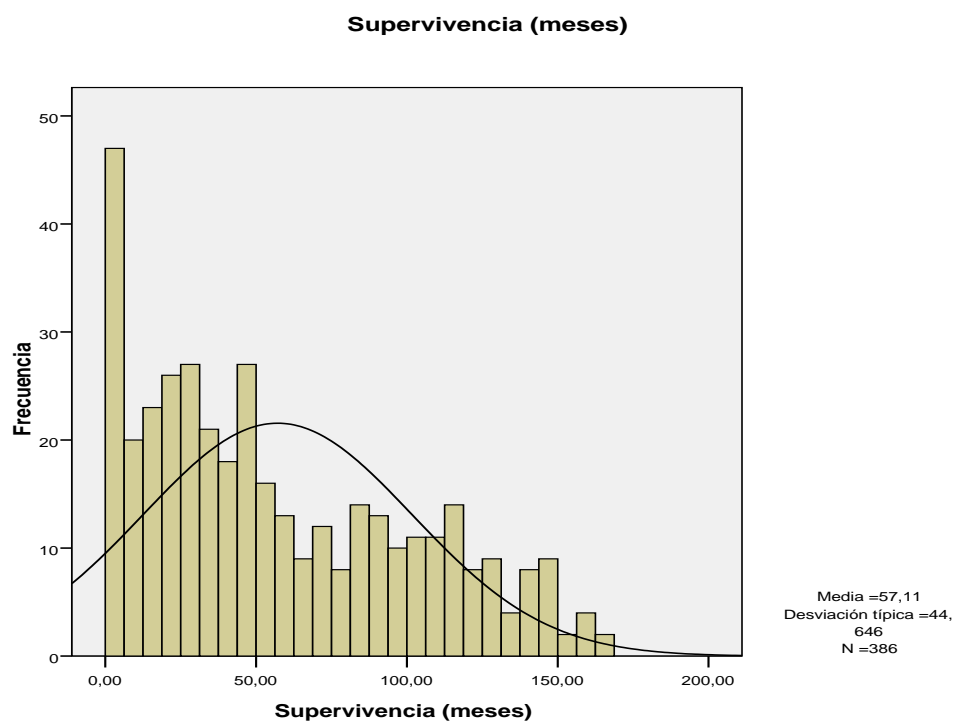


Figura 34: Supervivencia (meses): Histograma de frecuencias.

4.5.1.2 Causas de mortalidad

Las causas de fallecimiento de los pacientes trasplantados se recogen en la Tabla 40 y se representan en la Figura 35. Las más frecuentes fueron la causa hepática (40,4%), las recidivas de hepatocarcinoma (17,9%) y las neoplasias de novo (13,2%). Destacar que la mortalidad de origen cardiovascular fue del 4%.

	Frecuencia N (%)
Hepática	61(40,4)
Neoplasia (recidiva)	27(17,9)
Infección	12(7,9)
Cardiovascular	6(4,0)
Otras	25(16,6)
Neoplasia (de novo)	20(13,2)
TOTAL	151(100)

Tabla 40: Causas de mortalidad.

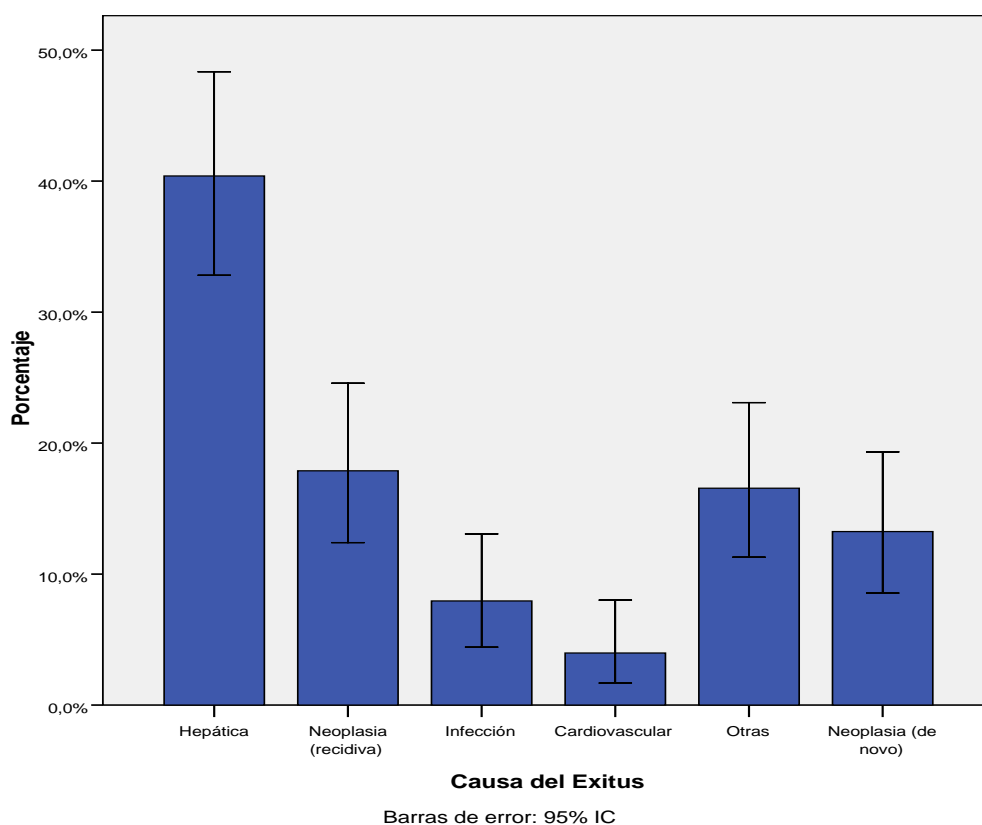


Figura 35: Causas de mortalidad de los pacientes fallecidos

4.5.2 Mortalidad: análisis bivariante

4.5.2.1 Edad, sexo, HTA, glucemia basal y MDRD

En este caso, no detectamos asociación significativa entre la edad y el sexo y la mortalidad de los pacientes.

Tampoco la tensión arterial ni la glucemia en el periodo basal se asociaron a mayor mortalidad en nuestro grupo de pacientes.

En lo que se refiere a la función renal, la presencia e disfunción renal en el periodo basal con MDRD $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, se asoció a la mortalidad de los pacientes. La presencia disfunción renal en el tercer mes postrasplante presentó, así mismo, una tendencia a mayor mortalidad estadísticamente no significativa en el mismo sentido (Tabla 41).

.

	VIVO	EXITUS	p
Edad (años)	54±9,5	54,6±9	0,530
Sexo:			
Mujer	50(21,3)	35(23,2)	0,660
Varón	185(78,7)	116(76,8)	
TAS Basal (mmHg)	120,6±20,1	117,5±18,7	0,137
TAD Basal (mmHg)	72,9±11,9	72,5±10,6	0,710
Glucosa Basal (mg/dL)	104±38,3	110,9±37,8	0,088
MDRD Basal (<60mL/min/1,73m ²)	105,5±48,8	91,1±40,8	0,003
MDRD Máxima post-TOH(<60mL/min/1,73m ²)	64,3±37,5	61,7±39,1	0,525
MDRD 3 meses(<60mL/min/1,73m ²)	81,4±34,7	74,3±30,9	0,065
MDRD 1 año(<60mL/min/1,73m ²)	83,7±32,8	80,5±40,2	0,468

Tabla 41: Asociación de distintos factores con la mortalidad del paciente trasplantado. TAS: Tension arterial sistólica, TAD: Tension arterial diastólica, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

4.5.2.2 Etiología e indicación de trasplante

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la etiología de la enfermedad hepática o la indicación del trasplante, y la mortalidad asociada al mismo (Tablas 42 y 43).

	VIVOS	EXITUS	P
OH	101(43,0)	71(47)	0,420
VHC	74(31,5)	48(31,8)	
VHB	21(8,9)	6(4)	
CBP	13(5,5)	7(4,6)	
MISCELANEA	26(11,1)	19(12,6)	

Tabla 42: Asociación entre la etiología de la enfermedad hepática y la mortalidad del paciente trasplantado.

	VIVOS	EXITUS	p
CHIILD B-C	138(58,7)	77(51,0)	0,415
CHC	81(34,5)	60(39,7)	
IHAG	11(4,7)	8(5,3)	
OTRAS	5(2,1)	6(4,0)	

Tabla 43: Asociación entre la indicación y la mortalidad del trasplante.

4.5.2.3 Grados de disfunción renal

Finalmente, se evidenció una tendencia a presentar mayor mortalidad según la gravedad de la disfunción renal en todos los periodos, aunque sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de disfunción renal al tercer mes postrasplante (Tabla 44). Es decir, que tener una DRGD confería un riesgo mayor de mortalidad respecto a grados más leves de disfunción renal, sólo al tercer mes postrasplante.

	EXITUS	VIVOS	p
FUNCION RENAL BASAL			
MDRD <30	6(4,1)	4(1,7%)	
MDRD 30-60	27(18,2%)	32(13,6)	0,155
MDRD >60	115(77,7%)	199(84,7)	
FUNCION RENAL MINIMA POST-TOH INMEDIATO			
MDRD <30	26(20,2)	31(13,2)	
MDRD 30-60	48(37,2)	99(42,3)	0,210
MDRD >60	55(42,6)	104(44,4)	
FUNCION RENAL 3 MESES POST-TOH			
MDRD <30	6(5,3)	3(1,3)	
MDRD 30-60	41(36)	59(25,2)	0,006
MDRD >60	67(58,8)	172(73,5)	
FUNCION RENAL 1 AÑO POST-TOH			
MDRD <30	4(4,4)	2(0,9)	
MDRD 30-60	24(26,7)	52(22,3)	0,070
MDRD >60	62(68,9)	179(76,8)	
FUNCION RENAL 5 AÑOS POST-TOH			
MDRD <30	0(0)	5(2,9)	
MDRD 30-60	10(33,3)	29(16,8)	0,070
MDRD >60	20(66,7)	139(80,3)	

Tabla 44: Asociación entre los grados de disfunción renal en cada momento del estudio y el estatus de mortalidad del paciente.

Al comparar el riesgo de mortalidad según se detectara o no disfunción renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²) en cada momento de la evolución, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con MDRD <60 al tercer mes y al 5^o año postrasplante (Tabla 45).

	EXITUS	VIVOS	p
FUNCION RENAL BASAL			
MDRD<60	41(51,9)	38(48,1)	0,027
MDRD >60	127(38,3)	205(61,7)	
FUNCION RENAL MINIMA POST-TOH			
MDRD<60	86(39,1)	134(60,9)	0,361
MDRD>60	57(34,5)	108(65,5)	
FUNCION RENAL 3 MESES POST-TOH			
MDRD<60	47(41,3)	62(26,5)	0,006
MDRD>60	67(58,8)	172(73,5)	
FUNCION RENAL 1 AÑO POST-TOH			
MDRD<60	31(35,6)	56(64,4)	0,101
MDRD>60	66(26,4)	184(73,6)	
FUNCION RENAL 5 AÑOS POST-TOH			
MDRD<60	12(25,5)	35(74,5)	0,031
MDRD>60	20(12,6)	139(87,4)	

Tabla 45: Asociación entre los grados de disfunción renal en cada momento del estudio y el estatus de mortalidad del paciente. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

4.5.2.4 Curvas de supervivencia

4.5.2.4.1 Supervivencia global

Al año, cinco y diez años postrasplante permanecían vivos el 82,6%, el 65,5% y el 60,9% de los pacientes. La supervivencia actuarial de paciente e injerto se muestra en la Figura 36.

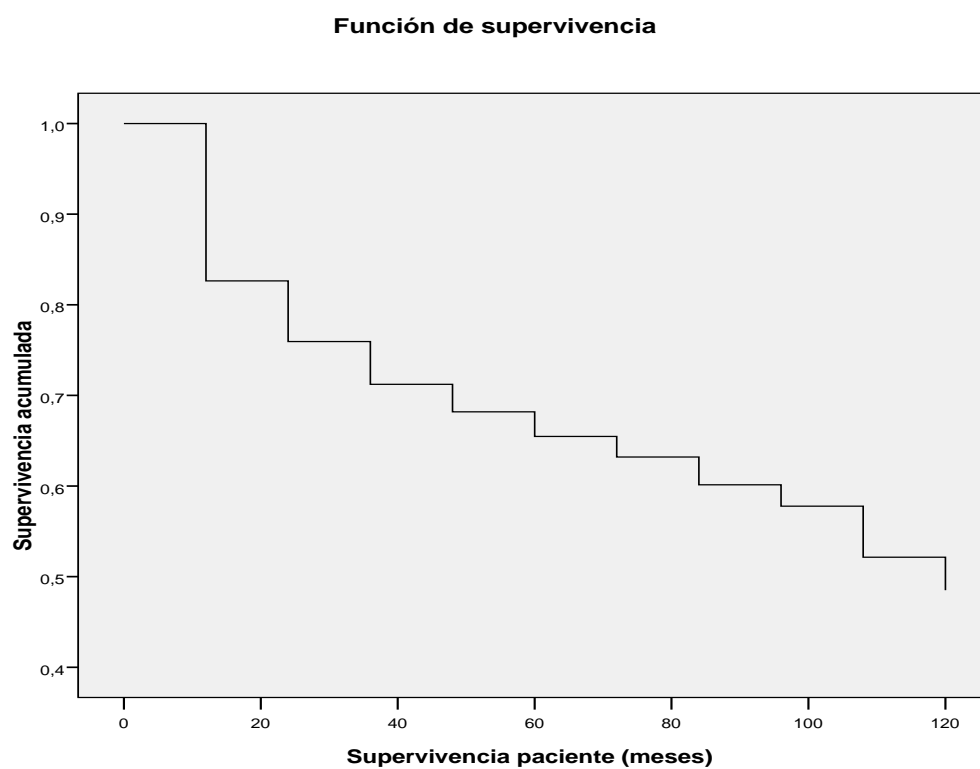


Figura 36: Supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados hepáticos.

4.5.2.4.2 Supervivencia de pacientes VHC

La media de supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por el virus de la hepatitis C no presentó diferencias estadísticamente significativas

respecto a la de los pacientes con cirrosis no debidas al virus C (Tabla 46). El gráfico de supervivencia se recoge en la Figura 37.

	Supervivencia (media ± DE) (IC95%)	Supervivencia acumulada (%)		
		1 año	5 años	10 años
No VHC	103,2±4,6 (94,3-112,2)	83	67	49
VHC	97,6±6.9 (83,9-111,2)	81	63	48

Tabla 46. Media de Supervivencia (meses) y % de supervivencia acumulada según VHC.

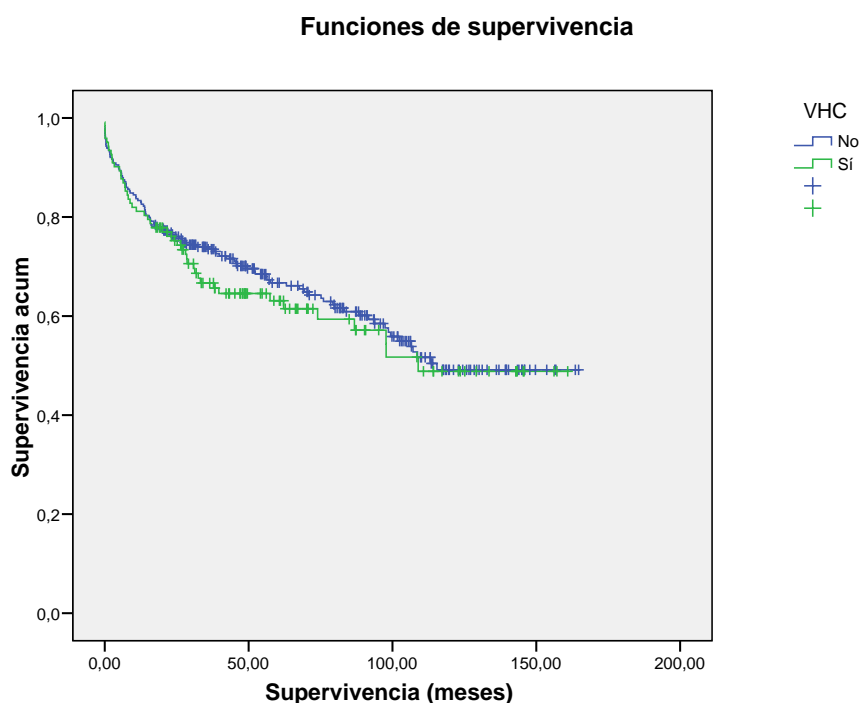


Figura 37. Gráfico de Supervivencia según VHC.

4.5.2.4.3 Supervivencia según el grado de disfunción renal

En la Tabla 47 se recoge la supervivencia acumulada a 1, 5 y 10 años de los pacientes sometidos a trasplante hepático en función del grado de disfunción renal en cada momento del estudio. Como se observa, los pacientes con mejor función renal en cada momento del estudio presentan mejores cifras de supervivencia pero la mayor diferencia se observa al tercer mes postrasplante, ya que es más notable la diferencia en supervivencia de los pacientes que en ese momento tienen una FRGD respecto de aquellos cuya función renal es normal pero también frente a los que presentan MDRD entre 30 y 59 mL/min/1,73m².

% SUPERVIVENCIA ACUMULADA					
MDRD	Año de Seguimiento	TFG BASAL	TFG MÁXIMA POST-TOH	TFG 3 MESES	TFG 1 AÑO
<30	1 año	70	84	56	83
	5 años	33	62	33	33
	10 años	33	44	33	33
30-59	1 año	80	87	91	97
	5 años	56	72	70	79
	10 años	44	57	47	57
≥60	1 año	84	88	92	98
	5 años	69	69	75	78
	10 años	50	50	59	59

Tabla 47: Supervivencia actuarial de los pacientes a 1, 5 y 10 años, según su grado de disfunción renal en cada periodo. TFG: Tasa de filtrado glomerular. TOH: Trasplante hepático

Por otra parte, en la Tabla 48 se muestra la media de la supervivencia (en meses) de los pacientes según los grados de disfunción renal en cada momento del estudio. Como se observa, existe una tendencia estadísticamente no significativa a menor supervivencia media cuando existe mayor deterioro de la TFG. Esta tendencia resultó estadísticamente significativa en el tercer mes postrasplante. Los gráficos de supervivencia por factores se recogen en las Figuras 38, 39, 40 y 41

SUPERVIVENCIA MEDIA				
(MESES)				
MDRD (mL/min/1,73m ²)	TFG BASAL	TFG MÁXIMO POST-TOH	TFG 3 MESES	TFG 1 AÑO
<30	60,5±19,5 (22,3-98,7)	94,5±8,9 (77-112)	55,3±19,4 (17,3-93,2)	68,9±28 (14,1-123,7)
30-60	90,1±9,3 (71,8-108,4)	112,6±6 (100,8-124,4)	106±6,7 (93,8-120,1)	119,9±7,2 (105,8-134)
>60	105,6±4,2 (97,3-113,9)	105,3±5,9 (93,7-116,7)	115,6±4,6 (106,6-124,6)	116,9±4,2 (108,7-125,1)
Global	102,8±3,9 (95,2-110,3)	107,7±3,9 (100,1-115,4)	112,5±3,9 (105-120,1)	120,4±3,8 (112,9-127,8)
p	0,102	0,443	0,014	0,088

Tabla 48: Supervivencia media de los pacientes según su grado de disfunción renal en cada periodo. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. TFG: Tasa de filtrado glomerular

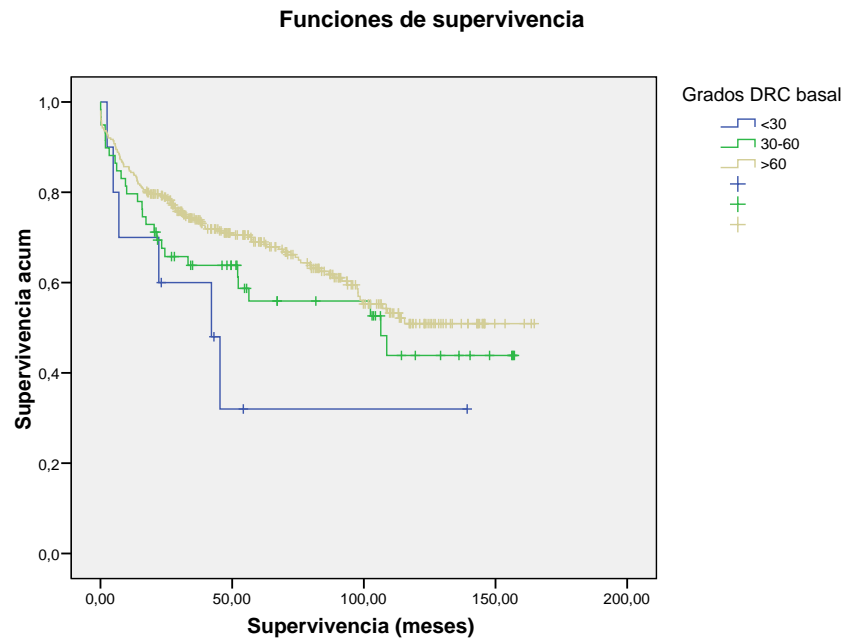


Figura 38. Gráfico de Supervivencia según TFG Basal.

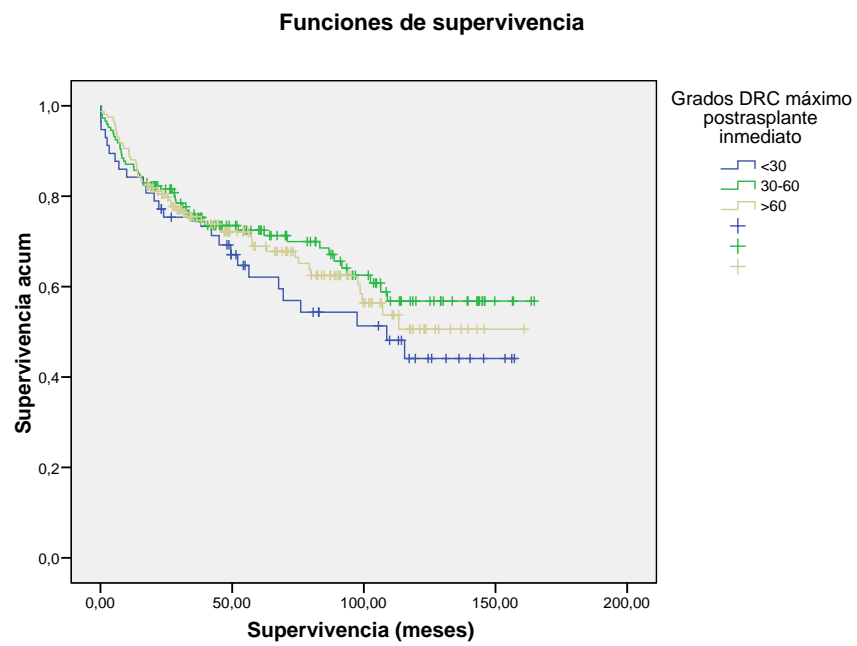


Figura 39. Gráfico de Supervivencia según TFG máximo postrasplante inmediato.

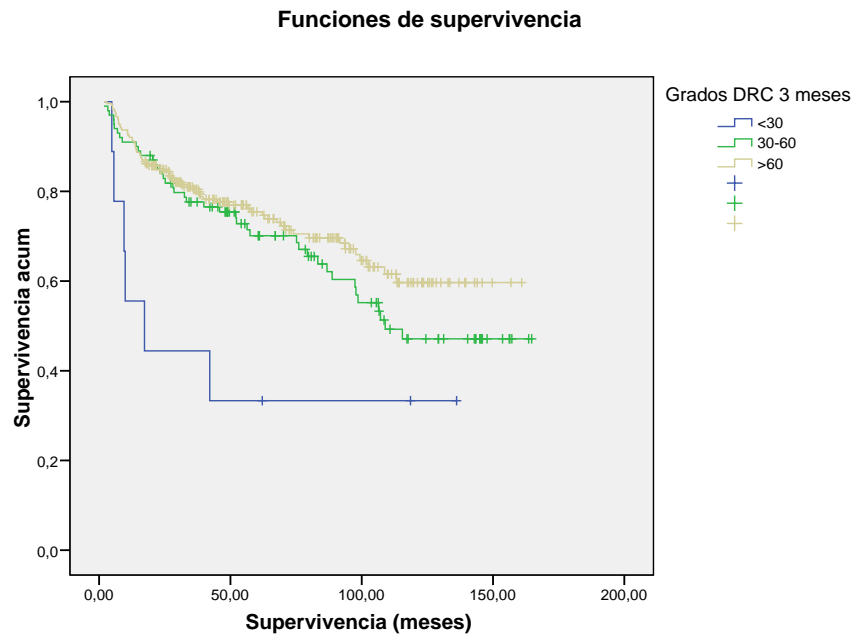


Figura 40. Gráfico de Supervivencia según TFG a los 3 meses.

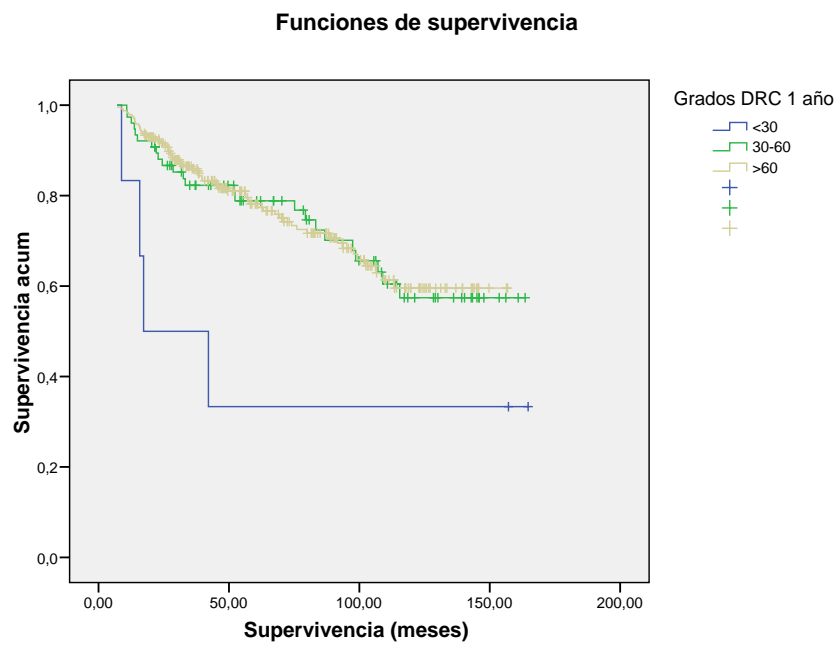


Figura 41. Gráfico de Supervivencia según TFG a 1 año.

5 DISCUSION

5.1 Sexo y edad.

Comentamos en primer lugar los datos relacionados con la edad y el sexo, y a este respecto, la distribución de los pacientes de nuestra serie fue similar a la de otros grupos de nuestra área, como muestran los datos del registro Español de trasplante hepático. El 78% de los pacientes fueron varones y la edad media 56 años, similar a las publicadas en los registros españoles, europeo y americano (7, 8, 90).

En relación con el tema objeto de este estudio, en el análisis bivalente de función renal, la edad fue un factor asociado en nuestra serie al desarrollo de disfunción renal a los 5 y a los 10 años postrasplante y en el modelo de regresión logística que desarrollamos, la edad aumentaba un 13% por año de edad el riesgo de desarrollar DRC a los 5 años y del 7% a los 10 años.

La prevalencia del sexo masculino en el trasplante en el artículo de Rodríguez-Castro et al(139) se atribuye a un menor acceso al trasplante de las mujeres frente a los hombres, dado que la incidencia de algunas enfermedades hepáticas es similar o incluso mayor en el sexo femenino (enfermedad de Wilson, Cirrosis Biliar Primaria, Hepatitis autoinmune, toxicidad por fármacos, síndrome de Budd Chiari, cirrosis criptogénica y esteatohepatitis no alcohólica), y sin embargo la proporción de mujeres trasplantadas es mucho menor. Las razones podrían tener que ver con la priorización del trasplante a través del MELD, en el que la creatinina tiene un peso muy importante y se sabe que las mujeres al tener menor masa muscular, tienden a presentar niveles más bajos de creatinina por lo que probablemente en ellas la función renal esta infraestimada y por tanto, su MELD también. De hecho, en un estudio realizado con datos de UNOS(140)

comparando dos cohortes de mujeres pre y post implantación del MELD, las mujeres tenían más probabilidad de fallecer en lista de espera que los hombres o de presentar una enfermedad más avanzada en el momento de ser trasplantadas. Del mismo modo las mujeres tuvieron menor probabilidad de trasplante que los hombres tanto en la era pre-MELD (64.8% vs 67.6%;) como post-MELD (39.9% vs 48.7%)(140). La priorización por MELD ha aumentado aún más las diferencias entre géneros. La mortalidad en lista de espera ha aumentado sobre todo en MELD>15 y, se ha visto que ser mujer asociado a no-función primaria del injerto, hepatitis fulminante, grupo sanguíneo 0 y MELD >20 predicen mayor mortalidad en lista de espera (141)

En nuestra serie, de manera muy similar a las descritas la proporción de mujeres es tan solo del 22%. En el análisis bivalente el sexo femenino presentó una asociación estadísticamente significativa respecto al desarrollo de disfunción renal a los cinco años ($p=0,04$), aunque a los 10 años se pierde la significación manteniendo la misma tendencia. Estos datos son similares a los presentados por Herlenius et al.(142) que también encuentra, que ser mujer fue un factor asociado al desarrollo de DRC postrasplante hepático.

5.2 Etiología de la enfermedad hepática e indicación. Puntuación MELD

En lo que se refiere a la etiología de la enfermedad hepática, a pesar de que en los EEUU la hepatitis C es la causa más frecuente de trasplante hepático con un 29,4%(90), en nuestra región, fue la cirrosis alcohólica la enfermedad de base más frecuente del receptor (41,4%), siendo la hepatopatía por VHC la segunda en frecuencia (31,6%).

La cirrosis sin Hepatocarcinoma, acorde con los datos de los grupos de trasplante españoles recogidos en la memoria del RETH(7), fue la indicación de trasplante más frecuente, aunque en nuestra serie el Carcinoma Hepatocelular representa un porcentaje mayor que el habitual en el resto de los grupos de trasplante (34% vs 26,5%), un dato que podría tener influencia en la supervivencia a largo plazo de este grupo de pacientes en relación con el riesgo de recidiva de la enfermedad neoplásica.

En nuestra serie el riesgo de disfunción renal a los 5 y 10 años no se asoció a la etiología de la enfermedad hepática, aunque se evidencio que había diferencias a los cinco años según la indicación de trasplante ($p < 0,05$), ya que los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, que habitualmente tienen un estadio funcional mejor que los pacientes cirróticos, tenían menor riesgo de disfunción renal que las otras indicaciones de trasplante. Estos hallazgos fueron similares a los encontrados por el grupo asiático de Shao(143).

La puntuación MELD de nuestra serie fue similar a la publicada en la memoria de resultados de UNOS(90) en la que el 58% de los pacientes tenían un MELD entre 10 y 14 y el 85% entre 5 y 19, señalando que un porcentaje elevado de pacientes mantenían una función renal aceptable(144), y en nuestro caso probablemente está influido también por el elevado número de pacientes con hepatocarcinoma, que habitualmente tienen una puntuación MELD menor que los pacientes con cirrosis avanzada

5.3 Hipertensión arterial y diabetes mellitus

La TAS y TAD medias pretrasplante estaban dentro de valores normales. Como es sabido en los pacientes cirróticos la vasodilatación arterial esplácnica explica que, a pesar de que existe un aumento en la retención de sodio y un aumento global de la volemia, la TA suele estar normal o disminuida(144).

La cifra media de glucemia basal fue de 107 ± 38 mg/dL. El 20,8% de los pacientes eran diabéticos en tratamiento con ADO o Insulina, si bien el 36,3% de los pacientes cumplían criterio de síndrome metabólico respecto a este factor (glucemia basal >de 100 mg/dl y/o tratamiento hipoglucemiante).

En una serie española(145) publicada recientemente, la incidencia de HTA basal fue del 5%, frente al 16,9% de nuestra serie. La Diabetes pretrasplante fue del 11%, también inferior a la detectada en nuestra serie que, teniendo en cuenta los criterios de síndrome metabólico, fue del 36,3% como ya se mencionó.

Estas diferencias pueden estar en relación con el criterio elegido en ambos trabajos: La serie de Dopazo(145) considero HTA cuando la TA fue superior a >140/90 y el criterio de diabetes utilizado fue de dos determinaciones consecutivas con glucemia superior a 126mg/mL. Ambas definiciones fueron más restrictivas que las utilizadas en nuestra serie para el diagnóstico de ambos procesos

Sin embargo, como se observa en la Tabla 47, a pesar de la diferencia de prevalencia pretrasplante, la HTA y la DM al año, cinco y diez años postrasplante fueron muy superiores a la de nuestros pacientes y constituyeron en dicho

estudio factores asociados a la mortalidad postrasplante con una OR de 2,61 y 6,54 respectivamente.

	BASAL	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
HTA				
Dopazo et al.	5	43	54	64
Sánchez Antolín.	16,9	14,4	11,8	16,9
DM				
Dopazo et al.	11	14	14	21
Sánchez Antolín.	36,3	47,3	44,1	47,2

Tabla 43: Prevalencia de HTA y DM a lo largo del tiempo. Dopazo et al(145) HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus

Ojo et al(34) tampoco encontraron que la HTA pretrasplante fuera factor de riesgo de DRC postrasplante hepático, si bien se asociaba a un riesgo elevado de disfunción renal crónica entre pacientes trasplantados de órgano sólido no hepático(Riesgo relativo global 1,18; $p < 0,001$). En este trabajo sin embargo, la presencia de DM se asoció con disfunción renal crónica en todos los tipos de trasplantes (Riesgo relativo global 1,42: $p < 0,001$)

También Bahirwani et al.(146) presentaron recientemente una serie de trasplantados en la que 40 de 1031 trasplantes (3,88%) tenían un MDRD $<$ 30 pretrasplante observando en la evolución a los tres años, que en el 53% de los pacientes existía DRT a los 3 años. En esta serie la alta prevalencia de DM e HTA pretrasplante (48 y 60% respectivamente) y la alta puntuación MELD

pueden ser factores responsables de una tasa tan elevada de DRT en un plazo relativamente corto.

Por otro lado, una serie asiática encontró que la prevalencia de diabetes mellitus paso de 34,4% pretrasplante al 51.1% postrasplante, y la HTA de 22,2% al 60.0% postTOH(147), aunque la supervivencia de los pacientes a largo plazo no se asoció a la presencia de diabetes ni de HTA postrasplante.

Del mismo modo en el estudio de Shao et al.(143), realizado en 572 pacientes trasplantados hepáticos, ni la diabetes, ni la HTA pre-trasplante, fueron factores asociados al desarrollo de DRC ya que sólo 10 de 99(10,1%) pacientes del grupo con DRC eran diabéticos pretrasplante respecto a 26 de 473(5,5%). Por otro lado, 19 de 99 pacientes (19,2%) desarrollaron HTA en el grupo de DRC vs 35 de 473(7,4%) en el grupo sin DRC.

Si bien estos datos muestran un prevalencia pretrasplante mucho menor que la de nuestra serie, creemos que esto ocurre porque nuevamente la definición de diabetes e HTA, fueron muy conservadoras ya que se incluyeron a pacientes con glucemias al azar de más de 200 mg/dL y la HTA fue definida como TA>14/90, criterios que excluían a pacientes que con nuestra definición entrarían en el diagnóstico. .

Así pues, ambos autores no encontraron asociación entre la HTA y la diabetes pretrasplante y el riesgo de desarrollar disfunción renal a largo plazo, de forma similar a nuestros resultados a 5 y 10 años

Si bien la diabetes postrasplante tiene un origen multifactorial(148-150) se han publicado datos de que existe una incidencia mayor en pacientes trasplantados por VHC con DM pretrasplante y en el sexo masculino(151)

Sin embargo, la inmunosupresión es el factor modificable más importante en la aparición de DM postrasplante. Los corticoides tienen una conocida acción diabetógena a través del desarrollo de insulinoresistencia y aumento de la gluconeogénesis. Por este motivo hay grupos que han puesto en marcha protocolos inmunosupresores sin corticoides(152).de cara a disminuir su incidencia postrasplante.

Los Inhibidores de la Calcineurina (ICN), también están asociado al desarrollo de DM postrasplante, ya que producen lesión directa de los islotes pancreáticos. El riesgo de DM postrasplante es mayor con tacrolimus que con Ciclosporina A como evidencian varios estudios prospectivos: Levy et al(153), O'Grady et al(89), o retrospectivos(Varo et al(154) Esto nos plantea como posibilidad individualizar la inmunosupresión(91) de los pacientes, teniendo en cuenta los factores de riesgo metabólico, vascular y renal en cada caso, con protocolos de minimización de la inmunosupresión. Al menos, dado que tanto la HTA como la DM son factores de riesgo de desarrollo de disfunción renal, se debería valorar la implantación de protocolos de minimización encaminados a disminuir la influencia de los ICN en el desarrollo de HTA, DM o DRC.

Un estudio recientemente publicado, prospectivo, randomizado realizado en trasplantados renales, muestra que la conversión de Tacrolimus a CyA en pacientes con diabetes de novo postrasplante, es eficaz para mejorar la

prevalencia de diabetes postrasplante y seguro desde el punto de vista de la función del injerto(155)

También se han postulado regímenes inmunosupresores sin corticoides(95) que han evidenciado una tendencia a menor riesgo cardiovascular y mejor función renal, aunque no siempre se encontraron diferencias significativas en la tasa de diabetes(95).

5.4 Evolución de la función renal

En lo que se refiere a los datos de función renal de nuestra serie, como hemos visto, tanto la creatinina media como la TFG basales estuvieron dentro de valores normales (Creat $1,00\pm 0,56$ y MDRD $99,9\pm 46,4$).

La evolución posterior de la creatinina, experimenta un ascenso importante en la media hasta un máximo de $1,77\pm 1,02$ en el postoperatorio inmediato, y posteriormente desciende progresivamente a lo largo del seguimiento incluso hasta el décimo año postrasplante en el que consigue su valor mínimo de $1,1\pm 0,35$.

De modo paralelo, la TFG experimenta un descenso medio del 36%(MDRD $63,4\text{mL/min}$) a lo largo del postoperatorio inmediato, que progresivamente se va recuperando. Este deterioro agudo inmediatamente postrasplante afecta al 76,1% de los pacientes de nuestra serie. La disfunción renal aguda postrasplante es muy frecuente y Serrano Aulló et al(39) en una revisión del tema, han referido una incidencia de DRA en el postrasplante entre 21-73%, según series, con un 10-18% de pacientes que requieren diálisis(140, 141, 148).

En nuestro grupo, el 56,2% de los pacientes en el postoperatorio inmediato tuvieron una función renal por debajo de 60 mL/min, aunque hasta el 74,6% de los pacientes consiguen recuperar una función renal normal al año, el 77,2% a los 5 y el 81,9% a los 10 años. Esta es una proporción muy elevada de pacientes con función renal normal a 10 años de seguimiento, sobre todo si recordamos las cifras de Ojo et al (34) , muy superiores tanto comparando la DRC como la FRGD.

En lo que se refiere a la evolución de la función renal a largo plazo, la DRC al año, cinco y diez años postrasplante estuvo presente en el 25,4%, 22,8% y 18,1% de los pacientes, de modo que al final del seguimiento postrasplante, se detectó solo una pérdida de TFG del 7% respecto de la función renal basal o pretrasplante.

No sólo en el trabajo de Ojo et al(34) sino también en otros grupos de nuestro entorno las cifras de DRC son habitualmente mayores, como vemos en la serie de Dopazo et al(145) en la que la pérdida de la media de TFG al año postrasplante fue 36%, y a los 10 años del 28,5%.. La evolución de la media de MDRD de ambas series se muestra en la tabla 48.

TFG (mL/min/1,73m ²)	Dopazo et al.	S. Antolín
MDRD basal	93,7	99,9
MDRD 1 año	60	82,8
MDRD 5 años	60	86,6
MDRD 10 años	67	92

Tabla 48: Evolución MDRD en la serie de Dopazo et al(145) y Sánchez Antolín

También en la serie del Rubín et al(20), quienes basaron la definición de disfunción renal según la cifra de creatinina (Creat>1,5 en dos determinaciones sucesivas), la proporción de pacientes en los que existía DRC fue progresivamente mayor a lo largo del seguimiento, y nuevamente muy superior a la que encontramos en nuestro grupo.

MDRD<60 (mL/min/1.73m ²)	BASAL	1 AÑO POSTOH	5 AÑOS POSTOH	10 AÑOS POSTOH
Dopazo et al.(145)				40%**
Rubin et al(20)*	6%	27%%	28,5%	36%
Mangus et al(156)	25%	39		
Sato et al(157)	39,7%		20,4	
Sánchez Antolín	18,1%	25,1%	22,8%	18,1%

Tabla 49: TFG en cada periodo en varias series: Dopazo, Rubin, Mangus, Sato y Sanchez Antolín. *DRC definida como niveles de Creatinina superior a 1.5 mg/dl en al menos tres analíticas consecutivas en 30 días. **Evolución a 20 AÑOS. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, PostOH: Postrasplante hepático

Y de la misma manera en el estudio de Mangus et al(156), el 25% de los pacientes tenían un MDRD<60 pretrasplante y al año el 39% lo que representa un porcentaje mayor que en nuestra serie, aunque en este caso la tasa de disfunción renal basal en estos pacientes, también era superior.

En realidad, uno de los pocos estudios con prevalencias del orden de las encontradas por nuestro grupo, la encontramos en un estudio retrospectivo japonés(157), en el que encuentran a los cinco años postrasplante un porcentaje de pacientes con DRC similar al de nuestro grupo (22,8% vs 20,4) a pesar de que la incidencia de disfunción renal basal era superior a la nuestra (39,7%). (Tabla 49)

Recientemente Weismuller(158) describió una serie en la que, de forma similar a la nuestra, pretendía analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de disfunción renal postrasplante a largo plazo. Incluye un número de pacientes similar pero el seguimiento es a tres años. En la figura 42 se comparan nuestros resultados con los de Weismuller que observa que el porcentaje de pacientes con DRC (estadio 3), aumenta al año del trasplante pero posteriormente se reduce al tercer año. En nuestra serie comprobamos que esa proporción de pacientes no solo se reduce al quinto año, sino que desciende todavía más hasta el décimo año postrasplante, y de igual manera que en la serie alemana, no porque los pacientes hubieran progresado a estadios 4 y 5, sino porque aumentó también la proporción de pacientes con TFG>60 es decir normal, hasta el 10º año postrasplante. En esta serie tanto el porcentaje de pacientes con DRC como con FRGD a tres años estuvieron muy por encima de nuestras cifras.

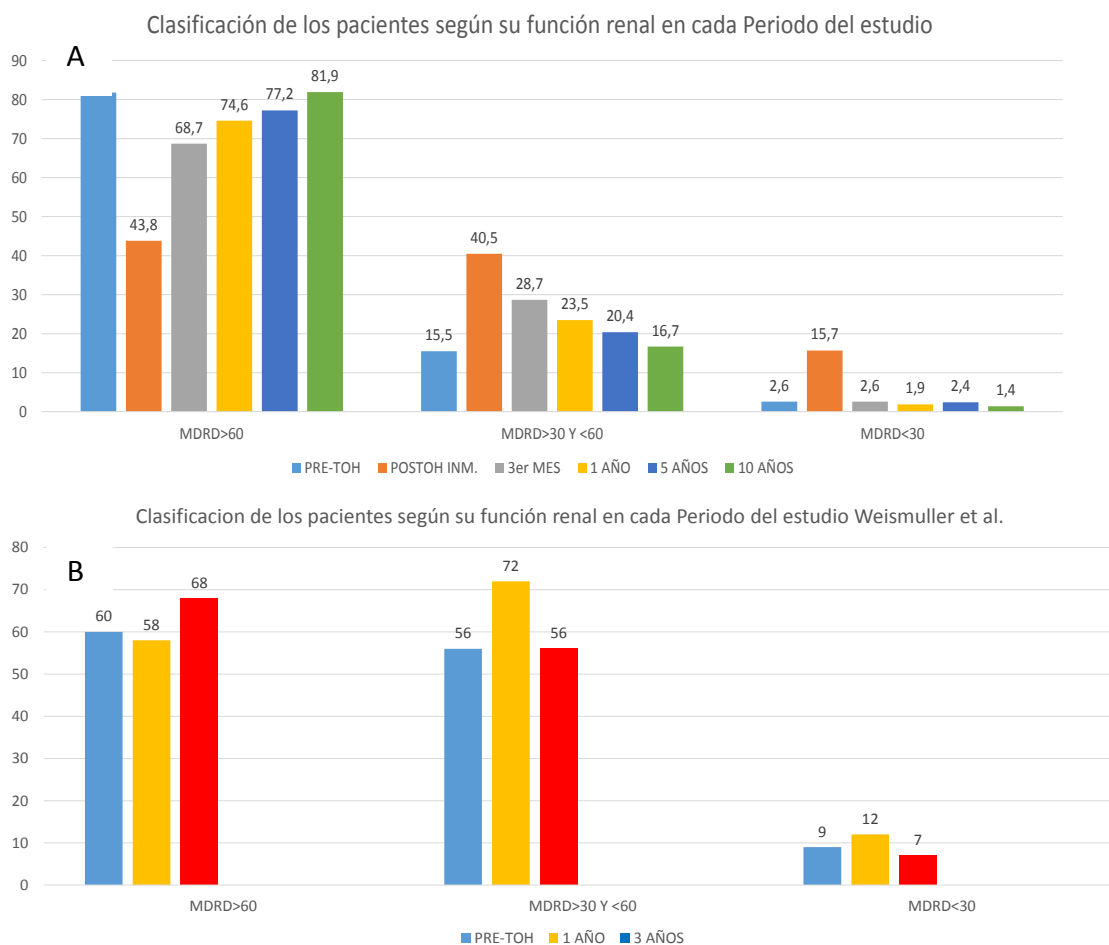


Figura 42: A) Evolución de MDRD a lo largo de los periodos del estudio serie Sanchez Antolín B) Evolución de MDRD a lo largo de los periodos del estudio. serie Weismuller (158). MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

En el mismo trabajo, estos autores, con los factores significativos de su análisis de regresión lineal construyen un escore de riesgo de desarrollar de DRC a uno y tres años postrasplante, en el que incluyeron como variables la TFG pretrasplante, la edad, el diagnostico de hepatitis C y de colangitis esclerosante primaria. Con estas variables desarrollan un modelo predictivo de DRC a 1 y 3 años con un área bajo la curva de 0.71 y 0.74 respectivamente.

También Giusto et al(159) desarrollaron un modelo predictivo que incluía en este caso la función renal basal y postrasplante inmediato, la presencia de HTA

postrasplante y de infección grave. En este grupo de pacientes la incidencia de DRC a los 5 años fue del 45% también muy superior al 22,8 % de nuestra serie.

También nosotros desarrollamos un modelo similar de predicción de DRC a los 5 años, en el que incluimos los parámetros con significación estadística en la regresión logística, que fueron la edad, el sexo femenino, un MDRD basal, máximo postrasplante y al año del trasplante inferior a 60 mL/min/1,73m² y un nivel de Tacrolimus en el primer mes superiores a 10 ng/mL o de Ciclosporina A superiores a 150 ng/mL. El área bajo la curva de la probabilidad pronosticada para este modelo fue 0,871 y se vio que el riesgo de desarrollar DRC a los cinco años postrasplante, era 4,6 y 4,9 veces superior en aquellos enfermos que habían desarrollado respectivamente, en el postoperatorio inmediato y al año del trasplante disfunción renal con TFG<60mL/min/1,73m²

También ambos parámetros aumentaban 3,51 y 4,5 veces, el riesgo de DRC a los diez años.

5.5 Evolución de la función renal en pacientes con función renal pretrasplante gravemente disminuida

Cuando analizamos la evolución de la media de TFG del grupo de pacientes que pretrasplante tenían una TFG<30 mL/min/m² observamos de acuerdo con la literatura, que el MDRD presenta un aumento muy importante en el postoperatorio inmediato y que mantiene un ascenso progresivo hasta los 10 años postrasplante. Este pequeño grupo de pacientes, aumenta la media de MDRD en un 90% pasando de 22,3±5,3 mL/min/1,73m² a 40,5±35,3

mL/min/1,73m² a lo largo del postoperatorio inmediato, y mantiene la mejoría al año, a los cinco y 10 años postrasplante (43,1, 47,6, 69,9 y 105,9 mL/min/1,73m² respectivamente). Únicamente destacar que este grupo de pacientes con MDRD<30 mL/min/1,73m² era muy reducido, sólo 10 y es posible que no permita un análisis estadístico potente con un número tan pequeño.

También tras un pequeño deterioro durante el postoperatorio inmediato, mejora de una forma muy significativa el grupo de pacientes con una TFG <60 y mayor de 30 mL/min/1,73m², manteniéndose esta mejoría muy a largo plazo. En ellos la TFG hasta 37,6 ml/min/1,73m² es decir un 20% durante el postoperatorio inmediato, aunque ya al tercer mes postrasplante se observa una recuperación importante, y al año la media de MDRD está por encima de 60(63,6±41mL/min/1,73m²). En este grupo, como en el anterior, existía un porcentaje alto de pacientes con un síndrome hepatorenal, que permite la recuperación progresiva de la función renal a medida que el paciente evoluciona a lo largo del tiempo y se controlan los factores asociados a la disfunción renal en el postoperatorio inmediato. Desgraciadamente no disponemos de biopsias renales que lo confirmen, dados los riesgos que habitualmente presenta un paciente cirrótico para poder ser biopsiado.

Finalmente, en los pacientes cuya función renal pretrasplante era normal, asistimos a una caída de la media de MDRD del 29%, a lo largo del ingreso postrasplante, desde 111,9±42,28mL/min/1,73m², hasta 68,9±38,7

mL/min/1,73m². A pesar de ello, la media de MDRD sigue estando dentro de valores normales.

Estos datos han sido demostrados en la literatura por autores como Nadim et al(160) que presenta un grupo de pacientes en su mayor parte con síndrome hepatorenal, y que recuperan de forma relativamente rápida la TFG, aunque a largo plazo son más sensibles al deterioro de la creatinina y el MDRD. De igual modo, en un estudio con un número muy importante de pacientes (N: 2112) la incidencia acumulada de no recuperación de la función renal fue sólo del 8,9% pero la mortalidad fue elevada, del 20% (161) dato que corroboro posteriormente otro estudio de 1041 pacientes trasplantados hepáticos con terapia renal sustitutiva pretrasplante, en el que también el 70,8% de los pacientes recuperaron la función renal postrasplante (51).

La confirmación de que hay un grupo importante de pacientes con DRT pretrasplante que recupera la función renal en el postrasplante, vino de la mano del trabajo de Wadei et al(162). que en un grupo de trasplantados hepáticos con biopsia renal pretrasplante describieron que aquellos pacientes que recuperaban la función renal en el primer mes postrasplante, eran fundamentalmente los que tenían cambios mínimos en la biopsia, es decir los que no tenían lesión estructural renal y sufrían un síndrome hepatorenal.

5.6 Función renal por periodos de realización del trasplante

En cuanto a la evolución de la función renal según el intervalo en el que se realiza el trasplante, en nuestra serie se evidencia que los pacientes trasplantados en el intervalo más antiguo (2001-2005), tenían peor media de TFG y la proporción de pacientes con disfunción renal era mayor.

Del mismo modo, podemos comprobar que en series antiguas como la del grupo sueco de Herlenius et al(142), la tasa de disfunción renal postrasplante estaba presente en porcentajes mayores que en series más modernas.

También las series españolas de Dopazo et al.(145) y de Rubin(20) muestran porcentajes de pacientes con DRC a largo plazo mucho más elevadas que las nuestras. De nuevo comprobamos que incluyen pacientes trasplantados en la década de los 90. En ese momento, la preocupación fundamental de hepatólogos y cirujanos de trasplante estaba centrada en el control del rechazo y en la mejora de la técnica quirúrgica y anestésica, de modo que la atención a los factores de riesgo de disfunción renal no era tan riguroso.

Pero creemos que las diferencias encontradas en la función renal de nuestra serie según el intervalo de realización del trasplante, también pueden estar en relación con un manejo global del paciente más encaminado a la protección de la función renal y que engloba los avances en el manejo anestésico, en el uso de antibióticos, el control de la TA y la DM, pero sobre todo, de un mejor ajuste en los niveles de inmunosupresores nefrotóxicos, es decir, anticalcineurínicos.

Comprobamos además, que en nuestra serie el MDRD medio basal del grupo de pacientes trasplantados en el intervalo de tiempo 2001-2005, el más antiguo, era menor que el MDRD medio de los años más recientes, hecho que también puede contribuir a la peor evolución de la serie.

Sin embargo cuando analizamos la media de nivel de Tacrolimus y de Ciclosporina en cada periodo del postrasplante según el intervalo de tiempo en que fue trasplantado el paciente, observamos que también hubo diferencias significativas en la media de niveles de ambos fármacos, con significación estadística al mes, tres, seis meses y al año para tacrolimus, y en el primer mes y al año para ciclosporina, aunque al sexto mes existió una tendencia en el mismo sentido. Por tanto estas diferencias de nivel también podrían explicar las diferencias en función renal en los intervalos de realización de los trasplantes. Estas diferencias creemos que también reflejan el cambio en el manejo de la inmunosupresor del equipo de hepatólogos.

5.7 Factores asociados al desarrollo de DRC a cinco y diez años postrasplante

Cuando nos centramos en el análisis de los factores asociados a la aparición de DRC, en nuestra serie vimos que el MDRD basal, en el postTOH inmediato, al tercer mes y al año postrasplante ($p < 0,001$) fueron factores asociados al desarrollo de DRC a los 5 y a los 10 años postrasplante. En el análisis por regresión logística observamos que mantenían la significación estadística la

TFG<60 en el postoperatorio inmediato, y al año postrasplante, de modo que un paciente con disfunción renal en el postrasplante inmediato tendrá un riesgo 4,6 veces mayor de desarrollar DRC a los 5 años y 3,51 a los 10 años postrasplante. Cuando la DRC está presente al año del trasplante el riesgo de DRC a los 5 años es de 4,94 y a los 10 años de 4,48.

Como vimos previamente, en las primeras publicaciones sobre función renal postrasplante (142) la presencia de FRGD al tercer mes también se asociaba a la disfunción renal crónica a los cinco años. En nuestra serie cuando teníamos en cuenta la presencia de FRGD(MDRD<30), observamos que a mayor gravedad de la disfunción renal tanto en el periodo basal pretrasplante, como en el postoperatorio inmediato, a los tres meses y al año postrasplante, existía más riesgo de DRC a los 5 años respecto a los enfermos con disfunción renal en estadio 3 o con función renal normal.

También Sato et al(157) realizaron recientemente un estudio para investigar la asociación entre la función renal en el postrasplante y el desarrollo de DRC, para lo que evaluaron retrospectivamente 63 pacientes con un 39,7% de disfunción renal pretrasplante. De forma similar a nuestra serie el MDRD en el primer mes postrasplante fue un factor predictivo para el desarrollo de DRC a los 2, 3 y 5 años.

En publicaciones recientes(75, 163) se resumen los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica en el trasplante de órgano sólido no renal como se describe en la tabla 50.

FACTORES PRETRASPLANTE	FACTORES PERITRASPLANTE	FACTORES POSTRASPLANTE
DRC pretrasplante	Hemorragia intraoperatoria	Función renal al año
Edad avanzada	Inestabilidad hemodinámica	HTA
Sexo masculino	Fármacos Presores	Diabetes de novo postrasplante
Diabetes Mellitus	IRA	Dislipemia
HTA	Fármacos Nefrotóxicos	Proteinuria
Dislipemia	<i>Rechazo</i>	Exposición ICN
Síndrome Hepatorenal	ICN	Infección crónica Poliomavirus
Infección VHC	Infecciones	
Cardiopatía isquémica	Sepsis	
Hiperuricemia		
Polimorfismo genético frente a TGF-βhE		

Tabla 50: Factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica en el trasplante de órgano sólido no renal *ICN: inhibidores de la calcineurina; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; TGF-: factor de crecimiento transformante. VHC: virus de la hepatitis C. Adaptada de Guirardo et al.(75).*

Como deducimos, la disfunción renal postrasplante es un problema multifactorial y complejo para cuyo control es necesario tener en cuenta múltiples datos, algunos de ellos previos al trasplante, otros en relación con el propio acto quirúrgico y finalmente, múltiples factores postrasplante pueden terminar sumándose y dañando la función renal. Sin embargo parece fundamental centrarse en el control de aquellos factores en los que podemos de alguna manera actuar, y modificar. Ser conscientes de la importancia de la función renal durante el postoperatorio inmediato y hasta el tercer mes y al año postrasplante e intentar controlarla con los medios terapéuticos de los que disponemos, puede tener consecuencias positivas a largo plazo en lo que se refiere a función renal

5.8 Inmunosupresión y función renal

La inmunosupresión es uno de los factores modificables, con un papel preponderante en el desarrollo de DRC postrasplante. Y aunque diversos estudios coinciden en destacar la especial importancia de factores como la edad y la función renal pretrasplante, así como factores metabólicos como la HTA o la DM(114, 164), la principal causa de disfunción renal en estos pacientes es el uso de ICN(165). Los ICN inducen nefrotoxicidad debido a la vasoconstricción de la arteriola aferente que conduce a un descenso en el flujo renal(166, 167).

La nefrotoxicidad aguda por anticalcineurínicos es reversible, pero si cronifica se desarrollan lesiones histológicas estructurales en el riñón que, a diferencia del daño agudo, no parecen 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. Se han observado lesiones histológicas sugestivas de daño por ICN en prácticamente la mitad de los pacientes con TOH y DRC y en más del 70% de los pacientes con IRC avanzada(162).

En el año 1998 Neuberger(168) presentó 883 pacientes consecutivos trasplantados hepáticos desde 1982 hasta 1996, describiendo que al año del trasplante hepático, el 4% de los pacientes presentaban una disfunción renal grave de los que el 44% falleció. Se asociaron como factores predictivos de disfunción renal el nivel de ciclosporina al mes postrasplante y la dosis acumulada de CyA a los 5 años.

Posteriormente Ojo(34) con datos del registro americano de trasplantes detectó que respecto al resto de los trasplantes de órgano sólido, los pacientes

trasplantados hepáticos tenían un riesgo acumulado del 18.1% de presentar a los 5 años del trasplante insuficiencia renal crónica terminal, una incidencia solo superada por el trasplante intestinal. En este caso el uso de Ciclosporina A también se asoció significativamente con el uso de ICN al desarrollo de DRT (riesgo relativo 1.25).

Sin embargo, los ICN siguen siendo los inmunosupresores más utilizados en el trasplante de órganos, dado que han demostrado su eficacia desde el punto de vista del control del rechazo, y según los datos del registro OPTN/SRTR (90) más del 90% de los trasplantados hepáticos en EEUU están en tratamiento con ICN en el momento del alta postrasplante.

Aunque desde hace años existen evidencias que muestran que la disfunción renal es un factor asociado a los problemas cardiovasculares, y que es responsable en parte de la mortalidad postrasplante a largo plazo, ha sido en los últimos años cuando han aparecido lo que se ha dado en llamar “pautas inmunosupresoras de protección renal” que se han traducido en un aumento del porcentaje de pacientes tratados con pautas de ICN combinadas con inmunosupresores adjuntos que permiten reducir los niveles del anticalcineurínico y evitar o al menos mejorar el daño renal(58). Las combinaciones pueden realizarse con Mofetil Micofenolato (MMF), ácido Micofenólico o inhibidores de la proteína mTOR (imTOR); todos ellos, inmunosupresores no nefrotóxicos que permiten disminuir las dosis de ICN y secundariamente reducir su toxicidad renal. Esto nos ha permitido observar que las pautas inmunosupresoras de los grupos americanos hayan variado notablemente en los últimos 15 años, de modo que en el año 2013 hasta el 80%

de los pacientes en ese país, están en tratamiento combinado al alta del trasplante con ICN y MMF y progresivamente aumenta el uso de imTOR(90)

En nuestra serie como hemos visto, en el postoperatorio inmediato se produce un deterioro de la función renal en un número importante de pacientes, que estaría, según se describe en la literatura, en relación con las alteraciones hemodinámicas en el peritrasplante, con el uso de fármacos nefrotóxicos, con la presencia de infecciones, necrosis tubular aguda etc... Y por supuesto en relación con la administración de anticalcineurínicos.

También nuestro estudio muestra una correlación negativa ya conocida, entre el nivel de ICN y la función renal, Como se observa en nuestros resultados tanto la disminución de niveles de tacrolimus como de ciclosporina condicionan una mejoría de la función renal medida por MDRD.

De acuerdo con todo ello, si la función renal en el postoperatorio inmediato es un factor asociado al desarrollo de DRC a los 5 y 10 años, y los ICN se asocian a disfunción renal, podemos concluir que es necesario plantear pautas inmunosupresoras que eviten el deterioro de la función renal en el postrasplante inmediato, combinando adecuadamente el arsenal terapéutico de inmunosupresores del que disponemos.

Esta idea se ha desarrollado en los últimos años mediante la puesta en marcha de protocolos inmunosupresores destinados a retrasar(169) o minimizar el uso de ICN para atenuar la toxicidad renal de estos fármacos(119).

Esta estrategia de pautas de protección renal, pretende mejorar la disfunción renal del postrasplante inmediato, como factor de riesgo de DRC, pero también,

conseguir a largo plazo la preservación de la función renal. Y todo ello sin un aumento significativo de la tasa de rechazo agudo.

En lo que se refiere a las pautas descritas para prevenir la disfunción renal en el postoperatorio inmediato, Martin-Mateos et al(170) demostraron en un estudio reciente, randomizado y prospectivo menor incidencia de disfunción renal aguda postrasplante utilizando una pauta de protección renal basada en inducción con antiCD25 y tacrolimus a dosis reducidas y corticoides frente un grupo de tratamiento estándar sin inducción.

Se han propuesto también otras opciones de inducción con timoglobulina (ATG), aunque algunos autores recuerdan que ambas pautas deben de utilizarse con precaución dado que no se conocen aun sus efectos a largo plazo en la evolución por ejemplo, de la hepatitis C postrasplante, del desarrollo de tumores, o sus efectos en la tasa de infecciones postrasplante(171)

Pero como comentábamos anteriormente, la minimización de la toxicidad por anticalcineurínicos pretende mejorar la función renal, no sola a corto sino también a largo plazo. Para ello se han puesto en marcha varios estudios prospectivos y randomizados explorando diferentes combinaciones de inmunosupresores y de niveles en sangre de ICN.

Dos de los estudios más importantes de minimización con MMF son el estudio REsPECT(119) y el de Yoshida(122); prospectivos y randomizados, pretenden demostrar beneficio en función renal al año del trasplante en un estudio con tres brazos de tratamiento: uno de ellos de inducción con antiCD25 y retraso de la introducción de Tacrolimus a dosis reducidas y MMF, otro con tacrolimus reducido asociado a MMF, y el tercero con tacrolimus a dosis estándar. En el

estudio REsPECT solo se pudo demostrar beneficio en cuanto a la función renal, en el grupo en el que se administró inducción con antiCD25 y se retrasó la introducción de ICN, y en el estudio de Yoshida hubo diferencias en la función renal al 6º mes que no se pudieron confirmar al año postrasplante. En ambos estudios los niveles de ICN fueron similares tanto en el brazo de estudio como en el brazo control, motivo por el que probablemente no se pudieron encontrar diferencias en la función renal entre los grupos.

Finalmente fue un estudio francés randomizado y controlado, de Boudjema et al.(128) el que comparó dos brazos de tratamiento, uno de ellos con Tacrolimus a dosis estándar y el otro con MMF y tacrolimus a dosis reducidas en trasplante hepático de novo. El grupo tratado con tacrolimus a dosis reducidas fue el que demostró menor tasa de diabetes, de HTA y mejor función renal al año postrasplante. En esta ocasión se consiguieron diferencias entre el rango de niveles de los dos brazos del estudio.

La aparición de los inhibidores del enzima imTOR, inmunosupresores no nefrotóxicos, condujo al desarrollo de nuevos estudios con otras pautas de protección renal.

En un estudio multicéntrico Fisher et al(109) randomizan 203 pacientes a dos brazos de tratamiento con Everólimus de novo en monoterapia, frente a un brazo control con ICN a dosis estándar, siendo las diferencias en función renal, significativas, manteniendo además una tasa de rechazo comparable en ambos grupos de tratamiento.

Aunque el estudio más importante es el de Saliba et al (106). Se trata de un estudio randomizado, con tres brazos de tratamiento que publica los resultados

del seguimiento a tres años de este estudio(109). El objetivo fue comparar los resultados en relación con la función renal de tres brazos de tratamiento inmunosupresor: un grupo de pacientes fueron convertidos a las 4 semanas postrasplante a Everólimus de novo en monoterapia, otro grupo de pacientes recibió Everólimus combinado con Tacrolimus a dosis reducidas y finalmente un brazo control con ICN a dosis y niveles estándar. En esta ocasión los dos grupos de tratamiento con imTOR demostraron superioridad en preservar la función renal frente al grupo de tratamiento con tacrolimus estándar, aunque el brazo de tratamiento con Everólimus en monoterapia fue detenido por una alta tasa de rechazo agudo respecto a los otros.

En Alemania está en desarrollo actualmente un estudio multicéntrico prospectivo, comparando Everólimus de novo (nivel 3-8ng/mL) y Tacrolimus reducido (nivel<5ng/mL) frente a un grupo de tratamiento con tacrolimus a dosis estándar (niveles 6-10ng/mL) con objeto de valorar la función renal al año postrasplante y la influencia de la inmunosupresión en ella(172)

De todo ello concluimos que el exceso de inmunosupresión con ICN tiene consecuencias deletéreas para la función renal, y que pautas de inmunosupresión con ICN a niveles reducidos, en combinación con inmunosupresores no nefrotóxicos pueden ser eficaces en la preservación de la función renal, y seguras desde el punto de vista del injerto, aunque el rechazo siga provocando cierta preocupación a los especialistas del trasplante que impide a veces que se minimice el ICN lo suficiente para obtener resultados en función renal.

De hecho, Rodríguez-Peralvarez et al.(173) critican el exceso de inmunosupresión en algunos de los ensayos comentados previamente, ya que en el brazo de estudio con niveles reducidos de ICN, durante las primeras semanas postrasplante los niveles de tacrolimus fueron incluso superiores a 10-12 ng/mL, incumpliendo el protocolo a seguir y lo que es peor, impidiendo la recuperación de la función renal. Esta sobreexposición se sabe actualmente que es un factor de riesgo de disfunción renal al año postrasplante, por lo que se deberían evitar niveles superiores a 10 ng/mL en el postoperatorio inmediato ya que no mejoran la tasa de rechazo y sin embargo aumentan el riesgo de disfunción renal y de recidiva de Hepatocarcinoma (68, 174).

Nuestra serie como hemos descrito previamente tiene unos inusuales buenos datos de función renal a largo plazo. En este sentido, cuando atendemos a la inmunosupresión ponemos de manifiesto varias cuestiones

a) En el primer año el 60,2 % de los pacientes están en tratamiento con pautas inmunosupresoras nefroprotectoras, con ICN combinado con MMF o con imTOR, o imTOR en monoterapia. Sin embargo a lo largo del seguimiento aumenta la proporción de pacientes en monoterapia con ICN. Creemos que la elevada proporción de pacientes en tratamiento con ICN con niveles reducidos y MMF o imTOR inmediatamente postrasplante, contribuye a reducir el riesgo de disfunción renal en el postoperatorio inmediato y secundariamente a prevenir la disfunción renal a largo plazo. A lo largo de la evolución del trasplante, la actuación de nuestro grupo es, si la función renal lo permite, mantener tratamiento inmunosupresor en monoterapia con ICN, algo mucho más fácil de conseguir cuando los pacientes ya están estables, en el seguimiento a largo

plazo, cuando además se precisan niveles de ICN más bajos que durante el periodo postrasplante. Todo ello hace más probable que el paciente tenga menos toxicidad renal y tolere bien la monoterapia con tacrolimus. Por otro lado, el aumento a los diez años del porcentaje de pacientes en monoterapia con imTOR es debido a la indicación de estos fármacos en los pacientes por la aparición de problemas renales a medio, largo plazo, y sobre todo por la aparición de problemas tumorales.

b) Los niveles de anticalcineurínicos de nuestro grupo tienen una alta correlación negativa con el MDRD medio de los pacientes con una r de 0,89, es decir, que a mayor nivel de ICN menor TFG. Los niveles de inmunosupresión más altos son los administrados durante el postoperatorio inmediato, con un pequeño repunte al tercer mes postrasplante y un descenso progresivo a lo largo del seguimiento. Pero los niveles medios de ambos ICN están ya desde el primer mes postrasplante en lo que en el trabajo de Rodríguez-Peralvarez llama niveles bajos(68) de tacrolimus o CyA, ya que la media de ambos inmunosupresores está por debajo de 10, y de 150ng/mL respectivamente.

c) Sin embargo al analizar nuestros pacientes según la presencia de disfunción renal a largo plazo, observamos que hubo diferencias de niveles medios entre ambos grupos y pequeñas diferencias en el nivel tanto de tacrolimus (9,9 vs 11,7ng/dL) como de ciclosporina (141,1 vs 265,6ng/dL) conducen a diferencias significativas en la función renal a los 5 años. Y además como ya se ha comentado las diferencias de niveles de ICN en los distintos intervalos de

realización de trasplante, condicionan la aparición de diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con disfunción renal.

Creemos que la combinación de un porcentaje de pacientes elevado con pautas de protección renal en el primer año postrasplante, y niveles de ICN postrasplante bajos, permiten obtener a largo plazo una función renal por encima de 60 mL/min/1,73m² en más del 80% de los pacientes, manteniendo además a un mayor número de enfermos en monoterapia con ICN a largo plazo, que en fases iniciales postrasplante.

En la serie del Dopazo(145), a los 20 años del trasplante el 53 % de los pacientes permanecían en tratamiento con ICN con o sin MMF o mTOR, frente a un 81% de pacientes en nuestra serie. Y sin embargo, a pesar de que hubo una proporción de pacientes con ICN en monoterapia menor en la mencionada serie, nuestros resultados fueron mejores.

En este sentido se sabe también que cuando los ajustes de inmunosupresión se hacen de manera tardía, el beneficio en recuperación de función renal es muy pequeño, como muestra el estudio Everoliver(110)

Por tanto quizás de cara a mejorar la disfunción renal postrasplante, es necesario llevar a cabo un control de niveles de ICN, en el periodo inicial postrasplante hepático y a largo plazo, así como realizar cambios en las pautas de inmunosupresión precozmente, en la fase en la que la lesión renal es aun reversible.

5.9 Análisis de supervivencia

Pero en el trasplante al final lo que buscamos son resultados en supervivencia, por lo que analizar las tasas de mortalidad, y los factores que se asocian a ellas es fundamental para poder posteriormente controlarlas y mejorar los resultados. En nuestra serie a los 3 meses, al año, a los 5 y a 10 años postrasplante, fallecieron acumulativamente el 9,1, el 17,4, el 34,5 y el 39,1% de los pacientes, resultados muy similares a los publicados en otras series de nuestro entorno(7, 20, 145)

En nuestro país se han publicado los datos de evolución de 18.568 pacientes recogidos en el registro español de trasplante hepático(13) siendo la supervivencia del paciente al año, cinco y diez años postrasplante de 85,1, 72,6 y 62% respectivamente. Nuestra serie tiene cifras muy similares (82,6%, 65,5% y 60,9% a 1, 5 y 10 años),

El trabajo de Watt et al.(24) estudió la mortalidad y sus causas en un grupo de 798 pacientes adultos. La supervivencia a 1, 5 y 10 años postrasplante, fue 87.0%, 74.9% y 59.4%.y analizó las causas de muerte de este grupo de pacientes trasplantados en tres centros americanos incluidos en una base de datos prospectiva desde 1990 hasta 1994 y que fueron seguidos hasta el año 2003.

Comparamos las causas de muerte de los pacientes en ambas series en la Figura 43. Como vemos, la mortalidad de causa hepática y por tumores fue mayor en nuestros datos que en la serie de Watt, y sin embargo, la mortalidad por problemas cardiovasculares e infecciones fue menor en nuestro grupo. La

mayor mortalidad debida a tumores de novo podría relacionarse con la alta prevalencia de etiología alcohólica a la que se asocia con frecuencia el hábito tabáquico, en este grupo de pacientes trasplantados.

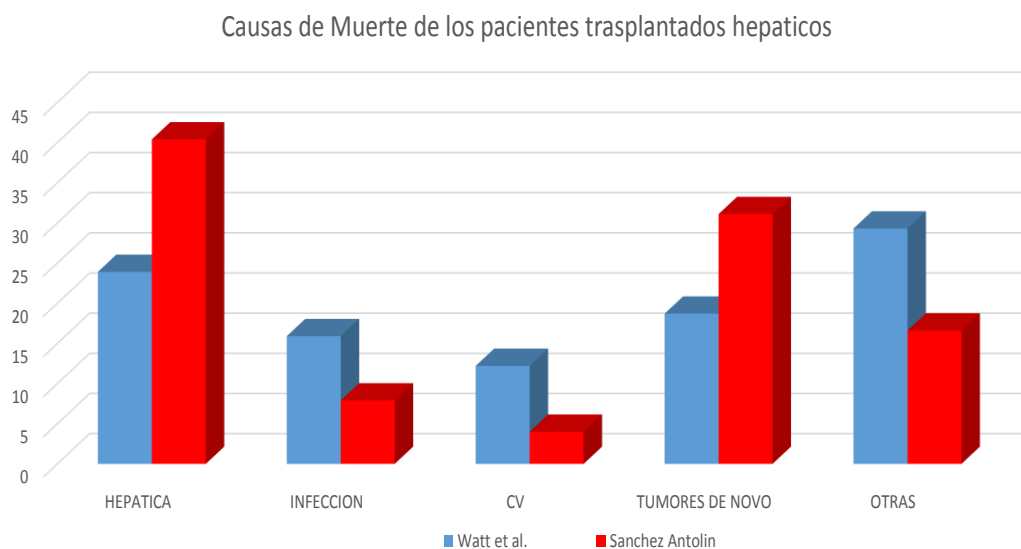


Figura: 43: Comparación de las causas globales de muerte de los pacientes en la serie de Watt(24) y Sanchez Antolín

Cuando analizamos la influencia de la edad y el sexo en la mortalidad, de igual modo que en las series de Dopazo(145) y de Rubin(20), estos no fueron factores asociados. Y del mismo modo, ni la tensión arterial ni la glucemia basal fueron factores condicionantes de mayor mortalidad de los pacientes.

En cambio se encontró asociación entre la disfunción renal pretrasplante y la mortalidad, al igual que en la serie del grupo de Dopazo(145). Sin embargo, la serie de Rubin(20) no encontró esta asociación entre la función renal pretrasplante y la mortalidad a los 10 años

Sabemos por trabajos como los de Northup et al(51),. que los pacientes que no recuperan la función renal postrasplante tienen una supervivencia al año del trasplante muy reducida (38%) respecto a aquellos que recuperan la función renal postrasplante (99%) y dado que la función renal basal es un factor de riesgo de desarrollo de DRC postrasplante es lógico que su presencia ensombrezca el pronóstico de los pacientes cuando aparece.

También Bahirwani(175) y Sharma et al(114, 167) describieron que cuando está presente una DRT en el periodo basal, aumenta significativamente el riesgo de muerte postrasplante hepático. Nosotros obtuvimos resultados en el mismo sentido que dichas publicaciones, de modo que los pacientes que en el periodo basal, es decir, inmediatamente pretrasplante o en cualquier momento de la evolución postrasplante presentaban una TFG<30 tenían peor supervivencia que aquellos pacientes con TFG superiores. Esta tendencia alcanzo significación estadística al tercer mes postrasplante. Es posible que este dato refleje que aquellos pacientes que al tercer mes no han recuperado la función renal desde el postoperatorio inmediato son los que tienen un riesgo mayor de mortalidad al ser el grupo de pacientes que mantiene la disfunción renal como mostraba el trabajo ya comentado de Northup et al (51).

Es posible también que el pequeño número de pacientes en el periodo basal con disfunción renal grado 4 de nuestra serie sea lo que limita el análisis y la obtención de la significación estadística en otros periodos.

Cuando el análisis bivariante se realizó teniendo en cuenta la presencia de MDRD mayor o menor de 60mL/min/m², los factores asociados a mortalidad de los pacientes nuevamente fueron la función renal basal y en el tercer mes

postrasplante, aunque también en todos los periodos se mantenía la misma tendencia.

Parece por tanto que, en nuestra serie, la presencia de una disfunción renal pretrasplante o en el tercer mes postrasplante confiere a los pacientes mayor riesgo de muerte.

En lo que se refiere a la media de supervivencia de los pacientes según el grado de disfunción renal que presentaban en cada periodo del estudio, también tendía a ser peor cuando el MDRD era inferior a 30 en cualquier momento del seguimiento tanto pre como pos-trasplante, pero sobre todo cuando esto ocurría en el tercer mes postrasplante.

Aunque no era el objeto de nuestro estudio, decidimos analizar la supervivencia en los pacientes infectados por VHC, dado que se sabe que se asocia a crioglobulinemia mixta y glomerulonefritis(40, 41, 43) y es uno de los factores asociados al desarrollo de disfunción renal postrasplante hepático(176). Se ha visto que en pacientes HIV se ha demostrado que la presencia de infección por VHC es un factor predictivo de la aparición de DRC(175) y un meta-análisis reciente(177) también encuentra que la presencia del virus C aumenta el riesgo de desarrollar disfunción renal crónica.

La supervivencia en ambas cohortes, virus C frente a no virus C, es similar en este caso, a diferencia de lo observado en la mayoría de las series publicadas hasta el momento(178). Tanto la media de supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatitis C como la supervivencia actuarial, no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la de los pacientes No virus C. Hasta el momento se sabía que la progresión de la hepatitis C era mucho más

rápida en pacientes trasplantados hepáticos que en inmunocompetentes y que condiciona que hasta el 30% de los pacientes desarrollaban una cirrosis a los cinco años postrasplante(179). El tratamiento de la hepatitis C se asocia a una supervivencia significativamente mejor en los pacientes que responden al tratamiento antiviral(180), aunque hasta hace poco más de un año, la tasa de respuesta viral sostenida en trasplantados era baja(181) y con una elevada tasa de efectos secundarios.

Parece lógico pensar que tratar a los pacientes precozmente y con una elevada tasa de respuesta viral sostenida, contribuirá a mejorar la supervivencia. Nuestro grupo en este aspecto presentó los resultados de pacientes trasplantados, tratados la mayoría en estadios de fibrosis precoces, y durante 72 semanas, con una tasa de respuesta viral sostenida relativamente alta, respecto a otros grupos, dato que puede influir en este resultado de supervivencia(182).

De todos modos, en los últimos años ya han aparecido algunas publicaciones detectando que la supervivencia de estos pacientes está comenzando a igualarse con los no virus C(183, 184). El estudio de O'Leary, encuentra que la supervivencia mejoro en los últimos 15 años sin tener claras cuáles pueden ser las causas de esta tendencia. En estos estudios no se analizó como factor asociado a la mejor supervivencia la intensidad de la inmunosupresión.

En nuestro caso tampoco se ha analizado actualmente, pero pensamos que unos niveles de inmunosupresión moderados junto con tratamiento antiviral en estadios precoces podrían ser los factores que explican esta tendencia a la buena supervivencia de los pacientes VHC, acorde por otro lado con una menor

tasa de efectos secundarios de los ICN, como es la disfunción renal, la HTA, la DM etc.

En cuanto a las limitaciones de este estudio son las típicas de un estudio retrospectivo. A diferencia de los prospectivos, no existe un buen control sobre la muestra y los datos de los que se dispone son los ya existentes, por lo que el seguimiento de todos los pacientes puede no ser adecuado y no hay control sobre los factores estudiados. Sin embargo es más rápido, de menor coste y más sencillo desde el punto de vista metodológico. Proporciona además información sobre eventos con una tasa de incidencia y prevalencia muy bajas que sería complicado en un estudio prospectivo, así como sobre la práctica clínica habitual en el seguimiento del paciente sometido a trasplante hepático, de cara a plantear más adelante estudios controlados y prospectivos.

En el trasplante es complicado tener datos prospectivos de evolución a 10 años por la dificultad del seguimiento, lo reciente del procedimiento y lo cambiante en ocasiones de los protocolos de tratamiento.

Finalmente creemos que el análisis retrospectivo de nuestra serie puede ser útil para identificar factores de riesgo y plantear nuevas hipótesis de trabajo

En resumen, todo ello nos muestra que la tasa de DRC postrasplante a los 5 y 10 años en nuestra serie fue inferior a las publicadas a pesar de que la prevalencia de HTA y DM pretrasplante es similar e incluso superior a la de algunos grupos de nuestro entorno.

En nuestra serie la edad, el sexo femenino, la presencia de disfunción renal pretrasplante, en el postrasplante inmediato, al tercer mes y al año postrasplante son factores asociados al desarrollo de DRC a los 5 y 10 años postrasplante.

Además, tener una TFG inferior a 30 mL/min/1,73m², en el tercer mes, al año y a los cinco años postrasplante, condiciona un mayor riesgo de que los pacientes desarrollen DRC a los 10 años que pacientes con grados menores de disfunción renal.

La media de MDRD de los pacientes trasplantados en nuestro centro, en el intervalo de tiempo más antiguo (2001-2005), fue peor tanto pretrasplante como en el postoperatorio inmediato, al tercer mes, al año y a los cinco años postrasplante..

Con estos datos construimos un modelo que incluye la edad el sexo, la presencia de disfunción renal con TFG inferior a 60 mL/min/m² en el periodo pretrasplante, en el postoperatorio inmediato y al año postrasplante y un nivel de TAC>10 o de CyA>150ng/mL el primer mes postrasplante, que explica con una probabilidad del 87,1% la aparición de DRC a los 5 años postrasplante

También hay que señalar que algunas indicaciones de trasplante como el carcinoma hepatocelular tienen menos riesgo de desarrollar disfunción renal que otras.

En lo que se refiere a la mortalidad, detectamos que una la presencia de disfunción renal en el periodo basal, en el tercer mes y a los cinco años postrasplante se asocian a la mortalidad de los pacientes.

Por otra parte, niveles de inmunosupresión por encima de 10ng/mL de Tacrolimus, y de 150 ng/mL de CyA, contribuyen a aumentar el riesgo de DRC a los 5 años y tienen una buena correlación negativa con la TFG.

De hecho, los pacientes que desarrollaron DRC tuvieron niveles de inmunosupresión significativamente superiores durante el primer mes postrasplante que los pacientes que no presentaron DRC en el seguimiento.

.Es probable que el contexto de inmunosupresión moderada sea el que permite a nuestros pacientes una adecuada supervivencia del injerto junto a la minimización de las complicaciones metabólicas, renales y además, de recidiva del virus de la hepatitis C.

Sin embargo, son necesarios estudios controlados que definan mejor el papel de la inmunosupresión en todas estas complicaciones postrasplante.

6 CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La disfunción renal crónica postrasplante hepático, que en nuestra serie fue del 22,8% a los cinco años y del 18,1% a los diez años postrasplante, parece presentar una prevalencia mucho menor que en otras series publicadas previamente

2.- La edad y el sexo femenino se asocian al desarrollo de disfunción renal crónica postrasplante hepático, definida como una tasa de filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m². En cuanto a indicaciones, es el hepatocarcinoma, la que presenta una menor tasa de disfunción renal crónica a largo plazo.

3.- En el análisis bivariante, la presencia de disfunción renal grado 3 o moderada, en el periodo pretrasplante, en el postoperatorio inmediato, al tercer mes y al año postrasplante hepático, fueron factores asociados al desarrollo de disfunción renal crónica tanto a los cinco como a los diez años. Cuando la función renal está gravemente disminuida, es decir, con TFG<30 mL/min/1,73m², en el periodo pretrasplante, postrasplante inmediato, al tercer mes y al año postrasplante, el riesgo de disfunción renal crónica a los cinco años es mayor que cuando la disfunción renal es más leve.

4.- El análisis multivariante mostró que los pacientes que presentaban disfunción renal en el postoperatorio inmediato y al año postrasplante, tenían un riesgo de disfunción renal crónica de 4,6 y 4,9 a los cinco años, y de 3,5 y 4,5 a los diez años respectivamente.

5.- La presencia de disfunción renal moderada, es decir con un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m², en el periodo pretrasplante, se asocia a mayor

mortalidad. También confiere mayor riesgo de muerte cuando aparece en el periodo pretrasplante, al tercer mes y a los cinco años postrasplante respecto a los pacientes que no presentan disfunción renal.

6.- Los pacientes con función renal gravemente disminuida el tercer mes postrasplante, definida como una tasa de filtrado glomerular inferior a 30 mL/min/1,73m², presentan mayor riesgo de muerte respecto a pacientes con grados más leves de deterioro de la función renal.

7.- En los pacientes con función renal pretrasplante gravemente disminuida, esta mejora en el postrasplante inmediato, y siguió mejorando progresivamente en la evolución hasta el décimo año postrasplante.

8.- Los trasplantes realizados en la última década en nuestro grupo, tienen menos riesgo de desarrollar disfunción renal crónica que los realizados en los cinco años previos, probablemente debido a una mejor función renal basal de los pacientes, a unos niveles de anticalcineurínicos en el primer mes significativamente menores y además a la mayor experiencia del equipo.

9.- Los niveles de anticalcineurínicos, presentan una correlación negativa con los parámetros de función renal y hemos comprobado que los niveles elevados de Tacrolimus al mes y de Ciclosporina al 6º mes postrasplante son un factor de riesgo de desarrollo de disfunción renal crónica.

10.- Finalmente, de nuestro estudio parece deducirse que un control adecuado y estrecho de la inmunosupresión, fundamentalmente en el postoperatorio inmediato, aunque también hasta el sexto mes postrasplante, puede ser

altamente beneficioso para preservar la función renal a largo plazo y justificar una baja tasa de disfunción renal a largo plazo.

7 BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
2. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med.* 1981;305(5):266-9.
3. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg.* 2013;258(3):409-21.
4. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2(8151):1033-6.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology.* 1984;4(1 Suppl):107S-10S.
6. Margarit C, Jaurrieta E, Maestre P, Casais L, Oncins J, Fernandez de Sevilla A, et al. [Orthotopic hepatic transplant in a patient with hepatocarcinoma]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1984;66(3):234-9.
7. Registro español de trasplante hepático. Memoria de resultados. 1984-2014. .
8. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675-88.
9. 2014 [updated Septiembre; cited 19 1]. Septiembre [5-15].
10. Aguirre-Valadez J, Torre A, Vilatoba M, Contreras A, Sanchez-Cedillo A, Antolinez-Motta J, et al. [Indications for liver transplant]. *Rev Invest Clin.* 2014;66(6):534-46.
11. Memoria de donación y trasplantes de Castilla y León 2014.
12. Vatche GA, Henrik P, Fady MK, Ali Z, Douglas GF, Hasan Y, et al. The Evolution of Liver Transplantation During 3 Decades: Analysis of 5347 Consecutive Liver Transplants at a Single Center. *Annals of Surgery.* 2013;258(3):409.
13. Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A, en representación del Registro Espanol de Trasplante H. [Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry]. *Med Clin (Barc).* 2015;144(8):337-47.
14. Rana A, Gruessner A, Agopian V, Khalpey Z, Riaz I, Kaplan B, et al. Survival Benefit of Solid-Organ Transplant in the United States. *JAMA Surgery.* 2015;150(3).
15. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2002;73(6):901-6.
16. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(3):370-5.
17. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
18. Rana A, Kaplan B, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, et al. A critical analysis of early death after adult liver transplants. *Clin Transplant.* 2013;27(4):E448-53.
19. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H, et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl.* 2015;21(1):13-21.

20. Rubin A, Sanchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int.* 2013;26(7):740-50.
21. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1290-301.
22. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2013;33(5):656-65.
23. 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.
24. 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(6):1420-7.
25. McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron.* 1990;55(2):121-8.
26. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med.* 1969;280(25):1367-71.
27. Milutinovic J, Fialkow PJ, Phillips LA, Agoda LY, Bryant JI, Denney JD, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: early diagnosis and data for genetic counselling. *Lancet.* 1980;1(8180):1203-6.
28. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PC, Mies S, Machado MM, et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail.* 2003;25(4):553-60.
29. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol.* 2007;27(4):498-507.
30. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48(6):2064-77.
31. Lim YS, Larson TS, Benson JT, Kamath PS, Kremers WK, Therneau TM, et al. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol.* 2010;52(4):523-8.
32. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int.* 1998;54(2):518-24.
33. Fabrizio F, Vivek D, Paul M, Piergiorgio M. Pre-transplant Kidney Function Predicts Chronic Kidney Disease After Liver Transplant: Meta-Analysis of Observational Studies. *Digestive Diseases and Sciences.* 2011;56(5):1282-9.
34. 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(10):931-40.
35. Varo E, Banares R, Guilera M. Underestimation of chronic renal dysfunction after liver transplantation: ICEBERG study. *World J Transplant.* 2015;5(1):26-33.
36. 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(2):123-9.
37. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
38. 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(1):250-1.
39. Serrano Aullo MT, Parra Moncasi E, Lorente Perez S. [Immunosuppression in liver transplantation: renoprotective regimens]. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(6):422-7.

40. Crawford DH, Endre ZH, Axelsen RA, Lynch SV, Balderson GA, Strong RW, et al. Universal occurrence of glomerular abnormalities in patients receiving liver transplants. *Am J Kidney Dis.* 1992;19(4):339-44.
41. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2178-87.
42. 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(2):R31.
43. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009;15(5):475-83.
44. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35.
45. Bataller R, Gines P, Arroyo V. Practical recommendations for the treatment of ascites and its complications. *Drugs.* 1997;54(4):571-80.
46. Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):81-95.
47. Wong F. Definition and Diagnosis of Acute Kidney Injury in Cirrhosis. *Dig Dis.* 2015;33(4):539-47.
48. 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(5):1352-9.
49. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1360-8.
50. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30(7):937-47.
51. Northup PG, Argo CK, Bakhru MR, Schmitt TM, Berg CL, Rosner MH. Pretransplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(4):440-6.
52. Wilkinson A, Pham PT. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl.* 2005(11 Suppl 2):S47-51.
53. 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.
54. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(3):231-9.
55. Distant DA, Gonwa TA. The kidney in liver transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(2):129-36.
56. Lee JP, Heo NJ, Joo KW, Yi NJ, Suh KS, Moon KC, et al. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2772-85.
57. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-71.
58. 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(11):S1-34.

59. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
60. 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(9):1142-8.
61. 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(1):168-76.
62. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl*. 2006;12(1):117-23.
63. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valenca RV, Machado JE, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):597-605.
64. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991;51(2):428-30.
65. 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(10):751-63.
66. Nuno J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrion 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(4):2319-20.
67. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508.
68. Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2797-814.
69. 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(4):466-75.
70. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-3.
71. 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(12):1934-9.
72. 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(11):1883-90.
73. 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(3):224-35.
74. Wilson DM, Bergert JH, Larson TS, Liedtke RR. GFR determined by nonradiolabeled iothalamate using capillary electrophoresis. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(5):646-52.
75. 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(4 Suppl):1-16.
76. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1990;38(1):167-84.

77. 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(6):461-70.
78. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl.* 1997;63:S151-4.
79. Lou LM, Campos B, Gracia O, Lopez A, Turon A. [Formulas de calculo de la función renal: fortalezas y debilidades]. *Nefrologia.* 2009;29(5 Sup.Ext):94-100.
80. Gracia-Garcia S, Montanes-Bermudez R, Morales-Garcia LJ, Diez-de Los Rios MJ, Jimenez-Garcia JA, Macias-Blanco C, et al. Current use of equations for estimating glomerular filtration rate in Spanish laboratories. *Nefrologia.* 2012;32(4):508-16.
81. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
82. 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(3):763-73.
83. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2749-57.
84. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, et al. Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc.* 1988;20(1 Suppl 1):498-504.
85. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schroter GP, Weil R, 3rd, Koep LJ, et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant Proc.* 1981;13(1 Pt 1):281-5.
86. Klintmalm GB. Clinical use of FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1996;28(2):974-6.
87. Klintmalm GB. FK 506: an update. *Clin Transplant.* 1994;8(2 Pt 2):207-10.
88. Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, Granger D, Holt C, Kam I, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant.* 2005;5(5):1111-9.
89. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, Uk, et al. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9340):1119-25.
90. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant.* 2015;15 Suppl 2:1-28.
91. de Mare-Bredemeijer EL, Metselaar HJ. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):85-95.
92. Barshes NR, Goodpastor SE, Goss JA. Pharmacologic immunosuppression. *Front Biosci.* 2004;9:411-20.
93. Textor SC, Burnett JC, Jr., Romero JC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wiesner R, et al. Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK506 after liver transplantation. *Kidney Int.* 1995;47(5):1426-33.
94. Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, et al. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8(10):916-21.
95. Cuervas-Mons V, Herrero JI, Gomez MA, Gonzalez-Pinto I, Serrano T, de la Mata M, et al. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen vs. a conventional therapy with steroids on cardiovascular risk in liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2015;29(8):667-77.
96. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1355-68.

97. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Giralda 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(5):414-20.
98. Tang CY, Shen A, Wei XF, Li QD, Liu R, Deng HJ, et al. Everolimus in de novo liver transplant recipients: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14(5):461-9.
99. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):83-95.
100. Levy GA, Grant D, Paradis K, Campestrini J, Smith T, Kovarik JM. Pharmacokinetics and tolerability of 40-0-[2-hydroxyethyl]rapamycin in de novo liver transplant recipients. *Transplantation.* 2001;71(1):160-3.
101. Crowe A, Bruelisauer A, Duerr L, Guntz P, Lemaire M. Absorption and intestinal metabolism of SDZ-RAD and rapamycin in rats. *Drug Metab Dispos.* 1999;27(5):627-32.
102. Kovarik JM, Kahan BD, Kaplan B, Lorber M, Winkler M, Rouilly M, et al. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(1):48-56.
103. 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(10):1262-9.
104. De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petruccelli 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(3):279-86.
105. De Simone P, Beckebaum S, Koneru B, Fung J, Saliba F. Everolimus with reduced tacrolimus in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1373-4.
106. 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(7):1734-45.
107. 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(10):2252-62.
108. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A Randomized, Controlled Study to Assess the Conversion From Calcineurin-Inhibitors to Everolimus After Liver Transplantation—PROTECT. *American Journal of Transplantation.* 2012;12(7):1855-65.
109. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, et al. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation.* 2015;99(7):1455-62.
110. Bilbao I, Salcedo M, Gomez MA, Jimenez C, Castroagudin J, Fabregat J, et al. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transpl.* 2015;21(8):1056-65.
111. Antolín GS, Pajares FG, Pelayo SL, Bachiller MTH, Almohalla C, Velicia R, et al. Indications and effectiveness of the mammalian target of rapamycin in liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 2011;43(3):714-7.
112. 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(4 Pt 2):1003-19.
113. 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(6):674-84.

114. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Goodrich NP, Ojo AO, Merion RM. Impact of MELD-Based Allocation on End-Stage Renal Disease After Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(11):2372-8.
115. 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(5):350-6.
116. Martinez-Castelao A, Gorritz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34(2):243-62.
117. Garcia de Vinuesa S. [Progression factors for chronic kidney disease. Secondary prevention]. *Nefrologia*. 2008;28 Suppl 3:17-21.
118. Goolsby MJ. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14(6):238-42.
119. 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(2):327-36.
120. 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(3):697-8.
121. 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(7):755-60.
122. 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(9):1064-72.
123. 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(7):1039-44.
124. 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(10):1258-64.
125. 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.
126. 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(13-14):1977-83.
127. 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(9):1083-91.
128. 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(5):965-76.
129. De Simone P, Precisi A, Petruccelli S, Balzano E, Carrai P, Catalano G, et al. The impact of everolimus on renal function in maintenance liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(4):1300-2.
130. Creput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(7):1004-10.

131. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1755-60.
132. 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(9256):587-91.
133. 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 CNi-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. *Liver Transpl.* 2007;13(1):46-54.
134. 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(4):376-80.
135. Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A, Lopez-Monclus J, Sanchez-Turrion V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(10):1650-5.
136. 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(12):1694-702.
137. Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2010;52(4):1360-70.
138. Castroagudin JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tome 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(12):1792-7.
139. Rodriguez-Castro KI, De Martin E, Gambato M, Lazzaro S, Villa E, Burra P. Female gender in the setting of liver transplantation. *World J Transplant.* 2014;4(4):229-42.
140. Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *JAMA.* 2008;300(20):2371-8.
141. Fink MA, Berry SR, Gow PJ, Angus PW, Wang BZ, Muralidharan V, et al. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(1):119-24.
142. Herlenius G, Fistouris J, Olausson M, Felldin M, Backman L, Friman S. Early renal function post-liver transplantation is predictive of progressive chronic kidney disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(3):344-9.
143. Shao ZY, Yan LN, Wang WT, Li B, Wen TF, Yang JY, et al. Prophylaxis of chronic kidney disease after liver transplantation--experience from west China. *World J Gastroenterol.* 2012;18(9):991-8.
144. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8(5):1151-7.
145. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatology International.* 2014.
146. Bahirwani R, Forde KA, Mu Y, Lin F, Reese P, Goldberg D, et al. End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease. *Clinical transplantation.* 2014;28(2):205-10.
147. Tan HL, Lim KB, Iyer SG, Chang SK, Madhavan K, Kow AW. Metabolic syndrome after a liver transplantation in an Asian population. *HPB (Oxford).* 2015;17(8):713-22.
148. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32(1):87-90.

149. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL, Heffron TG, Stratta RJ, Langnas AN, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996;2(4):276-83.
150. Tueche SG. Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. *Transplant Proc.* 2003;35(4):1466-8.
151. Luca L, Westbrook R, Tsochatzis EA. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):183-92.
152. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl.* 2005;11(6):612-20.
153. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi GL, Wu Y, et al. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77(11):1632-8.
154. Varo E, Padin E, Otero E, Tome S, Castroagudin JF, Delgado M, et al. Cardiovascular risk factors in liver allograft recipients: relationship with immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1553-4.
155. Rathi M, Rajkumar V, Rao N, Sharma A, Kumar S, Ramachandran R, et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in patients with new-onset diabetes after renal transplant: an open-label randomized prospective pilot study. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1158-61.
156. Mangus RS, Lutz AJ, Fridell JA, Kubal CA, Bush WJ, Tector AJ. Minimal Improvement in Glomerular Filtration Rate in the First Year After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2015;99(9):1855-61.
157. Sato K, Kawagishi N, Fujimori K, Ohuchi N, Satomi S. Renal function status in liver transplant patients in the first month post-transplant is associated with progressive chronic kidney disease. *Hepatol Res.* 2015;45(2):220-7.
158. Weismuller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg CP, Lehner F, Schrem H, et al. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(5):519-28.
159. Giusto M, Berenguer M, Merkel C, Aguilera V, Rubin A, Ginanni Corradini S, et al. Chronic kidney disease after liver transplantation: pretransplantation risk factors and predictors during follow-up. *Transplantation.* 2013;95(9):1148-53.
160. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl.* 2012;18(5):539-48.
161. Sharma P, Goodrich NP, Zhang M, Guidinger MK, Schaubel DE, Merion RM. Short-Term Pretransplant Renal Replacement Therapy and Renal Nonrecovery after Liver Transplantation Alone. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;8(7):1135-42.
162. Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, Taner CB, Mai ML, Cortese C, et al. Renal outcomes of liver transplant recipients who had pretransplant kidney biopsy. *Transplantation.* 2014;98(12):1323-30.
163. Lluís C, Carme B, Itxarone B, Carme C, Josep Maria C, Núria E, et al. Detección precoz, prevención y manejo de la insuficiencia renal en el trasplante hepático. *Gastroenterología y Hepatología.* 2014;37(8):480-91.
164. 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(7):1048-54.
165. Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(5):1136-44.
166. Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol.* 2011;54(5):1041-54.

167. Sharma P, Bari K. Chronic Kidney Disease and Related Long-Term Complications After Liver Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(5):404-11.
168. Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 1998;66(1):59-66.
169. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int.* 2013;33(5):656-65.
170. Martín-Mateos RM, Graus J, Albillos A, Arocena C, Rodríguez Gandía MA, Blesa C, et al. Initial immunosuppression with or without basiliximab: a comparative study. *Transplantation proceedings.* 2012;44(9):2570-2.
171. Varo E, Lopez A, Rivero C. Initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3909-12.
172. Nashan B, Schemmer P, Braun F, Dworak M, Wimmer P, Schlitt H. Evaluating the efficacy, safety and evolution of renal function with early initiation of everolimus-facilitated tacrolimus reduction in de novo liver transplant recipients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:118.
173. Rodríguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, De la Mata M, et al. Tacrolimus exposure after liver transplantation in randomized controlled trials: too much for too long. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1371-2.
174. Rodríguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Reducing early exposure to calcineurin inhibitors: the key factor for a successful renal sparing strategy. *Am J Transplant.* 2013;13(1):239.
175. Bahirwani R, Barin B, Olthoff K, Stock P, Murphy B, Rajender Reddy K, et al. Chronic kidney disease after liver transplantation in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected recipients versus human immunodeficiency virus-infected recipients without hepatitis C virus: results from the National Institutes of Health multi-site study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2013;19(6):619-26.
176. Parajuli S, Foley D, Djamali A, Mandelbrot D. Renal Function and Transplantation in Liver Disease. *Transplantation.* 2015;99(9):1756-64.
177. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C Virus Infection Increases the Risk of Developing Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2015.
178. Vinaixa C, Rubin A, Aguilera V, Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(4):304-13.
179. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000;32(4):673-84.
180. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(3):679-87.
181. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1746-56.
182. Garcia-Pajares F, Almohalla C, Lorenzo Pelayo S, Ruiz Zorrilla R, Pinto P, Ramos C, et al. Early and extended therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1571-3.
183. McCaughan GW, Shackel NA, Strasser SI, Dilworth P, Tang P, Australian, et al. Minimal but significant improvement in survival for non-hepatitis C-related adult liver transplant patients beyond the one-year posttransplant mark. *Liver Transpl.* 2010;16(2):130-7.

184. O'Leary JG, Randall H, Onaca N, Jennings L, Klintmalm GB, Davis GL. Post-liver transplant survival in hepatitis C patients is improving over time. *Liver Transpl.* 2009;15(4):360-8.