

Insuficiencia renal aguda en el trasplante hepático

J. Calls, A. Torras, J. Llach *, A. Rimola *, J. C. García-Valdecasas **, L. Grande **, J. Rodés * y L. Revert

Servicios de Nefrología, * Hepatología y ** Cirugía General del Hospital Clinic y Provincial de Barcelona.

RESUMEN

Realizamos un estudio retrospectivo para analizar la incidencia, etiología y características de la insuficiencia renal aguda en 65 trasplantes hepáticos efectuados entre 1988 y 1990. Se presentó una insuficiencia renal aguda en el 66 % de los trasplantes, siendo de origen multifactorial (hemodinámico y nefrotóxicos varios) en el 52 % de los mismos. Únicamente en el 7 % de los casos, la ciclosporina A no se asociaba a otros agentes etiológicos, desarrollándose todos ellos después de la primera semana del trasplante. La necesidad de hemodiálisis o hemofiltración en 13 casos fue superior en la insuficiencia renal precoz (aparición en las primeras cuarenta y ocho horas post-trasplante) que en la insuficiencia renal tardía (posterior a las cuarenta y ocho horas post-trasplante), 45 % frente al 17 % de casos de insuficiencia renal, respectivamente. La duración de la insuficiencia renal precoz fue superior a la de la insuficiencia renal tardía, cuarenta y siete frente a veintiséis días. Los cinco pacientes que fallecieron habían precisado hemodiálisis o hemofiltración. Todos los pacientes con síndrome hepatorenal pre-trasplante presentaron insuficiencia renal aguda y tres de los cinco precisaron hemodiálisis o hemofiltración posteriormente al trasplante. En conclusión, la insuficiencia renal aguda post-trasplante es una complicación frecuente, especialmente grave en las fases precoces y cuya necesidad de hemodiálisis/hemofiltración puede ser un marcador de mal pronóstico. La etiología multifactorial es la más frecuente, y relacionada «exclusivamente» con la ciclosporina A sólo puede evidenciarse en las formas tardías.

Palabras clave: **Trasplante hepático. Insuficiencia renal aguda. Ciclosporina. Hemodiálisis.**

ACUTE RENAL FAILURE IN LIVER TRANSPLANTATION

SUMMARY

We have retrospectively reviewed the incidence, etiology and characteristics of acute renal failure in 65 liver transplants performed between 1988 and 1990. Acute renal failure was present in 66 % of them, and the etiology was multifactorial in 52 % of cases. Only 7 % of cases showed cyclosporin nephrotoxicity without other etiologic factors, developing after the first week of liver transplantation. Hemodialysis/hemofiltration was needed in 13 cases, more frequently used in early acute renal failure (in the first 48 hours after transplantation) than in late acute renal failure (48 hours later after transplantation), 48 % versus 17 % of cases of acute renal failure respectively. Early acute renal failure lasted more than late acute renal failure, 47 versus 26 days. All patients who died required hemodialysis/hemofiltration. In 5 patients hepatorenal syndrome was diagnosed prior to transplantation, developing all of five acute renal failure; three of them required hemodialysis/hemofiltration after liver transplantation. We conclude that acute renal failure after liver transp-

Correspondencia: Dr. L. Revert.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clinic i Provincial.
Barcelona.

lantation is a common complication and dialysis in such patients may be an uncertain survival predictor. The multifactorial etiology was the most frequent cause of acute renal failure and the cyclosporin nephrotoxicity is predominantly associated with late renal failure.

Key words: *Liver transplantation. Acute renal failure. Cyclosporin. Hemodialysis.*

Introducción

Antes de 1980, el trasplante hepático (TH) era una técnica experimental efectuada por reducidos grupos quirúrgicos. Se realizaba en pacientes con insuficiencia hepática grave en situación terminal y con severo deterioro general. En menos de una década, esta técnica ha pasado a ser una razonable opción terapéutica para miles de pacientes con enfermedad hepática irreversible¹⁻³. La mejora espectacular de sus resultados, con reducciones significativas de su morbilidad y mortalidad, ha permitido que cerca del 80 % de los pacientes trasplantados puedan recuperar una calidad de vida y reinserción doméstico-laboral muy aceptable. La supervivencia al año se acerca en la actualidad al 90 %⁴. Estos espectaculares resultados son consecuencia tanto de la refinada técnica quirúrgica como del soporte médico, tanto pre como post-quirúrgico^{5,6}; la efectiva inmunodepresión alcanzada con la ciclosporina ha sido decisiva^{1,2,4}.

Persiste, sin embargo, una morbilidad y mortalidad peritrasplante significativa, sobre todo si se compara con sus equivalentes en el trasplante renal. Una de las variables pronósticas invocadas como predictora de la mortalidad de estos pacientes ha sido la presencia de insuficiencia renal, tanto previa al TH como de instauración aguda durante y en el postoperatorio inmediato¹. En este último caso se invocan tanto causas prerrenales como nefrotóxicas⁷. En este sentido, la ciclosporina, con su potencial nefrotóxico y de uso prácticamente constante, puede jugar un papel importante⁸⁻¹⁰.

En el presente estudio se analizan la incidencia, etiología y características de la insuficiencia renal aguda (IRA) durante el período de hospitalización en 65 TH efectuados en 61 pacientes en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Clínic de Barcelona desde 1988 a 1990. Se intenta determinar igualmente el valor pronóstico de la IRA en la supervivencia de estos pacientes.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas consecutivas de 61 pacientes en los que se efectuaron 65 TH entre 1988 y 1990 en el Hospital Clínic de Barcelona. La técnica quirúrgica aplicada ha sido la descrita previamente¹¹. El esquema básico de inmunosupresión consistió en la administración durante la intervención de

1.500 mg de metilprednisolona, disminuyéndose progresivamente las dosis durante el postoperatorio de 200 a 20 mg/día. La ciclosporina se inició entre el primero y tercer días del postoperatorio a dosis de 3-5 mg/kg/día por vía endovenosa en infusión continua, seguida de 15 mg/kg/día por vía oral cuando los pacientes reanudaron la ingesta y el tubo de Kehr fue cerrado. Estas dosis fueron ajustadas hasta conseguir niveles sanguíneos entre 250 y 400 ng/ml (kit radioinmunoensayo, Lab. Sandoz). La azatioprina se administró a dosis de 1,5 mg/kg/día durante el primer mes. La función renal se monitorizó a través de los niveles diarios de creatinina y BUN séricos y la función del injerto hepático se siguió con las pruebas convencionales de funcionalismo hepático.

Definiciones

Se definió como insuficiencia renal (IR) una creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl y/o un BUN sérico superior a 50 mg/dl. En los casos con alteración de la función renal pre-TH se consideró insuficiencia renal aguda (IRA) a la elevación de los niveles de creatinina y/o BUN séricos superior al 50 % en relación a los valores basales. El término de necrosis tubular aguda isquémica (NTA-Is) fue aplicado a la IRA que apareció como máximo después de veinticuatro horas de un claro episodio de hipotensión arterial, sin otros factores asociados. La IRA se atribuyó a la nefrotoxicidad por la ciclosporina (IRA-CyA) cuando no existían otros factores precipitantes. Se consideró IRA debida a agentes nefrotóxicos (IRA-Nf) cuando, junto a la administración de estos fármacos, se podían excluir razonablemente otras causas, fundamentalmente la NTA-Is y la IRA-CyA. La IRA se interpretó como funcional o prerrenal (IRA-f), cuando, junto a la evidencia de depleción de volumen, los niveles de creatinina sérica descendían y la diuresis aumentaba después de la reposición de líquidos, sangre o expansores de volumen. Cuando existían dos o más factores potencialmente implicados en la IRA se la denominó multifactorial (IRA-m). Se consideró IRA precoz a la que apareció durante las primeras cuarenta y ocho horas post-TH e IRA tardía a la de aparición posterior.

Se consideraron indicaciones de hemodiálisis (HD) y/o hemofiltración (HF) la presencia de IRA junto a una o más de las siguientes situaciones: a) evidencia hemodinámica de hiperhidratación (edemas y/o presión capilar pulmonar superior a 15 mmHg) sin respuesta diurética convencional (furosemida, 1.000 mg/día); b) edema pulmonar con hipoxemia severa ($pO_2 < 70$ mmHg con $FiO_2 > 60$ %), y c) oligoanuria (diuresis/veinticuatro horas < 200 ml) no

reversible con medidas convencionales (diuréticos-hidratación) junto a hiponatremia ($\text{Na} < 125 \text{ mEq/l}$) y/o hiperpotasemia ($\text{K} > 5,5 \text{ mEq/l}$) y/o acidosis metabólica (bicarbonatos $< 18 \text{ mEq/l}$).

El seguimiento post-TH fue de 58 ± 27 días (rango, dieciséis a ciento noventa días). En relación con la IR se analizaron variables pre, intra y postoperatorias, expresándose los valores como media \pm SD, y cuando fue preciso se aplicaron el texto de la «t» de Student y el χ^2 .

Resultados

A) Incidencia

De los 65 TH estudiados, 43 (66 %) presentaron IRA, 24 (55 %) eran varones y 19 (45 %) mujeres. La edad media fue de 45 ± 9 años, con límites entre veinte y sesenta y dos años.

La principal causa de hepatopatía pre-TH fue la cirrosis hepática criptogenética (21 casos, 32 %). Otras causas de enfermedad hepática fueron: la cirrosis hepática de origen enólico o con antígeno Australia positivo, la cirrosis biliar primaria y la hepatitis fulminante; los restantes casos incluían una miscelánea de situaciones (tabla I).

B) Características de la insuficiencia renal

En cinco casos existía IRA previa al TH (creatinina, $1,86 \pm 0,74 \text{ mg/dl}$ y BUN, $51,4 \pm 34,5 \text{ mg/dl}$), con las características del síndrome hepatorenal en todos ellos.

La IRA post-TH alcanzó unos niveles máximos de creatinina y BUN de $3,4 \pm 1,9 \text{ mg/dl}$ y $93 \pm 38 \text{ mg/dl}$. La IRA fue precoz (primeras cuarenta y ocho horas) en 20 casos y tardía en 23 (31 % y 35 %, respectivamente, en relación al total de TH) (fig. 1); para los de IRA precoz, la creatinina y el BUN fueron de $4,1 \pm 2,1 \text{ mg/dl}$ y $99 \pm 41 \text{ mg/dl}$, y

Tabla I. Etiología de la hepatopatía pretrasplante

Causas de hepatopatía	N.º de pacientes
Enfermedad hepática no colestásica	38 (62 %)
– CH criptogenética	21
– CH enólica	10
– CH HbsAg positivo	5
– Enfermedad de Wilson	1
– Hemocromatosis	1
Enfermedad hepática colestásica	11 (18 %)
– Cirrosis biliar primaria	10
– Colangitis esclerosante primaria	1
Enfermedad hepática neopásica	3 (5 %)
Miscelánea	9 (14 %)
– Hepatitis fulminante	7
– Enfermedad de Budd-Chiari	1
– Enfermedad de Caroli	1

CH: cirrosis hepática. HbsAg: antígeno Australia.

para los de aparición tardía, de $2,9 \pm 1,7 \text{ mg/dl}$ y $88 \pm 37 \text{ mg/dl}$, respectivamente. Los niveles máximos de creatinina en la IRA precoz fueron significativamente superiores a los de la IRA tardía ($p < 0,05$).

En la etiología de la IRA (tabla II), el origen multifactorial se halló implicado en el 52 % de los TH, seguido de la IRA-CyA en el 7 % de los TH, siendo en éstos la ciclosporinemia media de $510 \pm 260 \text{ ng/ml}$. En los 30 casos (46 %) de posible nefrotoxicidad por aminoglucósidos u otros nefrotóxicos existía siempre algún otro factor potencialmente implicado en la IRA (CyA fundamentalmente), por lo cual fueron incluidos dentro del grupo de pacientes con IRA-m.

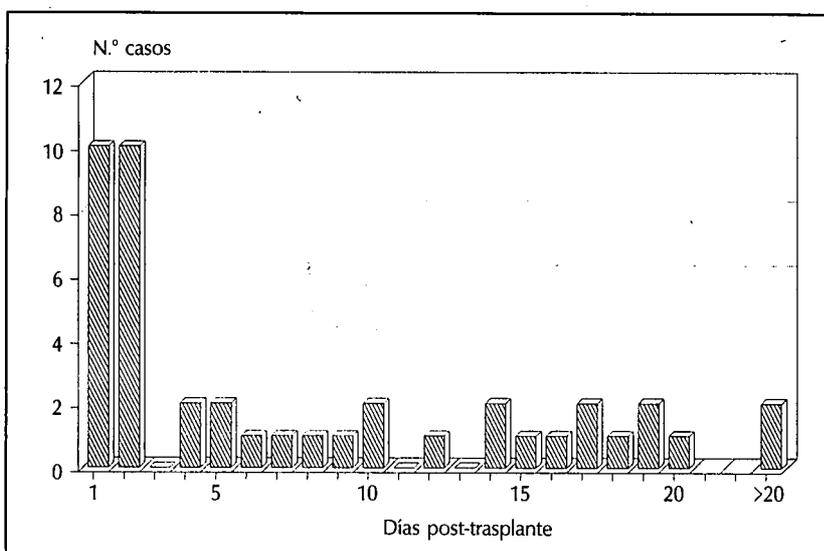


Fig. 1.—Momento de aparición de la IRA.

Tabla II. Etiología de la IRA

Etiología	N.º TH	Cr máx. (mg %)	BUN máx. (mg %)	IRp	IRt
IRA-m.....	34 (52 %)	3,7 ± 1,94	103,9 ± 37,8	17	17
IRA-CyA.....	5 (7 %)	2,08 ± 0,42	62,6 ± 14,8	0	5
IRA-f.....	3 (5 %)	1,76 ± 0,3	51 ± 6,4	2	1
NTA-Is.....	1 (1,5 %)	3,2 ± 0	69 ± 0	1	0

Cr: creatinina. IRp: insuficiencia renal precoz. IRt: insuficiencia renal tardía. IRA-m: insuficiencia renal multifactorial. IRA-CyA: insuficiencia renal por ciclosporina. IRA-f: insuficiencia renal funcional. NTA-Is: necrosis tubular aguda de origen isquémico.

Todos los casos de IRA-CyA fueron de aparición tardía (13 ± 4 días post-TH). La IRA-f fue en dos casos precoz y tardío en uno. El único caso de NTA-Is fue de aparición precoz.

Veintidós de los 65 TH no desarrollaron IRA; la ciclosporinemia media en este grupo fue de 312 ± 117 ng/ml.

C) Evolución de la insuficiencia renal (tabla III)

El pico máximo de creatinina fue de 3,7 ± 1,94 mg/dl, correspondiente a la IRA multifactorial; en la IRA-CyA fue 2,08 ± 0,42 mg/dl, y en la IRA-f, 1,76 ± 0,3 mg/dl (tabla II). En la IRA precoz, el promedio de días en alcanzar el máximo nivel de creatinina fue de 9 ± 8 y en la IRA tardía, de 8 ± 6 días. Se precisó HD-HF en nueve casos

(45 %) de IRA precoz y en cuatro (17 %) de IRA tardía. Fueron necesarias 11 ± 8 sesiones de HD para los primeros y 8 ± 2 sesiones para los segundos. La indicación de HD-HF se efectuó siempre por la presencia de hiperhidratación y oligoanuria, sin que fueran decisivos los parámetros analíticos de IRA.

La duración de la IRA precoz fue de 48 ± 29 días en los de etiología multifactorial y de 2 ± 1 en los de origen funcional. La duración de la IRA tardía de causa multifactorial fue de 26 ± 20 días, y la de la IRA-CyA, de 26 ± 23 días.

Recuperación de la IRA

Durante el período de seguimiento efectuado (64 ± 26 días), la IRA se resolvió en 21 casos (49 %) y persistió en

Tabla III. Evolución de la IRA

	Precoz						
	D/Cr máx.	Duración	HD	Sesiones	R	NR	E
Ira-m.....	10 ± 8	48 ± 29	9	11 ± 8	5	12	4
IRA-CyA.....	—	—	—	—	—	—	—
IRA-f.....	2 ± 1	3 ± 1	—	—	2	0	0
NTA-Is.....	4 ± 0	11 ± 0	—	—	1	0	0
	Tardía						
	D/Cr máx.	Duración	HD	Sesiones	R	NR	E
IRA-m.....	8 ± 6	26 ± 20	4	8 ± 2	9	8	1
IRA-CyA.....	8 ± 4	26 ± 23	—	—	3	2	0
IRA-f.....	2 ± 0	3 ± 0	—	—	1	0	0
NTA-Is.....	—	—	—	—	—	—	—

D/Cr máx.: días en alcanzar la máxima creatinina. Duración: días que duró la IRA, HD: número de pacientes que precisaron HD. R: número de casos con recuperación de la función renal. NR: número de casos sin recuperación. E: número de éxitos.

22 (51 %). En la IRA precoz, ocho casos se recuperaron totalmente, ocho de forma parcial y cuatro no se recuperaron. En la IRA tardía, 13 casos recuperaron totalmente la función renal, ocho de manera parcial y dos no la recuperaron. De los 13 casos que precisaron HD, se recuperaron totalmente tres, y de los 30 que no la precisaron, 18 se recuperaron totalmente.

En el momento del alta hospitalaria, los pacientes que desarrollaron IRA multifactorial mostraban una creatinina y BUN de $1,94 \pm 1,21$ mg/dl y de $55,9 \pm 36,9$ mg/dl, respectivamente; los que presentaron IRA-CyA, de $1,32 \pm 0,29$ mg/dl y de $34,4 \pm 12$ mg/dl, y los que presentaron IRA-f y NTA-Is mostraron una función renal dentro de la normalidad.

En 20 casos, la IRA se resolvió, precisando dos HD-HF (10 %). En 18, la función renal no se recuperó, requiriendo seis HD-HF (33 %).

De los 43 TH con IRA, cinco (11 %) fallecieron, con un seguimiento de 35 ± 33 días, siendo en todos ellos la etiología de la IRA multifactorial. En un paciente, la IRA se había resuelto, mientras persistía en los otros cuatro. Todos requirieron HD. La causa de la muerte fue una sepsis en cuatro pacientes y fallo multisistémico en un paciente. Ningún paciente del grupo sin IRA había fallecido en el momento del alta hospitalaria.

D) Síndrome hepatorenal (SHR)

En cinco pacientes (8 %) existía IR previa al TH, de origen funcional en todos (SHR). La creatinina era de $1,86 \pm 0,74$ mg/dl y el BUN de $51,4 \pm 34,5$ mg/dl. Todos desarrollaron IRA precoz, de causa multifactorial en cuatro casos y funcional en un caso. Se alcanzó la máxima IRA en 11 ± 6 días y la máxima creatinina y BUN fue $4,62 \pm 1,9$ mg/dl y $110 \pm 38,4$ mg/dl. La duración fue de 37 ± 25 días. En tres casos fue necesaria la HD. Se recuperaron dos casos y tres no. La creatinina y BUN al alta fue $2,32 \pm 1,77$ mg/dl y $74,6 \pm 4,6$ mg/dl. Un paciente falleció sin haber recuperado la función renal.

Discusión

La IRA pos-TH se ha descrito como una complicación frecuente, tanto en adultos como en niños¹², oscilando entre el 21 y el 73 %¹³; en nuestro estudio, la principal causa de hepatopatía previa al TH ha sido la cirrosis hepática, sin haberse podido establecer una correlación entre la etiología de la enfermedad hepática pre-TH y el desarrollo de IRA.

A diferencia de otros estudios⁹, en los cuales se considera IRA precoz a aquella que aparece durante la primera semana del postoperatorio y tardía a la de aparición posterior, en nuestro análisis los casos de IRA se han dividido en dos grupos: antes y después de las primeras cuarenta y ocho horas; ello permite una mejor valoración etiológica de la IRA, dado que en la mayoría de casos la

introducción de la CyA se realiza a partir del segundo día pos-TH. Sin embargo, dada la coexistencia en estos pacientes de numerosos factores capaces de provocar IRA, la etiología multifactorial ha sido la más frecuente.

Los casos de IRA precoz, comparados con los de IRA tardía, presentaban una duración más larga, alcanzaban niveles máximos de creatinina y BUN superiores, siendo además mayor la necesidad de HD. Al igual que en otros grupos⁹, la IRA precoz mostraba una recuperación menor de la función renal, por lo que se podría considerar como una forma grave de IRA, con peor pronóstico que los pacientes con IRA tardía.

En los pacientes con TH existen numerosos factores etiológicos simultáneos potencialmente responsables de la IRA; ello hace extremadamente difícil la filiación etiológica única de la IRA. En contraposición a otros estudios^{8,9}, en que la etiología de la IRA se describe en categorías bien definidas y no superponibles, la mayor parte de nuestros casos fueron multifactoriales y únicamente pudimos recoger cinco casos de IRA-CyA, tres de IRA-f y un solo caso de NTA-Is, sin la coexistencia de otros factores precipitantes de IRA.

En algunos casos de IRA-m, la coexistencia de la CyA con otros nefrotóxicos, fundamentalmente aminoglucósidos, hacía imposible descartar la CyA como agente participante en la IRA. Ello es así aun en casos de ciclosporinemia terapéuticas (entre 150 y 300 ng/ml) en los que se describe IRA-CyA funcional, que puede aparecer en cualquier momento, e IRA-CyA oligúrica, que suele presentarse en las primeras fases¹⁴.

En nuestro estudio, los casos en que la IRA era debida exclusivamente a la CyA fueron escasos. La gran dificultad que hemos hallado en poder referir la CyA como único factor de IRA contrasta con las referencias de otros autores¹⁵, en que pueden llegar a filiarla en el 71 % de casos de IRA. Todos aparecieron tardíamente; asociándose a niveles relativamente elevados de ciclosporinemia (510 ± 260 ng/ml); los pacientes que no desarrollaron IRA tenían unos niveles de ciclosporinemia significativamente inferiores (312 ± 117 ng/ml). Por tanto, en nuestra experiencia, a pesar de que pueda aparecer IRA-CyA con ciclosporinemia terapéuticas, ésta suele ocurrir asociada a niveles elevados de ciclosporinemia, de manera similar a lo referido en otros estudios¹⁶. Este tipo de IRA tiene un buen pronóstico a corto plazo, ya que ninguno de nuestros casos requirieron HD-HF y la mortalidad fue nula. La nefrotoxicidad crónica por CyA se escapa del seguimiento de este estudio. A partir del primer mes de tratamiento con CyA se describe afectación renal vascular e intersticial¹⁷⁻¹⁹, sobre todo con ciclosporinemia elevadas; el seguimiento de nuestros casos fue superior a un mes (64 ± 26 días) y en la mitad de ellos la IRA seguía presente al final del estudio, por lo que existía la posibilidad de afectación renal crónica por CyA. En estos casos se ha aconsejado la reducción de las dosis de CyA^{20,21}.

La mayoría de casos con SHR desarrolla IRA pos-TH²²⁻²⁴; en nuestra serie, todos los pacientes (cinco en total) de-

sarrollaron IRA. De estos cinco pacientes, tres precisaron HD-HF. En otras series^{9, 25, 26} se ha descrito que la presencia de SHR se asocia a una menor probabilidad de supervivencia pos-TH; el escaso número de pacientes de nuestra serie hace imposible la valoración predictiva de la presencia de IR funcional pre-TH.

La indicación de HD-HF en la IRA pos-TH la hemos establecido casi siempre por la existencia de hiperhidratación y de oligoanuria refractaria al tratamiento conservador y excepcionalmente por los parámetros analíticos de IRA. En estos pacientes, la importante morbilidad de causa respiratoria, edema pulmonar e infecciones respiratorias pudiera reducirse con hemofiltraciones precoces. Paralelamente, la indicación de HD no debería demorarse, puesto que la reducción de la uremia dificultaría el desarrollo de sepsis²⁷, que constituye la causa más importante de mortalidad en estos pacientes.

Al igual que en otras publicaciones⁸, tanto el nivel de creatinina superior a 3 mg/dl como la necesidad de HD-HF se asociaban a una mayor mortalidad. Sin embargo, en ningún paciente de nuestra serie la IRA fue la causa del fallecimiento. Los numerosos problemas asociados a esta complicación (variaciones en la pauta de inmunosupresión, alteraciones electrolíticas, desarrollo de sepsis, etcétera) hacen de la IRA una complicación grave en los pacientes sometidos a TH. Sólo la realización de estudios comparativos con distintas pautas de inmunosupresión, la mejoría de las condiciones hemodinámicas durante el TH y la utilización de antibióticos menos nefrotóxicos podrían disminuir en el futuro la incidencia de la IRA pos-TH.

Bibliografía

- Maddrey WD y Van Thiel DH: Liver transplantation: an overview. *Hepatology*, 8:948-959, 1988.
- Sabesin SM y Williams JW: Current status of liver transplantation. *Hosp Practice*, 22:75-86, 1987.
- Starzl TE, Iwatsuki S y Van Thiel DH: Evolution of liver transplantation. *Hepatology*, 2:614-636, 1982.
- Rimola A: Trasplante hepático. *Med Clin (Barc.)*, 97:388-394, 1991.
- Starzl TE, Demetris AJ y Van Thiel DH: Liver transplantation. *N Engl J Med*, 321:1014-1022, 1989.
- Starzl TE, Demetris AJ y Van Thiel DH: Liver transplantation. *N Engl J Med*, 321:1092-1099, 1989.
- Danovith GM, Wilkinson AH, Colonna JO y Busuttill RW: Determinants of renal failure in patients receiving orthotopic liver transplants. *Kidney Int (abstr.)*, 31:195, 1987.
- McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE y Puschett JB: Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*, 55:121-128, 1990.
- Rimola A, Cavaler JS, Schade RR, El-Lankany S, Starzl TE y Van Thiel DH: Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*, 93:148-156, 1987.
- Van Thiel DH, Schade RR y Cavaler JS: Medical aspects of liver transplantation. *Gastroenterology*, 4:79s, 1984.
- Starzl TE, Iwatsuki S y Esquivel C: Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Sem Liver Dis*, 5:349-356, 1985.
- Ellis D, Avner ED y Starzl TE: Renal failure in children with hepatic failure undergoing liver transplantation. *J Pediatr*, 108:393-398, 1986.
- Poplawski SC, Gonwa TA, Goldstein RM, Husberg BS y Klintmalm GB: Renal dysfunction following orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*, 3:94-100, 1989.
- Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F y Thiel G: Cyclosporine nephropathy. En Tisher CC y Brenner BM (eds.). *Renal pathology with clinical and functional correlations*, vol. II. JB Lippincott Company, pp. 1555-1586, Philadelphia, 1989.
- Powell-Jackson PR, Young B, Calne RY y Williams R: Nephrotoxicity of parenterally administered cyclosporine after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 36:505-508, 1983.
- Gunning TC, Brown MR, Swygert TH, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB, DiBona G, Paulsen AW, Ramsay MAE y Gonwa TA: Perioperative renal function in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 51:422-427, 1991.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J y Perloth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*, 311:699-705, 1984.
- Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnsen HT, Bernstein RL, Hastillo A, Hess ML y Puschett JB: Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 9:12-22, 1987.
- Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 30:964-974, 1986.
- Gonwa TA, Poplawski S, Husberg BS y Klintmalm G: Cyclosporine nephrotoxicity in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 20:401-404, 1988.
- Wheatley HC, Datzman M, Williams JW, Miles DE y Hatch FE: Long term effects of cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. *Transplantation*, 43:641-647, 1987.
- Wood RP, Ellis D y Starzl TE: The reversal of the hepatorenal syndrome in four pediatric patients following successful orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*, 205:415-419, 1987.
- Iwatsuki S, Poportzer MM y Coman JL: Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med*, 289:1155-1159, 1973.
- Gonwa TA, Klintmalm BG, Husberg BS, Olson L, Nery J y Roden J: Liver transplantation in patients with preexisting renal failure. *Transplant Proc*, 20:561-563, 1988.
- Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS y Klintmalm GB: Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome. Experience in 300 patients. *Transplantation*, 51:428-430, 1991.
- Gonwa TA, Nery JR, Husberg BS y Klintmalm GB: Simultaneous liver and renal transplantation in man. *Transplantation*, 46:690-693, 1988.
- Ellis D y Avner ED: Renal failure and dialysis therapy in children with hepatic failure in the perioperative period of orthotopic liver transplantation. *Clin Nephrol*, 25:295-303, 1986.