

Trasplante combinado de hígado y riñón

Rafael Bárcena-Marugán

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Nefrología Sup Ext 2013;4(3):49-59

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2013.Apr.12081

INTRODUCCIÓN

El primer trasplante combinado de hígado y riñón se realizó el 28 de diciembre de 1983 por Margreit et al. en un paciente de 32 años con un trasplante previo de riñón y rechazo crónico que tenía una cirrosis por virus de la hepatitis B¹. Previamente, la enfermedad renal terminal se consideraba una contraindicación para el trasplante hepático (TH). Actualmente, por el contrario, la combinación de enfermedad terminal hepática y renal es tratada mediante un trasplante hepático y renal (THR) simultáneo con excelentes resultados. El THR combinado se realiza en casos en que se precisa un TH y se considera que la enfermedad renal terminal no es reversible. En este caso, y a diferencia del trasplante secuencial, el hígado y el riñón provienen del mismo donante. Por otra parte, hay enfermedades genéticas, como la hiperoxaluria primaria o la enfermedad fibropoliquística hepatorenal, en que está indicado el trasplante combinado aunque el hígado en sí no presente datos de enfermedad hepática terminal.

La selección apropiada de candidatos para el THR es más compleja que para el TH y está menos definida. La política de aplicación de ambos trasplantes, pese a la aparición de guías para su indicación, sigue siendo muy flexible y en muchos casos se aplica basándose en la opinión de los médicos de la unidad paciente por paciente. Esto hace que haya diversas actitudes en la práctica. Teóricamente el trasplante combinado se puede realizar en diferentes grupos de pacientes, desde los que presentan una cirrosis bien compensada con insuficiencia renal crónica en estadio terminal (IRCT), hasta pacientes con enfermedad hepática terminal en hemofiltración continua en la unidad de cuidados intensivos. El primer grupo tiene indicación clara de trasplante de riñón (TR) y el TH no es urgente, pero previene la descompensación de la hepatopatía postrasplante y puede facilitar el TR acortando el tiempo en lista. En el segundo extremo, el asunto es completamente contrario, el TH es urgente, pero el riñón puede ser sustituido manteniendo

do la diálisis. Sin embargo, la realización de un TR en esos pacientes críticamente enfermos puede evitar las complicaciones relacionadas con el fallo renal en el inmediato postrasplante y reducir el riesgo de fallo renal crónico futuro.

Según datos de UNOS (*United Network for Organ Sharing*, www.optn.org)² y de SRTR (Registro Científico de Receptores de Trasplante que mantiene una base de datos de todos los candidatos para un trasplante de órgano sólido y de los pacientes trasplantados en Estados Unidos; los pacientes que reciben un órgano son seguidos de manera periódica con el uso de unas hojas de información completadas por cada programa de trasplante y remitidos a la OPTN [*Organ Procurement and Transplantation Network*]), el número de trasplantes combinados ha aumentado más de un 300 % desde la introducción del *score* MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) como sistema para la distribución de órganos y así, mientras en el año 2001 hubo 228 candidatos y 134 receptores, en 2007 hubo 567 candidatos y 444 receptores, aunque la variación fue diferente entre las diferentes regiones de la OPTN (de 0 % a 43,7 % de incremento) (figuras 1 y 2), demostrando la falta de criterios uniformes en sus indicaciones.

Establecer un algoritmo para la realización de THR depende de nuestra habilidad para predecir si la función renal mejorará, se estabilizará o continuará empeorando después del TH en pacientes con disfunción renal en el momento del TH.

El realizar un trasplante combinado innecesario quita órganos de los pacientes en lista para TR, pero no hacerlo en caso necesario y mantener la insuficiencia renal después del TH disminuye la supervivencia de estos pacientes³⁻⁸ y los somete a mayor mortalidad mientras esperan un TR posterior^{9,10}. El problema es que no podemos predecir esto con gran seguridad, pues no hay estudios bien hechos sobre la historia de la insuficiencia renal en pacientes con fallo hepático y TH que permitan predecir el pronóstico de la función renal. Tampoco tenemos datos para verificar, y menos cuantificar, el beneficio neto a corto o largo plazo de ofrecer un THR sobre el TH solo a este grupo de pacientes, ya que estos riñones disminuyen el *pool* de órganos para los candidatos a TR solo por enfermedad renal crónica (ERC). Si después de un THR por un proceso renal reversible se recupera la función de los riñones, la comunidad de pacientes con ECRT en lista de TR se puede cuestio-

Correspondencia: Rafael Bárcena Marugán
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
rbarcena.hrc@salud.madrid.org

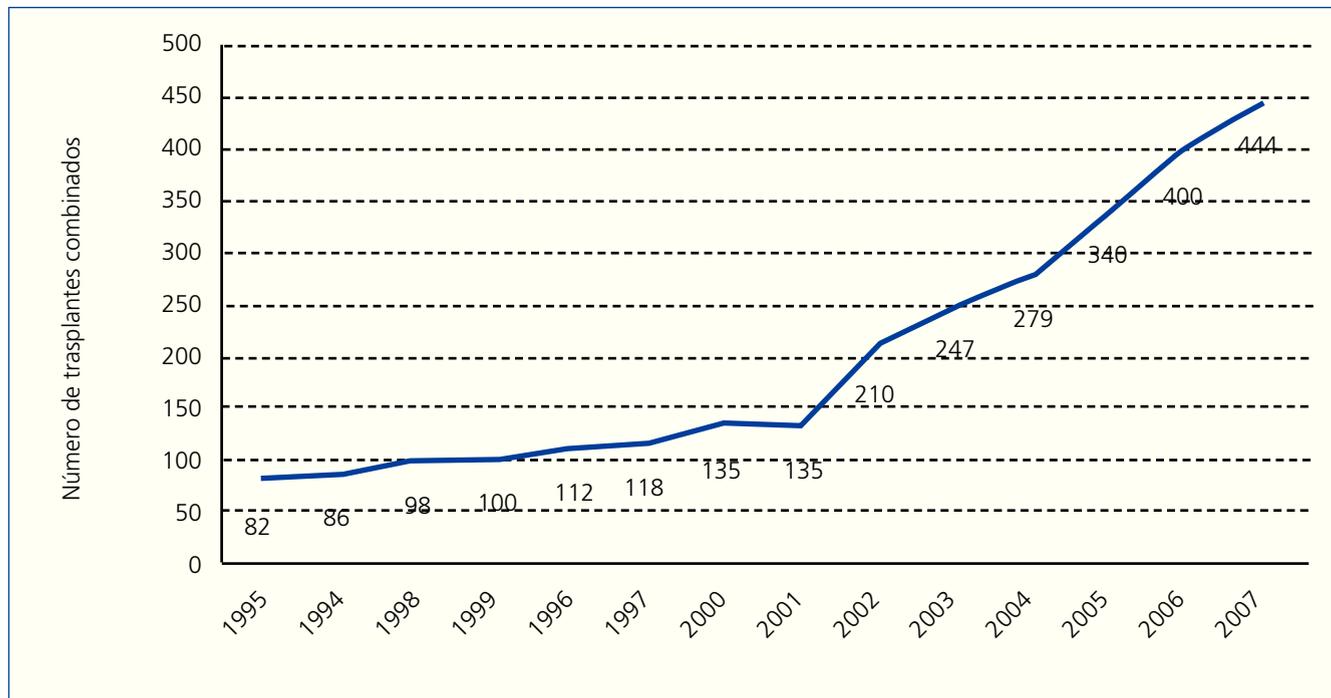


Figura 1. Número total y porcentaje de trasplante combinado de donante de cadáver de OPTN. El score MELD fue implementado en febrero de 2002. Datos hasta junio de 2011.

nar la equidad de dar a estos pacientes un riñón para evitar un fallo renal futuro con tres riñones funcionantes. Aun así, en los últimos años se han publicado varias recomendaciones para la realización de THR combinado, que no han sido ampliamente seguidas por los programas de TH¹¹⁻¹³.

GUÍAS PUBLICADAS Y POLÍTICA DE DISTRIBUCIÓN DE ÓRGANOS DE LA ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK PARA TRASPLANTE COMBINADO HEPATORRENAL

Davis et al. (2007)¹¹

- Pacientes con ERC con aclaramiento creatinina de ≤ 30 ml/min (o preferiblemente un aclaramiento de iotalamato ≤ 30 ml/min).
- Pacientes con fallo renal agudo (FRA) o síndrome hepatorenal (SHR) en diálisis durante ≥ 6 semanas.
- Pacientes con FRA prolongado con biopsia renal que muestre un daño renal fijo.
- El trasplante combinado no se recomienda en pacientes con FRA que no requieran diálisis.

La mayoría de estas recomendaciones provienen o de datos del registro de SRTR o de estudios de un único centro con escaso número de pacientes y con las mismas limitaciones metodológicas de la SRTR.

Estas limitaciones son fundamentalmente:

- Los pacientes que reciben un THR, o que están en diálisis antes del trasplante, reciban un THR o un TH únicamente, no son comparables en cuanto a la gravedad de su enfermedad hepática ni en cuanto a la reversibilidad de su función renal.
- No se conoce bien la causa ni la duración de la enfermedad renal que condujo a trasplante combinado en la mayoría de los casos, pues los datos de los registros son muy incompletos y no lo indican.
- No se conocen bien los eventos perioperatorios que impactan sobre el pronóstico de la función renal ya alterada.
- No hay una forma estandarizada y clara de medir la tasa de filtrado glomerular (TFG) en pacientes con hepatopatía.
- No hay una definición unificada de FRA y menos en pacientes con cirrosis.
- No se especifica la duración de la diálisis ni los criterios para iniciarla, que la mayoría de las veces son subjetivos.

GRAVEDAD DE LOS PACIENTES

Según los datos del registro SRTR, los pacientes que reciben un TH solo y están previamente en diálisis son los más graves. Cuando se analizó el MELD de 29 104 candidatos a TH y se consideró que un paciente estaba en diálisis si se le había realizado dos veces diálisis en la semana anterior como mínimo, se observó que el MELD de los pacientes a la entra-

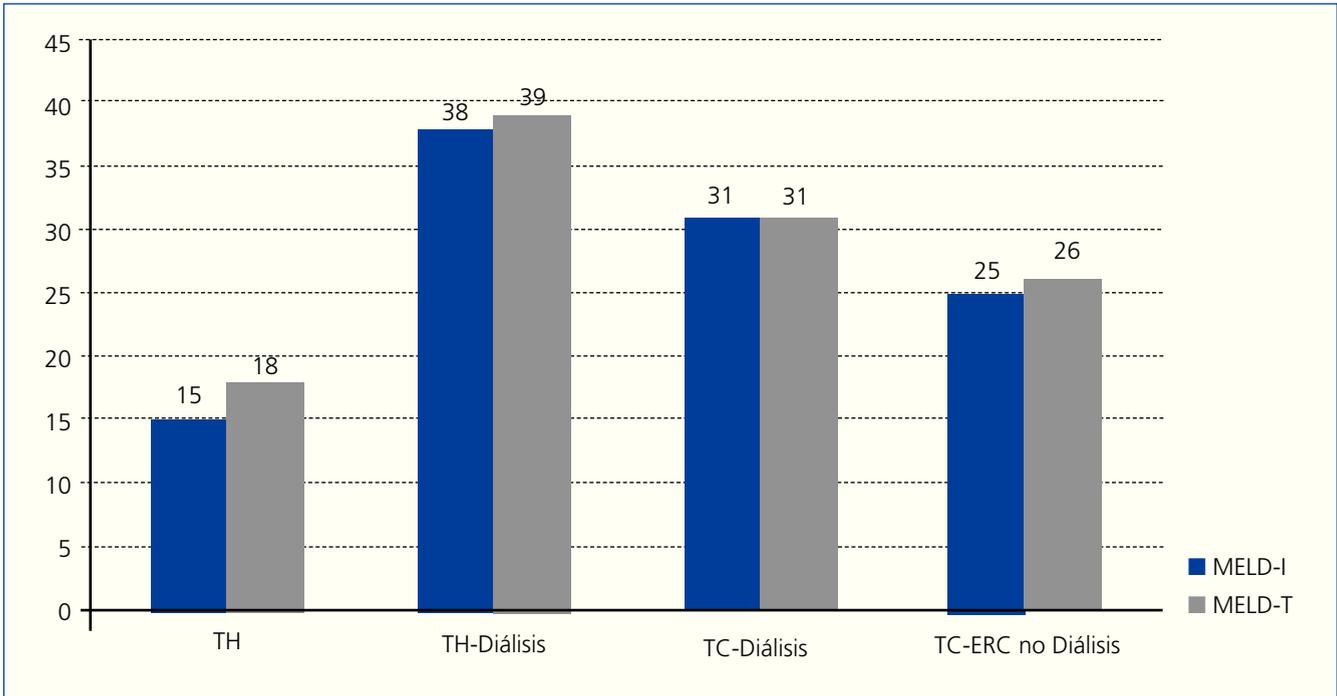


Figura 2. Número de trasplantes combinados en relación con el score MELD. Datos de la OPTN.

ERC: enfermedad renal crónica; MELD: Model for End-stage Liver Disease; TC: trasplante combinado; TH: trasplante de hígado.

da en lista y en el momento del trasplante fue más alto en los pacientes que recibieron un TH únicamente y estaban en diálisis, 577 pacientes con MELD 38 y 39; seguidos por los pacientes en diálisis que reciben un THR, 579 pacientes, con MELD 31 y 31; y por los pacientes que sin estar en diálisis reciben un THR, 605 pacientes con MELD 25 y 26; mientras que los pacientes candidatos a TH únicamente y no en diálisis, 27 343, tenían un MELD de 15 y 18. El score medio de la serie fue de 14 a la entrada en lista y 18 al trasplante. Lógicamente habrá pacientes puestos en lista por su IRCT, independientemente de su enfermedad hepática, y por lo tanto comparados a los candidatos a TH solo, en diálisis, pero que en este caso tienen una menor urgencia en la necesidad de su TH^{12,13} (figura 1).

Pues bien, cuando se analiza la mortalidad en lista en estos pacientes, se observa que los candidatos en diálisis o en lista para THR tienen mayor mortalidad. Por otra parte, la supervivencia postrasplante fue menor en los pacientes en diálisis que recibieron un TH únicamente que los que recibieron un THR (supervivencia a 2 años, 75,9 % para THR y 70,8 % para TH en diálisis al momento del trasplante). Si esta mejor supervivencia es atribuible al TR en sí o a diferencias en la gravedad de la enfermedad hepática, la duración de la enfermedad renal, la causa de la enfermedad renal entre los THR y el TH solo, no se pudo extraer de los datos del registro. Además el 12 % de los pacientes que

estaban en lista para recibir un THR recibieron finalmente TH y este grupo tuvo también peor supervivencia postrasplante, pero no se pudo conocer la razón por la que únicamente recibieron un TH (urgencia médica, indicación límite del TR, problemas de donante, etc.), por lo que es difícil extraer conclusiones de esos resultados. De cualquier manera y como forma indirecta de analizar los resultados, la necesidad de recibir un TR en el primer año después de un TH o de un THR fue poco frecuente. Solo 8 (2,4 %) de 331 TH y 6 (2,5 %) de 237 THR en diálisis en el momento del trasplante precisaron un TR en el primer año^{12,13}.

CAUSA DE ENFERMEDAD CRÓNICA

De las muchas causas posibles de IRCT susceptibles de TR, tanto glomerulares como túbulo-intersticiales o debidas a diabetes, hipertensión, congénitas o desórdenes metabólicos, etc., en la mayoría de los pacientes del registro no se refleja el diagnóstico etiológico de la enfermedad renal de los pacientes candidatos a TH o THR, por lo que la prevalencia de las diferentes enfermedades renales que conducen a THR es desconocida. De hecho, no se refiere en casos de trasplante único y en caso de THR es referida en el apartado «otros» en el 40 % de los casos, y cuando se informa de FRA, no se indica la causa tampoco (SHR, necrosis tubular aguda [NTA], toxicidad farmacológica, etc.) (tabla 1).

Tabla 1. United Network for Organ Sharing (UNOS). Diagnósticos posibles de pacientes en lista de trasplante renal

Categorías de enfermedad renal	Enfermedad renal	
Enfermedad túbulo-intersticial	1. Necrosis tubular aguda	10. Pielonefritis crónica
	2. Necrosis cortical	11. Nefropatía por reflujo
	3. Nefropatía obstructiva adquirida	12. Gota
	4. Nefropatía analgésica	13. Nefropatía por oxalato
	5. Nefritis inducida por antibióticos	14. Nefritis por radiación
	6. Nefritis inducida por quimioterapia	15. Sarcoidosis
	7. Nefrotoxicidad por ciclosporina	16. Nefrolitiasis
	8. Nefrotoxicidad por heroína	17. Urolitiasis
	9. Nefritis	
Enfermedad glomerular	1. Nefropatía membranosa	10. Granulomatosis de Wegener
	2. GN membranosa	11. Síndrome de Alport
	3. Nefropatía IgA	12. Amiloidosis
	4. LES	13. Síndrome de Goodpasteur
	5. Glomerulonefritis mesangiocapilar tipo 1	14. Púrpura de Henoch-Schönlein
	6. Glomerulonefritis mesangiocapilar tipo 2	15. Anemia de células falciformes
	7. GEFS	16. Síndrome hemolítico urémico
	8. Glomerulonefritis idio/post-Inf	17. Glomerulonefritis crónica inespecífica
	9. Membrana basal antiglomerular	18. Glomeruloesclerosis crónica inespecífica
Neoplasias malignas	1. Carcinoma incidental	
	2. Linfoma	
	3. Carcinoma de células renales	
	4. Mieloma	
	5. Tumor de Wilm.	
Diabetes	1. Diabetes mellitus - tipo 1	
	2. Diabetes mellitus - tipo II	
	3. Diabetes mellitus - desconocida	
Enfermedades congénitas, desórdenes metabólicos y hereditarios raros	1. Uropatía obstructiva congénita	
	2. Cistinosis	
	3. Enfermedad de Fabry	
	4. Hipoplasia y displasia/disgenesia/agenesia	
	5. Enfermedad medular quística	
	6. Nefrolitiasis	
	7. Síndrome de Prune	
Enfermedades vasculares y renovasculares	1. Hipertensión maligna	
	2. Trombosis de arteria renal	
	3. Nefroesclerosis inespecífica	
	4. Esclerosis progresiva sistémica	
	5. Poliarteritis	
	6. Esclerodermia	
Nefroesclerosis hipertensiva	Nefroesclerosis hipertensiva	
Poliquistosis hepatorenal	Poliquistosis hepatorenal	
Retrasplante/fallo del injerto	Retrasplante/fallo del injerto	

LES: lupus eritematoso sistémico; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria

FACTORES PERIOPERATORIOS

En los datos de registro no se informa detenidamente de los eventos perioperatorios, que contribuyen de forma decisiva en la evolución inicial y a veces a largo plazo de la función renal postrasplante tanto hepático como renal.

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR

La creatinina sérica no es un marcador muy exacto de la disfunción renal en cirróticos^{14,15}. Aunque refleja bien la función renal en pacientes con cirrosis compensada, los pacientes con cirrosis descompensada a menudo tienen niveles bajos de creatinina en relación con su TFG debido a la reducción de su producción en el hígado y en el músculo¹⁶ y puede estar normal en pacientes con cirrosis descompensada y disfunción renal¹⁷. La fórmula de Cockcroft-Gault y la Modificación de Dieta en Enfermedad Renal (MDRD) también sobrestiman la TFG^{18,19}. Las técnicas con marcadores exógenos como inulina o iotalamato dan una medición más segura de la TFG, pero son más laboriosas y caras²⁰. El uso de aclaramiento de Cr-EDTA es mucho más simple, aunque tiende a sobrestimar la TFG en pacientes con ascitis y sobrecarga de volumen, debido a redistribución del trazador en la ascitis y el espacio intersticial, problemas que se solucionan estimando la superficie corporal. Otros marcadores biológicos como la cistatina C y la gelatinasa asociada a lipocalina todavía no son de uso común²¹⁻²³ o no están validados en cirrosis²⁴.

Por lo tanto, y pese a estas limitaciones, es la creatinina sérica el parámetro utilizado²⁵. Debido a las limitaciones de la creatinina sérica, los pacientes con disfunción renal leve pueden no ser diagnosticados hasta que avance el daño renal.

Definición de fallo renal agudo, renal crónico y renal agudo sobre crónico en cirrosis

Definición de fallo renal agudo

En el año 2004, en respuesta a la falta de definición de FRA, el grupo de trabajo de la Acute Dialysis Quality Initiative

(ADQI) desarrolló una definición consensuada y clasificación del FRA: los criterios RIFLE (R = *Risk*/Riesgo; I = *Injury*/Daño; F = *Failure*/Fallo; L = *Loss*/Pérdida de función renal; E = *Endstage*/Enfermedad renal terminal), basados en la TFG y en el flujo urinario²⁶. Los criterios RIFLE se han validado en más de 500 000 pacientes con FRA, incluidos pacientes críticamente enfermos pre y pos-TH, y han demostrado predecir el pronóstico con un incremento progresivo en la mortalidad según empeora la clasificación RIFLE, que estratifica la disfunción renal aguda en grados de gravedad creciente del FHA basados en cambios en la creatinina o en el volumen urinario (tabla 2).

Posteriormente a su introducción como medida del FRA, se reconoció que fluctuaciones menores de las cifras de creatinina (0,3 mg/dl) se asociaban a efectos adversos y los criterios se cambiaron en una nueva reunión el año 2007 para ampliar la definición de FRA²⁷. Posteriormente, en el año 2010, los miembros del Club de Ascitis²⁸, que incluye varios miembros de la ADQI, decidieron aplicar los criterios RIFLE para definir el FHA en pacientes con cirrosis independientemente de la causa²⁸ con el fin de desarrollar un estándar para el diagnóstico de FRA en pacientes con cirrosis y avanzar en la investigación para mejorar el pronóstico de estos pacientes. El FRA en cirrosis quedó definido como «todas las causas de deterioro agudo de la función renal manifestado por un incremento de la creatinina de > 50 % sobre la basal o un aumento en la creatinina sérica de 0,3 mg/dl en < 48 horas, independientemente de si la causa está relacionada con un trastorno funcional o estructural»²⁸. El SHR tipo 1 puede ser referido como una forma de FRA (aunque se mantiene como una entidad claramente definida y con tratamiento específico [criterios de diagnóstico de SHR de 2007]²⁹⁻³¹).

Definición de enfermedad renal crónica en cirrosis y desórdenes hepatorenales

Los pacientes con ERC relacionada con cirrosis pueden no tener todos los criterios de ERC, tal como se definen en las

Tabla 2. Criterios modificados de RIFLE/FRA para la definición y clasificación de FRA

Estadio de FRA	Creatinina sérica	Criterio de flujo urinario
1. Riesgo	Incremento de Cr > 0,3mg/dl < 48 h o incremento de 1,5 a 2 veces de la basal	< 0,5 ml/kg/h por > 6 h
2. <i>Injury</i> /daño	Incremento en Cr 2 a 3 veces de la basal	< 0,5 ml/kg/h por > 12 h
3. Fallo	Incremento en Cr > 3 veces sobre la basal o Cr > 4 mg/dl con un incremento agudo de 0,5 mg/dl o iniciación de terapia sustitutiva renal	< 0,3 ml/kg/h por 24 h o anuria durante 12 horas

Cr: creatinina; FRA: fallo renal agudo; RIFLE (R: Renal Risk; I: Injury; F: Failure; L: Loss of Kidney Function; E: End-stage renal disease).

guías de *Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives* (K/DOQI) Workgroup. Esto requiere una TFG < 60 ml/min/1,73 m² por > 3 meses, independientemente de la presencia o no de daño estructural (tabla 3).

Por lo tanto, la aplicación de la definición de ERC en cirrosis a veces es difícil. Cuando la creatinina alcanza el umbral de 1,5 mg/dl, se etiqueta de SHR tipo 2 (tipo 2 o SHR crónico, definido por un fallo renal moderado que progresa gradualmente sobre semanas a meses con creatinina entre 1,5 y 2,5 mg/dl)³¹. El pronóstico de los pacientes con SHR tipo 2 o enfermedad estructural es peor que el de los pacientes con ECR sin cirrosis, por la enfermedad hepática. Por lo tanto, estos pacientes no sobreviven lo suficiente para demostrar un deterioro lento y progresivo de su disfunción renal ni alcanzarán el deterioro típico para necesitar diálisis. Aun así, el grupo propuso la definición de ERC en cirrosis como una TFG de < 60 ml/min por > 3 meses calculada por MDRD6²⁸. El SHR tipo 2 se considera una específica de ERC. No se consideró necesario el uso de criterios de imagen o histológicos, pues el daño renal crónico puede preceder a la imagen y la biopsia renal se considera de riesgo en estos pacientes.

Algunos pacientes con cirrosis tendrán fallo renal crónico, tales como diabéticos, alcohólicos con nefropatía IgA o disfunción renal leve, no alcanzando la creatinina 1,5 mg/dl y, por lo tanto, no cumpliendo criterios de SHR tipo 2. Por lo tanto, el SHR solo describe un grupo de pacientes con disfunción renal. Por eso se propuso el término «desórdenes hepatorenales» para describir la disfunción renal en pacientes con enfermedad hepática avanzada, funcional o estructural, que no cumplen

criterios de fallo agudo, crónico o SHR. Tal definición no significa reemplazar la definición actual de SHR, que es una entidad bien definida, sino ampliar la inclusión de todos los pacientes con disfunción renal.

Definición de enfermedad aguda sobre enfermedad crónica en cirrosis

El FRA puede ocurrir en pacientes con cirrosis y disfunción renal existente; por ejemplo, la aparición de un SHR tipo 1 debido a una peritonitis bacteriana espontánea en un paciente con SHR tipo 2, pero otras veces se superpone a ERC que no cumple los criterios de SHR tipo 2, o porque la enfermedad renal no es lo suficientemente importante o porque hay otras enfermedades renales. Bajo los criterios actuales de SHR, que no permiten la presencia de ninguna evidencia de fallo estructural, sería difícil reconocer esta posibilidad. Aunque no se conoce bien esta entidad de FRA sobre crónico se definió como un incremento de la creatinina sérica, > 50 % o un aumento de 0,3 mg/dl en < 48 horas en un paciente con cirrosis cuya TFG basal es < 60 ml/min calculada por MDRD6 por más de 3 meses, sea el deterioro agudo funcional o estructural²⁸ (tabla 4).

Criterios de diálisis antes del trasplante

En los pacientes con ERC pretrasplante que requerían diálisis antes de decidirse el TH, la duración de la diálisis se conoce con exactitud, pero en los pacientes en que se decidió reem-

Tabla 3. Clasificación de los estadios de enfermedad hepática crónica según las guías K/DOQI de la National Kidney Foundation

Estadio	Definición	TFG
Risk	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo ^a
1	Daño renal con TFG Normal	≥ 90
2	Daño renal con TFG ligeramente disminuido	60-89
3	Daño renal con TFG moderadamente disminuido	30-59
4	Daño renal con TFG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal. IRCT	< 15 o diálisis

^a Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, HTA, diabetes, reducción de masa corporal, bajo peso al nacer, enfermedad autoinmune y sistémica, infecciones urinarias, litiasis, enfermedad obstructiva de vías urinarias, fármacos, raza negra, bajo nivel educativo.

- Daño renal crónico: definido como daño renal^a o TFG < 60 ml/min/1,73 m² por más de 3 meses.
- Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g, aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

ERC: enfermedad renal crónica; IRCT: insuficiencia renal crónica en estadio terminal; HTA: hipertensión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular.

National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266.

Tabla 4. Criterios diagnósticos propuestos de disfunción renal en cirrosis

Diagnóstico	Definición
Daño renal agudo	Aumento en la creatinina sérica > 50 % sobre la basal, o un incremento de 0,3 mg/dl en < 48 horas. El SHR tipo 1 es una forma específica de daño renal agudo.
Enfermedad renal crónica	TFG < 60 ml/min por > 3 meses calculada por la fórmula MDRD6. El SHR tipo 2 es una forma específica de enfermedad renal crónica
Daño agudo sobre crónico	Aumento de la creatinina sérica > 50 % de la basal o un incremento de 0,3 mg/dl en < 48 horas en un paciente con TFG < 60 ml/min por más de 3 meses medido por MDRD6

Ambos, el daño agudo o el daño crónico, pueden ser funcionales o estructurales en su naturaleza.

MDRD6: Modificación de Dieta en Enfermedad Renal para calcular la TFG basado en 6 variables: creatinina sérica, edad, sexo, albúmina y BUN y si el paciente es o no negro; SHR: síndrome hepatorenal; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Wong F. *GUT* 2011;60:702-9.

plazar la función renal por fallo agudo pretrasplante los criterios de su inicio fueron subjetivos en la mayor parte de los programas y no figuran en los datos del registro, así como tampoco el momento de inicio de la diálisis. Se consideró que un paciente estaba en diálisis antes del trasplante si había recibido dos sesiones en la semana previa.

Con todas estas limitaciones de los datos de la literatura, consideraremos dos situaciones diferentes:

Enfermedad renal crónica terminal con cirrosis

Hay una escasez de datos sobre la necesidad de TH en pacientes con IRCT y enfermedad hepática asintomática, incluyendo cirrosis. Este problema es importante debido a la incidencia de la hepatitis C (VHC +) en pacientes en diálisis (del 3 % al 40 %, según las series), junto con el hecho de que los pacientes con IRCT tiene una puntuación MELD de 21 con bilirrubina normal e International Normalized Ratio (IRN) normal^{32,33}. Sin embargo, la pregunta sigue siendo si estos pacientes necesitan un TR solo o un THR. En un estudio de pacientes con IRCT y VHC positivos se observó mayor riesgo de mortalidad en aquellos con fibrosis hepática 3 o 4 si solo se hizo TR³⁴. Sin embargo, estos pacientes tenían una mejor supervivencia que los que permanecían en diálisis. Un estudio más reciente examinó a 58 pacientes con VHC sometidos a TR solo³⁵. Este estudio encontró que la mortalidad en pacientes con IRCT sometidos a TR solo no estaba relacionada con el grado de enfermedad del hígado, sino más bien por la presencia de otras comorbilidades, como la diabetes y la edad avanzada. El consenso actual es que los pacientes con cirrosis Child A asintomáticos siguen siendo asintomáticos durante años, por lo que pueden recibir TR solo³³. La indicación de THR simultáneo frente a TR solo debe basarse en la histología hepática y los signos de hipertensión portal, siendo la medición del gradiente de presión portal el patrón de oro. En el momento actual,

creo que la realización de un Fibroscan® inicial puede evitar gran número de biopsias, técnica con más riesgo en este tipo de pacientes. En caso de cirrosis sin datos de hipertensión portal complicada, el gradiente de presión portal puede ayudar a tomar la decisión. Si este es mayor de 10 mmHg, se valorará THR, y solo TR si es inferior³⁶. Un algoritmo propuesto por el Panel de Expertos de la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático en 2008¹² para indicar THR o TR solo se muestra en la figura 3.

El mismo panel de expertos analizó ciertas características de los candidatos para decidir el tipo de trasplante. La edad del candidato debe ser valorada antes de decidir un THR. Según datos de la UNOS y tomando como referencia la supervivencia de TH en menores de 65 años sin diálisis pretrasplante, la mortalidad se incrementa en mayores de 65 años no en diálisis (riesgo relativo [RR] 1,36) y más en pacientes en diálisis pretrasplante (RR 4,4 en mayores de 65 años y 1,71 en menores) y en pacientes con THR simultáneo (*hazard ratio* [HR] 3,38 y 1,18 para mayores y jóvenes). Dados los resultados desfavorables de los candidatos a TH mayores de 65 años en diálisis, la selección de pacientes para recibir THR en este grupo deberá ser muy cuidadosa³⁷.

Pacientes con hepatopatía grave y función renal alterada

En el caso de pacientes que precisan un TH por la gravedad de su enfermedad hepática y presentan disfunción renal, la realización de un trasplante combinado puede ser beneficiosa para ellos. Como se ha comentado previamente, la mayoría de los estudios no han caracterizado la disfunción renal en el momento del trasplante sobre si es un FRA o una NTA o una ERC sin diálisis o un FRA añadido a una ERC. Este hecho hace difícil la selección de los pacientes en los que un THR es mejor que un TH únicamente.

Aunque se afirmaba que el pronóstico del THR mejoraba la supervivencia, con relación al TH únicamente, en estos pacientes, este aspecto es controvertido. Los datos de la UNOS demuestran que, en los pacientes no sometidos a diálisis pero con una creatinina superior a 2 mg/dl al trasplante, la supervivencia a los tres años es similar, independientemente de si recibieron TH solo o THR³.

Por otra parte, además del grado de insuficiencia renal³⁸, la duración de la disfunción renal pre-TH puede predecir la función renal postrasplante³⁹. En un estudio que comparó la duración de la enfermedad renal pretrasplante (< o > 12 semanas) y el pronóstico postrasplante, se encontró que la duración mayor de 12 semanas predijo un eGFR < 20 ml/min después del trasplante (6 de los 23 que tenían enfermedad renal > 12 semanas tenían TFG > 20 ml/min a 3 años frente a 2 de 37 con duración menor), pero, aunque el tiempo predijo la enfermedad renal postrasplante, solo un pequeño grupo la desarrolló (23 %) y no se pudo encontrar ningún factor predictivo de diálisis crónica o necesidad previa de TR⁴⁰. Por otra parte, tampoco hay evidencia

de que el TH seguido por el TR tenga efectos deletéreos, demostrando una supervivencia similar en trasplante secuencial y simultáneo y pudiendo ahorrar muchos órganos^{41,42}. En un reciente análisis de 4997 pacientes trasplantados de hígado con diferentes grados de insuficiencia renal pretrasplante (pacientes con TFGe estimada [TFGe] > 30 ml/min, pacientes con TFGe fluctuante, pacientes con TFGe siempre < 30 ml/min y pacientes en diálisis antes del trasplante por «poco tiempo»), se observó que los pacientes con ERC pretrasplante (TFGe < 30 ml/min siempre) tenían IRCT en un 35 % a los tres años, frente al 10 % en el resto de los grupos. En el análisis multivariante, los factores predisponentes a desarrollo de IRCT postrasplante fueron la diabetes (HR 2,65, p < 0,001) y la raza negra (HR 1,83, p = 0,02). Entre los pacientes con TFGe fluctuante, solo los diabéticos con una TFGe < 30 tuvieron riesgo de IRCT (25,6 %). Según este estudio, se consideraría el trasplante combinado solo en los pacientes diabéticos con TFGe < 30 ml/min por 90 días o más⁴³. Otro estudio unicéntrico de 77 pacientes a los que se les realizó medición de la TFG por scan isotópico encontró que el *cut-off* más conservador (nTFG ≤ 20

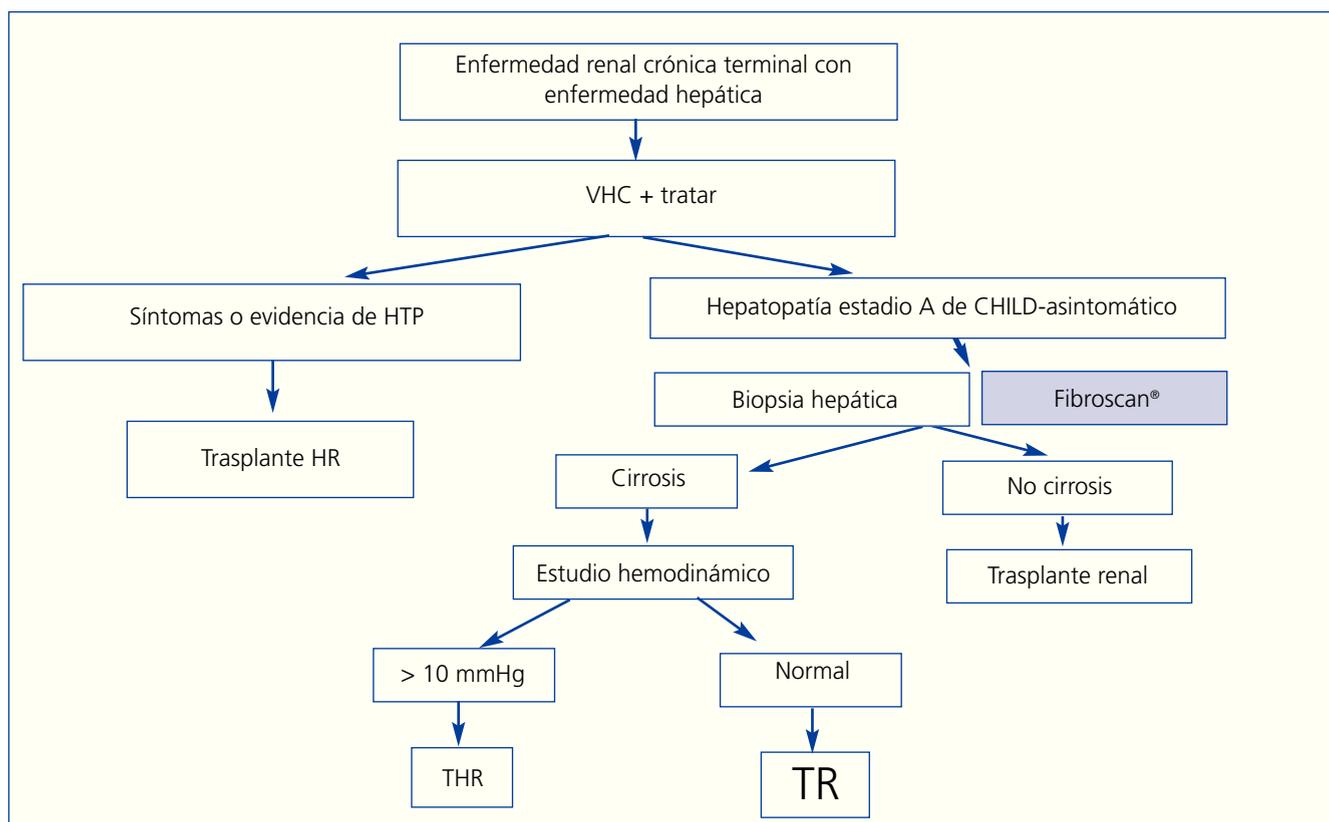


Figura 3. Algoritmo del Panel de Expertos de la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático en 2008 para indicar THR o TR solo.

La determinación de trasplante combinado frente a trasplante renal solo debe basarse en la histología hepática y signos de hipertensión portal con presión de la vena hepática cuña siendo el patrón de oro (Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481–488).

HTP: hipertensión portal; THR: trasplante hepático y renal; TR: trasplante renal; VHC: virus de la hepatitis C.

Modificada de Eason JD. *Am J Transplant* 2008;8:2243-51.

pretrasplante tuvo baja sensibilidad (55,5 %), especificidad (75 %), VPP (67,6 %) y VPN (63,8 %) para predecir la no mejoría de la función renal postrasplante. En el análisis multivariable, el único factor predictivo de no recuperación nativa-basal ($nTFG \leq 20$) fue la imagen anormal renal pretrasplante (*odds ratio* 3,85, intervalo de confianza 1,22-12,5). Por lo tanto, en el momento actual no disponemos de biomarcadores definitivos para predecir la recuperación, o no, de la función renal basal más allá de los criterios clínicos⁴⁴.

Otro tema controvertido es la necesidad de THR en casos de SHR. Un estudio que examinó el pronóstico renal en receptores de THR con SHR encontró que no hubo diferencias en el postrasplante en la necesidad de diálisis o en la supervivencia a tres años entre los pacientes con SHR ($n = 22$) y sin él ($n = 76$)⁴⁵. Todos los pacientes con SHR requirieron diálisis pretrasplante, la mayoría más de 30 días. También identificaron otros 148 receptores de TH únicamente que presentaban SHR en el momento del trasplante. De estos, 80 requirieron diálisis pretrasplante por menos de 30 días. Compararon los resultados entre estos 80 receptores de TH único y 22 pacientes con THR y SHR. La supervivencia al año no fue significativamente diferente entre ambos grupos (TH y THR). En el grupo de TH único se requirió diálisis postrasplante en el 89 %, pero solo en 8 de ellos más de 30 días, y 3 requirieron diálisis a largo plazo. Por lo tanto, más del 90 % de los pacientes con SHR dializados recuperaron la función renal después del TH. Por el contrario, en un reciente estudio sobre datos de UNOS comparando la supervivencia de 4275 pacientes cirróticos con creatinina $> 2,5$ mg/dl que recibieron un TH solo (2774) frente a los que recibieron un THR (1501) y de los que 369 tenían SHR, 839 otra causa de enfermedad renal conocida y 293 enfermedad renal de causa desconocida, encontraron una mejor supervivencia para el THR en el SHR y en los pacientes con causa desconocida de su enfermedad renal, sin alcanzar significación entre los que no tenían SHR y la causa de su enfermedad renal era conocida⁴⁶. La supervivencia del injerto y de los pacientes con SHR que recibieron un THR fue significativamente superior a la de los pacientes que recibieron un TH solo. Ahora bien, las características basales fueron diferentes entre ambos grupos, y en el grupo de THR los pacientes que tenían un MELD > 35 eran menos, así como los hospitalizados y los que estaban en la unidad de cuidados intensivos. Igualmente fue más probable que tuvieran menor lesión hepática (menor cifra de bilirrubina sérica e INR menos alterado). También los donantes fueron más jóvenes y los tiempos de isquemia fría y caliente más cortos. Un mayor número recibía diálisis antes del trasplante, aunque la mayoría por períodos menores a cuatro semanas. En este estudio los factores de riesgo de pérdida del injerto y muerte fueron la positividad VHC en los receptores, la edad del donante y del receptor y el necesitar soporte vital al trasplante. Pese a las múltiples limitaciones del estudio, los autores encuentran una mayor supervivencia en pacientes con SHR o fallo renal de causa no especificada que recibieron un THR, independientemente de estar o no en diálisis en el momento del trasplante, y plantean

reconsiderar la indicación de THR en este grupo. La incidencia de disfunción renal postrasplante fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron únicamente un TH.

Como vemos, los datos de la literatura son contradictorios, no concluyentes y basados en bases de datos muy incompletas. Ello hace que todas las guías de indicación de THR se basen en la opinión de expertos o en estudios con un bajo grado de evidencia.

Así, la Conferencia de Consenso de 2008¹² establece las indicaciones de THR en:

1. Pacientes con IRCT con cirrosis e hipertensión portal sintomática o gradiente de presión portal > 10 mmHg.
2. Pacientes con ERC con $TFG \leq 30$ ml/min.
3. Pacientes con FRA incluyendo SHR con creatinina ≥ 2 mg/dl y diálisis ≥ 8 semanas.
4. Pacientes con enfermedad hepática crónica que requiera trasplante y ERC y biopsia renal con > 30 % de fibrosis.

Otros criterios que se deben considerar son las comorbilidades, como diabetes, hipertensión, enfermedad renal previa con proteinuria, tamaño renal y duración de la elevación de la creatinina.

El beneficio neto se consideraría cuando se evalúan pacientes de más de 65 años.

Posteriormente la OPTN, el Comité de Trasplante Renal y el Comité de Trasplante de Órganos de Intestino e Hígado estableció las siguientes indicaciones (OPTN Policy 3.5.10):

1. IRCT que requiera diálisis con la documentación establecida por la CMS*.
2. ERC ($TFG \leq 30$ ml/min por MDRD6 o medición con iotalamato y proteinuria > 3 g/día y relación proteinuria orina 24 horas/creatinina > 3).
3. FRA mantenido que requiera diálisis por seis o más semanas (definido como diálisis dos veces por semana al menos seis semanas consecutivas).
4. FRA ($TFG \leq 25$ ml/min por seis semanas o más medido por MDRD6 o medición directa) que no requiera diálisis.
5. FRA mantenido: los pacientes con una combinación de tiempo en categorías 3 y 4 de las anteriores por seis semanas (por ejemplo, pacientes con una $TFG < 25$ ml/min por tres semanas, seguida de diálisis por tres semanas).
6. Enfermedades metabólicas.

* CMS, Center for Medicare and Medicaid Services. CMS form 2728: hoja requerida por Medicare y Medicaid para establecer que un paciente con diálisis tiene una IRCT sin posibilidades de recuperación.

Muy recientemente, se ha celebrado una reunión de expertos representantes de los Comités de Trasplante Hepático y Renal de la OPTN, de varias regiones de la OPTN, fundamentalmente de aquellas con gran número de candidatos a trasplante hepático

y participantes en las anteriores conferencias de THR en Los Ángeles (2011)⁴⁷. Este grupo, reconociendo las limitaciones de las guías previas por la carencia de evidencias científicas en que se basan, ha sentado unos criterios para la indicación de THR en los pacientes en lista de TH, hasta tanto se obtengan más evidencias científicas:

Criterios para la realización de trasplante simultáneo hepático y renal en lista de trasplante hepático

1. Candidatos con FRA persistente por ≥ 4 semanas con una de las siguientes condiciones:
 - a. Estadio 3 de FRA definido por el score RIFLE modificado (por ejemplo, un incremento de 3 veces en la creatinina basal, creatinina ≥ 4 mg/dl con un incremento agudo de 0,5 mg/dl o en terapia renal sustitutiva).
 - b. TFGe ≤ 35 ml/min (MDRD6) o TFG ≤ 25 ml/min (aclaramiento de iotalamato).
2. Candidatos con ERC, definida por los criterios de la National Kidney Foundation, por > 3 meses, con una de las siguientes condiciones:
 - a. TFGe ≤ 40 ml/min (MDRD 6) o TFG ≤ 30 ml/min (aclaramiento de iotalamato).
 - b. Proteinuria ≥ 2 g/día.
 - c. Biopsia renal que muestre > 30 % de glomerulosclerosis global o > 30 % de fibrosis intersticial.
 - d. Enfermedad metabólica.

El grupo consideró que la decisión de THR combinado frente al TH en candidatos a TH con FRA debería tener en cuenta factores de riesgo en el momento del trasplante, como la hipertensión, la diabetes, la edad mayor de 65 años y la etiología del FRA, pues todos ellos se han mostrado asociados a mayor riesgo de muerte, progresión de la ERC y no recuperación de la función renal después del TH.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Margreit R, Kramer R, Huber C, Steiner E, Niederwieser D, Judmaier G, et al. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* 1984;1:1077-8.
2. UNOS (www.optn.org).
3. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wade H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651-9.
4. Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RA, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:819-25.
5. Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl* 2008;14:665-71.
6. 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;16:440-6.
7. Cabezuelo JB, Ramírez P, Ríos A, Acosta F, Torres D, Sansano T, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006;69:1073-80.
8. Zand MS, Orloff MS, Abt P, Patel S, Tsoulfas G, Kashyap R, et al. High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis. *Clin Transplant* 2011;25:213-21.
9. Cassuto JR, Reese PP, Sonnad S, Bloom RD, Levine MH, Olthoff KM, et al. Wait list death and survival benefit of kidney transplantation among nonrenal transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:2502-11.
10. Srinivas TR, Stephany BR, Budey M, Mason DP, Starling RC, Miller C, et al. An emerging population: kidney transplant candidates who are placed on the waiting list after liver, heart, and lung transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1881-6.
11. Davis CL, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich NP, Melton LB, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007;7:1702-9.
12. 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;8:2243-51.
13. OPTN 3.5.10.
14. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-5.
15. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004;10:301-9.
16. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999;51:341-7.
17. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-78.
18. MacAulay J, Thompson K, Kiberd BA, Barnes DC, Peltekian KM. Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol* 2006;20:521-6.
19. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S151-4.
20. Davenport A. Difficulties in assessing renal function in patients with cirrhosis: potential impact on patient treatment. *Intensive Care Med* 2011;37:930-2.

21. Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Voseger M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002;50:106-10.
22. Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, Manousou P, Calvaruso V, Pleguezuelo M, et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:84-92.
23. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:660-4.
24. Gerbes AL, Benesic A, Vogeser M, Krag A, Bendtsen F, Møller S. Serum NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin): a sensitive novel marker of renal impairment in liver cirrhosis? *Digestion* 2011;84:82-3.
25. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605-13.
26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
27. 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:R31.
28. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702-9.
29. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-18.
30. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-76.
31. Angeli P, Ginès P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: An evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol* 2012;57:1135-40.
32. Campbell MS, Constantinescu S, Furth EE, Reddy KR, Bloom RD. Effects of hepatitis C-induced liver fibrosis on survival in kidney transplant candidates. *Dig Dis Sci* 2007;52:2501-7.
33. Cooper M. Renal transplantation in ESRD with cirrhosis. Presentation at ASTS/AST/UNOS/ASN consensus conference on Simultaneous Liver-Kidney Transplantation; September 10-11, 2007 Chicago, IL.
34. Maluf DG, Fisher RA, King AL, Gibney EM, Mas VR, Cotterell AH, et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007;83:853-7.
35. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-37.
36. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al.; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
37. Dellon ES, Galanko JA, Medapalli RK, Russo MW. Impact of dialysis and older age on survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2183-90.
38. Campbell MS, Kotlyar DS, Brensinger CM, Lewis JD, Shetty K, Bloom RD, et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl* 2005;11:1048-55.
39. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651-9.
40. Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl* 2008;14:665-71.
41. Ruiz R, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation (KALT). *Liver Transpl* 2007;13:838-43.
42. Simpson N, Cho YW, Ciccirelli JC, Selby RR, Fong TL. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation* 2006;82:1298-303.
43. Ruebner R, Goldberg D, Abt PL, Bahirwani R, Levine M, Sawinski D, et al. Risk of end-stage renal disease among liver transplant recipients with pretransplant renal dysfunction. *Am J Transplant* 2012;12:2958-65.
44. Levitsky J, Baker T, Ahya SN, Levin ML, Friedewald J, Gallon L, et al. Outcomes and native renal recovery following simultaneous liver-kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2949-57.
45. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006;141:735-41.
46. Fong TL, Khemichian S, Shah T, Hutchinson IV, Cho YW. Combined liver-kidney transplantation is preferable to liver transplant alone for cirrhotic patients with renal failure. *Transplantation* 2012;94:411-6.
47. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901-8.

Enviado a Revisar: 23 Abr. 2013 | Aceptado el: 23 Abr. 2013