

# Enfermedad renal crónica en pacientes trasplantados de hígado en el Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013

## Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Patients in the Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013

John Fredy Nieto Ríos, MD<sup>1</sup>, Lina María Serna Higuaita, MD<sup>1</sup>, Juan David Vélez Rivera, MD<sup>2</sup>, Henry Armando Giraldo Salazar<sup>3</sup>, Jhonathan Ferney Vélez Morales<sup>3</sup>, Verónica Pérez Guerra<sup>3</sup>, Laura Ramírez Cardona<sup>3</sup>, Oscar Mauricio Yepes Grajales<sup>3</sup>, Juan Ignacio Marín Zuluaga, MD<sup>4</sup>, Octavio Muñoz Maya, MD<sup>4</sup>, Oscar Santos Sánchez, MD<sup>4</sup>, Carlos Enrique Yepes, MD<sup>5</sup>, Juan Carlos Restrepo, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Nefrología y Trasplante renal. Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

<sup>2</sup> *Fellow* de Hepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiantes de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Hepatología y Trasplante de hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

<sup>5</sup> Epidemiólogo Clínico. Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Fecha recibido: 20-03-15  
Fecha aceptado: 10-10-15

### Resumen

Avances en la terapia inmunosupresora han revolucionado los resultados a largo plazo del trasplante de hígado, sin embargo esto ha incrementado la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC); existen algunos factores de riesgo asociados como el uso de inhibidores de calcineurínicos, la presencia de diabetes e hipertensión. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de ERC en los pacientes trasplantados de hígado del hospital Pablo Tobón Uribe durante los años 2005-2013 y evaluar las complicaciones asociadas. **Metodología:** cohorte retrospectiva. **Resultados:** se evaluaron 215 pacientes trasplantados de hígado, la edad mediana fue de 50,37 años (DE  $\pm$  12,6), el 42,8% mujeres; 3,3% de los pacientes necesitaron terapia de reemplazo renal al primer mes del trasplante; la terapia inmunosupresora más utilizada fue ciclosporina en el 90,7%. Durante el seguimiento la tasa de filtración disminuye con el tiempo, con una mediana de 86,2 mL/min/1,73 (DE  $\pm$  25,9) al momento del trasplante y llegando a 74,2 mL/min/1,73 (DE  $\pm$  24,5) a 3 años de seguimiento. La velocidad de deterioro de la función renal por medio del modelo de ecuaciones generalizadas estimadas fue de 3,5 mL/año (IC: 95% 2,44–4,74,  $p=0,000$ ). Al momento del trasplante de hígado el 16,3% de los pacientes presentaban una TFG menor a 60 mL/min; a tres años de seguimiento fue de 29,6%; al agrupar las complicaciones encontradas, según presencia o no de disfunción renal al final del seguimiento, encontramos que a excepción de la muerte, la presencia de enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria fue similar en ambos grupos. **Conclusión:** la ERC es una complicación frecuente en los pacientes trasplantados de hígado, nuestra recomendación es el control frecuente de los marcadores de daño renal.

### Palabras claves

Trasplante de hígado, enfermedad renal crónica, tasa de filtración glomerular, inhibidores de calcineurínicos.

### Abstract

Advances in immunosuppressive therapy have revolutionized long-term results of liver transplantation, but this has increased the prevalence of chronic kidney disease (CKD). Some risk factors including diabetes and hypertension are associated with the use of calcineurin inhibitors. The objective of this study is to determine the incidence of CKD in liver transplant patients at the Hospital Pablo Tobon Uribe from 2005 to 2013 and then assess associated complications. **Methods:** This is a retrospective cohort study. **Results:** This study evaluated 215 patients with liver transplants. Average patient age at transplant was 50.37 years (SD  $\pm$  12.6), and 42.8% of the patients were women. Kidney replacements were required by 3.3% of the patients within the first month after liver transplantation. The most frequently used immunosuppressive therapy was cyclosporine which was used for 90.7% of the patients. During follow-up, the filtration rate decreased over time with a median of 86.2ml/min/1.73 (SD  $\pm$  25.9) at transplant. This reached 74.2ml/min/1.73 (SD  $\pm$  24.5) at 3 years follow-up. The rate of deterioration of renal function determined by generalized estimated equations was 3.5ml/year (95% CI 2.44 to 4.74,  $p=0.000$ ). At the time of liver transplantation 16.3% of patients had glomerular filtration rates of less than 60ml/min. After three years of follow-up, 29.6% of patients had glomerular filtration rates of less than 60ml/min. By grouping complications such as the presence or absence of renal dysfunction at follow-up, we found that, except for death, the presence of cerebrovascular disease and coronary heart disease was similar in both groups. **Conclusion:** CKD is a frequent complication in liver transplant patients. Our recommendation is frequent monitoring of kidney damage markers.

### Keywords

Liver transplantation, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, calcineurin inhibitors.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por una pérdida progresiva e irreversible de la función renal. Las nuevas guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2013 clasifican esta enfermedad de acuerdo a la tasa de filtración glomerular y al nivel de albuminuria (1). La ERC es una complicación cada vez más frecuente en los pacientes que reciben un trasplante de hígado debido a la mayor expectativa de vida de estos pacientes (2). Aproximadamente 10% a 20% de los pacientes trasplantados de hígado presentan insuficiencia renal en los primeros cinco años luego del trasplante (3,4), pero puede ser hasta del 45% en el seguimiento a más largo plazo (5-11). Este amplio rango está dado por las diferentes definiciones que se le han dado en los estudios a la ERC así como a los métodos de medición de la creatinina, la técnica para calcular la depuración y condiciones particulares de los pacientes como la masa muscular.

Las principales causas de ERC posterior al trasplante hepático son: la enfermedad renal previa al trasplante, la diabetes, hipertensión, hepatitis C, lesión renal aguda perioperatoria y el uso de nefrotóxicos. Dentro de estos últimos, el uso prolongado de inhibidores de calcineurina ha mejorado el pronóstico del trasplante hepático en los últimos 30 años; sin embargo, estos medicamentos pueden causar nefrotoxicidad secundaria a la disminución del flujo sanguíneo renal, lo que puede favorecer la generación de atrofia tubular, fibrosis intersticial e hialinosis arteriolar y por lo tanto causar ERC progresiva (2,12,13).

La morbilidad y mortalidad de los pacientes trasplantados de hígado que desarrollan ERC es mayor y la expectativa de vida, una vez ingresan a terapia de reemplazo renal es muy baja (13). En Latinoamérica hay escasos reportes del comportamiento de la función renal posterior al trasplante de hígado (3). El objetivo de nuestro estudio es determinar la frecuencia de enfermedad renal crónica en los pacientes trasplantados de hígado en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) entre el año 2005 y 2013 y evaluar las complicaciones asociadas a este trastorno.

## METODOLOGÍA

Cohorte retrospectiva realizado en pacientes trasplantados de hígado durante los años 2005-2013, se excluyeron pacientes menores de 18 años, trasplante combinado de hígado-riñón y aquellos pacientes en los que no se logró un seguimiento mínimo de 3 meses, o en quienes no se obtuvo datos suficientes para el análisis estadístico. El régimen inmunosupresor utilizado consistió en bolos de metilprednisolona de 1000 mg día 0, 500 mg día 1 y 250 mg día 2; prednisona a partir del día 3 a dosis de 1 mg por kg

día, que se desmontaba progresivamente en el primer mes hasta alcanzar una dosis de 10 mg al día. Como terapia de mantenimiento adicional se utilizó ciclosporina iniciando con una dosis de 10 mg/kg/día hasta alcanzar unos niveles C2 de 1000 a 1200 ng/mL durante los primeros tres meses y 800 ng/mL después, o tacrolimus en una dosis de 0,1 mg/kg/día hasta lograr niveles C0 de 8-12 ng/mL durante los primeros tres meses y luego niveles de 5-8 ng/mL; azatioprina 100 mg/día y en algunos pacientes se utilizó sirolimus a una dosis de 3-5 mg/día. No se realizó inducción con anticuerpos mono o policlonales.

Todos los datos clínicos fueron extraídos de la base de datos del grupo de trasplante de hígado del HPTU; los parámetros clínicos evaluados fueron sexo, edad, etiología de la enfermedad hepática, comorbilidades asociadas, terapia inmunosupresora utilizada; complicaciones asociadas al trasplante como la presencia de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, diabetes, enfermedad arterial oclusiva crónica y muerte; también se evaluó la necesidad de terapia de reemplazo renal durante el postoperatorio y luego del trasplante. Como desenlace principal se evaluó la tasa de filtración glomerular (TFG) al momento del trasplante y durante el tiempo de seguimiento. La TFG fue calculada con la ecuación CKD-EPI (14).

El desenlace primario fue la prevalencia de insuficiencia renal definida como una TFG menor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC; para hacer la clasificación del estadio de la ERC, se utilizó la definición de las guías KDIGO 2013 así: ERC estadio 1 si la TFG estaba >90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC con marcadores de daño renal; estadio 2 entre 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC con marcadores de daño renal; estadio 3a si la TFG estaba entre 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC; estadio 3b entre 30-44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC; estadio 4 cuando la TFG estuvo entre 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC y estadio 5 con TFG menores a 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC (1).

Se realizó un análisis descriptivo de los datos calculando las frecuencias y proporciones para las variables cualitativas; las variables cuantitativas se describieron como promedios o medianas con su respectiva desviación estándar o cuartiles según la distribución de los datos identificados por la prueba de Shapiro Wills; para la evaluación entre la variables cualitativas y el desenlace lesión renal aguda se utilizó la prueba chi<sup>2</sup> o Fisher con un nivel de significancia de 0,05; para la comparación entre las variables cuantitativas se utilizó la prueba *t* de Student en las variables que cumplieron supuesto de normalidad y Mann-Whitney en las variables que no cumplieron este supuesto, para estos análisis se utilizaron los software SPSS 18 y STATA 12.

Se evaluó además la tasa de filtración glomerular como una variable continua durante el seguimiento para así determinar su declinación en el tiempo; para esto se evaluó la TFG en diferentes momentos del seguimiento (al

momento del trasplante y a 1, 3, 6, 12, 24 y 36 meses posteriores); estas medidas repetidas en el tiempo se analizaron usando un modelo de ecuaciones generales estimables (GEE); para realizar este modelo se asumió una estructura de correlación intercambiable para así obtener un promedio estimado del cambio de la TFG durante el tiempo. Por otro lado se agrupó los pacientes de acuerdo a su estadio de ERC y se analizó el porcentaje de pacientes en cada estadio de ERC durante el tiempo de seguimiento.

En la segunda parte de los análisis se realizó un modelo de regresión logística para analizar la relación entre disfunción renal y algunas covariables, las cuales se escogieron de acuerdo a la revisión de la literatura y las variables que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado; para el análisis del modelo se usó el Software STATA; los coeficientes de máxima verosimilitud; es decir, la máxima probabilidad de obtener los valores de la variable dependiente se calcularon por medio del método iterativo de Newton Raphson, posteriormente se evaluó bondad de ajuste por Hosmer-Lemeshow. Para evaluar la significancia estadística de los coeficientes de regresión arrojados por el modelo usamos el estadístico de Wald.

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética del HPTU, además se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social de la República de Colombia. Los investigadores se comprometieron a respetar la confidencialidad y privacidad de la información contenida en los registros clínicos. Este trabajo no implicó intervenciones en la población de

estudio (evaluación física directa, pruebas de laboratorio o aplicación de tratamiento) por lo que no les confirió riesgos a los participantes.

## RESULTADOS

### Características basales

Durante el período 2005-2013 se realizaron 269 trasplantes de hígado en el HPTU, de los cuales 215 pacientes tenían un tiempo de seguimiento mínimo de tres meses y un máximo de 121 meses; la edad al momento del trasplante tuvo una mediana de 50,37 años (DE  $\pm$  12,6); el 57,2% (123) fueron hombres; el 37,2% (80) eran hipertensos, 22,8 (49) diabéticos y 17,7% (38) dislipidémicos; el 3,3% (7) de los pacientes necesitaron terapia de reemplazo renal durante el primer mes del trasplante; la TFG antes del trasplante tuvo una media de 86,3 mL/min/1,73 (DE 25,89) y el 16,7% (36) de los pacientes al momento del trasplante tuvieron una TFG menor a 60 mL/min/1,73.

En la **Tabla 1** se encuentran las características demográficas agrupadas de acuerdo a la presencia o no de insuficiencia renal al final de seguimiento; como se puede observar solo se encontró diferencias con la edad, siendo más jóvenes los pacientes con TFG mayor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC; además fue más frecuente la presencia de HTA y la diabetes en los pacientes con insuficiencia renal; con respecto a la función renal al momento del trasplante la TFG fue menor en los pacientes que presentaron insuficiencia renal al final del seguimiento.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes trasplantados de hígado en el Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013

Variable	TFG <60 mL/min/1,73 al final del seguimiento (n=70)	TFG $\geq$ 60 mL/min/1,73 al final del seguimiento (n=145)	Valor P
Hombres n (%)	39 (55,7%)	61 (42,1%)	0,435 (a)
Mujeres n (%)	31 (44,3%)	84 (57,9%)	0,435 (a)
Edad media en años (DE)	55,56 (8,69)	47,87 (13,43)	0,00 (b)
Hepatitis B previo al trasplante n (%)	3 (4,3%)	2 (1,4%)	0,33 (a)
Hepatitis C previo al trasplante n (%)	1 (1,4%)	4 (2,8%)	0,47 (a)
HTA antes del trasplante n (%)	28 (40%)	52 (35,9%)	0,01 (a)
Dislipidemia antes del trasplante n (%)	11 (15,7%)	27 (18,6%)	0,01 (a)
Diabetes antes del trasplante n (%)	22 (31,4%)	27 (18,6%)	0,00 (a)
Necesidad de diálisis el primer mes del trasplante n (%)	4 (5,7%)	3 (2,1%)	0,06 (a)
Necesidad de diálisis luego del primer mes del trasplante n (%)	2 (2,9%)	3 (2,1)	0,26 (a)
TFG por CKD-EPI al momento del trasplante media en mg/dL (DE)	72,9 (22,86)	92,86 (24,8)	0,00 (b)
Uso de tacrolímús n (%)	4 (5,7%)	14 (9,7%)	0,11 (a)
Uso de ciclosporina n (%)	65 (92,9%)	131 (90,3%)	0,25 (a)
Mortalidad n (%)	14 (20%)	9 (6,2%)	0,42 (a)

TFG: tasa de filtración glomerular medida por CKD-EPI.  
a: prueba de Fisher; b: t de student.

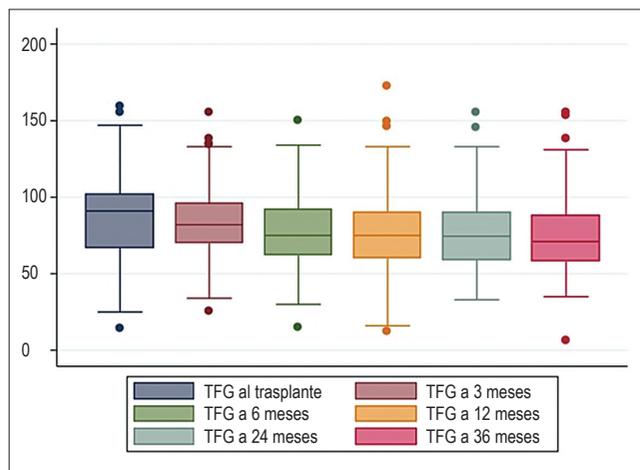
La terapia inmunosupresora más utilizada durante el primer año del trasplante fue la ciclosporina en el 90,7% de los pacientes, seguido por tacrolímus en el 8,8% y 0,5% sirolímus; al tercer año del trasplante se observa un aumento del uso de tacrolímus en un 19,4% (Tabla 2).

**Tabla 2.** Inmunosupresión utilizada en la cohorte de pacientes trasplantados de hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013

	Ciclosporina n (%)	Tacrolímus n (%)	Sirolímus n (%)
Al momento del trasplante n=205	186 (90,7%)	18 (8,8%)	1 (0,5%)
Un año n= 180	139 (77,2%)	34 (18,9%)	7 (3,9%)
Dos años n= 143	109 (76,2%)	27 (18,9%)	7 (4,9%)
Tres años n= 124	90 (72,6%)	24 (19,4%)	10 (8,1%)

### Evolución de la función renal durante el seguimiento

Durante el seguimiento se puede observar que la tasa de filtración disminuye con el tiempo, con una mediana de 86,2 mL/min/1,73 (DE ± 25,9) al momento del trasplante y llegando a 74,2 mL/min/1,73 (DE ± 24,5) a 3 años de seguimiento (Figura 1).



**Figura 1.** Tasa de filtración glomerular por CKD-EPI durante el seguimiento, cohorte de trasplantados de hígado Hospital Pablo Tobón Uribe. TFG: tasa de filtración glomerular medida por CKD-EPI en mL/min/1,73.

Con respecto a la velocidad de deterioro de la función renal se presentó una disminución de la tasa de filtración glomerular de 3,5 mL/año (IC: 95% 2,44-4,74,  $p=0,000$ ). Al momento del trasplante de hígado la prevalencia de pacientes con TFG menor a 60 mL/min fue de 16,3% (39); lo cual aumentó a los tres años de seguimiento a un 29,6%

(34); al agrupar los pacientes de acuerdo al estadio de ERC encontramos que durante el seguimiento se disminuyen los pacientes con ERC estadio 1, por el contrario aumentan los pacientes con ERC estadio 2 y 3 (Figura 2).

Del total de pacientes, 7 (3,25%) necesitaron terapia de reemplazo renal durante el primer mes del trasplante, de los cuales el 57,1% (4) al final del seguimiento tuvieron una TFG menor a 60 mL/min/1,73; por el contrario de los pacientes que no necesitaron terapia de reemplazo renal durante el primer mes del trasplante, el 31,7% (66) tuvieron una TFG menor a 60 mL/min/1,73 sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,218$ ). Igualmente al hacer un análisis de regresión logística para presentar insuficiencia renal al final del seguimiento, el único predictor independiente de enfermedad renal crónica en el análisis de regresión logística multivariado fue la edad.

**Tabla 3.** Factores de riesgo para insuficiencia renal al final del seguimiento, trasplantados de hígado HPTU 2005-2013

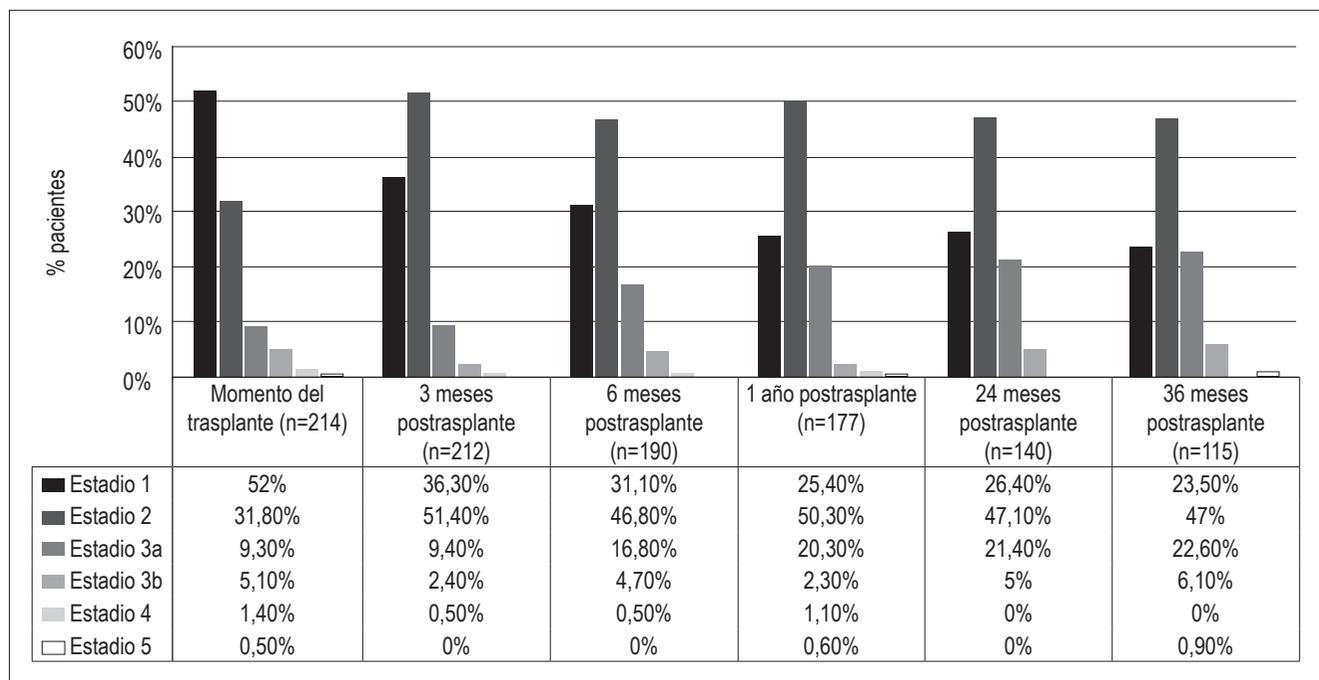
Variables	OR	p	IC 95%
Edad	1,06	0,00	1,03-1,09
Diabetes antes del trasplante hígado	1,40	0,38	0,66-2,95
HTA antes del trasplante renal	0,81	0,55	0,41-1,60
Necesidad de terapia de reemplazo renal en el primer mes del trasplante renal	3,81	0,16	0,60-24,1

Prueba de bondad de ajuste Hosmer y lemeshow: = 0,44, Pseudo R<sup>2</sup>: 0,086.

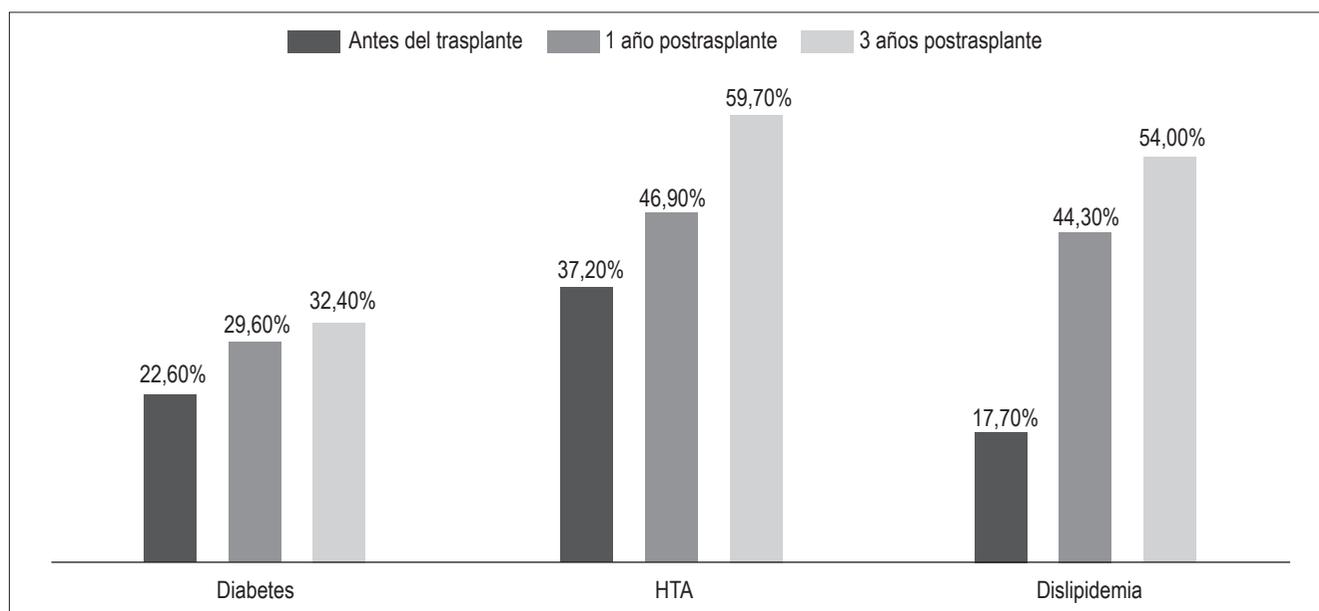
### Complicaciones encontradas

Al evaluar las comorbilidades, el porcentaje de pacientes con diabetes, HTA y dislipidemia aumentaron durante los tres primeros años del trasplante (Figura 3). Dentro de las complicaciones encontradas, la enfermedad coronaria se presentó en el 3,7% de los pacientes (8), la enfermedad cerebrovascular en el 1,9% (4), enfermedad arterial oclusiva crónica en el 0,4% (1) y la mortalidad fue del 10,7% (23). Las causas de muerte fueron infección en seis pacientes, malignidad en tres pacientes, insuficiencia renal en dos, rechazo crónico en dos pacientes, complicación cardíaca dos pacientes, complicación pulmonar dos pacientes, recurrencia de colangiocarcinoma de hígado en un paciente, trombosis de la vena porta en un paciente y en cuatro no se encontró la causa de la muerte.

Se agruparon además las complicaciones encontradas según presencia o no de disfunción renal al final del seguimiento, donde se encontró que a excepción de la muerte, la presencia de enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria fue similar en ambos grupos (Tabla 4).



**Figura 2.** Estadio de enfermedad renal crónica agrupado según tiempo de evolución en pacientes trasplantados de hígado HPTU 2005-2013.



**Figura 3.** Porcentaje de pacientes con diabetes, dislipidemia e hipertensión durante el seguimiento, cohorte de pacientes trasplantados de hígado, HPTU 2005-2013.

### Curvas de supervivencia

Se evaluó la presencia de insuficiencia renal definida como una TFG menor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC por medio de una curva de Kaplan Meier; los pacientes con TFG mayor a

60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC a 6 meses, uno, tres y cinco años luego del trasplante de hígado fue de 98,1%, 95%, 86,4% y 74%; el 50% de los pacientes presentaron una TFG ≤60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC a 84 meses de seguimiento. La supervivencia de los pacientes a 6 mes, 1 año, tres y cinco años

luego del trasplante de hígado fue de 99%, 95,5%, 91% y 88,5% respectivamente; la mortalidad se presentó en el 10,7% (23 pacientes) (**Figura 4**).

**Tabla 4** Complicaciones agrupadas según presencia o no de insuficiencia renal al final del seguimiento.

	TFG $\geq 60$ mL/min (143)	TFG $< 60$ mL/min (83)	p
Enfermedad coronaria n (%)	4 (2,8%)	4 (5,7%)	0,440
Enfermedad CV n (%)	3 (2,1%)	1 (1,4%)	0,730
Muerte n (%)	9 (6,2%)	14 (20%)	0,004

CV: cerebrovascular; TFG: tasa de filtración glomerular.

## DISCUSIÓN

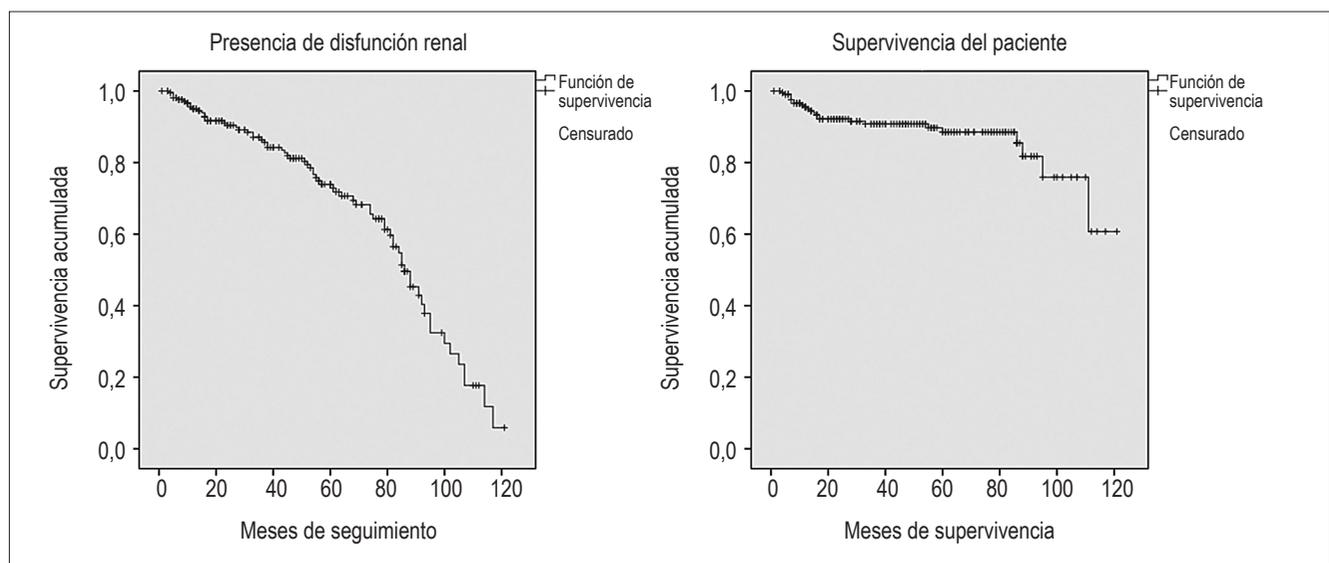
La supervivencia de los pacientes trasplantados de hígado ha aumentado en los últimos años debido a la mejoría en factores técnicos propios del procedimiento quirúrgico, al manejo en las unidades de cuidados intensivos y a la implementación de regímenes de inmunosupresión más seguros. Sin embargo, uno de los factores que aún impacta de forma negativa la supervivencia de estos pacientes es la ERC, que puede estar presente antes del trasplante o desarrollarse posteriormente por múltiples causas (10,15), lo cual incrementa el riesgo de complicaciones a corto y largo plazo. Este estudio evalúa la incidencia de ERC de los pacientes trasplantados de hígado de nuestra institución, clasificándolos en estadios de ERC de acuerdo a la TFG medida por fórmula según la recomendación KDIGO.

La incidencia de la ERC es muy variable en los estudios y depende la definición de la misma y de los métodos que

se usan para la determinación de la TFG; esta incidencia varía del 18% al 45% en seguimientos realizados a 10 años (3,11). El principal hallazgo de nuestro estudio es la alta prevalencia de insuficiencia renal crónica encontrada en los pacientes trasplantados de hígado durante el seguimiento. En promedio se encontró un descenso de la tasa de filtración glomerular de 3,5 mL por año comparado con la población general en donde el descenso de la TFG es de 0,5 a 1 mL/min/año a partir de los 40 años.

Antes del trasplante de hígado el promedio de TFG era de 91 mL/min; 16,9% de los pacientes estaban clasificados como enfermos renales crónicos. La tasa acumulada de enfermedad renal crónica en esta cohorte de pacientes fue del 1,9% a 6 meses, 5% a 1 año, 13,6% a los 3 años, 26% a los 5 años. Esta tasa es comparable a estudios como el de Allen y colaboradores, en el cual la prevalencia a 5 años fue del 27% (2) pero menor a estudios como el de Giusto y colaboradores, donde se alcanzó una tasa de 45% a 5 años. Akinlolu y colaboradores describen una incidencia de enfermedad renal crónica en pacientes trasplantado de hígado del 13,9% a 3 años y 18,1% a los 5 años (11). Sin embargo, es importante mencionar que en estos estudios la TFG se midió de formas diferentes; en unos estudios se midió por fórmula y en otros, como en el estudio de Allen y colaboradores, se realizó con depuración de etanolamina (2). En este último estudio se demostró que al comparar la depuración medida por fórmula *versus* depuración de etanolamina, la incidencia de ERC fue menor en aquellos medida con fórmula (2).

Los factores relacionados con deterioro de la TFG encontrados en el análisis bivariado fueron la edad, la HTA, la diabetes, la dislipidemia y la TFG en el momento del



**Figura 4.** Curva de supervivencia en los pacientes trasplantados de hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013.

trasplante (siendo la media de TFG de 92,8 mL/min en los pacientes con TFG mayor de 60 mL/min al final del seguimiento y de 72,9 mL/min en aquellos con TFG menor de 60 mL/min al final del seguimiento). Sin embargo, en el análisis multivariado solo la edad se correlacionó con el riesgo de ERC, con una TFG menor de 60 mL/min al final del seguimiento. Giusto y colaboradores encontraron como factores asociados a la aparición de la ERC la disfunción renal previa, la HTA, la diabetes y la presencia de infecciones graves (11). Allen y colaboradores describen que el único factor asociado a la aparición de ERC fue la presencia de lesión renal aguda perioperatoria (2).

El virus de hepatitis C ha sido descrito como un factor de riesgo asociado a la presencia de ERC luego del trasplante de hígado (4). En el presente estudio no se demostró una relación significativa entre la presencia de infección viral por hepatitis C y la presencia de ERC. Sin embargo esto puede ser explicado por la baja proporción en nuestra serie de pacientes trasplantados por esta indicación en el periodo de tiempo evaluado.

La presencia de ERC postrasplante no solo es importante por el riesgo de necesidad de terapia de reemplazo renal, sino porque incrementa el riesgo cardiovascular, pues aumenta la frecuencia de HTA, dislipidemia y diabetes (esto sumado al uso de los inhibidores de la calcineurina y esteroides), lo que implica la importancia de optimizar la vigilancia de la función renal durante y después del trasplante de hígado (4). Estudios previos sugieren que los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de ERC, razón por la cual es importante exponerlos a menor dosis de calcineurínicos (3). En nuestro estudio se encuentra que estos factores de riesgo cardiovascular como la HTA, la diabetes y la dislipidemia aumenta durante el primer y tercer año postrasplante, este aumento de la incidencia de HTA, diabetes y dislipidemia puede estar asociado con dosis más altas de los inhibidores de la calcineurina, que se usan en esta etapa postrasplante; además a la asociación con esteroides que también aumentan el riesgo de resistencia a la insulina y de HTA. En nuestro estudio la presencia de enfermedad cardiovascular no fue significativamente diferente entre los 2 grupos, sin embargo la mortalidad sí fue significativamente mayor en el grupo con TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Dentro de las limitaciones de este estudio es que no se realizaron marcadores de daño renal como albuminuria, citoquímico de orina, ecografía, biopsia, los cuales son importantes para determinar estadios tempranos de la ERC. Otra limitante importante es con el cálculo de la TFG que se realizó por fórmulas lo cual no está bien validado en población trasplantada; además el cálculo de la TFG antes del trasplante de hígado es inexacto debido a la condición clínica de los pacientes cirróticos que tienen baja masa muscular y desnutrición (creatinina baja que supraestima el

cálculo de la TFG). Una dificultad adicional en este estudio fue la pérdida de pacientes en el seguimiento a largo plazo, que no permitió realizar una adecuada valoración de la incidencia de ERC en el tiempo.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad renal crónica es una complicación frecuente y grave en los pacientes trasplantados de hígado, siendo un factor pronóstico independiente de morbimortalidad. El desarrollo de esta complicación está relacionada con la presencia de comorbilidades como la HTA y la diabetes, el uso de nefrotóxicos y la lesión renal aguda perioperatoria. Los autores recomiendan una evaluación renal completa antes del trasplante de hígado, considerar el trasplante combinado de hígado riñón en los casos de ERC avanzada, limitar el uso de medicamentos nefrotóxicos, realizar nefroprotección antes de los medios de contraste yodados, calcular la TFG en cada consulta, control frecuente de los marcadores de daño renal y evaluación temprana por el grupo de nefrología en los casos en que se detecten alteraciones.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Proyecto de Sostenibilidad, Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Antioquia.

## REFERENCIAS

1. Founding KDIGO Co-Chairs. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):1-136.
2. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol.* agosto de 2014;61(2):286-92.
3. Smoter P, Nyczkowski P, Grat M, Patkowski W, Zieniewicz K, Wronka K, et al. Risk Factors of Acute Renal Failure After Orthotopic Liver Transplantation: Single-center Experience. *Transplant Proc.* Elsevier Inc. 2014;46(8):2786-9.
4. Bahirwani R, Shaked O, Kurd S, Bloom R, Reddy KR. Chronic Kidney Disease After Orthotopic Liver Transplantation: Impact of Hepatitis C Infection. *Clin Transl Res.* 2011;91(11):1245-9.
5. Gonwa T, Mai M, Melton L, Hays S, Goldstein R, Levy M. Endstage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation.* 2001;72:1934-9.
6. Burra P, Senzolo M, Masier A, Prestele H, Jones R, Samuel D. Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis.* 2009;41:350-6.

7. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero J, Fontana R, Lok A. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl.* 2009;15:1142-8.
8. LaMattina J, Mezrich J, Fernandez L, D'Alessandro A, Djamali A, Musat A, et al. Native kidney function following liver transplantation using calcineurin inhibitors: single-center analysis with 20 years of follow-up. *Clin Transpl.* 2013;27:193-202.
9. Moreno J, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros T, Turrion V, et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transpl Proc.* 2003;35:1907-8.
10. Fisher N, Nightingale P, Gunson B, Lipkin G, Neuberger J. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 1998;66:59-66.
11. 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.
12. Nacif LS, David AI, Pinheiro RS, Diniz MA, Andraus W, Cruz Junior RJ, et al. An analysis of tacrolimus-related complications in the first 30 days after liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(11):745-9.
13. Ojo A, Held P, Port F, Wolfe R, Leichman A, Young E, et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931-40.
14. Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC, et al. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid-organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* Elsevier Inc. 2014;63(6):1007-18.
15. 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.* 2014;4:1-8.