

ARTÍCULO ORIGINAL

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO

ACUTE KIDNEY INJURY FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION

Guillermo Fragale¹, Jorge Cestari¹, Marcelo Silva², Vanina Beitía¹, Matías Tisi Baña³

1 Nefrología y Trasplante renal, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

2 Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

3 Clínica Médica, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (3) Pág. 147 - 154

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la incidencia de Insuficiencia renal aguda (IRA) en el postrasplante hepático, sus factores de riesgo y evaluar mortalidad en la internación y al año postrasplante. **Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de 157 pacientes trasplantados hepáticos mayores de 18 años en el período comprendido entre diciembre de 2001 a mayo 2011. Fue analizada la función renal dentro de las 48 hs. previas al trasplante y postrasplante durante la internación. Se definió IRA al aumento de creatinina sérica en 1.5 veces el valor basal. **Resultados:** la incidencia de IRA postrasplante hepático fue del 33% (n=53). En el análisis multivariado la edad y la diabetes mostraron una asociación significativa con la presencia de IRA postrasplante hepático. La estadía hospitalaria entre los pacientes del grupo IRA promedió los 20 días (15-31) versus 14 días (11-23) del grupo no IRA (p=0,009). La mortalidad hospitalaria del grupo IRA fue de 16.9% (n=9) versus 3.8%(n=4) del grupo no IRA (p=0.005). La mortalidad al año postrasplante del grupo IRA fue de 26.4%(n=14) versus 7.6%(n=8) del grupo no IRA (p=0.001). **Conclusión:** la IRA en el postrasplante hepático es una complicación frecuente que está asociada a un aumento de la estadía hospitalaria, mortalidad a corto plazo y menor sobrevivida al año postrasplante. La edad y la diabetes fueron factores independientes asociados a la presencia de IRA postrasplante hepático.

Palabras claves: insuficiencia renal aguda, trasplante hepático, criterios RIFLE.

ABSTRACT

Objectives: Assessing: a).- The incidence of Acute Kidney Injury (AKI) in post-liver transplantation and its risk factors; b).- Mortality during hospitalization and one year after the transplantation. **Materials and Methods:** A retrospective analysis in 157 liver transplantation patients over 18 years of age was conducted from December of 2001 to May of 2011. Kidney function was assessed within 48 hours prior to the transplantation and during hospitalization after the transplantation. AKI was defined as a 1.5-fold serum creatinine increase from baseline. **Results:** AKI incidence following liver transplantation was 33% (n=53). In the multivariate analysis, age and diabetes showed significant association with the presence of AKI following liver transplantation. Average length of stay in hospital among patients in the AKI group was 20 days (15-31) versus 14 days (11-23) in the non-AKI group (p=0.009). Hospital mortality in the AKI group was 16.9% (n=9) versus 3.8% (n=4) in the non-AKI group (p=0.005). Mortality one year following transplantation in the AKI group was 26.4% (n=14) versus 7.6% (n=8) in the non-AKI group (p=0.001). **Conclusion:** AKI following liver transplantation is a common complication which is associated with

an increased stay in hospital, short-term mortality, and lower survival one year after transplantation. Age and diabetes were independent factors associated with the presence of AKI following liver transplantation.

Key words: acute kidney injury, liver transplantation, RIFLE criteria.

INTRODUCCIÓN

Los avances en nuevas técnicas quirúrgicas y el uso de modernos esquemas inmunosupresores han mejorado la sobrevida del trasplante hepático en los últimos años. Sin embargo al mismo tiempo fueron adquiriendo relevancia las complicaciones postrasplante como la insuficiencia renal aguda (IRA) cuya incidencia oscila entre el 12% y 64% de acuerdo a las diferentes series publicadas, siendo necesario el Tratamiento sustitutivo renal en el 8%-17% de los casos^{1,2,3,4}. Este amplio rango en la incidencia se debe en parte a las diferentes definiciones de IRA utilizadas a lo largo del tiempo. La IRA postrasplante hepático se encuentra asociada a mayor mortalidad, aumento de la estadía hospitalaria y aumento del riesgo de insuficiencia renal crónica a largo plazo^{5,6,8,16}. La mortalidad en los pacientes trasplantados hepáticos que requieren tratamiento de reemplazo renal (TRR) oscila entre el 40%-90%^{9,12}.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la incidencia de Insuficiencia renal aguda (IRA) en el postrasplante hepático, factores de riesgo y evaluar su impacto en la internación y al año postrasplante.

Material y métodos

Se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes trasplantados hepáticos adultos mayores de 18 años en el Hospital Universitario Austral en el período comprendido entre diciembre de 2001 a mayo 2011. Se excluyeron los pacientes trasplantados hepato-renales y re-trasplantes hepáticos. Fue analizada la función renal pretrasplante (dentro de las 48 hs. previas al trasplante) y postrasplante durante la internación, creatinina sérica (Scr) y filtrado glomerular estimado mediante la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). La IRA en el postrasplante fue estratificada de acuerdo a los criterios RIFLE¹³ en tres niveles según al aumento del valor de Scr

con respecto a los valores basales. De esta manera los pacientes fueron categorizados como R (risk) cuando la Scr postrasplante aumentaba 1.5 veces, categoría I (injury) cuando el valor de Scr aumentaba 2 veces y categoría F (failure) cuando el valor de Scr aumentaba 3 veces el basal o la Scr era a mayor 4mg/dl.

Se evaluó incidencia de IRA, predictores de desarrollo de IRA, estadía hospitalaria, mortalidad durante la internación y al año postrasplante hepático.

En el análisis estadísticos los datos continuos se expresan como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo según tengan o no distribución normal. Los datos categóricos se expresan como frecuencia y porcentajes. Se compararon los datos continuos mediante test de T o Prueba de Mann-Whitney según su distribución. Para comparar datos categóricos se aplicó test de Fisher exacto o Chi cuadrado con corrección de Yates, según correspondiera. Para el análisis multivariado del desarrollo de insuficiencia renal postrasplante, realizamos una regresión logística con las variables que mostraron una $p \leq 0.1$ en el análisis bivariado. Para el análisis de sobrevida se realizaron curvas de Kaplan-Meier y se analizó la diferencia entre ellas utilizando log Rank test. Para el análisis multivariado de sobrevida se utilizó un modelo de regresión de cox. En los análisis multivariados exploramos la existencia de probables interacciones (MELD-SCORE y diabetes) pero estos términos no mostraron significancia estadística. En el modelo de sobrevida final, la premisa de proportional hazard assumption se mantiene en los datos. En los modelos multivariados se asumieron como significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el análisis 173 pacientes trasplantados hepáticos. Se excluyeron 5 pacientes trasplantados hepato-renales y 11 re-trasplantes hepáticos. En el análisis final se incluyeron 157 pacientes. En la **Tabla 1** se muestran las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. La gran mayoría de los pacientes recibió como inmunosupresión de mantenimiento tacrolimus, micofenolato y esteroides. La incidencia de IRA postrasplante hepático fue del 33% (n=53). En la **Tabla 2** se muestran las caracterís-

Tabla 1.

Datos demográficos

Variable n=157	
Edad media (DS) años	49.9 ± 13.7
MELD media (DS) puntos	25.77 ±8.06
Scr pretrasplante mediana (1-3cuartil) mg%	0.9 (0.7-1.23)
Tiempo isquemia fría media (DS) minutos	427.14 ±172.57
Sexo masculino n (%)	95 ±60.51
Donante cadavérico n (%)	139 (88.54)
Requerimiento inotrópicos n (%)	101 (66.45)
IRA pos trasplante n (%)	53 (33.76)
Diabetes mellitus n (%)	19 (12.10)
Hipertensión arterial n (%)	32 (20.38)
Cirrosis Alcohólica(%)	22(14.01)

MELD, model for end-stage liver disease: Scr, Creatinina sérica: IRA, insuficiencia renal aguda

Tabla 2.

Características clínicas de los pacientes trasplantados hepáticos

	No IRA(n=104)	IRA (n=53)	p
Edad (Años)	48±14,9	53.5±10.3	0.017
Sexo (masculino)	59(56%)	36(67%)	0.226
Cirrosis Alcohólica	16(15.3%)	6(11.3%)	0.628
No-alcohólica	88(84.6%)	47(88.6%)	0.628
Donante vivo	13(12.5%)	5(9.4%)	0.611
TIF donante vivo (minutos)	110 (80-115)	110 (82-345)	0.849
TIF donante cadaverico(minutos)	432 (360-540)	472 (360-572)	0.499
CKD-EPI pretrasplante	88,8±34.5	78.1±31.28	0.059
Scr pre	1,04±0.64	1.19±0.78	0.201
Scr post	1,07± 0.53	2.79±1.75	<0.001
Scr alta	0,75±0.27	1.5± 1.38	<0.001
Requerimiento de inotrópicos	61(58%)	40(75%)	0.09

TIF, tiempo de isquemia fría; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Scr, Creatinina sérica.

tics demográficas de los pacientes según el desarrollo de IRA. En el grupo IRA la Scr media pos-trasplante fue de 2,79 ±1,75mg/dl. La Scr al alta hospitalaria del grupo IRA fue de 1,5±1,38mg/dl versus 0,75±0,27mg/dl en el grupo no IRA ($p<0.001$) (**tabla 2**). El grupo de pacientes que desarrollo IRA fue estratificado de acuerdo a la clasificación de RIFLE en las siguientes categorías: el 39% (n=21) correspondían a la categoría R(risk), el 22%(n=12) a la categoría I(injury) y el 37%(n=20) a la categoría F(failure) (**tabla 3**). Por otra parte el 7% (n=11) de los pacientes trasplantados hepáticos sufrieron IRA con requerimiento

de TRR de los cuales el 63% (n=7) murieron en la internación. En el análisis multivariado se observa una asociación significativa entre edad, diagnóstico previo de diabetes y la presencia de IRA pos-trasplante hepático (**tabla 4 y 5**).

La estadia hospitalaria entre los pacientes del grupo IRA promedió los 20 días ⁽¹⁵⁻³¹⁾ versus 14 días ⁽¹¹⁻²³⁾ en el grupo no IRA ($p=0,009$). La mortalidad intrahospitalaria y al año posttrasplante del grupo IRA fue del 16.9% (n=9) y 26.4% (n= 14) mientras que en el grupo no IRA fue del 3.8% (n=4) y 7.6% (n= 8) respectivamente (**tabla 6**).

En el análisis de supervivencia al año del trasplan-

Tabla 3.
IRA-RIFLE

	Total pac. n:53
R	21(39.6%)
I	12(22.6%)
F	20(37.7%)

IRA, Insuficiencia renal aguda; R, risk; I, injury; F, failure

Tabla 4.
Predictores de IRA postrasplante Análisis bivariado

Variable	Odds Ratio	IC 95%	p
Edad	1.03	1.005 1.060	0.02
Sexo masculino	1.62	0.806 3.236	0.18
Donante cadavérico	0.73	0.245 2.167	0.57
MELD-score	1.01	0.957 1.062	0.73
Uso de inotrópicos	1.92	0.909 4.039	0.09
SCr. pre trasplante	1.34	0.849 2.125	0.21
Diabetes mellitus	5.31	1.885 14.941	0.002
Hipertensión arterial	1.72	0.775 3.795	0.18
Tiempo de isquemia	1	0.999 1.003	0.28

MELD, model for end-stage liver disease: Scr, Creatinina sérica

Tabla 5.
Predictores de IRA postrasplante Análisis multivariado

Variable	Odds Ratio	IC 95%	p
Edad	1.03	1.001 1.058	0.039
Diabetes mellitus	4.86	4.86	0.003

Tabla 6.
Estadía hospitalaria y mortalidad.

	No IRA(n=104)	IRA (n=53)	p
Estadía hospitalaria (días)	14 (11-23)	20 (15-31)	0,009
Mortalidad hospitalaria	3.8%(4)	16.9%(9)	0,005
Mortalidad 1 año	7.6%(8)	26.4%(14)	0,001
Mortalidad 1 año sin internación	4%(4)	10%(5)	0.144

te hepático los pacientes del grupo IRA tienen una sobrevida del 73.6% mientras que el grupo no IRA fue del 92.3% con un hazard ratio de 2.9 (gráfico 1). Si se analiza la sobrevida de ambos

grupos excluyendo aquellos pacientes que murieron en la internación observamos que la diferencia no es significativa ($p=0.144$) (gráfico 2).

GRÁFICO 1

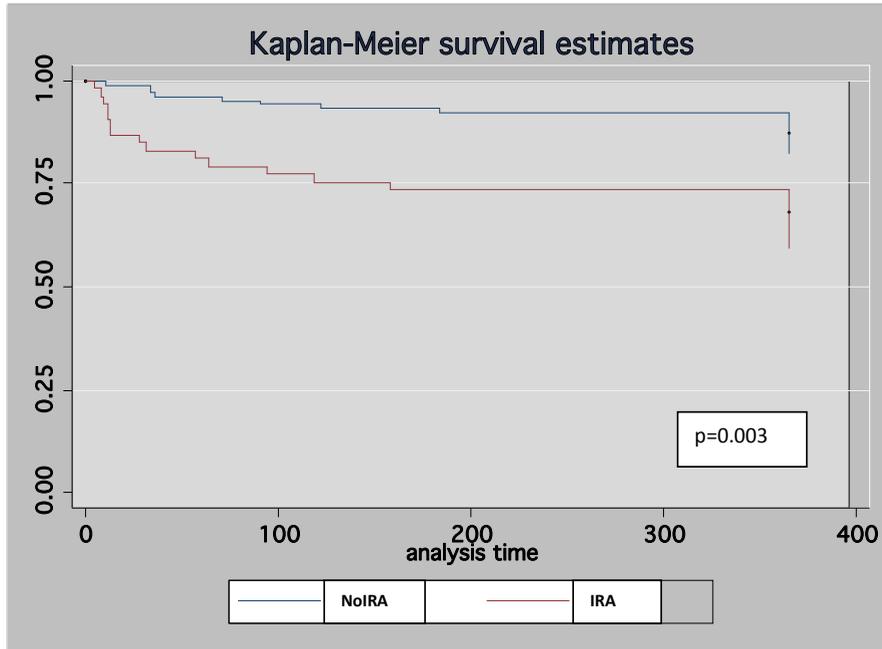
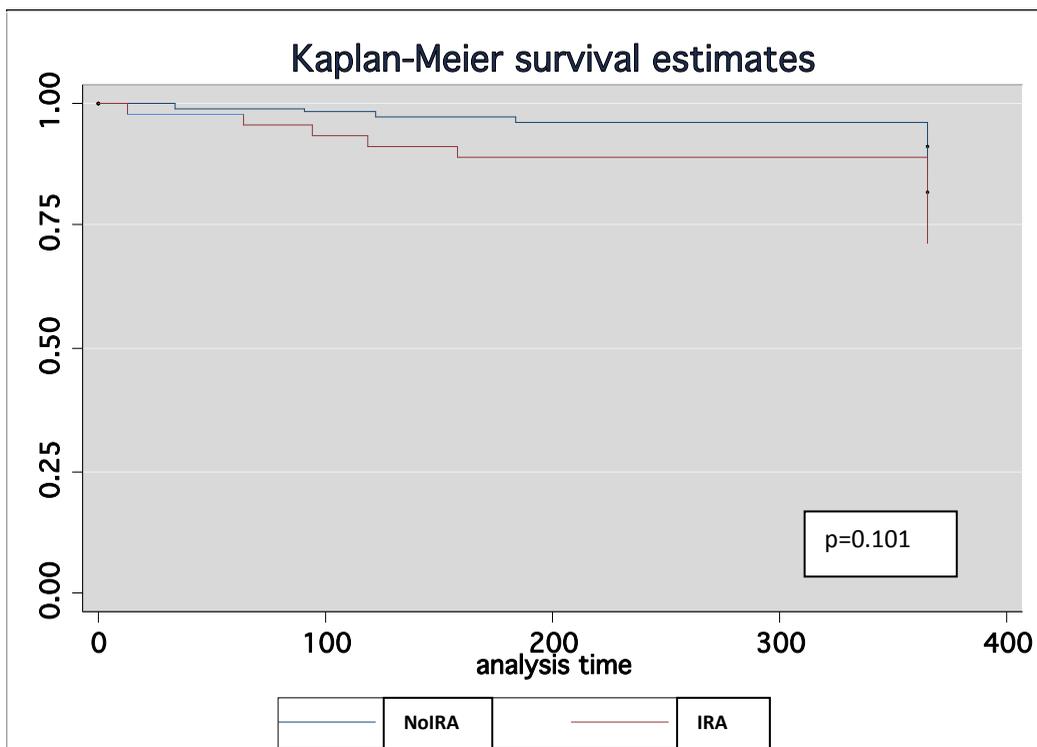


GRÁFICO 2



Discusión

La IRA postrasplante hepático está asociada a un impacto negativo en la sobrevida del paciente.^{1,14,15,16,18}

En nuestro trabajo encontramos mayor estadía hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria y al año postrasplante en el grupo que desarrollo IRA. En aquellos pacientes que requirieron TRR la mortalidad hospitalaria superó el 50%.

En nuestro grupo de pacientes, el análisis multivariado mostró una asociación significativa entre edad, diabetes y la presencia de IRA postrasplante (**tabla 5**). Un dato particular que hemos observado en el análisis estadístico es que la sobrevida al año de los pacientes del grupo IRA versus no IRA, excluyendo la mortalidad intrahospitalaria, no muestra una diferencia significativa (**grafico 2**). Este hallazgo podría relacionarse con el corto período de seguimiento que tiene nuestro trabajo y al pequeño número de muertes de este período. La etiología de la IRA postrasplante hepático es multifactorial: vasoconstricción renal, hemorragias, sepsis y fármacos son algunas de las causas más comunes. La disfunción renal en pacientes cirróticos está relacionada con los trastornos cardio-circulatorios generados por la hipertensión portal que secundariamente producen vasoconstricción e hipoperfusión renal (activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, actividad simpática, aumento de secreción de vasopresina). De esta manera la disfunción renal en pacientes cirróticos refleja la severidad de la enfermedad hepática⁴ y progresa a la necrosis tubular aguda cuando un segundo insulto tóxico o isquémico se produce (Ej.hemorragia, diarrea, sepsis, drogas).²⁷⁻²⁸

El mejor conocimiento del impacto y asociación de los diferentes factores de riesgo de IRA en el trasplante hepático es de suma importancia para el diseño de estrategias que permitan identificar pacientes de riesgo y crear medidas de prevención. Uno de los factores de riesgo más importantes de IRA postrasplante hepático es la disfunción renal pretrasplante^{4,8,12,15}.

La IRA pretrasplante es un importante predictor de terapias de reemplazo renal, sepsis, prolongada estadía hospitalaria, mayor incidencia de insuficiencia renal crónica, altos costos e impacto negativo en la sobrevida del paciente e injerto^{10,11,15}. Otros factores de riesgo de IRA postrasplante descriptos son: albuminemia pretrasplante, hipo-

tensión arterial, ascitis refractaria, el uso de altas dosis de vasopresores y transfusiones intraoperatorias, altos valores de MELD-score (model for end-stage liver disease), disfunción del graft entre otros^{2,4,7,8}. Cabezuelo y col⁴ en su trabajo menciona como factores de riesgo de IRA precoz (primer semana postrasplante) la disfunción renal pretrasplante y la concentración sérica de albumina mientras que en la IRA tardía(después de la primer semana postrasplante) las re-intervenciones quirúrgicas y las infecciones bacterianas.

La heterogeneidad en los reportes sobre incidencia y factores de riesgo de IRA en el postrasplante hepático se debe en parte a las diferentes definiciones de IRA utilizadas a lo largo del tiempo. Son pocos los estudios que aplican los criterios de RIFLE¹³ o AKIN¹⁷ (Acute Kidney Injury Network) para la evaluación del impacto de la IRA en el trasplante hepático.

Estas son herramientas útiles para estratificar la severidad de la IRA, identificar pacientes de riesgo, predecir mortalidad, estadía hospitalaria, necesidad de TRR y desarrollo de insuficiencia renal crónica a largo plazo^{19,20,21,22,23}. Estos esquemas propuestos utilizan al aumento de la Scr como marcador de injuria renal que hoy sabemos es un marcador tardío. Actualmente nuevos biomarcadores precoces de IRA están siendo investigados en cuanto a sensibilidad y especificidad lo que podría modificar en el futuro el momento y la precisión diagnóstica del daño renal.^{24,25,26}

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones a mencionar. En comparación con otras series citadas previamente, el uso de vasopresores y el MELD-score no mostraron en nuestra serie relación estadísticamente significativa. En cuanto a los inotrópicos en nuestra serie dos tercios de los pacientes del grupo no IRA y 75% del grupo que desarrolló IRA utilizaron inotrópicos y no tenemos discriminada la dosis.

Esto podría influir en la no significancia de esta variable. Por otra parte el uso del MELD-score en Argentina se inició en el año 2005 de manera que carecemos de este dato en dos tercios de los pacientes de cada grupo lo que podría influir también en el análisis. Por último se trata de resultados obtenidos de un solo centro de implante por un período relativamente corto. Sin embargo, nuestro trabajo tiene también fortalezas: reclutó

un número importante de pacientes y no hubo pérdidas en el seguimiento.

Conclusión:

La IRA en el postrasplante hepático es una complicación frecuente que está asociada a un aumento de la estadía hospitalaria y mortalidad a corto plazo. En nuestro trabajo encontramos una asociación significativa entre edad, diabetes y la presencia de IRA postrasplante hepático y un aumento de la mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes. Es de suma importancia la identificación precoz de pacientes de riesgo y el temprano diagnóstico de la IRA para implementar medidas que permitan atenuar su progresión.

BIBLIOGRAFÍA

- Kundakci A, Pirat A, Komurcu O, Torgay A, Karakayali H, Arslan G, Haberal M. Rife criteria for acute kidney dysfunction following liver transplantation: incidence and risk factors. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(10):4171-4.
- A. Rymarz, M. Serwacki, M. Rutkowski, K. Pakosin'ski, M. Grodzicki, W. Patkowski, A. Kacka, U. Ołdakowska-Jedynak, and M. Krawczyk. Prevalence and Predictors of Acute Renal Injury in Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2009; 41:3123–3125
- F. Tinti, I. Umbro, A. Meçule, M. Rossi, M. Merli, I. Nofroni, S. Ginanni Corradini, L. Poli, F. Pugliese, F. Ruberto, P.B. Berloco, and A.P. Mitterhofer. RIFLE Criteria and Hepatic Function in the Assessment of Acute Renal Failure in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 1233–1236
- Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A, et al: Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney International* 2006; 68:1073
- Guitard J, Cointault O, Kamar N, et al: Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clinical Nephrology* 2006; 65:103
- Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, et al: MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:819
- Wei Y, Zhang L, Lin H, et al: Factors related to post-liver transplantation acute renal failure. *Transplantation Proceedings* 2006; 38:2982
- S. Sezer, S Karakan, B. Erismis, T.Colak y M. Haberal. Risk factors for kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Transplantation Proceedings* 2011; 43:609-611
- Faenza S, Santoro A, Mancini E, et al: Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2006; 38:1141
- Nair S, Verma S, Thuluvath P: Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:1179
- Lafayette RA, Pare G, Schmidt CH, et al: Pretransplant renal dysfunction poorer outcome in liver transplantation. *Clinical Nephrology* 1997; 48:159
- Afonso R., Hidalgo R., Zurstrassen M., Fonseca L., Bandullo F., Rezende M., Meira S., Ferraz-Neto B. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplantation Proceedings* 2008; 40,808-810
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al: 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. *Critical Care* 2004; 8:R204–R212
- Chen J, Singhapricha T, Hu KQ, Hong JC, Steadman RH, Busuttill RW, Xia VW. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. *Transplantation*. 2011; 91(3):348-53
- Ferreira AC, Nolasco F, Carvalho D, Sampaio S, Baptista A, Pessegueiro P, Monteiro E, Mourão L, Barroso E. Impact of RIFLE classification in liver transplantation. *Clinical Transplantation* 2010; 24(3):394-400
- O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7(1):168-76
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al: Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; 11:R31
- Zhu M., Li Y., Xia Q., Wang S., Qiu Y., Che M., Dai H., Qian J., Ni Z., Axelsson J., Yan Y. Strong impact of acute kidney injury on survival after Liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 3634-3638
- Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *American journal of kidney diseases* 2005; 46(6):1038-48
- Mandelbaum T, Scott DJ, Lee J, Mark RG, Malhotra A, Waikar SS, et al. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Net-

- work criteria. *Critical care medicine* 2011; 39(12):2659-64
21. Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Critical Care* 2008; 12(6):R144
22. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive care medicine* 2009; 35(10):1692-702
23. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care* 2006; 10(3):R73
24. Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *American journal of kidney* 2011; 57(6):930-40
25. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney international* 2002; 62(1):237-44
26. Ronco, C. et al. Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib. Nephrol.* 2010; 164:118–127
27. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279–1290
28. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal síndrome and acute tubular necrosis
Schrier RW, Shchekochikhin D, Ginès P. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2625–2628