

HEPATOPATIAS EN EL TRASPLANTE RENAL *

M. J. Campos, M. A. López-Vilches

Servicio de Nefrología. Hospital Provincial de Madrid

INTRODUCCION

El trasplante renal funcionante es en la actualidad el mejor tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Sus limitaciones son por un lado el número reducido de riñones para trasplante y por otro sus resultados en cuanto a supervivencia.

Uno de los problemas que presenta con más frecuencia el paciente trasplantado es la presencia de alteraciones hepáticas, que en algunos casos pueden ser graves, incluso condicionantes de la muerte del paciente. Las causas de esta disfunción hepática son múltiples, siendo las más frecuentes: Virus y sustancias hepatotóxicas. Las infecciones virales son la causa más importante; también se ha dado a la Azatioprina, usado como inmunosupresor, un valor causal importante aunque no está nada claro. Distintos Servicios de Nefrología propugnan que se retire esta medicación ante la aparición de alteraciones hepáticas, pero esta retirada no está exenta de riesgos.

La enfermera debe conocer todo este tipo de problemas, así como la prevención de hepatopatías y contagios, por esto decidimos revisar la experiencia de nuestro Servicio sobre las alteraciones hepáticas en los trasplantes y su posible relación con la Azatioprina.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio incluye 44 pacientes portadores de un injerto renal funcionante durante más de 6 meses y con un aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se han realizado controles periódicos cada 2-3 meses de marcadores virales:

Virus B	Antígeno HBs Anticuerpos HBs Anticuerpos anti ore	RIA
Virus A	Anticuerpos anti A	
CMV		
Herpes	Citomegalovirus	Anticuerpos contra:
Virus Epstein Barr	Varicela-Zoster	Desviación del complemento

Al mismo tiempo se han recogido los datos de ingesta de sustancias potencialmente hepatotóxicas: Alfametildopa, Hidracidas, Rifampicina, etc...

Restrospectivamente se ha revisado el tiempo durante el que se suprimió o se redujeron las dosis de Azatioprina y su relación con la evolución de la hepatitis o de la función renal.

Imurel: Se disminuye desde la dosis inicial de 4 mg/kg a 125 mg/día como dosis standard a lo largo de una semana, dejando esta dosis constante posteriormente.

Si hay Insuficiencia renal se disminuye la dosis de acuerdo con la toxicidad hematológica. Si existe leucopenia, inferior a 5,000 mm³ se suspende. Se valorará la reducción o suspensión en caso de trombopenia, hepatopatía o infección severa. Igualmente se valorará si se sustituye por Ciciofosfamida ante la presencia de signos clínicos o bioquímicos de hepatopatía crónica.

Esta última posibilidad sólo se realizó en un paciente.

Prednisona: Dosis de comienzo 2,5 mg/kg/día por vía oral. A partir del primer mes se irá reduciendo, de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg hasta el segundo mes. A partir de aquí se reducirá hasta llegar a 0,3 mg/kg al final del sexto mes y a 0,2 mg/kg que será la dosis de mantenimiento al final del primer año.

En todas sus revisiones, cada 15 a 60 días, se han determinado: Crp, Aclaramiento de creatinina, TGO, TGP, Colemias, Fosfatasa alcalina y cada dos meses: EEF, GT y LAP y prueba de la BSP en el que lo precisare.

Se consideró como alteración hepática significativa, al menos tres determinaciones elevadas de transaminasas durante más de un mes.

RESULTADOS

INCIDENCIA:

De los 44 pacientes controlados, 23 presentaron aumento significativo de las transaminasas o hepatopatía clínica.

Ocho pacientes presentaron uno más cuadros de curso agudo, que en total no superaron los 6 meses de evolución. Un episodio lo padecieron 2, 2 episodios 5 y más de 2 el resto. Los otros 15 pacientes presentaron alteración hepática durante más de 6 meses. Dos de ellos llevaron un curso fulminante al final. Los episodios agudos aparecieron crónicas a los 14 meses.

POBLACION ESTUDIADA

De los 44 pacientes, 29 eran varones y 15 hembras; siendo 13 varones y 10 hembras los que presentaron hepatopatía. La edad media en el trasplante fue $33,5 \pm 11,7$ años desviación estándar, no existiendo diferencia significativa en la edad de los que presentaban hepatopatía y los que no.

Treinta y cuatro de los injertos eran de cadáver y 10 de vivo, sólo 3 de los 23 con hepatopatía eran de vivo.

El tiempo post-trasplante seguido es semejante en los dos grupos 34,6 y 37,3 meses así como su última creatinina plasmática 1,8 y 2,1 mg/dl.

ETIOLOGIA

Se detectaron 28 episodios agudos de aumento del título de Anticuerpos anti CMV 1/256 en 15 de ellos aparecieron aumento de las transaminasas que revirtieron en 12 y en 4 duraron más de 6 meses, 2 de ellos en evolución al cerrar el estudio.

Tres pacientes eran portadores del Antígeno HBs y en otro apareció en su evolución post-trasplante. Uno de ellos no presentó evidencia de hepatopatía, en otro existió transaminitis intermitente y en los dos restantes, un episodio de aumento de las transaminasas 31 mes y 2 meses que remitieron, presentaron una hepatitis fulminante a los 13 y 15 meses de evolución a consecuencia de la cual fallecieron. En otros 10 pacientes aparecieron Anticuerpos HBs o anti Core en la evolución, en 6 de ellos coincidiendo aumentaron las transaminasas persistiendo en todo crónicamente.

En 7 se detectó infección por Herpes que sólo en 2 casos se asoció a aumento de transaminasas. En un paciente con infección por virus A aparecía un episodio de aumento de las transaminasas que revirtió.

En seis casos de exposición a drogas sólo en uno apareció aumento de transaminasas que cedió al suspenderla y reapareció al volver a tomarla cediendo definitivamente con su supresión.

En 6 pacientes apareció aumento de las transaminasas sin relacionarse con ninguno de los factores enumerados, en 3 el aumento se mantuvo más de 6 meses revirtiendo en 2. (Tabla I).

CLINICA Y ANALITICA

La mayoría de los cuadros de aumento de las transaminasas fueron asintomáticos, sólo fue sintomático en 6, que generalmente presentaron astenia, anorexia, fiebre o Ictericia. Sólo en 9 de los episodios hubo aumento de la colemia en general igual o menor de 2 mgr/dl acompañada de aumento de la fosfatasa alcalina. Ocho pacientes presentaban una retención elevada en la prueba de la Brosulfateína. El nivel de las transaminasas no se correlacionó con la evolución, salvo en los dos casos fulminantes, siendo en general niveles poco elevados < 200 ui.

TRATAMIENTO Y EVOLUCION EN RELACION CON LA RETIRADA DE LA AZATIOPRINA:

A los pacientes que presentaron signos de hepatopatía, no se les trató con ninguna medicación específica. Se les recomendó no tomar bebidas alcohólicas ni ninguna mediación potencialmente hepatotóxica. En los que se demostró una infección viral se les encomendó medidas generales para evitar contactos y contagios.

En 7 pacientes se retiró, durante un período de 10 días a 6 meses, en 4 episodios agudos y en 3 crónicos. Al retirar la Azatioprina, la reatinina plasmática se elevó en 6 de los pacientes, más de 0,4 mgr/dl en 3 de ellos, 2 con clínica de rechazo agudo. No recuperándose la función renal previa en 2, a pesar de restaurar la Azatioprina en 1 y de dar Ciclofosfamida en el otro.

En 5 pacientes la dosis de Azatioprina se redujo a 25 mgr, durante un período de 1 mes a 8 meses, coincidiendo con un episodio agudo y 4 crónicos. En 2 de ellos la Creatinina se incrementó más de 0,4 mg/dl, no recuperándose y continuándose con un rechazo crónico a pesar de reinstaurar las dosis de Azatioprina. En 8 pacientes se disminuyó la dosis de Azatioprina a 50 mgr durante un período de 1 a 60 meses, en 3 episodios agudos y en 5 crónicos. Disminuyó la función renal en 4, con un aumento de la Creatinina plasmática mayor de 0,4 mgr/dl en todos los casos se recuperó la función renal previa al restaurar la Azatioprina (tabla II).

Respecto a los resultados de la retirada o disminución a 25 mgr de la Azatioprina sobre la evolución de la hepatopatía en relación con su etiología destaca:

En 6 casos con infección por CMV, los signos de hepatopatía remitieron en 4 coincidiendo con la retirada de la Azatioprina y en 2 no.

En 5 casos con marcadores de virus B, no se modificó la evolución a pesar de la retirada de la Azatioprina.

En 1 de los pacientes sin causa determinada, se retiró la Azatioprina y se sustituyó por Ciclofosfamida, con lo que el cuadro remitió a los 6 meses de la supresión, pero al tiempo y después de una evolución estable de 4 años desarrolló un rechazo crónico que la llevó de 1,3 mgr/dl de Cr a 6 mgr/dl en 5 meses a pesar de la Ciclofosfamida (tabla III).

DISCUSION - CONCLUSIONES

Todo enfermo trasplantado al ser dado de alta se le da una serie de instrucciones sobre forma de vida, dieta y la importancia de su medicación inmunosupresora.

Cuando se presenta un problema hepático, las revisiones se realizan más frecuentemente y se efectúan una serie de peticiones analíticas según protocolo.

No existe un tratamiento específico para las hepatopatías en general y en particular para la de los trasplantados; salvo, evitar sustancias hepatotóxicas: alcohol o medicamentos, entre los que se incluyen algunos considerados como inofensivos, tipo diazeposidos, con acción sedante o inductora del sueño. Al mismo tiempo se debe realizar una serie de cuidados para evitar contagios entre familiares y demás personas, como en los utensilios personales de higiene y de comer, extracciones de sangre, inyecciones, etc.

En nuestra experiencia la retirada de la Azatioprina sólo se ha asociado a desaparición del aumento de transaminasas en la infección por Citomegalovirus, pero sin llegar a descartarse que esta normalización haya aparecido por sí sola.

En los casos en los que la hepatopatía está asociada a cambios de marcadores del virus B, el pronóstico no siempre fue favorable y la retirada de la Azatioprina no implicó una mejora, incluso se ha sugerido que podría desencadenar una hepatitis fulminante. Se debe tener en cuenta que la supresión o disminución drástica de la dosis de Azatioprina puede implicar una caída de la función renal significativa y no siempre reversible (30 %).

En los casos de hepatitis B, salvo en excepciones, el pronóstico no parece ser favorable, aunque no contamos con histología para poder afirmarlo.

Desde que se sabe que las transfusiones previas al trasplante mejoran la tolerancia al injerto, en la mayoría de los Servicios incluido el nuestro, existe una mayor liberalidad para transfundir en Hemodiálisis e incluso se ha realizado un protocolo de transfusiones pre-trasplante. Esto sin embargo conlleva a un mayor riesgo de hepatitis virales en Hemodiálisis. B o no A no B que posteriormente pudieran repercutir en una hepatopatía post-trasplante. Este debe de ser el origen de gran número de hepatitis en el paciente trasplantado, aunque la transmisión por el injerto renal como en el caso por el Citomegalovirus es otra fuente de infecciones. La detección en el donante de este tipo de virus podría ser importante para su prevención, a ser posible mediante vacunación y mantenimiento de los pacientes en Hemodiálisis y trasplantados lejos de ambientes posiblemente contaminados.

TABLA I. - Etiología de la Hepatopatía en el Trasplante. Evolución

Etiología	Episodios objetivados de infección o exposición a drogas	Aumento de transaminasas coincidiendo con estas causas		Revertes	Evolución Se cronifican más de seis meses	Hepatitis fulminantes
Citomegalovirus	28	16	12		4	
Antígeno HBs	4	3	1		-	← 2
Anticuerpos HBs o Anti-cuerpos anti Core	10	6	-		6	
Herpes	7	2	2		-	
Epstein Barr	3	-	-			
Virus A	1	1	1			
Exposición a drogas	6		1		-	
Aumento de transaminasas (No A, no B)	6	-	3		3	

TABLA II. -Evolución de la función renal en relación con la azatioprina

Dosis	N.º de pacientes	Tiempo	Evolución		Función renal	
			Agua	Crónica	Episodios	No recuperan
Se suspende	7	10 días a 6 meses	4	3	3	2
25 mgr	5	1 a 8 meses	1	4	2	2
50 mgr	8	1 a 60 meses	3	5	4	-

TABLA III.- Evolución de la función hepática en relación con la azatioprina

	N.º pacientes	Supresión o disminución a 25 mgr de azatioprina	Evolución respuesta	sin
Infección por CMV	6	6	2	
Infección por Virus B	5	5	5	