

# Disfunción renal en el paciente cirrótico: prevención y tratamiento

Jorge Contreras B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterólogo,  
Hospital Padre  
Hurtado. Unidad de  
Trasplante Hepático,  
Clínica Alemana-  
Universidad del  
Desarrollo, Santiago,  
Chile.

Recibido: 22 de abril  
de 2013  
Aceptado: 05 de junio  
de 2013

**Correspondencia a:**

Dr. Jorge Contreras B.  
Gastroenterología,  
5to Piso, Clínica  
Alemana de Santiago,  
Vitacura 5951,  
Vitacura, Santiago.  
Tel.: (+56 2)  
22101111  
E-mail: jcontrerasb@  
gmail.com

## Renal failure in the cirrhotic patient: prevention and treatment

Prerenal injury and hepatorenal syndrome (HRS) are the main causes of acute renal injury (ARI) in liver cirrhosis. Both can produce a reduction to the blood flow and lead to acute tubular necrosis. Cirrhotic patients may also present with chronic renal diseases, for example, diabetic nephropathy or chronic glomerulonephritis; however these are less frequent in cirrhosis as a cause of renal failure. The causes of acute renal failure that can be excluded before HRS diagnosis are: hypovolemia, *shock*, parenchymal renal disease and use of nephrotoxic drugs. Parenchymal renal disease must be suspected when there is significant proteinuria and microhematuria, or if renal ultrasound shows abnormal renal size. Renal biopsy might help in the diagnosis. ARI treatment is correction of hypovolemia with plasma expanders in the first place, and then, in case of Type 1 HRS, the use of a vasoconstrictor drug such as terlipressin plus intravenous albumin; both have shown benefit as a bridge to a liver transplant, and the latter is the definitive treatment for HRS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) has shown to reduce portal hypertension, reducing ascites and improving renal function in patients with Type 2 HRS. Intermittent or continuous hemodialysis can be used in Type 1 HRS patients as a bridge to a liver transplant, because without the transplant a minority will survive, even with renal replacement therapy.

**Key words:** Renal injury, cirrhosis, renal failure in cirrhosis, acute renal injury.

## Introducción

La insuficiencia renal pre-renal y el síndrome hepato-renal (SHR) son las principales causas de insuficiencia renal aguda (IRA) en cirrosis hepática. Ambas pueden producir una disminución del flujo sanguíneo renal y conducir a una necrosis tubular aguda<sup>1</sup>.

Los pacientes con cirrosis también pueden tener enfermedades renales crónicas, por ejemplo una nefropatía diabética, ya que un gran porcentaje de pacientes cirróticos es diabético u obeso.

La función renal en el paciente con cirrosis evaluada con la creatinina tiene un fuerte valor pronóstico en todos los escenarios, formando parte del *score* de MELD, junto con la protrombina, medida a través del *international normalized ratio* (INR) y la bilirrubina total<sup>1,2</sup>.

A pesar de que el valor de la creatinina tiene un indiscutible valor pronóstico, es imprecisa como marcador de función renal en cirrosis. La creatinina o las ecuaciones que utilizan creatinina tienden a sobrestimar la velocidad de filtración glomerular (VFG)<sup>1</sup>.

## Insuficiencia renal aguda y síndrome hepato-renal

Insuficiencia renal aguda (IRA) que corresponde

a *Acute Renal Injury*, de la AKI Network, se define como una abrupta reducción en la función renal con un aumento absoluto de creatinina de al menos 0,3 mg/dL o un aumento equivalente a 50% (1,5 veces) del valor basal, o a un flujo urinario < 0,5 mL/kg/h por más de 6 h. En cirrosis la creatinina tiene niveles bajos y los estados iniciales de IRA son imperceptibles, porque estos valores pueden caer dentro de los valores de referencia o rango normal<sup>3</sup>.

El SHR es una forma específica de IRA en cirrosis hepática descompensada, cuyos criterios del Club Internacional de Ascitis del 2007 se muestran en la Tabla 1. Este artículo seguirá utilizando el término insuficiencia renal aguda (IRA), considerando que el concepto de *Acute Renal Injury* debe aún ser aceptado en las publicaciones con pacientes cirróticos y que la traducción literal de “*injury*” no corresponde a “*injur*ia” en español.

Hay dos tipos de SHR, el tipo 1 en que el deterioro de la función renal es rápidamente progresivo, doblando la creatinina inicial con > 2,5 mg/dL en < 2 sem. El SHR tipo 2 puede preceder al tipo 1, y es una insuficiencia renal crónica que evoluciona en semanas o meses, con rangos de creatinina entre 1,5 a 2,5 mg/dL. El riesgo de desarrollar síndrome hepato-renal en una cirrosis descompensada es de 20% al año<sup>4</sup>.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome hepato-renal del Club de Ascitis 2007<sup>1</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosis con ascitis</li> <li>• Creatinina &gt; 1,5 mg/dl</li> <li>• No mejoría de la creatinina (disminución a un nivel &lt; 1,5 mg/dl) después de al menos 2 días con suspensión de diuréticos y expansión de volumen con albúmina. La dosis recomendada de albúmina es 1 g/kg/día con un máximo de 100 g/día</li> <li>• Ausencia de <i>shock</i></li> <li>• Sin tratamiento actual ni reciente con drogas nefrotóxicas</li> <li>• Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa, indicada con proteinuria &gt; 500 mg/día, microhematuria (&gt; 50 glóbulos rojos por campo) y/o ultrasonografía renal anormal</li> </ul>
---

### Enfermedades renales intrínsecas

La causa más frecuente de IRA en cirrosis es la de origen pre-renal en 60% de los casos; un tercio de éstos cumplen con criterios de SHR tipo 1. La insuficiencia renal intrínseca tipo necrosis tubular aguda da cuenta de 40% de los casos de pacientes con cirrosis con ascitis.

El SHR tipo 2 es la causa más frecuente de falla renal crónica, definida esta última como una velocidad de filtración glomerular < 60 ml/min por más de 3 meses.

Las enfermedades glomerulares crónicas, virales, inmunes y metabólicas generalmente asintomáticas y producen leve proteinuria y hematuria. Las glomerulonefritis crónica son responsables de 1% de las uremias en pacientes con cirrosis.

En la Tabla 2 se muestran las principales enfermedades agudas y crónicas en pacientes con cirrosis<sup>1</sup>.

#### Necrosis tubular aguda

Debe ser sospechada en el *shock* de cualquier causa, exposición a drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos o medio de contraste) o cirugía mayor. El diagnóstico con el SHR tipo 1 puede ser difícil. En necrosis tubular aguda la concentración urinaria de sodio es > 20 meq/L y la osmolaridad urinaria < 350 mOsm/kg, en cambio, en el SHR la concentración urinaria de sodio es < 10 meq/L. También se observan en el sedimento urinario cilindros granulares o epiteliales, no siendo esto definitivo.

La evolución natural de la necrosis tubular aguda es hacia la recuperación de la función renal en la mayoría de los pacientes luego de 7 a 21 días desde el inicio del cuadro clínico. Cuando la necrosis tubular aguda se asocia a falla renal, los pacientes pueden ser

**Tabla 2. Enfermedades renales agudas y crónicas en cirrosis más frecuentes<sup>1</sup>**

<p><b>Enfermedades renales agudas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome hepato-renal tipo 1</li> <li>• Falla pre-renal (funcional)</li> <li>• Necrosis tubular aguda <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secundaria a síndrome hepato-renal</li> <li>• Secundaria a falla pre-renal</li> <li>• Inducida por drogas (aminoglucósidos, AINEs)</li> </ul> </li> <li>• Tubulopatía osmótica (medio de contraste, <i>hidroxiethyl starch</i>)</li> </ul> <p><b>Enfermedades renales crónicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomeruloesclerosis diabética</li> <li>• Nefropatía isquémica</li> <li>• Nefropatía por IgA alcohólica</li> <li>• Glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a VHC</li> <li>• Nefropatía membranosa asociada a VHB</li> <li>• Glomeruloesclerosis no diabética</li> <li>• Síndrome hepatorenal tipo 2</li> </ul>
--

apoyados con diálisis entre 6-8 semanas, sobre todo si el daño tubular es causado por agentes tóxicos<sup>4</sup>.

#### Agentes nefrotóxicos

Los aminoglucósidos producen nefrotoxicidad con aparición de falla renal no oligúrica o poliúrica, con proteinuria, hipercalcemia, hipermagnesemia, aminoaciduria, glucosuria, y alteraciones electrolíticas. Se da en 10-25% de los pacientes tratados.

En los pacientes con cirrosis, el uso de diuréticos concomitantes y la reducción de la función renal pueden favorecer la aparición de la nefrotoxicidad. Otras drogas que pueden producir falla renal son la anfotericina B, aciclovir, penicilina y citostáticos. El uso de medio de contraste endovenoso causa daño tubular en pacientes con deshidratación y nefropatía diabética. Los factores asociados a mayor riesgo parecen ser el uso de diuréticos e hipovolemia<sup>4</sup>.

#### Glomerulonefritis crónica membranoproliferativa

La enfermedad glomerular más común en pacientes con hepatitis crónica por virus C es la glomerulonefritis membranoproliferativa y está asociada a crioglobulinemia mixta esencial; la terapia con interferón alfa es favorable en estos casos.

La glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefropatía membranosa y la poliarteritis nodosa pueden verse también en pacientes con hepatitis crónica por virus B. En población masculina infantil la portación crónica de hepatitis B se asocia a síndrome nefrótico. El tratamiento con interferón alfa o lamivudina ha

## Artículos de Revisión

mostrado mejoría de esta patología renal en estos pacientes<sup>4</sup>.

### *Nefropatía por IgA*

Tiene una mayor prevalencia en la segunda o tercera década de la vida. Se reconoce en pacientes asintomáticos con hematuria o proteinuria en exámenes. El diagnóstico se establece mediante biopsia renal con depósitos de IgA en el mesangio. En cirrosis es frecuente y principalmente en cirrosis alcohólica, donde la IgA está aumentada, sin embargo, la hematuria es menos frecuente que en la forma primaria, y en cirrosis se puede presentar como síndrome nefrótico en 1,5% de los casos.

### *Nefropatía diabética*

El 20 a 30% de los pacientes con al menos 15 años de evolución de la diabetes tienen microalbuminuria y al menos la mitad de éstos evolucionará a una nefropatía manifiesta.

La nefropatía diabética conduce a hipertensión arterial, arteriosclerosis renal, proteinuria y retención de fluidos. Es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica en pacientes con cirrosis<sup>4</sup>.

### **Diagnóstico diferencial de disfunción renal en cirrosis**

Las causas de falla renal aguda que pueden ser excluidas antes de llegar al diagnóstico de SHR son: hipovolemia, *shock*, enfermedad renal parenquimatosa y uso de drogas nefrotóxicas. La enfermedad renal parenquimatosa debe ser sospechada cuando hay proteinuria significativa y microhematuria o si la ecografía renal muestra anormalidades en el tamaño renal. La biopsia renal podría realizarse si esto ayudara a tomar la decisión de realizar un trasplante combinado hepato-renal.

El SHR puede ser diagnosticado demostrando un incremento significativo de la creatinina, excluyendo otras causas de enfermedad renal. Desde el punto de vista práctico, el SHR se diagnostica cuando la creatinina es mayor de 1,5 mg/dl y su valor repetido va en aumento en el tiempo.

El SHR tipo 1 se presenta con un aumento rápido y progresivo de la creatinina (igual o > 100% de su valor basal, hasta a un nivel > 2,5 mg/dL), y el SHR tipo 2 se caracteriza por un aumento estable o menos progresivo del deterioro en función renal, en el contexto de pacientes con ascitis refractaria a diuréticos<sup>5</sup>.

### **Tratamiento**

El tratamiento del SHR se basa en disminuir la hipertensión portal y contrarrestar la vasodilatación

arteriolar sistémica, con albúmina endovenosa y vasoconstrictores.

La albúmina es el expansor plasmático de elección en cirrosis, no sólo por su capacidad de mejorar la presión oncótica, sino que también por sus propiedades de unión de ligandos endógenos y endotoxinas, con beneficios en la función inmune y vasoconstrictora. Se usan soluciones de albúmina al 20-25%, y se administran en una dosis de 1 gr/kg en el primer día (máximo 100 g/día), y luego en los siguientes días 20-60 g/día.

La infusión de albúmina en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea previene la aparición de insuficiencia renal y de SHR. Sin embargo, como tratamiento para el SHR, la albúmina monoterapia no es tan efectiva como cuando se asocia a vasoconstrictores como la terlipresina.

La terlipresina es un derivado de la vasopresina que ha sido el más estudiado. Tiene pocos efectos secundarios isquémicos que se describen entre un 5-12%. Se administra en forma endovenosa cada 4 a 6 h (dosis entre 0,5 mg a 2 mg)<sup>4,6</sup>.

La terlipresina asociada a la albúmina endovenosa ha demostrado mejorar el SHR tipo 1 entre 34 a 65% con una recurrencia post tratamiento de hasta 22%; demostrándose en algunos trabajos la disminución de la mortalidad en los pacientes tratados con esta combinación. Sin embargo, siendo el trasplante hepático la terapia definitiva para el SHR, se considera entonces este tratamiento como un puente para el trasplante. La noradrenalina es una alternativa efectiva a la terlipresina.

Otras terapias combinadas son: midodrina (agonista alfa 1 adrenérgico), octeotride y albúmina han demostrado mejorar el SHR en hasta 49%.

El *shunt* transyugular porto sistémico o TIPS ha demostrado beneficio en disminuir la hipertensión portal y tiene beneficio en la reducción de la ascitis y mejoría de la función renal en pacientes con SHR tipo 2<sup>5,6</sup>.

La hemodiálisis intermitente o continua puede usarse en los pacientes con SHR tipo 1 como puente para el trasplante, ya que la minoría sobrevivirán incluso con reemplazo renal si no son trasplantados.

### **Resumen**

La insuficiencia renal pre-renal y el síndrome hepato-renal (SHR) son las principales causas de insuficiencia renal aguda (IRA) en cirrosis hepática. Ambas pueden producir una disminución del flujo sanguíneo renal y conducir a una necrosis tubular aguda. Los pacientes con cirrosis también pueden tener enfermedades renales crónicas, por ejemplo una nefropatía diabética o una glomerulonefritis crónica,

pero son menos frecuentes en cirrosis como causa de insuficiencia renal. Las causas de falla renal aguda que pueden ser excluidas antes de llegar al diagnóstico de SHR son: hipovolemia, *shock*, enfermedad renal parenquimatosa y uso de drogas nefrotóxicas. La enfermedad renal parenquimatosa debe ser sospechada cuando hay proteinuria significativa y microhematuria o si la ecografía renal muestra anormalidades en el tamaño renal. La biopsia renal podría realizarse para ayudar al diagnóstico. El tratamiento de la insuficiencia renal aguda pasa primero por la corrección de la hipovolemia con expansores plasmáticos y luego en el caso del SHR tipo 1, la utilización de un vasocon-

strictor como la terlipresina asociado a la albúmina endovenosa, que han demostrado beneficio como puente para el trasplante hepático, siendo este último el tratamiento definitivo del SHR. El *shunt* transyugular porto sistémico o TIPS ha demostrado beneficio en disminuir la hipertensión portal, reducción de la ascitis y mejoría de la función renal en pacientes con SHR tipo 2. La hemodiálisis intermitente o continua puede usarse en los pacientes con SHR tipo 1 como puente para el trasplante, ya que la minoría sobrevivirán incluso con reemplazo renal si no son trasplantados.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal, cirrosis, disfunción renal en cirrosis, insuficiencia renal aguda.

## Referencias

- 1.- 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.
- 2.- Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*; 56: 810-8.
- 3.- Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients: a review. *Annals of Hepatology* 2012; 11: 301-10.
- 4.- Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J gastroenterol* 2012; 28: 3035-49.
- 5.- Runyon BA. Hepatorenal syndrome. UpToDate. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [Consultado el 14 de abril de 2013].
- 6.- Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-90.