

Insuficiencia renal en el paciente cirrótico

LUIS RUIZ DEL ÁRBOL

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

En los pacientes con cirrosis y ascitis hay una disfunción circulatoria asociada a vasoconstricción renal y una disminución en el flujo sanguíneo renal (fig. 1). En este estadio, un deterioro adicional en la función hepática o los agentes etiológicos que disminuyen el volumen vascular efectivo producen una reducción en la perfusión renal y en el filtrado glomerular que origina el desarrollo de insuficiencia renal (IR). El diagnóstico de IR se establece cuando la creatinina sérica es superior a 1,5 mg/dl. La IR puede ser de origen prerrenal, renal intrínseco y por uropatía obstructiva (tabla 1). Un estudio en 397 pacientes con IR y cirrosis ha demostrado que la IR más frecuente es de tipo prerrenal (62%), el 37% presentaba necrosis tubular aguda (NTA) y el 0,2% de los casos, uropatía obstructiva¹. En pacientes con cirrosis, es difícil de establecer el diagnóstico diferencial de NTA con la IR prerrenal, y el test más específico de lesión tubular es la determinación urinaria de N-acetil-β-D-glucosaminidasa.

Prevención de la insuficiencia prerrenal

La IR de origen prerrenal se debe a diversos agentes que actúan bien de forma aislada, bien simultánea. La IR prerrenal es inicialmente reversible, ya que no hay lesión orgánica glomerular o tubular, pero si la isquemia es intensa, puede evolucionar a NTA.

Paracentesis terapéutica

La paracentesis es el tratamiento de elección en la ascitis tensa. Sin embargo, si se extrae más de 5 l de ascitis sin expansión de volumen plasmático, se produce una disfunción circulatoria en el 60-70% de los casos. Esta alteración circulatoria se caracteriza por un incremento en la actividad de renina plasmática (ARP) (aumento del 50% con valor final $> 4 \text{ ng/ml/h}$)² y es debida a una acentuación de la vasodilatación arterial preexistente³. La disfunción circulatoria puede asociarse al desarrollo de IR y son los enfermos con mayor riesgo los que tienen valores de ARP elevados. La frecuencia de esta complicación se reduce al 18% si se asocia albúmina intravenosa (i.v.) (dosis de 8 g/l de ascitis extraído) a la realización de la paracentesis y al 30-40% si la expansión de volumen se realiza mediante dextrano 70 o poligelina⁴.

Puntos clave

- Los pacientes con cirrosis avanzada desarrollan insuficiencia renal (IR) con frecuencia, fundamentalmente de origen prerrenal (por hipoperfusión) y por necrosis tubular aguda (NTA) (isquémica y/o tóxica).
- Los factores predictivos de desarrollo de la IR son la gravedad de la insuficiencia hepática, la existencia previa de IR y la intensidad del agente desencadenante.
- La profilaxis con albúmina intravenosa reduce la disfunción circulatoria asociada a paracentesis y la insuficiencia prerrenal de la peritonitis bacteriana espontánea.
- La NTA es principalmente de origen isquémico y puede deberse a la persistencia del agente etiológico asociado al desarrollo de la insuficiencia prerrenal.
- La profilaxis de la NTA por hipovolemia es la reposición de volumen. La NTA de origen tóxico puede reducirse, evitar los agentes nefrotóxicos en los pacientes de alto riesgo y ajustar su dosis a la función renal.

Diuréticos

Aproximadamente, el 20% de los pacientes que requieren diuréticos a dosis elevadas puede desarrollar IR. La IR suele ser moderada y se debe a una reducción del volumen intravascular. La IR habitualmente es reversible con la supresión del tratamiento diurético. La prevención de la IR debe realizarse distribuyendo la dosis de diuréticos en 2 tomas y, en los pacientes hospitalizados, podría valorarse la asociación de seroalbúmina i.v. al tratamiento diurético. Otras causas de hipovolemia verdadera y aparición subsiguiente de IR son las pérdidas gastrointestinales y la glucosuria en pacientes con diabetes mellitus^{5,6}.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis pueden causar IR en ausencia de *shock* séptico. La infección mejor caracterizada es la peritonitis bacteriana espontánea

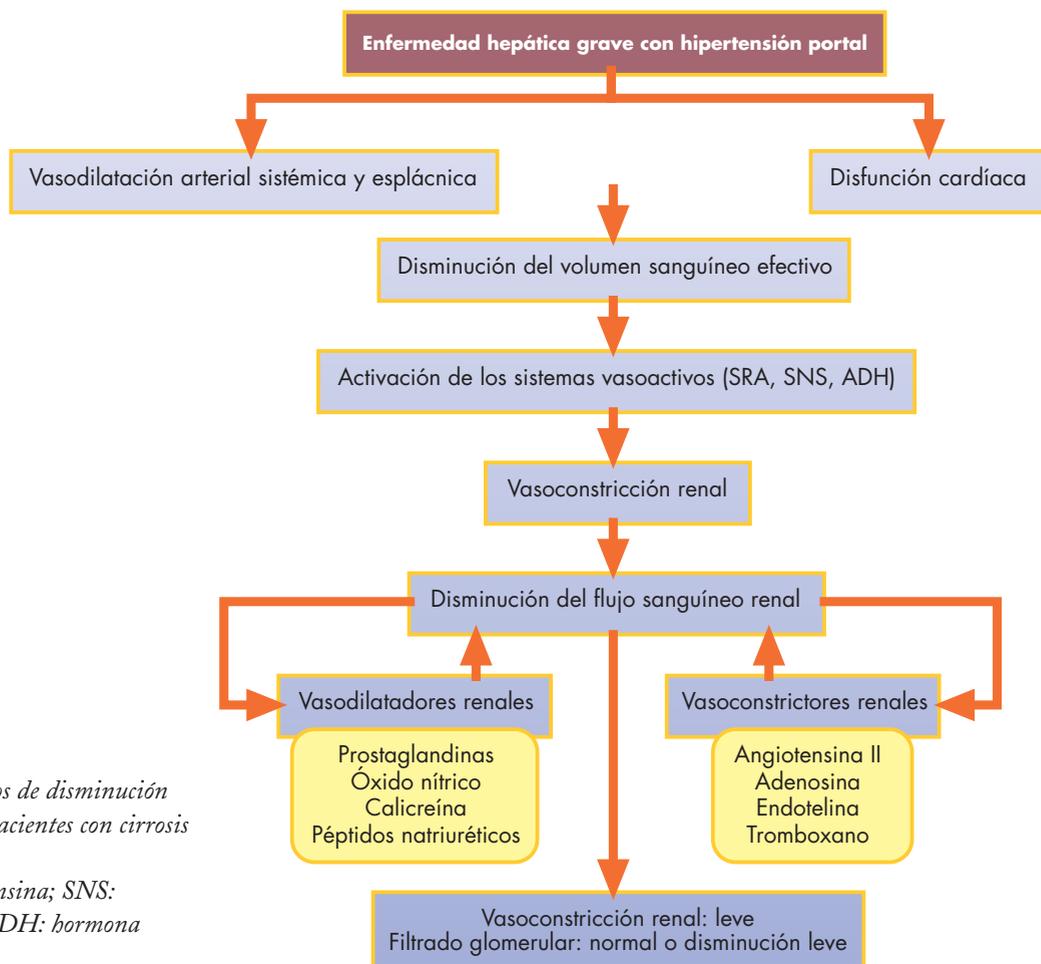


Figura 1. Posibles mecanismos de disminución del flujo sanguíneo renal en pacientes con cirrosis y ascitis.

SRA: sistema renina-angiotensina; SNS: sistema nervioso simpático; ADH: hormona antidiurética.

(PBE). Un 30% de los pacientes con PBE desarrolla IR debida a un deterioro de la función circulatoria que es resultado de la asociación de una alteración en la función cardíaca y una acentuación de la vasodilatación arterial⁷. La mortalidad de los pacientes con IR es mayor (30%) que la observada en PBE sin IR (7%).

En los pacientes con PBE, el tratamiento con albúmina i.v. (dosis de 1,5 g/kg en el diagnóstico y 1 g/kg al tercer día) asociado a la administración de antibióticos (cefotaxima) reduce un 60% la incidencia de IR⁸. El tratamiento combinado con seroalbúmina y antibióticos disminuye la mortalidad hospitalaria al 10% frente al 30% del grupo únicamente tratado con antibiótico. El tratamiento con seroalbúmina está especialmente indicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 4 mg/dl, tiempo de protrombina < 40%), creatinina sérica > 1,0 mg/dl, o ambas condiciones.

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) es una IR de origen prerenal. El SHR aparece en el 50% de los pacientes antes de fallecer y entre el 7 y el 17% de los hospitalizados. Hay 2 tipos de SHR. El SHR tipo 1 (tabla 2) se caracteriza por ser oligúrico y progresivo, y el 80% de estos pacientes fallece antes de 2 semanas desde su comienzo. El SHR tipo 2 se caracteriza por una alteración de la función renal y circulatoria estable, con una supervivencia media de 6 meses. El

SHR es el resultado de una vasoconstricción y una reducción en el flujo sanguíneo renal, a consecuencia de una disminución del volumen vascular efectivo en la circulación arterial, secundario a una reducción en el gasto cardíaco en el contexto de una vasodilatación arterial en el lecho vascular esplácnico⁹. El SHR tipo 1 con frecuencia se relaciona cronológicamente con un factor precipitante (hemorragia, infecciones, hepatitis alcohólica grave, paracentesis). Por consiguiente, su prevención es la actuación frente a las causas relacionadas con su desarrollo. En el SHR, la administración de albúmina i.v. y de vasoconstrictores o la implantación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática son tratamientos efectivos al mejorar la función renal¹⁰. Sin embargo, el trasplante hepático es el tratamiento de elección en los pacientes candidatos que han normalizado la función renal debido al mal pronóstico de los pacientes que han desarrollado un SHR.

Medicamentos

La administración de acetilsalicilato de lisina y de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como indometacina, ibuprofeno, naproxeno y sulindac, se puede asociar con el desarrollo de IR. En pacientes con cirrosis, ascitis y ARP elevada, la homeostasis de la función renal es críticamente dependiente de la acción de las prostaglandinas (PG)¹¹. Los AINE al inhibir la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), enzima clave en la producción renal de PG, originan una reduc-

ción en la perfusión renal y en el filtrado glomerular. Por tanto, el tratamiento con AINE no está recomendado en la cirrosis. Se ha sugerido que los inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib) no alteran la función renal en los cirróticos descompensados¹².

Los medicamentos como el 5-mononitrato de isosorbide y los inhibidores de los receptores de la angiotensina II (captopril, losartan, irbesartan) también pueden producir una

disminución en el volumen vascular efectivo¹³ y en la presión arterial¹⁴, causando IR prerrenal. Su administración terapéutica implica un seguimiento atento de la función renal y la prevención de la depleción de volumen, evitando la utilización simultánea de diuréticos y AINE.

Agentes de contraste radiológicos

Hay poca información sobre la administración intravascular de estos agentes en pacientes con cirrosis. Los agentes yodados pueden producir IR por vasoconstricción renal. Se ha sugerido que su administración en pacientes con creatinina < 2 mg/dl no se asocia con cambios en la función renal¹⁵. En pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma tratados con quimioembolización transarterial, la incidencia de IR es del 6,6% y aumenta su riesgo con cada nueva embolización. Los medios de contraste basados en el gadolinio tienen una menor incidencia de nefrotoxicidad (3,5%) en pacientes con IR crónica.

En pacientes con cirrosis hepática con IR o diabetes mellitus, está indicado el tratamiento con suero salino i.v. y acetilcisteína oral (dosis de 600 mg/12 h el día previo y durante la administración del contraste) para prevenir el desarrollo de la nefrotoxicidad por agentes yodados¹⁶.

Tabla 1. Causas de insuficiencia renal en la cirrosis

Insuficiencia prerrenal
Deterioro de la función hepática
Hepatitis viral, tóxica
Cirugía, traumatismos
Disminución de volumen intravascular verdadero
Diuréticos
Pérdidas gastrointestinales
Pérdidas renales
Quemaduras
Contrastes radiológicos hiperosmolares
Disminución de volumen intravascular efectivo
Paracentesis evacuadora terapéutica
Infecciones bacterianas
Medicamentos
Síndrome hepatorenal (tipo I y tipo II)
Insuficiencia renal intrínseca
Necrosis tubular aguda
Origen isquémico
Shock
Hemorragia digestiva
Sepsis
Persistencia de las causas de la insuficiencia prerrenal
Origen tóxico
Antibióticos
Agentes de contraste radiológico
Nefropatía IgA
Nefritis intersticial
Glomerulonefritis aguda infecciosa
Glomerulonefritis membranoproliferativa crioglobulinémica por el virus de la hepatitis C
Medicamentos
Vasculitis
Insuficiencia renal de la uropatía obstructiva
Obstrucción ureteral
Obstrucción vesical

IgA: inmunoglobulina A.

Prevención de la insuficiencia renal intrínseca

Necrosis tubular aguda

La lesión tubular renal puede ser de origen isquémico o tóxico.

Isquémica

Todas las causas de IR prerrenal pueden evolucionar a NTA de origen isquémico. Son especialmente graves las siguientes.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal tipo I

Cirrosis avanzada
Insuficiencia renal rápidamente progresiva en menos de 2 semanas
Creatinina sérica: aumento superior o igual al 100% de la basal hasta alcanzar un valor superior a 2,5 mg/dl o por disminución del aclaramiento de creatinina a un valor < 20 ml/min
Ausencia de shock, infección bacteriana, tratamiento con agentes nefrotóxicos o pérdidas gastrointestinales
Ausencia de la mejoría en la función renal a pesar de optimizar el volumen sanguíneo intravascular mediante la supresión de los diuréticos y expansión del volumen plasmático
Proteinuria inferior a 0,5 mg/d y ecografía renal normal

Tomada de Arroyo et al⁶.

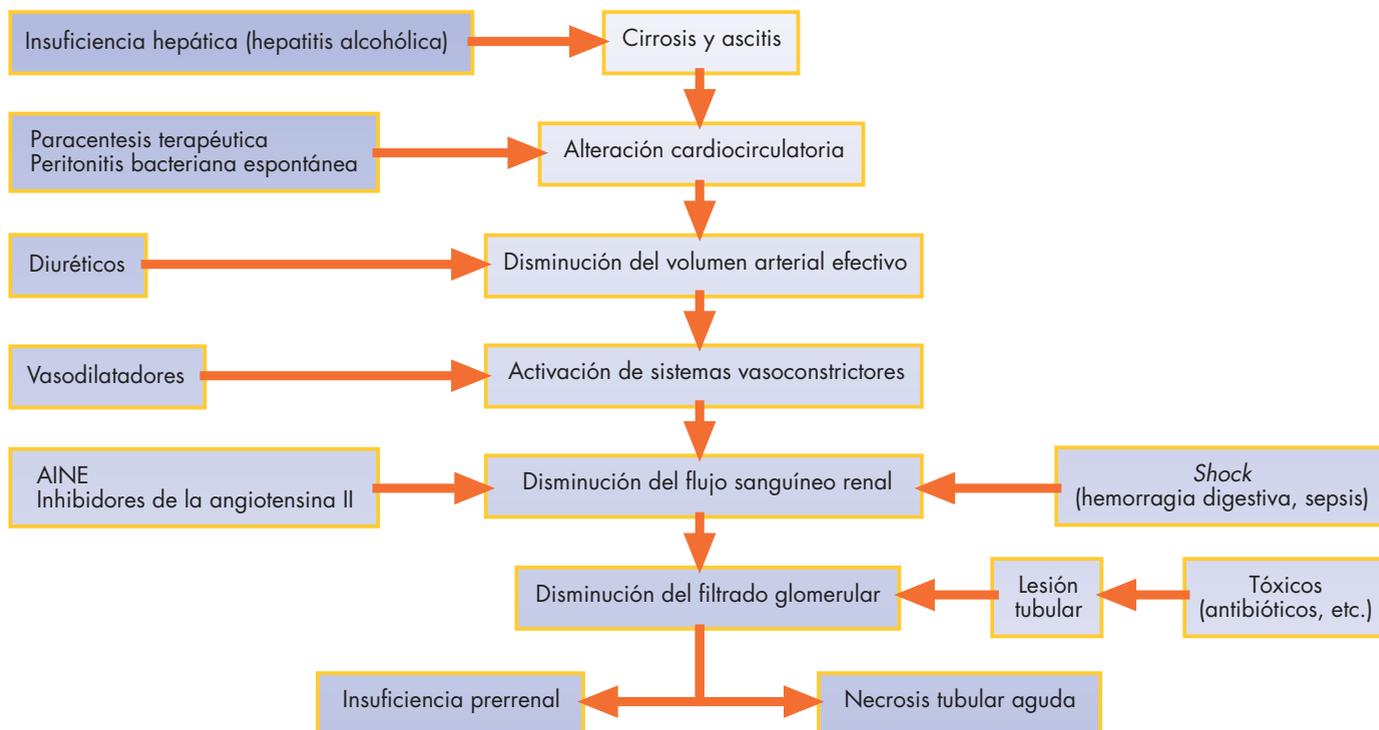


Figura 2. Posibles mecanismos fisiopatológicos de las causas de insuficiencia renal en cirrosis. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 3. Tipos de insuficiencia renal aguda asociados a medicamentos

Medicamento	Insuficiencia renal			
	Prerrenal	Intrínseca		Uropatía obstructiva
		Necrosis tubular aguda	Nefritis aguda intersticial	
IECA	•			
Aminoglucósidos		•		
Cefalosporinas			•	
Ciprofloxacino			•	
Rifampicina			•	
Sulfonamidas			•	
Anfotericina B	•	•		
Aciclovir			•	•
Foscarnet		•		•
Indinavir			•	•
Pentamidina		•		
Diuréticos	•			
Manitol		•		
Triamterene				•
Interferón	•			
Inmunoglobulinas i.v.		•		
AINE	•			
Cocaína		•	•	

IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; i.v.: intravenosas; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

1. *Hemorragia digestiva*. La IR se debe probablemente a NTA por hipovolemia aguda, aunque algunos pacientes desarrollan un SHR tipo 1. La IR en el contexto de la hemorragia digestiva tiene una incidencia del 8-11%^{17,18} y aparece más frecuentemente en pacientes con hemorragia grave, IR previa e insuficiencia hepática avanzada. En el 60% de los episodios, la evolución es irreversible y está asociada a una mortalidad del 83%. La profilaxis de la IR es tratar eficazmente el *shock* hipovolémico. Sin embargo, la transfusión de sangre debe emplearse de manera conservadora para mantener el valor de hematocritos entre 25 y 30%. Por otra parte, la hemorragia digestiva puede favorecer el desarrollo de infecciones bacterianas, siendo esta complicación la causa de la IR. Por ello, debe efectuarse profilaxis de infección bacteriana en todos los pacientes con hemorragia, ya que se reduce significativamente la mortalidad por IR y *shock* séptico¹⁹. Se recomienda la utilización de norfloxacino, 400 mg/12 h en las hemorragias leves. En un estudio aleatorizado se ha demostrado que, en la hemorragia grave, la administración de ceftriaxona a dosis de 1 g/24 h durante 7 días es superior al tratamiento con norfloxacino^{20,21}.

2. *Sepsis*. En la sepsis grave la vasoconstricción renal participa en el desarrollo de la NTA. La gravedad de la sepsis y un retraso en el tratamiento del trastorno circulatorio son factores predictivos de su aparición²². No hay ningún estudio realizado en pacientes con cirrosis y sepsis sobre la prevención de la NTA. En pacientes sin cirrosis, se ha demostrado que la dopamina a baja dosis no previene la aparición de la NTA, por ello, sería de esperar que tampoco fuera eficaz en pacientes con cirrosis. En cirróticos con deficiencia adquirida en la actividad de la proteína C puede ser beneficioso la administración de la proteína C humana recombinante activada²³ al disminuir la disfunción de órganos.

Tóxica

Medicamentos. La mayoría de las causas de NTA de origen tóxico está asociada a medicamentos que se excretan por el riñón y la lesión se localiza en el túbulo proximal, y el mecanismo de acción es la necrosis celular multifactorial (tabla 3). En la cirrosis, los aminoglucósidos son la causa más frecuente de NTA y la gentamicina es el más nefrotóxico²⁴. En la prevención de la nefrotoxicidad, se indica el seguimiento de los valores séricos durante el tratamiento con aminoglucósidos y con antibióticos glucopéptidos (vancomicina). El riesgo de nefrotoxicidad con β -lactámicos está relacionado con la administración de dosis elevadas, mientras que en los pacientes tratados con anfotericina B depende de la dosis acumulada. La expansión de volumen con suero salino previene la nefrotoxicidad por anfotericina B. El uso de anfotericina B liposomal y caspofungina se asocia a una toxicidad menor, aunque con un coste mayor. Se desconoce la incidencia de la NTA por contrastes radiológicos.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

- Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology*. 2003;37:233-43.
- Ginés P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, Ruiz del Árbol L, Solà R, et al. Documento de consenso sobre tratamiento de la ascitis, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:535-44.
- Ruiz del Árbol L, Monescillo A, Jiménez W, García-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and the effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:579-86.
- Ginés A, Fernández G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. 1996;111:1002-16.
- Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 2001;33:28-31.
- Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-76.
- Ruiz del Árbol L, Urman J, Fernández J, Gonzáles M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Árbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;5:403-9.
- Ruiz del Árbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginés P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
- Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40:55-64.
- Arroyo V, Ginés P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med*. 1986;81:104-22.
- Clària J, Kent JD, López-Parra M, Escolar G, Ruiz del Árbol L, Ginés P, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2005;41:579-87.
- Salmerón JM, Ruiz del Árbol L, Ginés A, García-Pagán JC, Feu F, Ginés P, et al. Isosorbide 5-mononitrate increases plasma renin activity and aldosterone and impairs renal function in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1993;17:800-6.
- González-Abrales J, Albillos A, Bañares R, Ruiz del Árbol L, Moitinho E, Rodríguez C, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;121:382-8.
- Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2004;40:646-51.
- Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2000;343:180-4.
- Del Olmo JA, Peña A, Serra M, Wassel A, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2000;32:19-24.
- Cárdenas A, Ginés P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34:671-6.
- Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-61.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International ascites club. *J Hepatol*. 2000;32:142-53.
- Fernández J, Ruiz del Árbol L, Serradilla R, Gómez C, Guarnar C, Durán R, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing oral norfloxacin vs intravenous ceftriaxone in the prevention of bacterial infections in cirrhotics with severe liver failure and gastrointestinal bleeding. *J Hepatol*. 2005;Supl 1.
- Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Kirstetter P, Mamzer MF, Assou M, et al. Clinical, hemodynamic and metabolic characteristics and ICU outcome of septic shock in patients with cirrhosis. *Crit Care Med*. 1992;20:746-50.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699-709.
- Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary β_2 -microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology*. 1982;82:97-105.