



INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

Mar Lombera

Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

La cirrosis representa el estadio final de una fibrosis hepática progresiva que se acompaña de la formación de nódulos de regeneración e inflamación en respuesta a una agresión crónica. La cirrosis y sus complicaciones son un problema mayor de salud mundial. Es la 5ª causa de muerte en el mundo en mayores de 50 años y la 10ª en mayores de 60 años. Las causas más frecuentes son la hepatitis por VHC, seguida de la etílica y de cerca por una combinación de ambas. Un gran porcentaje son criptogénicas, por VHB, etc. De forma paralela al aumento de la prevalencia de obesidad, también está aumentando el número de enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) como causa de hepatopatía crónica, siendo atribuida a la esteatohepatitis no alcohólica un alto número de hepatopatías consideradas idiopáticas.

En la cirrosis existe una alteración del estado hemodinámico. Por un lado se produce una vasodilatación esplácnica con la consecuente disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo cual conlleva un descenso de la presión arterial y una vasoconstricción renal secundaria, que tiene como consecuencias un descenso en el flujo de perfusión renal y por ende, del filtrado glomerular, lo cual se manifiesta en un mayor o menor grado de insuficiencia de la función renal del paciente.

La insuficiencia renal es una alteración de la función del riñón que puede ocurrir en una gran variedad de situaciones con manifestaciones que varían desde una mínima alteración analítica en la cifra de creatinina sérica hasta una situación de anuria. Muchas veces puede pasar desapercibida y conllevar complicaciones graves para la vida del paciente. En el contexto de un paciente con hepatopatía crónica, el deterioro renal se pone en relación con un aumento de retención de sodio y agua libre, con ascitis e hiponatremia dilucional, así como la vasoconstricción renal que disminuye el filtrado glomerular.

La insuficiencia renal se define analíticamente por un aumento de las cifras de creatinina sérica superiores a 1.5 mg/dl, que traduce un filtrado glomerular (FG) estimado (aunque sobreestimado) de unos 30 ml/min. El deterioro de la función renal es una complicación grave y muy frecuente de los pacientes con cirrosis descompensada, y es un factor de mal pronóstico de cara al trasplante hepático.

Se sigue investigando para encontrar otros biomarcadores alterativos que podamos utilizar en pacientes cirróticos para valorar la función renal y detectar de

manera precoz su malfuncionamiento. Lamentablemente aquellos que actualmente utilizamos como los niveles séricos de creatinina, la urea y el volumen y ritmo de diuresis, sobreestiman la función renal y pueden conllevar un retraso en el diagnóstico del deterioro renal de unas 24-48 horas. Entre estos nuevos marcadores que se investigan encontramos la NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos), KIM 1 (molécula de lesión renal), CyC (cistatina C). A nivel técnico la mejor estimación del filtrado glomerular y función renal la conseguimos midiendo el aclaramiento de sustancias exógenas. Pero a nivel práctico seguimos utilizando la medición de la creatinina sérica, urea y diuresis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS

Es importante encontrar la causa de la insuficiencia renal, dada la implicación que tiene en el tratamiento y en el pronóstico del paciente. Hay muchas causas de fallo renal en la cirrosis, las podemos ver por orden de frecuencia: Infecciosas, sobretodo bacterianas; por hipovolemia, síndrome hepatorenal, por enfermedad renal intrínseca, y las provocadas por fármacos o tóxicos y por último multifactorial.

Los principales tipos de fallo renal en la cirrosis los podemos separar en 4 grupos:

1. **El síndrome hepatorenal (SHR)** que se produce por la disminución del filtrado glomerular secundario a una vasoconstricción renal, con mínimos cambios histológicos. Se diagnostica por un aumento de la creatinina sérica por encima de 1.5 mg/dl que no se corrige tras la administración de albúmina (1g/kg) y tras la suspensión de los diuréticos durante al menos 2 días y en ausencia de otras causas de insuficiencia renal como fármacos nefrotóxicos, shock o enfermedad renal parenquimatosa. Se distingue el tipo 1 como aquel que dobla la cifra de creatinina sérica, por encima de 2.5 mg/dl, en menos de 2 semanas; y el tipo 2, en el que el deterioro es más paulatino y se asocia fundamentalmente a ascitis refractaria. El primero, el tipo 1, suele asociarse a disfunción multiorgánica tanto del riñón, como corazón e hígado.

2. **Hipovolémico**, en relación con hemorragia, principalmente digestiva; o por pérdidas renales por exceso de diuréticos, o por pérdidas digestivas en forma de diarrea, vómitos,...

3. **Enfermedad orgánica renal**, que debe sospecharse ante la presencia de proteinuria, hematuria o ambas. Lo ideal sería la realización de una biopsia renal si no hay contraindicación. Hay que destacar la importancia de diferenciar la necrosis tubular aguda (NTA) del SHR, a pesar de la dificultad que supone. La presencia de células del epitelio tubular en el sedimento urinario, o el antecedente de shock séptico o hipovolémico inmedia-



tamente anterior a la aparición de la disfunción renal, habla a favor de la necrosis. En ausencia de diuréticos, la fracción de excreción de sodio menor del 1% sugiere un buen funcionamiento de la reabsorción tubular y por tanto apoya el diagnóstico de SHR. Hay teorías acerca de la posible progresión de un SHR prolongado a NTA, si bien no se conoce con precisión ni está suficientemente demostrado.

4. Toxicidad renal por fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los aminoglucósidos, etc. para cuya sospecha la anamnesis es fundamental.

HIPONATREMIA

La hiponatremia que se produce en la mayoría de los pacientes con cirrosis avanzada y con ascitis, se relaciona con una expansión del volumen extracelular y una excesiva retención renal de sodio, dando lugar a esa hiponatremia dilucional o hipervolémica.

Es un factor de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad hepática crónica y se asocia con la aparición de ascitis, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea, lo cual se hace más evidente cuando los niveles séricos son inferiores a 130 mEq/l. Tres parámetros influyen de manera independiente en la aparición de encefalopatía hepática: el aumento de los niveles de creatinina, los de bilirrubina y la hiponatremia, esta última varía la osmolalidad sérica que provoca edema celular en el sistema nervioso central.

Se sabe bien que los niveles de sodio son un factor pronóstico en relación con la cirrosis y la ascitis, pero no conocemos su capacidad predictiva sobre la función renal. Ésta última calcula de manera más precisa estudiando el aclaramiento de creatinina, que estima el filtrado glomerular. Éste, los niveles de bilirrubina y los valores de INR conforman el MELD, que se utiliza para ordenar a los pacientes según gravedad y pronóstico de cara al trasplante hepático. Algunos estudios indican que pacientes transplantados y con hiponatremia pretransplante, tienen más riesgo de presentar insuficiencia renal, infecciones bacterianas y sepsis durante el primer mes del postoperatorio, y aumento de la mortalidad a los 3 meses. También influye en la supervivencia del injerto en los casos transplantados de donante vivo a corto plazo.

La terlipresina es una droga vasoconstrictora, agonista de los receptores de vasopresina V1 y utilizada por este efecto para controlar la hemorragia por varices esofágicas, pero también actúa –aunque parcialmente– sobre los receptores V2, que podrían causar hiponatremia en pacientes cirróticos. Esta hipótesis se dedujo en un estudio que comprobó la reducción de al menos 5 mEq/l durante el tratamiento con terlipresina en pacientes con hemorragia variceal esofágica. La hiponatremia producida en este contexto normalmente se

corregía con la retirada de la medicación, pero hace recomendable vigilar los niveles séricos de sodio durante el tratamiento con terlipresina.

SÍNDROME HEPATORRENAL

Basándonos en múltiples estudios y metanálisis, el mejor manejo médico del SHR de tipo 1 es mediante fármacos vasoconstrictores como la terlipresina (a dosis de 0.5 a 1 mg/4h en bolos intravenosos durante 3 días, que se puede aumentar hasta 2 mg/4h en los pacientes en los que la creatinina sérica no desciende al menos una cuarta parte de sus valores iniciales) asociados a albúmina (1g/kg de peso en las primeras 24 horas, seguidos de 40 g diarios durante un máximo de 2 semanas), consiguiendo respuesta en torno a la mitad de los pacientes. Es importante identificar de forma precoz a la otra mitad no respondedora, de cara a poder planificar estrategias terapéuticas alternativas.

Parece que existe una relación entre la respuesta renal a la terlipresina y el incremento temprano de la presión arterial media. Esto refleja la importancia que tiene mejorar el estado hemodinámico de los pacientes para resolver el SHR de tipo 1. Sin embargo no todos los pacientes que aumentan sus cifras medias de tensión arterial mejoran la función renal, de hecho hasta un 30% de los pacientes que no modifican su tensión arterial media si mejoraron la función renal al final del tratamiento, por lo que se recomienda no suspender la terlipresina al tercer día basándonos en las cifras tensionales, sino que se debe mantener hasta el final del tratamiento. La reducción precoz de las cifras de creatinina sérica tras el inicio de su administración es predictor de buena respuesta al mismo, así como el comenzar el tratamiento con cifras de creatinina mejor cuanto más bajas, como reflejo de menor deterioro renal de base.

MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS

El tratamiento de estos pacientes dependerá del grado de severidad del malfuncionamiento renal y de las complicaciones que presente. Su aparición como insuficiencia renal aguda severa en especial en pacientes ya en lista de trasplante hepático debería ser manejada en unidades de cuidados intermedios-intensivos. Las complicaciones asociadas que podemos esperar que aparezcan son fundamentalmente infecciones y hemorragias digestivas, que deberán diagnosticarse y tratarse de forma precoz con antibioterapia y medidas de homeostasia farmacológicas, endoscópicas según precise. En el contexto de un cuadro séptico pueden presentar insuficiencia suprarrenal, obligando al uso de hidrocortisona.

Es importante evitar la sobrecarga de volumen, por el riesgo de hiponatremia, aparición o aumento de ascitis y/o edemas. Especial cuidado con el uso de diuréticos, ya que pueden favorecer la hiperpotasemia (ahorrado-

res de potasio como la espironolactona) y los de asa como la furosemida pueden no ser eficaces. Por ello hace necesario realizar paracentesis evacuadoras con la reposición correspondiente de albumina intravenosa

MEDIDAS ESPECÍFICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Se insiste en la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento para obtener mejores resultados clínicos. Casos como la retirada de los AINEs como responsables de la insuficiencia renal puede ser suficiente para resolver la situación. Sin embargo en otros casos como la glomerulonefritis asociada a VHC en un paciente, no es tan evidente la indicación de tratamiento antiviral ya que hay que sopesar los beneficios con los efectos adversos tan frecuentes del tratamiento, por lo que requiere una valoración individual.

En situación de hipovolemia habría que con reponerla, según su origen: en un caso de hemorragia digestiva además precisa de transfusiones de hemoderivados y medidas de hemostasia para evitar la progresión de la insuficiencia renal a una auténtica necrosis tubular aguda. Habrá que suspender la administración de diuréticos en caso de ser éstos los responsables de la disfunción renal, y en caso de hiponatremia sin descompensación edematoascítica (hipovolémica) habría que administrar sueroterapia con suero salino. Aunque no se ha demostrado que la cirrosis predisponga a la nefropatía por contrastes radiológicos, a modo de precaución se recomiendan las pautas de nefroprotección en los pacientes que requieran estos estudios y monitorizar la función renal después de los mismos.

Para manejar el síndrome hepatorenal (SHR) habrá que recurrir a los fármacos vasoconstrictores como la terlipresina que resulta eficaz en cerca de la mitad de los pacientes con SHR (entre 40-50%) y se considera el tratamiento de primera línea. Otros fármacos vasoconstrictores como los alfa adrenérgicos como la noradrenalina o midodrina, podrían ser útiles pero se conocen menos para esta indicación. Habrá que vigilar datos de complicaciones isquémicas y eventos cardiovasculares durante el tratamiento vasoconstrictor. El uso de albúmina simultáneo parece potenciar la eficacia de los vasoconstrictores, pero no ha sido adecuadamente valorado en estudios randomizados. El tratamiento suele ser eficaz, sin embargo hay descritos casos de reaparición del SHR, y sobre todo del tipo 2, con la retirada de la medicación vasoconstrictora.

Los tratamientos de sustitución renal, como la hemodiálisis o la hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC) también se emplean en el tratamiento del SHR, especialmente como tratamiento puente al trasplante hepático en los pacientes en lista de espera, o en aquellos con causas de disfunción aguda reversible (como hepatitis aguda alcohólica). No queda clara su

influencia en el pronóstico de los pacientes que no son candidatos a trasplante ni el tipo de diálisis que es mejor para los pacientes con SHR. De hecho, faltan estudios que comparen el tratamiento médico con vasoconstrictores frente a los sistemas de reemplazamiento renal. Por ello parece razonable por el momento tratar en un primer tiempo con vasoconstrictores y albúmina, y en caso de empeoramiento o falta de respuesta, recurrir a las técnicas de hemodiálisis.

Existen alternativas terapéuticas no farmacológicas sobre las que aún hay mucho que estudiar, como la creación de shunts portosistémicos transyugulares y mecanismos de diálisis con albumina (MARS,..) y que se reservarían para una segunda línea de tratamiento en pacientes no respondedores.

SISTEMAS DE SUSTITUCIÓN RENAL

Se utiliza especialmente para mantener la supervivencia de los pacientes en lista de trasplante hepático por hepatopatía y SHR tipo 1, principalmente en los que presentan acidosis metabólica, alteraciones hidroelectrolíticas graves y sobrecarga de volumen; a pesar de los efectos indeseables no desdeñables como son la hipotensión arterial severa, la hemorragia o las infecciones. Se puede usar de manera intermitente o veno-venosa continua, y las recomendaciones de intensidad, duración y pautas de la diálisis se indican en base a los estudios publicados.

SISTEMAS DE SUSTITUCIÓN RENAL Y HEPÁTICA

Relativamente nuevos sistemas artificiales de depuración extracorpórea en los pacientes con fallo hepático y renal. Disponemos del MARS (Molecular adsorbent Recirculating system) y del Prometheus. El primero es una variante de la diálisis que depura las sustancias que circulan unidas a la albúmina en la sangre, como muchos factores vasodilatadores, y hacen falta más estudios para considerarlo como recurso terapéutico en el SHR. Parece que el segundo podría mejorar la supervivencia de los pacientes con un Meld mayor de 30 y aquellos con un SHR de tipo 1, pero aún hace falta ampliar estudios para confirmar estos datos.

PREVENCIÓN DEL DETERIORO RENAL EN UN PACIENTE CIRRÓTICO

En la cirrosis que se descompensa por la presencia de una peritonitis bacteriana espontánea, existe un riesgo importante de deterioro renal como síndrome hepatorenal (SHR). Pero se puede reducir la probabilidad de que aparezca mediante la administración de albúmina intravenosa. (1.5 mg/kg el día del diagnóstico, y 1g/kg 48 horas más tarde). No queda del todo claro el mecanismo por el que la albúmina protege de la aparición del SHR, posiblemente esté en relación con el efecto que

tiene sobre la función circulatoria y sus propiedades antioxidantes, entre otras.

La administración a largo plazo de antibióticos orales como el norfloxacino (400mg cada 24h) reduce el riesgo significativamente de SHR y mejora la supervivencia, gracias a que evita la traslocación bacteriana, inhibe las citoquinas proinflamatorias y mejora la función circulatoria.

Con los diuréticos hay que tener especial cuidado para proteger el riñón. En los casos de deterioro renal por hipovolemia en relación a una hemorragia, mejoran con la repleción de volumen efectivo, y el tratamiento específico de la causa y su profilaxis. Se deben evitar los fármacos nefrotóxicos como los AINEs y los aminoglucósidos. No hay ningún método efectivo para prevenir la glomerulonefritis asociada a la patología crónica del hígado.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal es malo a corto plazo, con un pronóstico de supervivencia a los 6 meses del 20%.

La etiología de la insuficiencia renal influye en el pronóstico. La mejor supervivencia la presentan las enfermedades orgánicas del riñón (probabilidad del 73% de supervivencia a los 3 meses), seguidas de la hipovolemia (46%). El peor pronóstico lo presenta el síndrome hepatorenal y las causas infecciosas, con un 15 y un 31 % respectivamente.

Se requieren más estudios sobre los tratamientos con fármacos vasoconstrictores y su relación con el aumento de la supervivencia en los casos de SHR, ya que aunque no han demostrado estadísticamente una disminución de la mortalidad en el SHR tipo 1, si se ha visto un aumento de la supervivencia en los pacientes que respondieron al tratamiento que los que no lo hicieron.

INSUFICIENCIA RENAL Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Dado el mal pronóstico que supone la aparición de insuficiencia renal en el paciente cirrótico, especialmente con SHR tipo 1, se debería valorar la opción de trasplante hepático si no existe contraindicación. Para optimizar el pronóstico postrasplante podemos emplear la albúmina y terlipresina para resolver el SHR antes del trasplante.

EFFECTO DEL MELD EN EL PACIENTE CANDIDATO EN EL PRONÓSTICO DEL TRASPLANTE

El índice MELD se desarrolló como un sistema de priorización de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, y refleja la importancia de la función renal en esa priorización, puesto que el MELD se basa en los valores de creatinina sérica como estimación de la

función renal, el INR y el valor de la bilirrubina como reflejo de la función hepática.

Aunque valores del MELD elevados indican la conveniencia de un trasplante más temprano, habrá que tener en cuenta otras circunstancias que en global supondrán la priorización o no de los pacientes.

TRASPLANTE COMBINADO DE RIÑÓN HÍGADO

La indicación del trasplante combinado ha aumentado desde que se introdujo el índice MELD. En teoría el trasplante de hepatorenal combinado se debería reservar para los pacientes en los que existe daño estructural e irreversible de ambos órganos o cuando el trasplante hepático corrige la enfermedad primaria. Existe mayor controversia en el trasplante hepatorenal en el contexto de la cirrosis hepática con insuficiencia renal asociada, porque en la mayor parte de los casos, esta disfunción es secundaria a un SHR cuya base fisiopatológica es funcional y por lo tanto reversible tras el trasplante de hígado. A pesar de ello hay que tener en cuenta que la presencia de SHR pretrasplante supone un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción renal aguda en el postoperatorio inmediato, precisando de hemodiálisis el 25-45% de los casos, y hemofiltración el 60% de los receptores. Además incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas e infecciosas y constituye un claro factor predisponente de disfunción renal a largo plazo. La función renal pretrasplante es un predictor independiente de mortalidad en el postrasplante; y la necesidad de técnicas de diálisis renal antes del trasplante durante más de 8-12 semanas podría apoyar el beneficio del doble trasplante hepatorenal frente al hepático aislado.

En el caso del SHR no disponemos de parámetros clínicos o analíticos que permitan predecir la recuperación funcional del riñón del receptor tras el trasplante hepático aislado en los casos de SHR, con lo que resulta difícil emitir unas directrices generales. Esto es importante al tener en cuenta que el tiempo en lista de espera es cada vez mayor, lo que conlleva un aumento de la incidencia de disfunción renal y de las indicaciones de trasplante hepatorenal combinado, lo que impacta también en la lista de espera de trasplante renal aislado. Además el SHR es motivo de priorización del paciente en lista, basado en el índice MELD. (Modelo de enfermedad hepática terminal o de última fase)

Hay muchos estudios en proceso comparando trasplante aislado de hígado, de riñón y el combinado simultáneo o diferido. Por el momento se ha propuesto guías de actuación para indicar el trasplante hepatorenal basándose en la situación de enfermedad renal terminal asociada a cirrosis con hipertensión portal sintomática o un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) mayor o igual a 10 mmHg, Insuficiencia renal aguda o SHR con una creatinina sérica igual o mayor de 2 mg/dl, o necesidad de diálisis durante más de 8 sema-

nas, insuficiencia hepática e insuficiencia renal crónica con una filtración glomerular estimada menor de 30 ml/min o presencia de más de un 30% de glomerulosclerosis o fibrosis en una biopsia renal.

CONCLUSIONES

La insuficiencia renal es una complicación grave y muy frecuente de los pacientes con cirrosis hepática descompensada, y es un factor de mal pronóstico para el trasplante hepático. Por ello es de gran importancia prevenir y diagnosticar de manera precoz el deterioro de la función renal y la aparición de síndrome hepatorenal en especial, para poder ofrecer las herramientas terapéuticas de las que disponemos para conseguir la mejor situación posible pretrasplante que favorezca un mejor pronóstico postrasplante.

La presencia de insuficiencia suprarrenal e hiponatremia alteran gravemente el pronóstico de estos pacientes con hepatopatía crónica sobre los que se produce un fallo hepático agudo.

Necesitamos encontrar otros métodos o marcadores para poder detectar precozmente el deterioro renal y conseguir cambiar el pronóstico mediante un tratamiento precoz dirigido; así como predictores de respuesta a los tratamientos que utilizamos, como la terlipresina en el SHR, que nos ayudarán a identificar a los pacientes no respondedores, de cara a buscar estrategias terapéuticas alternativas.

Destacar la importancia de los sistemas de sustitución renal, fundamentalmente hemodiálisis, en pacientes con hepatopatía avanzada y en vistas al trasplante hepático. Hay que seguir investigando con los nuevos sistemas de soporte artificial que ayudan a mejorar el manejo de los pacientes con alteración de la función hepática y renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterol* 2008;134:1715-28.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah S, Molitoris B et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care* 2007, 11:R31
3. Hassanein T, Schade R, Hepburn I. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:195-203.
4. Cardenas A, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Current Opinion in Critical Care* 2011,17:184-9.