



Clase magistral: Insuficiencia Renal en la Cirrosis

Autores: Dr. Adrià Juanola, Dr. Pere Ginès

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (del inglés *acute kidney injury*, AKI) es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática, con una prevalencia estimada de entre el 20 y 50% de los pacientes ingresados por alguna descompensación de la cirrosis. El desarrollo de AKI asocia una elevada mortalidad tanto a corto como a largo plazo (58% a 30 días y 63% al año), y va en paralelo al estadio del AKI. Además, los episodios de AKI predisponen al desarrollo de enfermedad renal crónica (CKD), hecho que asocia un mayor riesgo de nuevos episodios de AKI y empeora el pronóstico de estos pacientes.

DEFINICIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA CIRROSIS

Recientemente el concepto de AKI en los pacientes con cirrosis ha sido actualizado. Se define como el aumento de la creatinina sérica (SCr) de al menos 0,3 mg/dL ($> 26,5 \mu\text{mol/L}$) en 48 horas, o el incremento de un 50% de la SCr respecto a su valor basal, en los últimos 7 días. Clásicamente se había definido un punto de corte de SCr para considerar AKI en 1,5 mg/dL ($133 \mu\text{mol/L}$), hecho que no tenía en cuenta el carácter dinámico de los cambios en la creatinina. Es importante destacar la necesidad de disponer de una SCr basal con los nuevos criterios; ésta se define como el valor de SCr dentro de los 3 meses previos al ingreso. En aquellos pacientes de los que no se disponga de un valor de SCr basal, no se puede realizar el diagnóstico formal de AKI, si bien la experiencia clínica debe sugerírnoslo, sobretodo en aquellos pacientes que presenten un SCr $> 1,5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$) en un contexto clínico adecuado. Los criterios actuales establecen además un sistema de estadiaje en AKI 1, AKI 2 y AKI 3, en función del incremento de SCr respecto al basal. Los pacientes con AKI estadio 1 son subclasificados a su vez entre AKI 1A y 1B de acuerdo si el valor de SCr es superior o inferior a 1,5 mg/dL ($133 \mu\text{mol/L}$) en el momento del diagnóstico (Tabla 1). Es importante establecer el estadio del AKI, dado que correlaciona con la supervivencia a 3 meses.



Tabla 1.- Criterios diagnósticos y clasificación de AKI en los pacientes con cirrosis hepática.

Definición de AKI en los pacientes con cirrosis hepática	
Aumento de la creatinina sérica (SCr) de al menos 0,3 mg/dL ($> 26,5 \mu\text{mol/L}$) en 48 horas, o el incremento de un 50% de la SCr respecto a su valor basal, que ha tenido lugar, presumiblemente, en los últimos 7 días.	
AKI estadio 1A	Incremento de SCr $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) o de $\geq 50\%$ del valor de SCr basal en 48 horas, con un valor final de SCr $< 1,5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$).
AKI estadio 1B	Incremento de SCr $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) o de $\geq 50\%$ del valor de SCr basal en 48 horas, con un valor final de SCr $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$ ($133 \mu\text{mol/L}$).
AKI estadio 2	Incremento de SCr de entre 2 y 3 veces el valor de SCr basal
AKI estadio 3	Incremento de SCr superior a 3 veces el valor de SCr basal, SCr $\geq 4,0 \text{ mg/dL}$ ($353,6 \mu\text{mol/L}$) con un aumento de al menos 0,3 mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$), o necesidad de inicio de terapia sustitutiva renal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar AKI debido a múltiples causas, siendo un aspecto fundamental la identificación de la misma tanto para definir el tratamiento como para establecer el pronóstico. Las causas más frecuentes de AKI en los pacientes con cirrosis hepática son las asociadas a hipovolemia (relacionadas con el tratamiento con diuréticos, las pérdidas digestivas o bien asociadas a hemorragia digestiva) así como la necrosis tubular aguda (NTA). Otras causas menos frecuentes son las asociadas a nefrotóxicos, glomerulonefritis o por obstrucción del tracto urinario inferior. Además, los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar una causa específica de AKI: el síndrome hepatorenal (HRS-AKI). Distintos estudios han correlacionado la etiología del AKI con la supervivencia a 3 meses. Los pacientes que desarrollan HRS-AKI y los que presentan NTA son los que tienen peor supervivencia.

SÍNDROME HEPATORENAL

El síndrome hepatorenal (HRS) es una forma específica de AKI de los pacientes con cirrosis descompensada. Los pacientes con cirrosis hepática descompensada presentan una vasodilatación del territorio esplácnico desencadenada por la hipertensión portal. La vasodilatación esplácnica provoca el descenso de las resistencias vasculares sistémicas y el desarrollo de hipovolemia arterial efectiva. La activación de mecanismos compensadores provoca una marcada vasoconstricción a nivel renal, el descenso del filtrado glomerular y el desarrollo de HRS-AKI. En este estadio avanzado



de la enfermedad, tiene lugar una reducción en el gasto cardíaco que contribuye también a una disminución del volumen arterial efectivo. La inflamación sistémica paralelamente también juega un papel en la patogenia del HRS-AKI: la producción de PAMPs y DAMPS resultado de la translocación bacteriana y la lesión de las células del hígado, respectivamente, induce el incremento de la respuesta inflamatoria sistémica. Algunos de los mediadores liberados podrían aumentar la vasodilatación sistémica y a su vez originar daño a nivel renal.

La definición de HRS-AKI ha sido también modificada, adaptándola a los nuevos criterios de AKI. El aspecto más relevante es la supresión de un punto de corte en el valor de SCr para establecer el diagnóstico de HRS. Actualmente, pacientes con una SCr inferior a 2,5 mg/dL pueden ser diagnosticados de lo que anteriormente se conocía como HRS tipo 1 y que ha pasado a denominarse HRS-AKI. Respecto al HRS tipo 2, actualmente queda excluido de la forma HRS-AKI puesto que no se trata de una forma aguda sino crónica de deterioro de la función renal, y ha sido reemplazado por el concepto CKD-HRS.

Tabla 2.- Criterios diagnósticos de HRS-AKI de acuerdo al *International Club of Ascites*

Cirrosis con ascitis
Diagnóstico de AKI de acuerdo con los criterios ICA-AKI: Aumento de la creatinina sérica (SCr) de al menos 0,3 mg/dL (> 26,5 µmol/L) en 48 horas, o el incremento de un 50% de la SCr respecto a su valor basal, que ha tenido lugar, presumiblemente, en los últimos 7 días.
Ausencia de mejoría tras 48 horas de retirada del tratamiento diurético y expansión con albúmina (1 gramo por kilo de peso).
Ausencia de <i>shock</i> .
No uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (AINEs, aminoglucósidos, contraste iodado, etc.)
Ausencia de marcadores de lesión renal estructural, definido como: <ul style="list-style-type: none">- Ausencia de proteinuria (< 500 mg/d)- Ausencia de microhematuria (< 50 hematíes por campo)- Ausencia de hallazgos patológicos en la ecografía renal

APROXIMACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL

El manejo del AKI en los pacientes con cirrosis representa un reto. Dado que el tratamiento dependerá en parte a la causa que ha originado el deterioro de la función renal, es imprescindible la identificación precoz de la causa del AKI. El diagnóstico diferencial debe basarse en una historia clínica detallada (identificación de infecciones, pérdidas de volumen, hemorragia digestiva...), una



exploración física adecuada (estado hemodinámico prestando especial atención a la volemia del paciente), así como la realización de análisis de sangre, orina y obtención de cultivos. Aún así, establecer el diagnóstico puede ser en ocasiones complicado, sobretodo entre NTA y HRS-AKI. En este sentido, se ha propuesto el uso de algunos biomarcadores como el NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) urinario, para ayudar en el diagnóstico diferencial de ambas entidades.

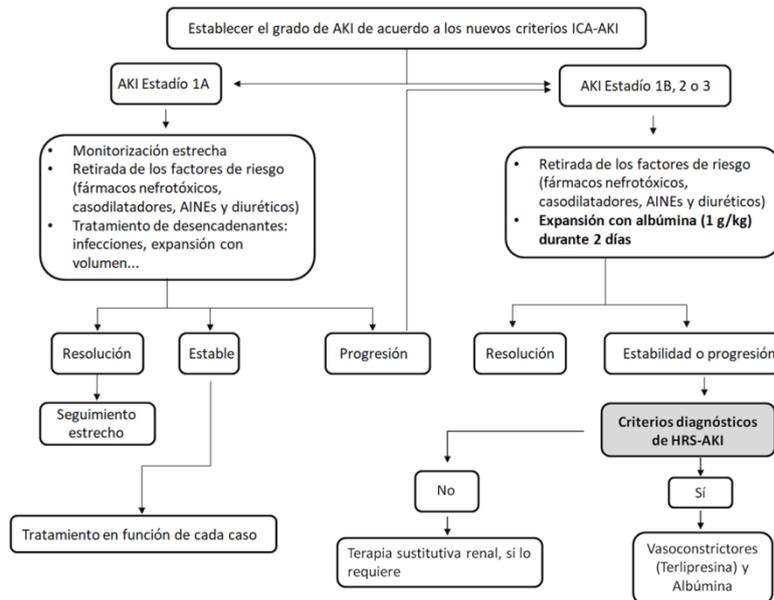
De acuerdo con la recomendación con la ICA, el manejo del AKI debe iniciarse de acuerdo con el estadio de AKI, a pesar de no haber identificado la causa (**Figura 1**). Se deben tratar aquellos potenciales factores desencadenantes como es el caso de infecciones, pérdidas de volumen, supresión de fármacos nefrotóxicos así como la suspensión del tratamiento con diuréticos. En el caso de pacientes con hemorragia digestiva, la transfusión de hematíes debe perseguir mantener unos niveles de hemoglobina de entre 7 – 9 mg/dL. Los pacientes con AKI grado 1B o superior, deberían recibir tratamiento con albúmina (1 g por kilo de peso) durante 48 horas. Llegados a este punto, y en ausencia de respuesta a la expansión con albúmina, el diagnóstico de HRS-AKI debería ser considerado.

Figura 1.- Algoritmo de tratamiento del AKI (Adaptado de Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. Nat Rev Dis Prim 2018;4:23.)



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA



Aquellos pacientes con diagnóstico de HRS-AKI deben ser hospitalizados si no lo están, y monitorizados de forma estrecha. Se debe ser muy cuidadoso con la administración de volumen, dado el riesgo de aparición o empeoramiento de la hiponatremia hipervolémica, así como del desarrollo de edema pulmonar. El uso de sonda urinaria no está indicado de forma rutinaria y sólo se recomienda en aquellos casos con oliguria. El tratamiento específico en el caso de los pacientes con HRS-AKI debe iniciarse lo antes posible. Es fundamental evaluar si el paciente es candidato a trasplante hepático dado que este representa el tratamiento definitivo. El tratamiento farmacológico de elección es el uso de vasoconstrictores junto con albúmina. Se han evaluado múltiples vasoconstrictores han sido evaluados: terlipresina, noradrenalina, midodrina y octreótido. De acuerdo a las guías, en aquellos casos en que esté disponible se aconseja el uso de terlipresina frente a otros vasoconstrictores.

La terlipresina es un análogo de la vasopresina que actúa a través de los receptores de la vasopresina V1. Distintos ensayos clínicos, así como meta-análisis han demostrado la eficacia de la terlipresina junto a la albúmina en la mejora de la función renal, con una probable mejora de la supervivencia a 3 meses. La administración de terlipresina se recomienda realizarla mediante



infusión continua dada la menor tasa de efectos adversos con respecto a la administración en forma de bolus. Se debe iniciar a una dosis de 2 mg/día e ir incrementando progresivamente en caso de ausencia de respuesta (definida por el descenso de SCr de al menos un 25% a las 72 horas). El uso de terlipresina debe asociarse a la administración de albúmina (20 – 40 g/día) dado que se ha demostrado una mayor efectividad. El tratamiento debe mantenerse hasta conseguir una respuesta completa (SCr < 1,5 mg/dL o cercano al valor de SCr basal) o tras 14 días de tratamiento. Son factores pronósticos de respuesta el valor de SCr al inicio del tratamiento, los cambios en la presión arterial media inducidos por el tratamiento con terlipresina, así como la presencia de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). En países en los que la terlipresina no esté disponible, se recomienda el uso de otros vasoconstrictores, preferiblemente noradrenalina.

Se ha propuesto el uso de otras estrategias terapéuticas para el HRS-AKI como el TIPS o la terapia sustitutiva renal (RRT). Actualmente, no existe suficiente evidencia para recomendar el uso del TIPS en los pacientes con HRS-AKI por lo que no debería indicarse en estos casos. Respecto al uso de RRT, no debe ser una estrategia inicial de tratamiento, y debe indicarse en caso de alteración refractaria hidroelectrolítica o del equilibrio ácido-base, sobrecarga de volumen o clínica urémica.

CONCLUSIÓN

La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente y grave en los pacientes con cirrosis descompensada. El grado de deterioro de la función renal, así como la causa que lo origina suponen factores pronósticos y establecen el tratamiento a seguir. El síndrome hepatorenal es una forma específica de insuficiencia renal en la cirrosis hepática descompensada, resultado de una alteración funcional del flujo renal. El tratamiento de elección es el uso de vasoconstrictores, preferiblemente terlipresina, junto con albúmina.



BIBLIOGRAFIA

1. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62(4):968–74.
2. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):23.
3. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460