

Nuevas perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia renal aguda (I.R.A.) en pacientes con cirrosis hepática

Alberto Bardi S.

La insuficiencia renal aguda (I.R.A.) es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías que se caracterizan por un deterioro brusco de la función renal, cuya expresión común es un aumento de la concentración de productos nitrogenados en la sangre, cambios en el volumen de líquidos del espacio extracelular, de la homeostasis ácido-básica y de electrolitos^(1,2).

La I.R.A. es frecuente en pacientes con cirrosis hepática, pero su incidencia precisa no se conoce⁽³⁾.

Los pacientes con cirrosis hepática tienen más posibilidades de tener una I.R.A., especialmente en las etapas de complicaciones de la hipertensión portal, en que se produce vasodilatación arteriolar sistémica y esplácnica con disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo e hipotensión arterial.

Además, es frecuente en la cirrosis hepática, la hemorragia digestiva alta, el uso de fármacos nefrotóxicos como los antibióticos del tipo aminoglicósidos (neomicina y gentamicina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la administración intravascular de medios de contraste yodados y las complicaciones sépticas. Todos ellos favorecen y predisponen al paciente cirrótico, a presentar insuficiencia renal aguda.

Sección de
Gastroenterología,
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad
de Chile

Los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar una I.R.A. específica llamada síndrome hepatorenal tipo 1 (S.H.R.).⁽³⁾

La I.R.A. en la cirrosis hepática tiene importancia pronóstica, por ejemplo en pacientes que se complican por hemorragia digestiva alta, la ocurrencia de I.R.A. es un factor predictivo independiente de la mortalidad⁽⁴⁾.

El diagnóstico de I.R.A. se realiza cuando el nivel de creatinina sérica aumenta en más del 50% del valor basal (1.5 mg/dl) en pacientes sin antecedentes de insuficiencia renal previa. En pacientes con insuficiencia renal previa la insuficiencia renal aguda es diagnosticada cuando la creatinina sérica aumenta en más de un 50% del valor basal previo.

Definiciones:

La I.R.A. producida por hipoperfusión renal, sin injuria celular (sin lesiones glomerulares o tubulares) es llamada insuficiencia prerrenal o azotemia prerrenal.

La I.R.A. producida por una causa primaria intrarrenal es definida como insuficiencia renal intrínseca o azotemia renal. La insuficiencia renal aguda intrínseca puede ser causada por

necrosis tubular debido a injuria isquémica o tóxica del túbulo renal, glomerulonefritis producida por alteración primaria del glomérulo renal con disminución de la capacidad de filtración renal, o nefritis intersticial producida por proceso de inflamación y edema de la zona túbulointersticial del riñón.

La I.R.A. producida por obstrucción del tracto de salida del flujo urinario es denominada insuficiencia postrenal o azotemia postrenal.

El S.H.R. es una insuficiencia prerrenal. Hay dos formas clínicas de S.H.R.: tipo 1 es la forma aguda, mientras que el tipo 2 es la forma moderada que puede evolucionar por varios meses.

La insuficiencia prerrenal es un estado preisquémico, puede conducir a necrosis tubular isquémica, cuando la reducción en el flujo sanguíneo es suficiente para producir la muerte de las células tubulares (Fig. 1).

Frecuencia de las causas de I.R.A. en cirrosis hepática.

En un estudio reciente multicéntrico realizado en Francia⁽⁵⁾ se investigó 355 pacientes con

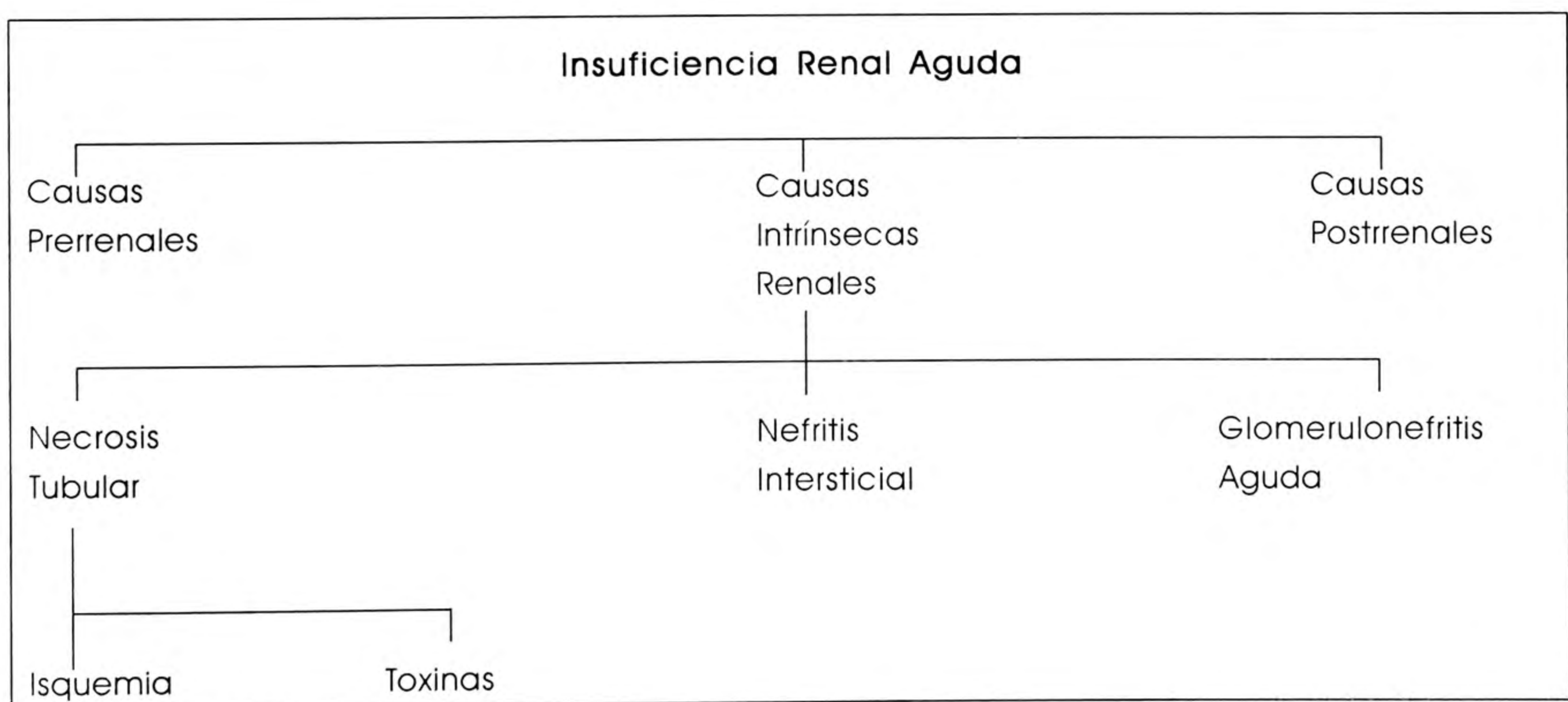


Figura 1: Causas de I.R.A.

cirrosis hepática e I.R.A. 206 pacientes (58%) tenían insuficiencia prerrenal, 71 pacientes (20%) tenían el tipo 1 de S.H.R.; 148 pacientes (41.7%) tenían necrosis tubular aguda, de los cuales 139 casos correspondieron a injuria tubular isquémica. Sólo 1 paciente (0.3%) tenía insuficiencia postrenal.

En este estudio no hubo casos de I.R.A. debido a glomérulo nefritis aguda, confirmando que esta causa de I.R.A. es poco frecuente en cirrosis.

Este estudio indica que la hipoperfusión renal puede explicar un 90% de los casos de I.R.A. asociada a cirrosis hepática.

Causas de Insuficiencia Renal Aguda en Cirrosis Hepática.

Insuficiencia Prerrenal

En cirrosis hepática, la insuficiencia prerrenal generalmente se desarrolla en pacientes con ascitis.

Estos pacientes tienen alteraciones circulatorias tales como disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, disminución de la presión arterial, vasoconstricción renal y disminución del flujo sanguíneo renal, sin embargo aún no tienen disminución significativa de la velocidad de filtración glomerular debido a mecanismos compensadores constituidos por aumento de prostaglandinas vasodilatadoras y aumento de angiotensina II que actúa produciendo vasoconstricción postglomerular.

En etapas evolutivas de la cirrosis hepática mas avanzadas, con mayor hipertensión portal e insuficiencia hepática, las causas de insuficiencia prerrenal, disminuyen el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular (Fig.2).

Síndrome Hepatorrenal

Definición: El S.H.R. es una insuficiencia renal que se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica, insuficiencia hepática

grave e hipertensión portal en ausencia de otras causas identificables de insuficiencia renal y con una histología renal normal.

El Club Internacional de Ascitis ha definido al S.H.R. como una disminución de la depuración de creatinina endógena por debajo de 40 mL/min o un aumento de la creatinina sérica sobre 1.5 mg/dL.

Los pacientes con S.H.R. muestran una severa alteración de su hemodinámica sistémica con presión arterial baja, alto débito cardíaco, disminución de la resistencia vascular sistémica especialmente con vasodilatación de la circulación esplácnica, lo cual induce una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo y un aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos neurohumorales representados por activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los mediadores respectivos de estos sistemas, norepinefrina y angiotensina II, son potentes vasoconstrictores renales y contribuyen a la hipoperfusión renal y a la disminución de la velocidad de filtración glomerular.

El S.H.R. se presenta predominantemente en cirrosis hepática, pero puede desarrollarse en otras enfermedades hepáticas crónicas asociadas con severa insuficiencia hepática e hipertensión portal, como la hepatitis alcohólica o en insuficiencia hepática aguda.

El S.H.R. es clasificado en dos tipos, tipo 1 y tipo 2, de acuerdo a la intensidad y progresión de la insuficiencia renal, con diferente pronóstico y sobrevida. El S.H.R. tipo 1 es caracterizado por una severa y rápidamente progresiva insuficiencia renal definida por aumento al doble de la creatinina sérica, alcanzando un nivel mayor a 2.5 mg/dL en menos de 2 semanas. Es la complicación de cirrosis con el mas pobre pronóstico y una sobrevida media de sólo dos semanas. El tipo 2 de S.H.R. es caracterizado por moderada y estable insuficien-

cia renal. Está asociada con una función hepática relativamente preservada y su principal consecuencia clínica es el desarrollo de ascitis refractaria con una sobrevida media de aproximadamente 6 a 12 meses.

Diagnóstico del S.H.R.

Debido a la falta de pruebas específicas, el diagnóstico de S.H.R. está basado en la exclusión de otras posibles causas de insuficiencia renal y fundamentalmente en los criterios propuestos por el Club Internacional de Ascitis.

Criterios mayores:

1. Enfermedad hepática aguda o crónica con insuficiencia hepática grave e hipertensión portal.
2. Descenso de la velocidad de filtración glomerular medida por depuración de creatinina endógena $< 40 \text{ mL/min}$ en 24 h. o representada por una creatinina sérica $> 1.5 \text{ mg/dL}$
3. Ausencia de shock, infección bacteriana en evolución, pérdida de líquidos gastrointestina-

les o renales o tratamientos recientes con drogas nefrotóxicas.

4. Ninguna mejoría sostenida de la función renal, disminución de la creatinina sérica a 1.5 mg/dL o menos, o aumento de la depuración de creatinina a 40 mL/min . o más, siguiendo a la suspensión de los diuréticos y a la expansión del volumen plasmático con 1.5 L de solución salina isotónica.

5. Proteinuria $< 500 \text{ mg/día}$

6. Ninguna evidencia ultrasonográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

Todos los criterios mayores deben estar presentes para realizar el diagnóstico de S.H.R.

Criterios adicionales

1. Volumen urinario $< 500 \text{ mL}$ por 24 h.
2. Sodio urinario $< 10 \text{ mEq/L}$
3. Osmolalidad urinaria $>$ osmolalidad plasmática.
4. Glóbulos rojos en orina < 50 por campo microscópico.

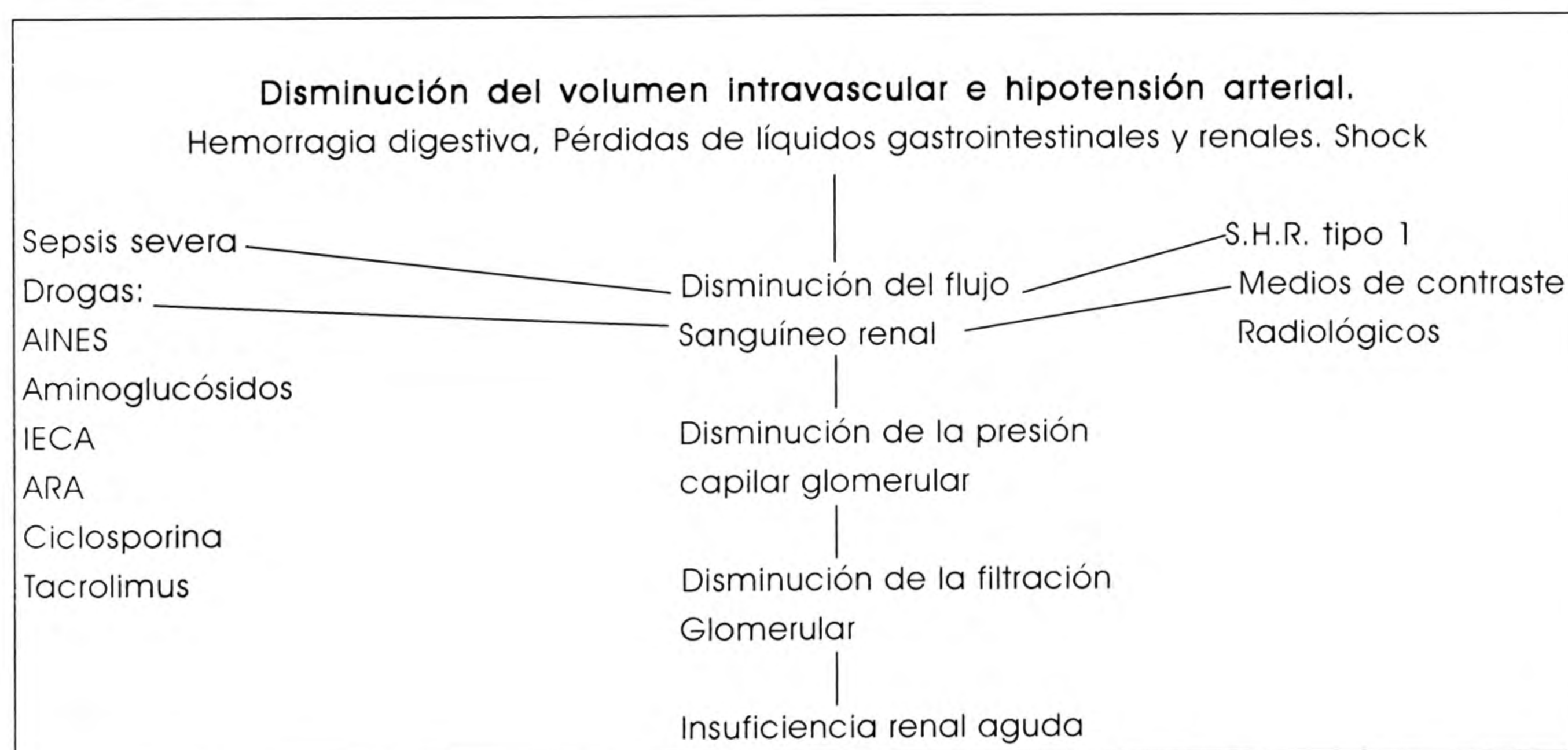


Figura 2: Causas de insuficiencia prerrenal y necrosis tubular isquémica y tóxica en pacientes con cirrosis hepática.

S.H.R.: Síndrome hepatorenal

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ARA: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

5. Concentración de sodio sérico < 130 mEq/L. Estos criterios están frecuentemente presentes en pacientes con S.H.R., pero no son necesarios para su diagnóstico.

Hemorragia digestiva alta

La hemorragia digestiva alta es una complicación frecuente de la cirrosis hepática, como causa de "hipovolemia verdadera".

Un estudio reciente⁽⁴⁾ ha demostrado que el 5% de pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por hemorragia digestiva alta tienen I.R.A.

La hemorragia digestiva en pacientes con cirrosis predispone a infecciones, las cuales pueden inducir insuficiencia prerrenal o necrosis tubular aguda. Además un número significativo de pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta, han recibido drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) en forma previa, las cuales pueden causar insuficiencia prerrenal⁽⁶⁾.

Pérdidas de líquidos por vómitos o diarreas, diuréticos, glucosuria. Cualquiera de estas pérdidas de líquidos en pacientes cirróticos pueden producir "verdadera hipovolemia" y subsiguientemente insuficiencia aguda prerrenal.

Sepsis

Definiciones

Sepsis: Infección conocida o sospechada, por ejemplo, peritonitis bacteriana espontánea, con presencia de al menos dos signos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Temperatura $> 38^{\circ}$ o $< 36^{\circ}$ C. Frecuencia cardíaca > 90 /min. Frecuencia respiratoria > 20 /min. Leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$

Sepsis severa: Presencia de sepsis, más al menos una insuficiencia de órgano (p.ej. insuficiencia renal)⁽⁷⁾.

En la población general, los pacientes con sepsis severa frecuentemente desarrollan insuficiencia prerrenal, con o sin shock séptico.

La vasoconstricción renal juega un rol en la insuficiencia prerrenal inducida por la sepsis. La disminución del volumen intravascular es un mecanismo de la sepsis para producir vasoconstricción renal.

Los pacientes con cirrosis son susceptibles a infecciones bacterianas, en particular la peritonitis bacteriana espontánea (PBE)⁽⁸⁾. El shock séptico con complicación de insuficiencia renal ocurre en 10% de los pacientes con PBE. En el comienzo de la PBE, 20% a 40% de los pacientes tienen insuficiencia renal sin shock.

El 30% de los pacientes cirróticos que presentan PBE desarrollan el tipo 1 de SHR durante la hospitalización⁽⁹⁾.

El tipo 1 de SHR ocurre en 10% de los pacientes con ascitis tratados por paracentesis total y en 25% de los pacientes con hepatitis alcohólica aguda severa⁽³⁾.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

La administración de AINES no selectivos que inhiben las dos ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 está contraindicada en pacientes con cirrosis hepática porque inhiben la síntesis de prostaglandinas de acción vasodilatadora, las cuales protegen la perfusión sanguínea renal, especialmente en pacientes con cirrosis y ascitis. Estos pacientes pueden desarrollar una marcada hipoperfusión renal y subsecuente insuficiencia prerrenal por la inhibición de las ciclooxigenasas inducida por AINES no selectivos⁽⁶⁾.

En cuanto a los nuevos antiinflamatorios selectivos en la inhibición de COX-2, Celecoxib y Rofecoxib, se ha demostrado que producen

una disminución en la velocidad de filtración glomerular en pacientes de edad, especialmente en depletados de sal y en sujetos con disminución del volumen intravascular (pacientes con cirrosis complicados de ascitis)⁽¹⁰⁾.

De acuerdo a estos estudios se sugiere que los inhibidores COX-2, como los AINES no selectivos pueden inducir insuficiencia prerrenal en pacientes con cirrosis y ascitis.

Fármacos de uso radiológico: Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede causar insuficiencia prerrenal al inducir vasoconstricción renal⁽¹¹⁾. Para esta acción hay tres factores de riesgo: insuficiencia renal crónica, diabetes y disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo. Los pacientes con cirrosis y ascitis tienen disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, pueden tener "insuficiencia renal crónica" como los tipos 2 de SHR o diabetes, por lo cual pueden desarrollar insuficiencia prerrenal con medios de contraste yodados.

Fármacos nitrovasodilatadores y sustancias inhibidoras de la acción de angiotensina II.

Ha sido demostrado que la administración de nitrovasodilatadores del tipo 5-mononitrato, indujo disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, de la presión arterial, del flujo plasmático renal y de la velocidad de filtración glomerular⁽¹²⁾.

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina de tipo captopril o bloqueadores de los receptores de angiotensina del tipo de losartan pueden inducir una marcada hipotensión arterial y vasodilatación de las arteriolas post-glomerulares, causando insuficiencia prerrenal en pacientes con cirrosis y ascitis⁽¹³⁾.

Ciclosporina y tacrolimus

Estos fármacos inmunodepresores también pueden causar insuficiencia prerrenal al inducir vasoconstricción de los pequeños vasos renales.

Intervenciones quirúrgicas

En pacientes quirúrgicos la insuficiencia prerrenal es frecuente durante el perioperatorio o el postoperatorio. La anestesia disminuye el volumen sanguíneo arterial efectivo y cuando es acompañada de reducción de la presión arterial media, puede conducir a disminución del flujo sanguíneo renal e insuficiencia prerrenal.

Insuficiencia renal aguda intrínseca.

Necrosis tubular aguda

La injuria de los túbulos renales puede ser de origen isquémico o tóxico.

El curso de la necrosis tubular aguda puede ser dividido en tres períodos: a) de iniciación (horas a días), b) de mantención (1 a 2 semanas) y c) fase de recuperación.

Todas las causas de I.R.A. de tipo prerrenal pueden conducir a injuria tubular isquémica.

La administración de antibióticos aminoglicósidos, constituye la causa más común de necrosis tóxica tubular en pacientes con cirrosis.

La incidencia de necrosis tubular por medios de contraste radiológicos, es desconocida en pacientes con cirrosis hepática.

Glomerulonefritis aguda

Algunos casos de glomerulonefritis aguda han sido informados en pacientes con cirrosis hepática e infecciones. El sitio de la infección fue la orofaringe, la piel o el endocardio⁽¹⁴⁾.

En pacientes con cirrosis debida a hepatitis por virus C se ha observado la glomerulonefritis membrano-proliferativa como causa rara de I.R.A.⁽¹⁵⁾.

La hematuria macroscópica asociada con I.R.A. puede ocurrir en ciertos pacientes con cirrosis alcohólica y nefropatía por IgA⁽¹⁶⁾. En estos pacientes la I.R.A. es debida a necrosis tubular y no causada por lesiones glomerulares.

Evaluación diagnóstica de la I.R.A. en cirrosis hepática

La insuficiencia renal aguda complica principalmente a los pacientes con cirrosis descompensada, por lo cual el diagnóstico de la enfermedad hepática crónica generalmente es fácil. En contraste, el diagnóstico de la causa de la insuficiencia renal, puede no ser tan fácil.

Evaluación clínica

Una historia con exposición a uso de drogas nefrotóxicas, la realización de angiografía, antecedentes de hemorragia digestiva o hallazgos físicos de sepsis, proporcionan importante información diagnóstica. La anuria sugiere azotemia postrenal. La existencia de hipertensión arterial, la cual es un hallazgo inesperado en una cirrosis, sugiere glomerulonefritis. Hematuria macroscópica sugiere una nefropatía por IgA, como causa. Púrpura, artralgia, Síndrome de Raynaud o úlceras de extremidades inferiores, sugieren crioglobulinemia.

Evaluación urinaria

Puede obtenerse una información diagnóstica por el examen de orina. Por ejemplo, cilindros granulares pigmentados son típicos de I.R.A. por necrosis tubular isquémica o tóxica. La presencia de cilindros de glóbulos rojos, permite sospechar glomerulonefritis.

Los pacientes con insuficiencia renal por glomerulonefritis aguda o subaguda tienen proteinuria significativa de alrededor de 3 g/dl.

La osmolalidad urinaria, la concentración de sodio urinario y la fracción excretada de sodio

pueden ayudar a distinguir una insuficiencia prerrenal de necrosis tubular aguda (Tabla 1).

La capacidad tubular para reabsorción de sodio y concentración de la orina está preservada en la azotemia prerrenal y alterada en la necrosis tubular. Los pacientes con insuficiencia prerrenal tienen baja concentración de sodio urinario (Por debajo de 20 mEq/L) y elevada osmolalidad urinaria (> de 500 mOsm/Kg). En contraste los pacientes con necrosis tubular tienen altas concentraciones de sodio urinario (sobre 40 mEq /L)) y una osmolalidad urinaria por debajo de 350 mOsm/Kg. Sin embargo, en la práctica clínica hay muchas excepciones a las observaciones comentadas más arriba. Por ejemplo, la concentración de sodio urinario puede ser baja en las etapas tempranas del curso de ciertos procesos que conducen a necrosis tubular, tales como sepsis, exposición a medios de contraste radiológicos, u obstrucción de las vías urinarias. Además, algunos casos de SHR pueden tener concentraciones elevadas de sodio urinario.

Estas observaciones indican que en la práctica clínica, es difícil diferenciar el Tipo 1 de SHR de otras causas de I.R.A.

El Club Internacional de Ascitis ha sugerido que deben estar presentes cinco criterios mayores para confirmar el diagnóstico de SHR y uno de los más importantes es la falta de mejoría de la respuesta renal después de la optimización del volumen intravascular en pacientes con tipo 1 de SHR.

La necrosis tubular aguda, no responde al reemplazo de líquidos (suero fisiológico 1500 ml), por tanto la falta de respuesta renal a la optimización del volumen intravascular no diferencia el SHR de la I.R.A. por necrosis tubular.

Los pacientes cirróticos con tipo 1 de SHR mejoran la función renal con la administración de vasoconstrictores tales como terlipressin o no-

Tabla 1

Causas de I.R.A. de acuerdo a la osmolalidad urinaria, concentración de sodio y fracción excretada de sodio.

	Osmolalidad mOsm/Kg	Urinaria	Concentración de Sodio mEq/L	Fracción excretada de Sodio %
Insuficiencia Prerenal	> 500		< 20	< 1
Insuficiencia Renal intrínseca				
- Necrosis tubular	< 350		> 40	> 1
- Nefritis aguda	< 350		> 40	> 1
- Intersticial				
- Glomerulonefritis aguda	> 500		< 20	< 1
Insuficiencia Postrenal	< 350		> 40	> 1

radrenalina, mientras que la terapia con vasoconstrictores no mejora la función renal en pacientes con necrosis tubular aguda. De manera que la respuesta renal a los agentes vasoconstrictores podría ser utilizada para diferenciar el SHR de la necrosis tubular aguda.

Pruebas sanguíneas

La presencia de anticuerpos para el virus de hepatitis C y el RNA del virus de la hepatitis C, altas concentraciones de crioglobulinas, factor reumatoide positivo y bajas concentraciones de complemento sugieren hepatitis por Virus C asociada a glomerulonefritis crioglobulínica.

Evaluación de obstrucción de vías urinarias

El diagnóstico precoz de obstrucción de vías urinarias es importante porque la mayoría de los casos pueden ser tratados y el retardo en el tratamiento puede resultar en una injuria renal irreversible. La cateterización de la vejiga debiera realizarse inicialmente si existe obstrucción del cuello de la vejiga.

La ultrasonografía renal es la prueba de elección para excluir el diagnóstico de obstrucción de las vías urinarias: especificidad: 93%.

Biopsia renal

La biopsia renal generalmente no es necesaria para el diagnóstico de I.R.A. Sin embargo cuando la evaluación clínica, de laboratorio y radiológica ha descartado una azotemia prerrenal y postrenal y se sugiere el diagnóstico de una alteración renal intrínseca, que no corresponde a necrosis tubular aguda, una biopsia renal puede determinar el diagnóstico y tratamiento.

La biopsia renal percutánea puede estar contraindicada en pacientes con cirrosis y alteraciones de la coagulación. La biopsia renal transyugular, ha sido demostrada como un procedimiento inocuo en estos pacientes, además puede agregarse la biopsia transyugular hepática, en el mismo procedimiento para confirmar el diagnóstico de cirrosis.

Manejo terapéutico de la I.R.A. en cirrosis hepática

La mayoría de los pacientes cirróticos con I.R.A. deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos.

Insuficiencia Prerenal

La azotemia prerrenal es rápidamente reversible después de la restauración del flujo san-

guíneo renal. El tratamiento debe ser dirigido a la causa de hipoperfusión.

Hipovolemia verdadera

En pacientes con hemorragia digestiva aguda alta, debe realizarse transfusiones de glóbulos rojos para mantener un hematocrito entre 25% a 30% y expandidores plasmáticos para mantener la estabilidad hemodinámica.

En pacientes con pérdidas de líquidos gastro-intestinales o renales, deben administrarse cristaloides, ocasionalmente coloides. Deben suspenderse los diuréticos

Síndrome hepatorenal tipo 1.

El tratamiento del S.H.R tipo 1 ha tenido cambios significativos en los últimos cinco años⁽¹⁾.

Aunque sigue siendo el mejor tratamiento para el S.H.R. el trasplante hepático, los pacientes con S.H.R. que son trasplantados tienen más complicaciones y mayor mortalidad que aquellos pacientes sin S.H.R. Por tanto, puede ser mejor la opción de tratar a los pacientes con S.H.R antes del trasplante hepático.

En la actualidad existen evidencias para optar por terapia vasoconstrictora sistémica, la cual puede revertir la insuficiencia renal de los pacientes con S.H.R., al aumentar el volumen sanguíneo arterial efectivo por vasoconstricción arterial esplácnica y sistémica.

Entre 1990 y 2004 se han publicado una gran cantidad de estudios no randomizados, que han demostrado que la administración de análogos de vasopresina a pacientes con cirrosis y S.H.R produce una marcada mejoría de la función renal en una proporción importante de pacientes^(17,18,19).

La droga más frecuentemente utilizada en los trabajos publicados es terlipresina (Glypressin®).

La administración de terlipresina (0.5 – 2 mg/ 4-6 h. por vía intravenosa) está asociada con una mejoría de la función renal en 42 – 92%

de los pacientes tratados, con un promedio de 63%.

En la mayoría de los estudios, el tratamiento con terlipresina es generalmente mantenido hasta la disminución de la creatinina sérica por debajo de 1.5 mg/dL (respondedores) o por un máximo de 15 días.

En los pacientes respondedores, la mejoría del volumen urinario tiende a producirse inmediatamente después de las primeras dosis de terlipresina (12-24 h), mientras que el aumento de la V.F.G. generalmente se produce lentamente en varios días y permanece por debajo de los valores normales después del tratamiento. Junto a terlipresina debe administrarse albúmina intravenosa en frascos de 50 ml. al 20 %, 1 g / Kg / día las primeras 48 h y luego 20 – 40 g / día, los días siguientes.

La albúmina humana intravenosa mejora los efectos beneficiosos de terlipresina sobre la función renal.

La recurrencia del S.H.R. después de la suspensión del tratamiento es aproximadamente de 50% de los pacientes. El reinicio del tratamiento es generalmente efectivo.

La incidencia de efectos colaterales isquémicos, los cuales requieren la suspensión del tratamiento, es aproximadamente 13%. Deben excluirse del tratamiento con terlipresina, los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, la hipertensión arterial, la enfermedad arterial oclusiva de E.E.I.I., insuficiencia cardíaca sintomática, insuficiencia vascular cerebral, isquemia mesentérica, embarazo, insuficiencia renal crónica y bradiarritmias.

Los pacientes con S.H.R. tratados con terlipresina antes del trasplante hepático tienen una baja incidencia de complicaciones después del trasplante y una excelente evolución, similar a los pacientes trasplantados sin S.H.R.

El uso de agonistas α – adrenérgicos ha sido investigado en dos estudios^(20,21). En el primer estudio se trataron cinco pacientes con S.H.R.

tipo 1 con la combinación de midodrine 7.5 mg tres veces al día y octreotide 100 ug, tres veces al día más albúmina humana 20 – 40 g/día intravenosa con control de presión arterial media que debería aumentar al menos 15 mm Hg con la primera dosis. En todos los pacientes hubo mejoría de la función renal.

En el segundo estudio se trataron 12 pacientes con S.H.R. tipo 1 con noradrenalina (norepinefrina) 0.5 – 3 mg/ h intravenosa, dosis dependiente para obtener un aumento en presión arterial media de al menos 10 mm de Hg en combinación con albúmina intravenosa y furosemida en dosis variables para mantener una presión venosa central entre 4 y 10 mm de Hg y una diuresis de 100 ml / 4 h. La reversión del S.H.R. fue observada en 10 de los 12 pacientes estudiados. En los dos estudios hubo un solo paciente con probable angina pectoris, el cual había sido tratado con noradrenalina.

Estos estudios sugieren que los fármacos α – adrenérgicos son efectivos en pacientes con S.H.R., aunque hay necesidad para nuevos estudios que incluyan mayor número de pacientes.

Necrosis tubular aguda

Antes de referirnos al tratamiento de la I.R.A. producida por necrosis tubular aguda, debemos enumerar las medidas de prevención (Tabla 2).

La prevención se inicia con el reconocimiento de la población de riesgo entre los pacientes cirróticos y los factores que puedan favorecer la aparición de I.R.A.

El mayor riesgo lo presentan los pacientes cirróticos, complicados de hemorragia digestiva, ascitis, infecciones bacterianas, pérdidas de volumen, intervenciones quirúrgicas, enfermedades asociadas como cardiopatía, diabetes mellitus, hiperuricemia, entre otras.

Tabla 2

Medidas generales utilizadas en Insuficiencia Prerenal para prevenir su paso a Necrosis Tubular Aguda.

Descontinuar nefrotoxinas: aminoglicósidos, AINES.

Evitar medios de contraste radiológicos.

Evitar pérdidas de volumen (Hemorragias, diarreas y otras).

Tratar la hiperkalemia y acidosis metabólica.

Prevenir y tratar infecciones bacterianas.

Proporcionar soporte nutricional suficiente.

Se deben evitar las maniobras o exploraciones invasivas, estudios angiográficos, uso de medios de contrastes radiológicos, cateterismos vasculares y la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos (AINES, aminoglicósidos, anfotericina B).

Un aspecto importante es el tratamiento de la I.R.A. incipiente, es decir, la situación intermedia entre la IRA prerenal y la necrosis tubular aguda establecida. Los objetivos deben ser: a) restaurar el flujo sanguíneo renal; b) aumentar el volumen de orina y c) evitar la progresión de las lesiones celulares y facilitar su reparación. La medida inicial consiste en eliminar el tóxico renal y reponer la volemia mediante solución salina, plasma, albúmina, sangre o expansores del plasma, bajo control de la presión venosa central o de la presión enclavada del capilar pulmonar y medir simultáneamente la diuresis horaria. Cuando se ha logrado una buena reposición del volumen, pueden utilizarse fármacos de tipo diuréticos. Los más empleados son el manitol y los diuréticos de asa. Con su acción se pretende convertir una I.R.A. oligúrica en no oligúrica, de mejor pronóstico. El manitol es un diurético osmótico que se administra en dosis de 25 - 50 g en perfusión intravenosa en un período de 15 – 30 minutos. Si no se observa respuesta, no debe insistirse,

por el riesgo de producir sobrecarga de volumen e hiponatremia.

Los diuréticos de asa: Furosemida, se puede administrar en dosis de 0.5 g/día, en infusión por goteo lento o bien en dosis fraccionadas cada 2 ó 4 horas, al inducir diuresis, elimina restos celulares y cilindros que obstruyen los túbulos en la necrosis tubular aguda.

El tratamiento de la IRA por necrosis tubular establecida comprende medidas conservadoras: Mantenimiento de un balance de líquidos equilibrado. Para calcular el volumen de líquidos que puede recibir el paciente al día, se suman 500 ml, a los volúmenes de la diuresis y las pérdidas extrarrenales de agua (1100 – 1200 ml).

El tratamiento de la hiperpotasemia consiste en la administración intravenosa de gluconato de calcio: 10 a 20 ml de solución al 10% y perfusión intravenosa de solución glucosada al 30% con insulina o sin ella en perfusión lenta gota a gota (300 ml). Se complementa con la administración de resinas de intercambio iónico que captan iones de potasio y liberan iones sódicos o cálcicos. Pueden administrarse por vía oral 25 – 50 g o bien como enema de retención, con la frecuencia necesaria para reducir la cifra de potasio sérico por debajo de 6.0 mEq/L. También se utiliza hidróxido de aluminio por vía oral, el cual actúa como quelante intestinal de fósforo.

La acidosis metabólica que suele acompañar a la I.R.A debe corregirse parcialmente procurando mantener un bicarbonato sérico algo superior a 15 mEq/L. Para ello se administra bicarbonato sódico por vía oral o parenteral.

Cuando la diuresis aumenta en el período de recuperación de la I.R.A por necrosis tubular, pueden producirse importantes reducciones de sodio, potasio, magnesio y fosfato, inducidos por la diuresis osmótica de los solutos retenidos en el período de uremia, que obligan a realizar las reposiciones correspondientes.

Indicaciones de diálisis en la I.R.A. por necrosis tubular aguda.

En la población general la diálisis está indicada en la sobrecarga ventricular izquierda con edema agudo del pulmón, la hiperpotasemia, la acidosis y la hiponatremia grave, siempre que no respondan a los tratamientos médicos habituales. Igualmente se consideran indicaciones absolutas de diálisis, la aparición de síntomas o signos de uremia grave con vómitos, alteraciones del estado mental o pericarditis.

En algunas ocasiones, se inicia la diálisis cuando el nitrógeno ureico sanguíneo supera los 100 – 125 mg/dl, sobretodo si el paciente se encuentra oligoanúrico, aún en ausencia de signos clínicos de uremia.

En pacientes con cirrosis y necrosis tubular aguda, las indicaciones debieran ser similares a aquellas para la población general, sin embargo como un número significativo de pacientes con cirrosis y necrosis tubular aguda están en muy malas condiciones, con alta probabilidad de mortalidad, estos pacientes pueden no beneficiarse con la diálisis.

Si un paciente con cirrosis, es un candidato apropiado para una terapia dialítica, el problema es cual tipo de diálisis utilizar.

La diálisis peritoneal, no sería adecuada por el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea.

En pacientes críticos con cirrosis y necrosis tubular aguda, la diálisis continua, puede ser más inocua y más efectiva (para controlar la hipertensión intracraneal) que la diálisis intermitente en días alternos. Sin embargo, estudios no randomizados han demostrado que entre pacientes que son candidatos para trasplante hepático, la mortalidad fue más alta en pacientes tratados con terapia dialítica continua, que en aquellos tratados con diálisis intermitente⁽¹⁾.

En pacientes con cirrosis hepática, el tratamiento óptimo con diálisis para pacientes críticos con I.R.A., aún no está determinado.

Sepsis severa

La sepsis severa en un paciente cirrótico es un cuadro grave y tiene un pésimo pronóstico. Debe ser tratada en Unidades de Cuidados Intensivos.

En pacientes cirróticos con sepsis severa, la corrección de la disminución del volumen sanguíneo es crucial para prevenir la necrosis tubular aguda. La reversión de la sepsis severa y el shock séptico dependen del tratamiento agresivo de la infección subyacente, como también del monitoreo cuidadoso de las alteraciones hemodinámicas, de la función renal y la función respiratoria con objetivos de asegurar una adecuada perfusión y oxigenación de órganos vitales.

En los pacientes severamente graves, la evaluación clínica de la función hemodinámica se correlaciona bien con los valores medidos en forma más directa. La cateterización de la arteria pulmonar permite una medición más segura del volumen sanguíneo, débito cardíaco y resistencia vascular periférica, lo cual es valioso para el monitoreo de la administración de líquidos y sustancias presoras.

En pacientes con cirrosis, el shock séptico fue caracterizado por insuficiencia hepática severa, baja temperatura sanguínea, marcado aumento en el índice cardíaco, acidemia láctica y un 100% de mortalidad en la Unidad de cuidados intensivos.

En forma de resumen y conclusiones, debemos reconocer que los avances que se han producido en este complejo tema de la hepatología, se deben en gran parte a las Reuniones de Consenso del Club Internacional de Ascitis, las cuales se han realizado en diferentes países desde 1994⁽²²⁾.

Con un marco diagnóstico mejor definido se han incrementado los trabajos de investigación, entre los cuales los más significativos han sido, la complementación diagnóstica del S.H.R. con la medición del grado de vasoconstricción renal por medio de la Ultrasonografía Doppler renal^(23,24), la utilización de vasoconstrictores del tipo de terlipresina y agonistas α – adrenérgicos, el uso de los TIPS (Shunt Portosis-témico Intrahepático Transyugular) y nuevos sistemas de diálisis extracorpóreas, como el sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) el cual ha permitido la eliminación selectiva de sustancias tóxicas unidas a albúmina que se acumulan en la insuficiencia hepática grave⁽²⁵⁾.

Todos estos avances terapéuticos necesitan una mejor evaluación con nuevos trabajos de investigación, que incluyan mayor número de pacientes controlados, antes de ser introducidos definitivamente a la clínica.

Referencias

1. Brady HR, Singuer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1998; 346: 1533-40.
2. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1448-60.
3. Moreau R. Hepatorrenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 739-47.
4. Cárdenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, Ortega R, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-76.
5. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaf P, Abergel A, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorrenal syndrome a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-30.
6. De Lédingen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, et al. Antiinflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut* 1999; 44: 270-73.

7. American College of Chest Physicians - Society of critical care Medicine Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74
8. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-48.
9. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-09.
10. Guevara M, Abecasis R, Jimenez W, Rios H, Terg R. Effect of celecoxib on renal function in cirrhotic patients with ascitis. A pilot study (Abstract). *J Hepatol* 2002;36 (Supl 1): 203.
11. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radio-contrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1449-50.
12. Salmeron JM, Ruiz del Arbol L, Gines A, García-Pagan JC, Ginés P, et al. Renal effects of acute isosorbide – 5 – mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 800-06.
13. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, Maggiore Q, Pesciulesi E, Capelli G, et al. Effects of Low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993; 104: 588-94.
14. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine* 1995; 74: 63-73.
15. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-71.
16. Cadranel JF, Soltani N, Guettier C, Fleury D, Poux JM, et al. Macroscopic hematuria with glomerular bleeding a peculiar form of acute renal failure in cirrhotic patients (Abstract). *J Hepatol* 2002, 36 (Supl 1): 203.
17. Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorrenal syndrome. *Semin Liv Dis* 1997; 17: 233-47.
18. Ganne-Carrié N, Hadengue A, Mathurin P, et al. Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1054-6.
19. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, et al. Beneficial effects of the 2 - day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J. Hepatology* 1998; 29: 565-70.
20. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorrenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-97.
21. Duvoux C, Zanditenas C, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorrenal Syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-80.
22. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascitis Club *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
23. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992; 183: 801-806.
24. Bardi A, Sapunar J, Oksenberg D, Poniachik J, Fernández M, Paolinelli P, Orozco R, Biagini A. Ecotomografía Dopplex arterial intrarrenal en pacientes cirróticos con ascitis con y sin síndrome hepatorrenal. *Rev Med Chile* 2002; 130: 173-80.
25. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler Y, Erley CM, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis Mars: results of prospective randomized, controlled clinical trial *Liver Transpl* 2000; 6: 277-86.