



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4459>

Lesión renal aguda en cirrosis hepática

Acute kidney injury in hepatic cirrhosis.

Erika Faride Rodríguez-Aguilar,¹ Diana Sánchez-Herrera,² Raúl Mellado-Orellana,² Ignacio García-Juárez³

Resumen

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Hasta un 20-50% de los pacientes hospitalizados por descompensación de cirrosis tienen lesión renal al ingreso o la manifiestan durante la hospitalización. El diagnóstico diferencial entre las diversas causas de lesión renal aguda es esencial, ya que el tratamiento difiere completamente entre cada una de ellas. Se ha observado mejor pronóstico en pacientes con nefropatía parenquimatosa y peor pronóstico en la lesión renal aguda relacionada con infecciones y síndrome hepatorenal (SHR). Actualmente, hay datos que demuestran que algunos biomarcadores de orina, particularmente NGAL (lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos) puede ser útil en la práctica clínica para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con lesión renal aguda tienen mal pronóstico a corto plazo, especialmente los pacientes con síndrome hepatorenal, por lo que éstos deben considerarse para trasplante hepático; por tanto, los sujetos probablemente aptos para recibir trasplante deben identificarse de forma temprana y ser referidos para su evaluación.

PALABRAS CLAVE: Cirrosis; lesión renal aguda; síndrome hepatorenal; NGAL; lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; trasplante hepático.

Abstract

Acute kidney injury is a frequent complication in patients with advanced liver cirrhosis. About 20-50% of patients hospitalized for decompensation of cirrhosis have kidney injury on admission or evolution during hospitalization. The differential diagnosis among the different causes of acute kidney injury is essential and the treatment differs completely among each one. A better prognosis has been observed in patients with parenchymal nephropathy and a poorer prognosis in acute kidney injury-related infections and hepatorenal syndrome. Finally, there are consistent data showing that some urine biomarkers, particularly NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) can be useful in clinical practice for differential diagnosis. Patients with acute kidney injury have a poor short-term prognosis, especially patients with hepatorenal syndrome, so these patients should be selected for liver transplantation, therefore eligible candidates should be identified early and referred for liver transplantation evaluation.

KEYWORDS: Cirrhosis; Acute kidney injury; Hepatorenal syndrome; NGAL; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Liver transplant.

¹ Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

² Residente Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

³ Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 29 de junio 2020

Aceptado: 6 de julio 2020

Correspondencia

Ignacio García Juárez
drinter77@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Aguilar EF, Sánchez-Herrera D, Mellado-Orellana R, García-Juárez I. Lesión renal aguda en cirrosis hepática. Med Int Méx 2022; 38 (4): 847-858.

ANTECEDENTES

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Estudios epidemiológicos han demostrado que hasta en un 20-50% de los pacientes hospitalizados por descompensación de la cirrosis tienen lesión renal al ingreso o la manifiestan durante la hospitalización. La lesión renal aguda condiciona una mortalidad elevada a los 3 meses hasta de un 26-47%.^{1,2}

Los valores elevados de creatinina sérica se relacionan con peor supervivencia, de hecho, este valor sérico es una de las variables que forman parte del MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) que es un predictor de mortalidad a tres meses y que actualmente se utiliza para determinar la prioridad en el trasplante hepático.²

El síndrome hepatorenal es una causa única de lesión renal en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Sin embargo, los pacientes con cirrosis hepática manifiestan a menudo otros tipos de lesión renal aguda, como la necrosis tubular aguda, insuficiencia renal en el escenario de una hemorragia digestiva o tratamiento diurético, daño glomerular en pacientes con cirrosis alcohólica o infección crónica por hepatitis B o C, entre otros.³

Por tanto, el objetivo de esta revisión es abordar las diferentes causas de lesión renal aguda en cirrosis hepática y, debido a que el tratamiento y el pronóstico son diferentes según la causa, es esencial tener las herramientas adecuadas para establecer el diagnóstico correcto antes de comenzar el tratamiento específico y con esto mejorar los resultados.

DEFINICIÓN

La definición de lesión renal aguda en cirrosis ha sufrido varios cambios a lo largo de los últimos

años. Se reconoce como un síndrome clínico de amplio espectro que abarca diferentes causas de daño directo al riñón (daño estructural) o una enfermedad aguda con deterioro de la función (lesión funcional).⁴ El punto en común entre las diferentes definiciones son los cambios en la creatinina sérica en lugar de límites absolutos e identificación de pacientes con mayor riesgo de mortalidad a corto y largo plazo.⁵ Por ejemplo, clásicamente el diagnóstico de lesión renal aguda en cirrosis hepática se definía cuando la creatinina sérica aumentaba por encima de 1.5 mg/dL. Sin embargo, esta definición tiene algunas limitaciones, en primer lugar, el punto de corte de 1.5 mg/dL corresponde a un filtrado glomerular (GFR) muy disminuido de aproximadamente < 30 mL/min; además, un punto de corte fijo no considera cambios en los valores de creatinina sérica.⁶

KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) en los últimos años ha establecido los criterios para el diagnóstico de la lesión renal aguda (AKI por sus siglas en inglés: *acute kidney injury*) en la población general. La lesión renal aguda se define como el aumento de la creatinina sérica igual o superior a 0.3 mg/dL en un periodo de 48 horas o aumento de la creatinina sérica > 1.5 veces del valor basal que es conocido, o que presumiblemente ha ocurrido en los últimos 7 días previos. Asimismo, clasifica en 3 estadios (AKI 1, 2, 3) según el incremento en la creatinina sérica.⁷ Se ha estudiado la aplicabilidad de los criterios AKI para los pacientes con cirrosis hepática. Los resultados de estos estudios demuestran que los nuevos criterios diagnósticos, así como los estadios de AKI, son útiles para estratificar el pronóstico y la mortalidad.⁷ En 2005 el Club Internacional de Ascitis (ICA) propuso adaptar los criterios de AKI con algunas especificaciones para pacientes con cirrosis y se crearon los criterios (ICA-AKI), que actualmente son los criterios aceptados en las guías clínicas de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL).⁷ **Cuadro 1**



Cuadro 1. Definición y clasificación de la lesión renal aguda (AKI) según los criterios de ICA-AKI

Definición de lesión renal aguda

Incremento de creatinina sérica > 0.3 mg/dL en 48 horas o incremento de creatinina sérica > 50% de la cifra basal que es conocido o que presumiblemente ha ocurrido en los 7 días previos.

Estadios de lesión renal aguda

AKI 1 Aumento de creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o aumento de más de 1.5-2 veces respecto a la cifra basal.

- **AKI 1A:** creatinina sérica al diagnóstico menor de 1.5 mg/dL
- **AKI 1B:** creatinina sérica al diagnóstico mayor de 1.5 mg/dL

AKI 2 Aumento de la creatinina sérica 2 a 3 veces respecto a la cifra basal

AKI 3 Aumento de la creatinina sérica más de 3 veces respecto a la cifra basal, o creatinina sérica mayor de 4 mg/dL después de un aumento mínimo de 0.5 mg/dL o inicio de terapia de sustitución renal.

AKI: *acute kidney injury*; ICA: *International Club of Ascites*.
Fuente: referencia 1.

Según los criterios ICA-AKI, la lesión renal aguda en cirrosis se define como un incremento en la creatinina sérica > 0.3 mg/dL (> 26 µmol/L) en 48 horas; o un incremento de la creatinina sérica > 50% de su basal conocido que presuntamente ha ocurrido en los últimos 7 días. Además, se divide en 3 estadios según el incremento de la creatinina sérica, estos estadios han demostrado tener un valor pronóstico, ya que los pacientes con AKI 2 y 3 tienen una supervivencia a 3 meses del 42 y 31%, respectivamente, mientras que en los pacientes con AKI 1 la supervivencia a 3 meses es del 70%.¹⁻⁷

Los pacientes con AKI 1 son una población heterogénea, por lo que se ha propuesto dividirlos en dos estadios: 1A (creatinina sérica < 1.5 mg/dL) y 1B (creatinina sérica > 1.5 mg/dL); los pacientes con AKI 1A tienen mejor pronóstico gracias a un estudio que incluyó más de 500 pacientes ingresados por descompensación de la cirrosis en el Hospital de Padua y el Hospital Clínico de Barcelona, en donde se observó que los pacientes con AKI 1A tenían una supervivencia significativamente superior a 90 días en comparación con los pacientes AKI 1B (84 vs 58%, respectivamente; $p = 0.001$), y que los pacientes AKI 1A tenían supervivencia similar a los pacientes sin lesión renal aguda (84 vs 89%; $p = ns$). Además, los pacientes AKI 1B mostraron

mayor probabilidad de progresión de la lesión y mayor riesgo de padecer insuficiencia hepática aguda o crónica.⁵

En las guías de EASL el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática divide en el algoritmo de actuación el estadio AKI 1 en 1A y 1B, como lo mencionamos previamente. Para definir lesión renal aguda se requiere un valor de creatinina sérica basal. Si sobreviene la lesión renal aguda durante la hospitalización, se tomará en cuenta la creatinina sérica de las 48 horas previas. Por otro lado, en los pacientes que padecen lesión renal aguda antes de su ingreso sin creatinina sérica basal, se tendrá que utilizar la creatinina sérica de 7 días previos al ingreso. El problema se centra en que en la mayoría de los pacientes, este valor no está disponible, motivo por el cual la creatinina sérica basal debe definirse con base en los criterios de ICA-AKI: creatinina sérica que contempla un periodo de tres meses previos, utilizando el valor más cercano a esta fecha. Por último, en los pacientes en quienes no pueda obtenerse una creatinina sérica basal, tendrá que utilizarse el valor de la creatinina sérica a su ingreso.⁸

ETIOLOGÍA

Los pacientes con cirrosis tienen una forma característica de lesión renal aguda, que es consecuencia

de las alteraciones circulatorias, denominada síndrome hepatorenal. No obstante, estos pacientes manifiestan también otros tipos de insuficiencia renal relacionados con situaciones clínicas frecuentes en la cirrosis, como hipovolemia, infecciones bacterianas, nefrotoxicidad o enfermedades intrínsecas o enfermedad alcohólica.

Hipovolemia

Este grupo comprende la lesión renal aguda secundaria a disminución del volumen intravascular secundario a pérdidas gastrointestinales por hemorragias, síndrome diarreico o vómito y la administración excesiva de diuréticos. Esta disminución del intravascular produce, por consiguiente, menor flujo sanguíneo renal y, por último, menor filtrado glomerular. Cuando existe reducción del flujo sanguíneo renal grave o persistente, la lesión renal aguda puede cambiar de patrón prerrenal a un patrón renal, clínicamente como necrosis tubular aguda.^{2,3}

Nefrotoxicidad

Los principales fármacos que ocasionan lesión renal aguda en los pacientes con cirrosis hepática son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los aminoglucósidos. La administración de AINEs puede provocar una lesión renal aguda que por lo general es reversible, pero hasta un 30% de los pacientes pueden persistir a pesar de la suspensión del fármaco. Los pacientes con mayor riesgo de padecer lesión renal aguda cuando reciben AINEs son los que tienen ascitis y retención de sodio importante.^{2,3}

Los aminoglucósidos pueden producir necrosis tubular aguda en una proporción importante de pacientes con cirrosis hepática, por lo que su administración está contraindicada, excepto en los casos en los que este grupo de antibióticos sea el único potencialmente eficaz para el tratamiento de una infección.³

Existen otros fármacos que pueden producir lesión renal aguda en la cirrosis por su principal efecto hipotensor con la consecuente disminución del flujo sanguíneo intraglomerular, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), los betabloqueadores (en especial en la insuficiencia hepática avanzada) y por daño directo, como la vancomicina. Por último, siempre hay que tener presente el contraste endovenoso que es un potencial nefrotóxico.³

Enfermedades renales intrínsecas

Los pacientes con cirrosis pueden padecer enfermedades renales parenquimatosas que se demuestran de forma característica por alteraciones histológicas. Se expresan de forma variable clínicamente, pero siempre deben sospecharse en presencia de proteinuria (> 500 mg de proteínas al día), hematuria (> 50 hematíes/campo) o ambos. Idealmente el diagnóstico debe establecerse mediante una biopsia renal, pero en los pacientes con cirrosis hepática dependiente del estadio de la enfermedad puede estar contraindicada.³ Algunos pacientes con cirrosis hepática pueden padecer enfermedades glomerulares, en particular secundarias al depósito de inmunocomplejos circulantes, en el contexto de una infección crónica por virus de la hepatitis B o C y por cirrosis de origen alcohólico. En la histología puede observarse una glomerulonefritis membranoproliferativa, membranosa, IgA o cambios mínimos. Por último, y cada vez más frecuente en pacientes con cirrosis hepática, es la coexistencia de enfermedad renal crónica debido a comorbilidades asociadas, como hipertensión arterial o diabetes.³⁻⁹

Síndrome hepatorenal

Es un tipo de lesión renal aguda característica de los pacientes con cirrosis hepática, con un



componente funcional y potencialmente reversible.⁷⁻¹⁰ El síndrome hepatorenal representa aproximadamente el 25% de las causas de lesión renal aguda prerrenal y el 17% de los casos de lesión renal aguda en pacientes cirróticos hospitalizados.²

Su base fisiopatológica es la vasoconstricción arteriolar intrarrenal que conduce a la disminución del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Esta vasoconstricción está activa en los pacientes con cirrosis y ascitis a consecuencia de la vasodilatación arterial esplácnica. Esta situación circulatoria se produce como consecuencia de la progresión natural de la cirrosis o debido a una complicación, en especial las infecciones bacterianas.^{1,2,3}

De igual manera, se sabe que el síndrome hepatorenal se produce en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica intensa y un daño tubular directo. La naturaleza del síndrome hepatorenal puede ser predominantemente funcional o asociada con cierto grado de daño parenquimatoso en un espectro continuo de daño renal.^{4,11}

Clásicamente el síndrome hepatorenal se dividía en dos tipos: el tipo 1, caracterizado por un incremento en la creatinina sérica de más del 50%, hasta un valor de más de 2.5 mg/dL en menos de dos semanas y el tipo 2 que implicaba una reducción más lenta y progresiva de la función renal, con valores de creatinina sérica entre 1.5 y 2.5 mg/dL y que en muchas ocasiones se asociaba con ascitis resistente.¹ Con la nueva clasificación de los criterios y terminología de lesión renal aguda el diagnóstico del síndrome hepatorenal ha cambiado. **Cuadro 2**

La diferencia entre los criterios clásicos y los actuales es que se ha eliminado el punto de corte de creatinina sérica para el diagnóstico y ya no se utilizan los conceptos de síndrome hepato-

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal

Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal-lesión renal aguda

- Cirrosis hepática y ascitis
- Diagnóstico de lesión renal aguda según los criterios de ICA-AKI: aumento de más de 0.3 mg/dL en 48 horas
- Ausencia de estado de choque
- Ausencia de mejoría de la creatinina sérica después de 2 días consecutivos sin tratamiento diurético y con expansión de volumen con albúmina
- La dosis de albúmina recomendada es de 1 g/kg de peso hasta un máximo de 100 g al día
- Ausencia de tratamiento reciente con fármacos nefrotóxicos
- Ausencia de enfermedad parenquimatosas:
 - Ausencia de proteinuria (> 500 mg al día)
 - Ausencia de microhematuria (> 50 hematíes/ campo)
 - Ecografía normal

AKI: lesión renal aguda; ICA: *International Club of Ascitis*; SHR: síndrome hepatorenal.

Fuente: referencia 1.

renal tipos 1 y 2. En la actualidad el síndrome hepatorenal tipo 1 se denomina síndrome hepatorenal-AKI e incluye pacientes que cumplen criterios de AKI y que además cumplen con criterios de síndrome hepatorenal. Por el contrario, los pacientes que previamente eran catalogados como síndrome hepatorenal tipo 2 ya no se consideran síndrome hepatorenal- lesión renal aguda, ya que no muestran empeoramiento agudo de la función renal y, por tanto, no cumplen criterios de lesión renal aguda (síndrome hepatorenal sin lesión renal aguda); esta afección se considera causa de enfermedad renal subaguda síndrome hepatorenal-enfermedad renal subaguda o síndrome hepatorenal-enfermedad renal crónica.¹⁻⁴ **Cuadro 3**

En un estudio prospectivo con una de las cohortes más numerosas realizado en el Hospital Clínic de Barcelona se investigaron las principales causas de insuficiencia renal en los pacientes cirróticos hospitalizados, se encontró mayor supervivencia en los pacientes con lesión renal aguda secundaria a nefropatía parenquimatosas (supervivencia a 3 meses del 73%), seguidos de pacientes con lesión renal aguda por hipovolemia (supervivencia a 3

Cuadro 3. Nueva clasificación de síndrome hepatorenal

Anterior clasificación	Nueva clasificación	Criterios
Síndrome hepatorenal 1	Síndrome hepatorenal-lesión renal aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de más de 0.3 mg/dL en 48 horas y/o • Diuresis menor de 0.5 mL/kg/h, > 6 horas o • Aumento de más del 50% de creatinina sérica basal conocido
Síndrome hepatorenal 2	Síndrome hepatorenal sin lesión renal aguda	<p>Síndrome hepatorenal-enfermedad renal subaguda</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFG menor de 60 mL/min x 1.73m² durante menos de 3 meses en ausencia de otras causas (estructurales) • Aumento de menos del 50% de creatinina sérica basal conocido <p>Síndrome hepatorenal-enfermedad renal crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFG menor de 60 mL/min x 1.73m² durante más de 3 meses en ausencia de otras causas (estructurales)

TFG: tasas de filtrado glomerular.

Fuente: referencia 4.

meses del 46%), pacientes con infección asociada (supervivencia a 3 meses del 31%) y pacientes con síndrome hepatorenal (supervivencia a 3 meses del 15%). Por lo que el mejor pronóstico lo tiene la nefropatía parenquimatosa y un peor pronóstico la lesión renal aguda relacionada con infecciones y síndrome hepatorenal.¹²

EVALUACIÓN GENERAL

La función renal debe evaluarse de forma rutinaria en todos los pacientes con cirrosis hepática avanzada, especialmente en los pacientes con ascitis, mediante la determinación de creatinina sérica. Los pacientes con ascitis, particularmente los que tienen hiponatremia, infección bacteriana o hemorragia digestiva, son los que tienen el riesgo más elevado de lesión renal aguda, así como todos los pacientes hospitalizados por descompensación de la cirrosis. Desde el primer contacto con el paciente, los medicamentos deben ser revisados con el objetivo de suspender diuréticos, ya que estos medicamentos pueden ser la causa de la lesión renal aguda o contribuir a la misma.³⁻¹³

A continuación se exponen las recomendaciones para la investigación de la causa de lesión renal aguda en los pacientes con cirrosis hepática:

Evaluar la función renal y constantes vitales³

- En los pacientes con lesión renal aguda deberá vigilarse la presión arterial mínimo cada 8 horas y en pacientes graves deberá ser de forma continua. Hay que vigilar y cuantificar la diuresis durante 24 horas.
- La creatinina sérica debe solicitarse al menos de forma diaria en pacientes con lesión renal aguda y cada 48-72 horas en pacientes sin lesión renal aguda, pero con complicaciones graves de la cirrosis proclives a provocar empeoramiento de la función renal (hemorragias, infecciones, estado de choque, encefalopatía).
- La concentración sérica de sodio y potasio debe solicitarse diariamente junto con la creatinina sérica.
- El equilibrio ácido-base deberá medirse cada 48-72 horas o antes si hay empeoramiento de las condiciones de base.
- Estudio de orina de 24 horas (electrólitos y proteínas) y sedimento de orina a todos los pacientes con empeoramiento de la función renal.



- Ecografía renal para valorar las alteraciones de la morfología renal que sugieran insuficiencia renal crónica de causa orgánica.
- Biopsia renal solo en caso de sospecha de enfermedad renal orgánica. Es especialmente útil en caso de indicación de doble trasplante hepatorenal. Por el riesgo de complicaciones, su indicación debe individualizarse y se contraindica de forma absoluta en caso de alteración grave de la coagulación.

Evaluar la función hepática³

- Se solicitará un perfil hepático para valorar la función hepática y evaluar la existencia o aparición de una insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés de *acute-on-chronic liver failure*).

Descartar infección³

- Hay que descartar una infección bacteriana en todos los pacientes con lesión renal aguda. Un 34% de los pacientes con cirrosis hepática e infección bacteriana padecen lesión renal aguda. Por el contrario, un 60% de los pacientes con lesión renal aguda tienen infecciones bacterianas. La principal infección responsable de lesión renal aguda es la peritonitis bacteriana espontánea.

Investigar causas de hipovolemia³

- Evaluar posibles causas de pérdida de volumen intravascular relacionada con hemorragia digestiva, pérdida de líquidos por vómitos, diarrea, aspiración gástrica o excesiva diuresis. Es importante conocer que se requiere una hipovolemia importante para provocar lesión renal, por lo que la probabilidad será muy baja en caso de considerar a las hemorragias digestivas

leves la causa de lesión renal aguda. Las pérdidas excesivas a consecuencia de una diuresis secundaria a tratamiento diurético son causa frecuente de lesión renal aguda en los pacientes con ascitis, la mayoría de estos pacientes tendrán también hiponatremia e hipercalemia.

Investigar tratamiento previo con fármacos nefrotóxicos³

- Debemos recordar que los fármacos que con más frecuencia pueden producir lesión renal aguda en los pacientes con cirrosis hepática son los AINEs, los aminoglucósidos, los vasodilatadores, los IECAS o ARA-II. Muchas veces la relación causa-efecto no puede establecerse de forma concluyente, si existe una relación cronológica entre la administración de uno de estos fármacos y la aparición de lesión renal aguda, la implicación patogénica del fármaco es más que probable.

Descartar enfermedad renal intrínseca³

- Deberá sospecharse si existe proteinuria (> 500 mg de proteínas al día), hematuria (> 50 hematies/campo), presencia de cilindros celulares o riñones anormales por ecografía. Se considerará la biopsia renal si la función de coagulación y la situación clínica lo permiten. En caso de poder realizarse, el diagnóstico de enfermedad renal intrínseca se basa en la existencia de hematuria, proteinuria o ambas en un contexto clínico adecuado.

Descartar síndrome hepatorenal (síndrome hepatorenal-lesión renal aguda)³

- Si después de una investigación exhaustiva no existe evidencia de administración de fármacos nefrotóxicos, choque o enfermedades renales intrínsecas y además la

insuficiencia renal aún persiste después de 48 horas de la expansión de volumen con albúmina, entonces se plantea el diagnóstico de síndrome hepatorenal-lesión renal aguda.

PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA INSUFICIENCIA RENAL

El diagnóstico diferencial entre las diferentes causas de lesión renal aguda es esencial, ya que el tratamiento difiere completamente si hablamos de síndrome hepatorenal-lesión renal aguda, lesión renal aguda hipovolémica o ATN.¹²

Actualmente, el diagnóstico se basa en criterios clínicos y datos de laboratorio. Los parámetros urinarios clásicos, como proteinuria, fracción de excreción de sodio (FENa) y osmolalidad urinaria, tienen varias limitaciones ya que pueden estar alterados por la administración de diuréticos. En algunas ocasiones el diagnóstico diferencial puede hacerse fácilmente solo con datos clínicos sin necesidad de más abordaje; sin embargo, algunos otros escenarios clínicos pueden ser más desafiantes, como el caso particular del diagnóstico diferencial entre síndrome hepatorenal-lesión renal aguda y ATN.¹

En los últimos años se han descrito diversos biomarcadores urinarios que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de lesión renal aguda.¹ De ellos el que tiene mayor evidencia es la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), seguida por la interleucina 18 (IL-18) y albúmina urinaria. NGAL es una glicoproteína que se sobreexpresa en el riñón en el caso de lesiones tubulares renales. Las concentraciones urinarias de NGAL (uNGAL) aumentan exponencialmente durante la lesión renal aguda, antes de la elevación de la creatinina sérica.^{14,15} Hay varios estudios que demuestran la utilidad del NGAL en el diagnóstico diferencial de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática

y de forma consistente los estudios han demostrado que los pacientes con necrosis tubular aguda tienen de forma significativa valores más elevados de NGAL en comparación con pacientes con lesión renal aguda por causa prerrenal o síndrome hepatorenal.¹⁶

Un estudio realizado en el Hospital Clínico de Barcelona con una cohorte prospectiva de pacientes con cirrosis hospitalizados por alguna complicación demostró que de los biomarcadores urinarios evaluados (NGAL, IL-18, FENa, beta-2-microglobulina), el que mejor diferenció la necrosis tubular aguda vs otras causas de lesión renal aguda al día 1 (momento de diagnóstico) y al día 3 fue el NGAL (AUROC 0.80 vs 0.87). En el día 3 el valor de NGAL que tuvo mejor precisión para el diagnóstico diferencial de necrosis tubular aguda vs otros tipos fue de 220 mg/g de creatinina. Además, la determinación al día 3 confiere un valor pronóstico, así los valores de NGAL mayores de 280 mg/g de creatinina se asocian con mayor probabilidad de progresión de lesión renal aguda (AUROC 0.75) y los valores de NGAL día 3 mayores de 173 mg/g de creatinina con mayor probabilidad de requerir hemodiálisis. Por último, se observó que el NGAL también fue un factor predictivo independiente de mortalidad y el punto de corte con mejor precisión para predecir mortalidad a 28 días es de 110 mg/g de creatinina, por lo que la medición al día 3 de NGAL posexpansión de albúmina apoya el diagnóstico.¹⁷

MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO

El cuidado general de los pacientes con cirrosis y lesión renal aguda está dictado por la gravedad de esta última y sus complicaciones asociadas. De forma rutinaria los pacientes en estado grave y en espera de trasplante hepático deberán manejarse en un área de cuidados intensivos. Un área de cuidados intermedios será el lugar ideal para el control estricto, en especial de los pacientes con AKI 1B por su mortalidad elevada.¹⁸



Las complicaciones asociadas con infecciones bacterianas y sangrado gastrointestinal debe identificarse de forma temprana.¹⁸ Las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento inicial de elección contra infecciones bacterianas. En algunas ocasiones, según la gravedad en pacientes con sepsis, sobreviene una insuficiencia suprarrenal relativa y algunos pacientes determinados puede beneficiarse de la administración de hidrocortisona. Debe evitarse la administración excesiva de líquidos intravenosos, porque la lesión renal aguda en presencia de sodio y retención de agua libre puede causar sobrecarga de líquidos, lo que resulta en hiponatremia, aumento en ascitis y edema, o ambos.¹⁹

La colocación de un catéter venoso central debe individualizarse en función de la situación y características de los pacientes, se aconseja para los pacientes en los que se administran vasopresores y albúmina. Deberá colocarse una sonda urinaria para el control estricto de la diuresis, de preferencia en pacientes con lesión renal aguda grave, oliguria marcada e inestabilidad hemodinámica.³⁻¹⁹

El tratamiento de la insuficiencia renal propiamente se realizará de acuerdo con el estadio de lesión renal aguda. Ante un paciente con lesión renal aguda independientemente del estadio inicial, hay que suspender el tratamiento diurético y fármacos nefrotóxicos, como los AINEs y cualquier fármaco vasodilatador. Además, a pesar de la controversia, debe valorarse disminuir o suspender los fármacos beta-bloqueadores durante un episodio de lesión renal aguda. Es importante investigar los factores desencadenantes, especialmente las infecciones bacterianas.^{1,2,3}

Estadio inicial AKI 1A (creatinina sérica < 1.5 mg/dL)

Se intentará identificar la causa y se dará el tratamiento correspondiente, pero no se administrará albúmina intravenosa, excepto en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Se hará

seguimiento de la creatinina cada 24 a 48 horas. La mayoría de los pacientes evolucionan hacia el alivio. No obstante, si la creatinina aumenta más de 1.5 mg/dL se considerará ahora un AKI 1B.^{1,2,3}

Estadio inicial > AKI 1B (creatinina sérica > 1.5 mg/dL)

Después de retirar los diuréticos y fármacos nefrotóxicos y de investigar la causa de lesión renal aguda, en todos los pacientes con AKI mayor de 1B deberá iniciarse expansión de volumen con albúmina (1 g/kg) hasta un máximo de 100 g al día, durante 2 días consecutivos. Si a las 48 horas posteriores a la administración de albúmina, persiste el AKI mayor de 1B se hará una determinación de NGAL cuando se tenga el acceso y se procederá de acuerdo con el resultado. Por el contrario, los pacientes con mejoría del estadio de AKI menor de 1B (creatinina sérica < 1.5 mg/dL) se seguirán de forma estrecha, pero no se realizará NGAL.²⁰

No se administrará albúmina en caso de que la causa de la lesión renal aguda sea una hipovolemia debida a tratamiento diurético, situación en la que está indicada la reposición de volumen. Igualmente, en caso de hemorragia digestiva, se realizará transfusión en caso de que haya justificación.²⁰

Como vemos en el algoritmo de abordaje (**Figura 1**), si el valor de NGAL urinario es inferior o igual a 220 mg/g de creatinina se considerará que el paciente tiene baja probabilidad de presentar necrosis tubular aguda. Por tanto, si cumple criterios de síndrome hepatorenal-lesión renal aguda (**Cuadro 2**) y si no tiene contraindicaciones, el paciente puede iniciar con tratamiento a base de terlipresina y albúmina.²⁰

Si el valor de NGAL es mayor de 220 mg/g de creatinina, se considerará que el paciente tiene alta probabilidad de padecer necrosis tubular aguda y se dará el tratamiento habitual basado en furosemida o tratamiento de sustitución renal en caso de ser necesario.¹

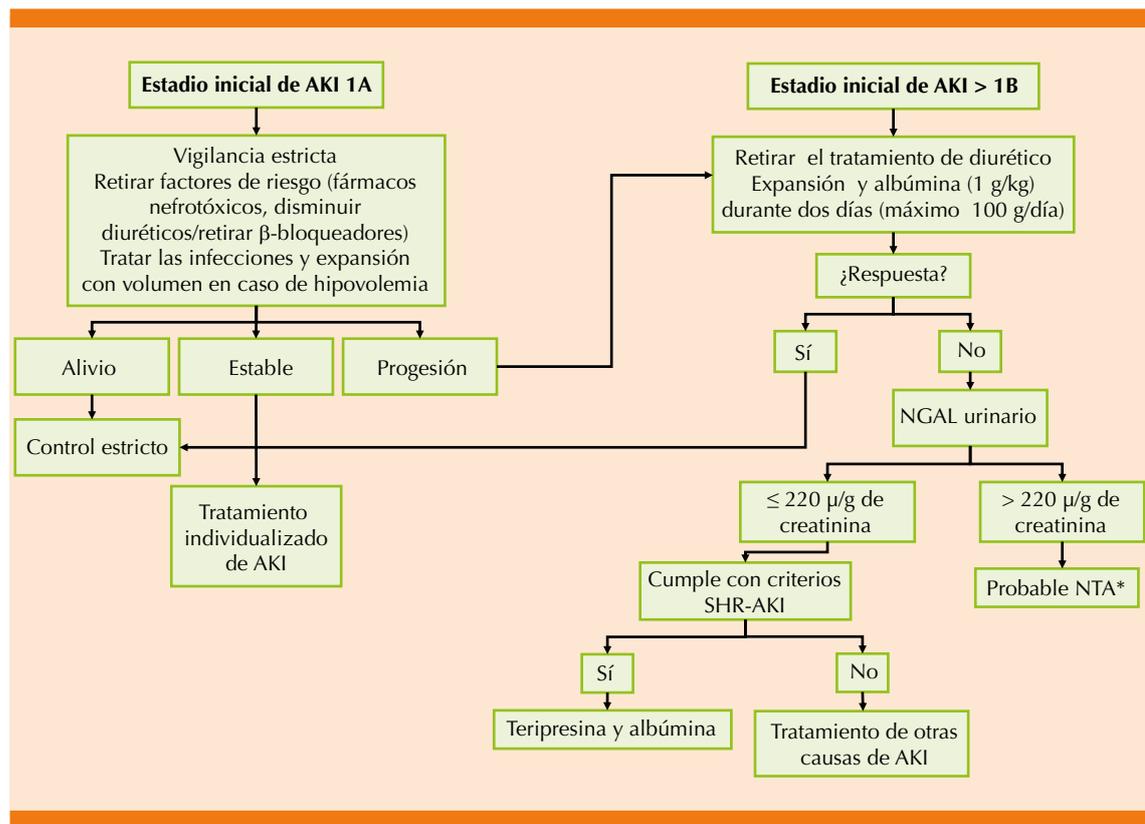


Figura 1. Algoritmo de abordaje.

Progresión: progresión de la lesión renal aguda a un estadio superior o necesidad de terapia renal sustitutiva.

Alivio: retorno de la creatinina sérica a valores de menos de 0.3 mg/dL del valor de creatinina sérica basal.

* Si NGAL es mayor de 220 mg/g de creatinina, pero el paciente cumple criterios de síndrome hepatorenal-lesión renal aguda, valorar iniciar con terlipresina y albúmina.

NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; AKI: lesión renal aguda; SHR-AKI: síndrome hepatorenal-lesión renal aguda; NTA: necrosis tubular aguda.

Fuente: referencias 1 y 4.

Debe especificarse que en los casos en que el paciente cumpla criterios de síndrome hepatorenal-lesión renal aguda, y se hayan descartado otras causas, aunque el valor de NGAL sea superior a 220 mg/g de creatinina, podrá iniciarse el tratamiento con terlipresina y albúmina.¹⁻²⁰

MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Por último, algunas medidas a considerar para evitar la lesión renal aguda en pacientes cirróticos son:

- En pacientes con PBE, la frecuencia de lesión renal aguda es del 30%, pero se reduce hasta el 10% con la administración de albúmina intravenosa. En el momento del diagnóstico de la infección es necesario administrar albúmina intravenosa (1.5 g/kg y 1 g/kg el día 3) junto con el antibiótico. La albúmina debe administrarse de forma lenta (12-24 horas) para evitar la sobrecarga hídrica. En pacientes con infecciones bacterianas diferentes a la PBE está demostrado que la albúmina no es eficaz para prevenir



la lesión renal aguda, por lo que no está indicada.³⁻¹⁹

- La administración de norfloxacin (400 mg al día) reduce el riesgo de síndrome hepatorenal y mejora la supervivencia en pacientes con proteínas bajas en el líquido ascítico (< 15 g/L) asociado con deterioro de la función hepática (bilirrubina > 3 mg/dL, Child-Pugh > 9) o renal (sodio sérico < 130 mEq/L o creatinina sérica > 1.2 mg/dL o BUN > 25 mg/dL).¹⁹
- Evitar la administración de aminoglucósidos y antiinflamatorios en pacientes con cirrosis hepática, particularmente en aquellos con ascitis.³
- El tratamiento de la ascitis de gran volumen se realizará mediante paracentesis evacuadoras y expansión de volumen con albúmina (8 g por litro de ascitis extraído; independientemente del volumen extraído total).¹⁹
- Los pacientes sometidos a un estudio radiológico que requiera contraste yodado deben tratarse con las medidas profilácticas habituales y vigilancia de la función renal después del procedimiento.¹

TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA

Los pacientes con lesión renal aguda tienen mal pronóstico a corto plazo, especialmente los pacientes con síndrome hepatorenal, por lo que estos pacientes deben considerarse para trasplante hepático. La supervivencia es de aproximadamente el 60% a tres años en los pacientes con síndrome hepatorenal que se someten a trasplante hepático. La aparición de lesión renal aguda antes del trasplante hepático se asocia con riesgo elevado de complicaciones en el periodo postrasplante y con aumento de mortalidad en la lista de espera, por tal motivo el tratamiento

con vasoconstrictores y albúmina está indicado antes del trasplante hepático, con el objetivo de mejorar la función renal y con esto la supervivencia postrasplante.²¹ La indicación de trasplante doble deberá restringirse únicamente a los pacientes con lesión renal aguda irreversible; la síndrome hepatorenal no es una indicación de trasplante doble, ya que la supervivencia de los pacientes con síndrome hepatorenal que reciben trasplante hepático es similar a la de los que reciben trasplante doble y la función renal, por lo general, se recupera después del trasplante hepático.²² Otro determinante importante es la necesidad de terapia de sustitución renal y su duración. Se ha demostrado que los pacientes con terapia de sustitución renal durante más de 8-12 semanas tienen mejor supervivencia después de un trasplante doble.²³ En el **Cuadro 4** se muestran los criterios de trasplante doble hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática y lesión renal aguda.

PRONÓSTICO

El pronóstico de pacientes con cirrosis y lesión renal aguda es malo. La tasa de supervivencia es de aproximadamente el 50% a un mes y del 20% a 6 meses. Este mal pronóstico se debe a la combinación de insuficiencia hepática y renal, así como a las complicaciones asociadas. Las tasas de supervivencia difieren según la causa de la lesión renal aguda, el síndrome hepatorenal se asocia con peor pronóstico.³

Cuadro 4. Criterios de trasplante doble hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática y lesión renal aguda

• Criterios

- Pacientes con enfermedad hepática avanzada y lesión renal aguda incluyendo síndrome hepatorenal, con filtrado glomerular menor de 30 mL/min, que requieran terapia de sustitución renal durante más de 8 a 12 semanas.
- Pacientes con cirrosis hepática y biopsia renal con más del 30% de glomeruloesclerosis o fibrosis.

Fuente: referencia 23.

El deterioro crónico de la función renal en pacientes que sobreviven a episodios de lesión renal aguda ocurre hasta en un 25% y se asocia con mayor riesgo de padecer otras complicaciones de la cirrosis y reingresos hospitalarios. De forma relevante los factores de riesgo más vinculados con la enfermedad renal crónica son la lesión renal aguda nosocomial y los casos de mayor gravedad.²⁴

REFERENCIAS

- Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int* 2018; 38 (11): 1891-1901. doi: 10.1111/liv.13893.
- García-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48 (6): 2064-2077. doi: 10.1002/hep.22605.
- Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361 (13): 1279-1290. doi: 10.1056/NEJMra0809139.
- Angeli P, García-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71: 811-22.
- Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, Pilutti C. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (3): 438-445. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.156.
- Fagundes C, Barreto R, Guevara M, García E, Solà E, Rodríguez E, Cárdenas A. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59 (3): 474-481. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.036.
- Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, Angeli P. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013; 59 (3): 482-489. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.039.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69 (2): 406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- Wong F. Renal diseases and the liver. *Clin Liver Dis* 2011; 15 (1): 39-53. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.011.
- Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14 (5): 774-781. doi: 10.2215/CJN.12451018.
- Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; 63 (5): 1272-1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
- Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Resuttica T, Gilabert R, Fernández J. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140 (2): 488-496. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.043.
- Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moore K. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64 (4): 531-537. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874.
- Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (6): 1034-1042. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05150512>.
- Verna EC, Brown RS, Farrant E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, Barasch JM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (9): 2362-2370. doi: 10.1007/s10620-012-2180-x.
- Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, Poch E. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57 (2): 267-273. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.015.
- Ariza X, Sola E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Fernández J. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0128145. doi: 10.1371/journal.pone.0128145.
- Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatology* 2016; 64 (3): 717-735. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.019.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53 (3): 397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
- Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4 (1): 23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7.
- Solà E, Gibert PG. Insuficiencia renal en la cirrosis hepática. *Gastroenterología y Hepatología* 2011; 34 (1): 28-36.
- Davis CL, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich NP, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007; 7 (7): 1702-1709. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01856.x.
- Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008; 8 (11): 2243-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02416.x.
- Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, Solé C, Juanola A, Gratacós-Ginès J, Albertos S. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol* 2020; 72 (6): 1132-1139. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.020.