

Problemas renales de la cirrosis

Gonzalo Mejía

La cirrosis es un problema clínico frecuente y de gran complejidad. A menudo los pacientes son vistos por el médico solamente cuando presentan edema y ascitis. En esta enfermedad se pueden hallar diferentes alteraciones renales, por lo cual es útil realizar una revisión actualizada y abreviada sobre estos aspectos. En el presente artículo nos referiremos a los cambios en el manejo renal del Na y del agua, al tratamiento de la ascitis y el edema, a la falla renal aguda que se asocia a la cirrosis (síndrome hepato-renal o SHR) y necrosis tubular aguda o NTA y a la glomerulopatía que ocurre en ella.

Manejo renal del sodio

Una de las generalizaciones más importantes que se debe hacer en este tópico es que la cirrosis es un estado de gran retención de Na, hasta el punto de que su excreción urinaria (UnaV) a menudo es inferior a 10 mEq/L. Este hecho facilita y explica el porqué se presenta edema y ascitis tan fácilmente. Cuando la ingesta de Na excede la capacidad de excreción, se retiene líquido y aumentan los edemas y al contrario, cuando es inferior, disminuyen los edemas y se reduce el peso del paciente. A veces hay períodos de diuresis espontánea sin que haya variación en la ingesta de sal, sugiriendo que entran en juego factores diferentes a la dieta.

La ascitis es más un reflejo de la ingesta aumentada de Na que del daño tisular del hígado. En estos pacientes es necesario investigar el consumo de sustancias con alto contenido de sal (alimentos o drogas) que puede pasar inadvertido aun para ellos mismos. La alteración en el manejo del Na está presente aun antes de que ocurra descompensación de la cirrosis (presencia de edemas y ascitis). Así pues, el problema radica en el manejo renal del Na y no del agua, pues experimentalmente se ha demostrado que los pacientes pueden excretar cargas de agua sola en orina adecuadamente diluida, pero si se ingiere agua con Na, el agua se retiene.

Patogénesis

Epstein ha propuesto que la patogénesis del trastorno renal en el manejo del Na se divida en eventos aferentes y eferentes.

Eventos aferentes. Existen dos mecanismos principales:

1. Disminución del volumen sanguíneo "efectivo" (VSE) o teoría del llenado vascular deficiente ("underfill") que fue descrita inicialmente por Peters en 1935. Según este esquema en su concepción más moderna, el evento primario es una vasodilatación periférica; ésta conduce a una alteración del balance entre la capacitancia aumentada y el volumen disponible para llenarla, lo cual lleva a la disminución del VSE.

Según su formulación anterior, el problema comienza con una alteración de las fuerzas de Starling a nivel de sinusoides y capilares espláncnicos (aumento de presión portal y disminución de presión oncótica) que lleva a aumento en la formación de linfa excediendo la capacidad del conducto torácico; se presenta luego acumulación de líquido en el espacio peritoneal y se forma la ascitis; a consecuencia de lo anterior ocurre disminución y subsiguiente redistribución del volumen plasmático, simulando una reducción del VSE y constituyéndose en la señal aferente para incrementar la retención de Na y agua. De este modo, la retención de Na es un fenómeno secundario.

2. Teoría del exceso de flujo ("overflow"). Fue descrita en 1979 por Lieberman. Según esta hipótesis, el evento primario es la retención inapropiada (excesiva) de Na por los riñones con lo cual se produce expansión del volumen plasmático, seguida de secuestro de líquido en forma de ascitis debido a hipertensión portal y a reducción en la presión coloidosmótica.

La observación de que el volumen plasmático está aumentado en una proporción de pacientes con cirrosis favorece la segunda teoría y en cambio, los experimentos de inmersión en agua hasta la nuca concebidos y desarrollados por Epstein, apoyan la primera*.

Como la mayoría de los estudios se han hecho en pacientes con enfermedad avanzada, no hay datos suficientes para fallar en favor de una u otra. Lo más probable es que la a) influya más que la b) y/o también, que en un principio el defecto primario sea la retención

* La inmersión en agua hasta la nuca produce una elevación del volumen sanguíneo central mediada por un aumento en la presión hidrostática a nivel de las extremidades y con ello, se logra que los niveles de aldosterona disminuyan, hay reducción en la reabsorción de sodio con una consecuente natriuresis y diuresis y normalmente se observa importante disminución de peso y de los edemas. El efecto cesa pocas horas después de suspender la inmersión y la función renal regresa a los patrones basales.

Dr. Gonzalo Mejía: Profesor Departamento de Medicina Interna, Sección de Nefrología, Universidad de Antioquia, Medellín.

de Na y más tarde en la evolución de la enfermedad predomine la disminución de VSE.

Eventos eferentes. La retención de Na se debe a un aumento directo de la reabsorción tubular que ocurre a nivel de túbulo proximal y distal (el sitio exacto y la proporción no están completamente definidos). Inicialmente se había dicho que el fenómeno estaba causado por una reducción en la tasa de filtración glomerular. Existe gran controversia en torno a los varios mediadores de este incremento en la reabsorción, los cuales se han involucrado en forma experimental en animales y en algunos estudios en humanos; veamos algunos hechos relacionados con ellos.

3. *Aldosterona:* el hiperaldosteronismo que frecuentemente se presenta, ocurre por reducción de la degradación y aumento de la secreción de la hormona; no obstante, los niveles de aldosterona y el grado de retención de Na no siempre se correlacionan. Se ha descrito hipoaldosteronismo en muchos pacientes, lo cual ha llevado a sugerir que en ellos opera una hipersensibilidad tubular a la acción de niveles reducidos de la hormona; se ha demostrado inclusive, correlación negativa entre $U_{Na}V$ y $U_{Ald}V$. Si a la inmersión experimental en agua se agrega administración de espiro-nolactona, el efecto es moderado. De los diferentes estudios parecería que el mayor determinante de la $W_{Pa}V$ es el suministro distal de filtrado glomerular y no tanto el hiperaldosteronismo.

2. *Prostaglandinas:* la liberación de PGs renales produce respuesta natriurética cuando hay expansión de volumen. En cirrosis, dicho efecto se bloquea con la administración de antiinflamatorios no esteroideos, pues hay una alteración de la hemodinamia renal con reducción de filtración glomerular y de $U_{Pc}V$. En estudios con inmersión en sujetos normales, al producirse hipervolemia central, se incrementa la generación de PG E; en cambio, en los cirróticos, el incremento se triplica y simultáneamente lo hacen la excreción de Na y la depuración de creatinina. Así, la alteración en la producción renal de PG E contribuye a la disfunción renal y a aumentar la retención de Na.

3. *Sistema nervioso simpático:* este es activado por la disminución del volumen sanguíneo central, su efecto es antinatriurético y está mediado por alteraciones hemodinámicas y por acción tubular directa. Los niveles séricos de catecolaminas frecuentemente, pero no siempre, están aumentados en los cirróticos; no obstante, no hay correlación entre ellos y la alteración en el manejo del Na o el agua, por lo cual el papel del SNS puede catalogarse como fragmentario y aún no concluyente.

4. *Factor natriurético auricular:* dadas sus diferen-

tes acciones, se le puede atribuir un papel importante en el manejo del Na en todos los enfermos con edemas. El mecanismo sería una falla paradójica en su secreción en respuesta al aumento de volumen producido por la retención de Na mediada a su vez por la activación del sistema renina-angiotensina. Experimentalmente, sin embargo, se ha observado disociación entre niveles de FNA y $U_{Na}V$, así como natriuresis variable en respuesta a expansión del volumen central mediante inmersión; podría decirse que la retención de Na en los cirróticos no es atribuible a la liberación alterada de FNA, sino más bien a una pobre respuesta a dicho factor.

5. *Sistema kaliceína-kinina:* se ha encontrado disminución importante de la excreción urinaria de kinina, así como de kininógeno y kaliceína, lo cual ha llevado a sugerir que la deficiencia resultante de kininas puede favorecer la retención de Na en la cirrosis.

Manejo renal del agua

La retención de agua en la cirrosis puede llegar hasta 30 litros en casos extremos. Además de la retención aumentada de Na, influye un defecto en la excreción de agua, o sea, una alteración en la capacidad de dilución. La expresión clínica de este trastorno es la hiponatremia, la cual representa la modificación de la relación que pueda tener la hiponatremia con la severidad de la cirrosis, pero se observa que los pacientes compensados (sin edemas ni ascitis), excretan agua normalmente y que los descompensados, tienen respuestas variables. Por definición el paciente cirrótico tiene gran tendencia a desarrollar hiponatremia.

Patogénesis

De los varios mecanismos que se han invocado, los más relevantes son los dos primeros.

1. Reducción en el suministro de filtrado a los segmentos de dilución de las nefronas, probablemente debida a la gran avidez por reabsorción proximal del filtrado.

2. Aumento de los niveles de hormona antidiurética por disminución en el catabolismo y por estímulos no osmóticos como descenso de la resistencia periférica y de la presión arterial. La consecuencia de esto es un aumento en la reabsorción a nivel de los túbulo colectores.

3. Disminución en el metabolismo de PGs, el cual tiene efecto antidiurético en los cirróticos.

4. Hiperactividad del sistema nervioso simpático, la cual es fragmentaria y no concluyente.

Tratamiento de ascitis y edema en la cirrosis

Hay algunos problemas graves que pueden complicar el curso de un cirrótico con ascitis como son, el

mayor riesgo de hemorragia por várices esofágicas debido al incremento en la presión portal, la producción de reflujo gastro-esofágico, la inducción de peritonitis bacteriana espontánea y la predisposición para desarrollar SHR. De otra parte, el tratamiento de la ascitis con diuréticos se complica con encefalopatía (24%), hiperazohemia (30%), hiponatremia (45%) e hipokalgmia (64%); por esta razón es fundamental ser muy cuidadosos en su empleo.

La ascitis no siempre requiere tratamiento a menos que sea importante. El primer objetivo de la terapia debe ser la reducción de peso mediante diuresis producida por dieta hiposódica estricta. Las diferentes modalidades de tratamiento se aprecian en la Tabla 1. Sólo cuando no hay respuesta o el paciente no tolera la dieta, se debe recurrir a los diuréticos; lo ideal es que con estos agentes se produzca una diuresis lenta que permita la movilización de la ascitis, pues ésta tiene una capacidad de reabsorción limitada a 300-500 ml/día en sujetos normales y puede llegar a 700-900 como máximo. Así, diuresis > 900 ml/día producirá salida de líquido a expensas del compartimiento vascular con la consecuente contracción de volumen. Debe prevenirse la hipokalgmia y corregirla si se presenta, teniendo en cuenta que hay relación temporal entre la iniciación de diuréticos y el desarrollo de encefalopatía hepática, tal vez mediada por la hiperamonemia asociada al descenso del potasio sérico.

Ahora, en la misma forma en que la hiponatremia refleja una incapacidad para excretar agua, su manejo debe involucrar la restricción de líquidos. Si el Na sérico es < 130 mEq/L, se debe hacer tratamiento específico. Es preciso evitar la administración de drogas que afecten la capacidad de dilución (antiinflamatorios no esteroideos y clorpropamida). Se espera que en un futuro relativamente cercano podamos disponer de agentes acuaréticos (antagonistas de receptores de hormona anti-diurética), los cuales serían ideales.

Selección del diurético: en primer lugar se deben emplear los ahorradores de potasio (espironolactona 100 mg 2 veces por día, aumentando hasta 400 mg/día según necesidad; debe recordarse que la instalación de la acción tarda 3-5 días). Son útiles en ± 50% de los pacientes. Pueden producir hipokalgmia y a veces acidosis hiperclorémica. Si no se consigue buen efecto, se debe agregar furosemida 40-80 mg/día aumentando a necesidad hasta llegar a un máximo de 240 mg/día. Sólo si hay resistencia se añade hidroclorotialida. Los incrementos de dosis deben hacerse solamente cada 3-5 días.

La administración de diuréticos y la hipokalgmia producen aumento de los niveles de NH₄ en la vena renal, lo cual puede favorecer el desarrollo de encefalopatía porto-sistémica (o coma hepático), como

Tabla 1. Medidas terapéuticas para el manejo de la ascitis.

/Flección de líquidos -Restricción de líquidos -Diuréticos -Paracentesis de grandes volúmenes (+ infusión de albúmina) -"Shunts" peritoneo-venosos -Técnicas extracorpóreas: Reinfusión de líquido ascítico Ultrafiltración dialítica de líquido ascítico Hemofiltración arterio-venosa continua (CAVH) -Drogas supresoras de vasodilatación periférica (aramine) /Epilipsia Drogas que aumenten PGs renales vasodilatadoras (?) Ornipresina (análogo de vasopresina).
Afeción de líquidos "Gravemente" "Opportunamente" "Gpi n" "L" "O" "gf" "3" ; : : "543<38970"

ya se mencionó. Recalamos que los diuréticos en esta entidad deben manejarse con suma prudencia.

Paracentesis. Ha sufrido varios altibajos en cuanto a su indicación y forma de realizarla. En el momento actual no existe acuerdo completo en este sentido y los estudios reportan buenos resultados aun con paracentesis "masivas" (5-8 litros) o "totales" (± 10 litros en una sola sesión), generalmente aplicando simultáneamente albúmina en grandes cantidades. Está indicada sólo cuando hay ascitis a tensión, pues el líquido rápidamente vuelve a llevar la cavidad abdominal y lo hace a partir del compartimento vascular con los peligros que esto puede generar. Entre diuréticos y paracentesis, los primeros siguen siendo los más indicados.

Falla renal aguda en cirrosis

Síndrome hepato-renal (SHR). Una falla renal progresiva que ocurre en pacientes con enfermedad hepática, en quienes no hay evidencias clínicas, de laboratorio o anatómicas, para explicar la insuficiencia renal. (El diagnóstico diferencial se aprecia en la Tabla 2).

Los hallazgos clínicos son muy variables y se presentan más frecuentemente en pacientes con cirrosis

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la falla renal aguda en pacientes cirróticos.

	Pre-renal	SHR	NTA
Sodio Urinario (mEq/L)	<10	<10	>30
U/P creatinina	>30:1	>30:1	<20:1
U osm	>220 "Quo"	> plasma	Igual a plasma
Sedimento urinario	Normal	Inespecífico	Cilindros, fragm. de células

alcohólica, pero la cirrosis no es un antecedente obligatorio y puede ocurrir en casos de hepatitis o de carcinoma hepático. Su curso es usualmente rápido y su comienzo puede asociarse a causas de disminución del volumen sanguíneo efectivo como paracentesis, diuresis exagerada o hemorragia del tracto digestivo superior. Se presenta más en pacientes con ascitis y en quienes están hospitalizados. No hay relación directa con ictericia ni con disfunción hepática.

Es llamativo que la orina de estos enfermos contiene muy poco Na (0-10 mEq/L). El diagnóstico se hace por exclusión, después de haber descartado NTA y falla pre-renal; debe mencionarse que los signos clásicos de depleción de volumen no son muy confiables en el cirrótico alcohólico debido a la neuropatía autonómica y por ello, muchas veces es necesario hacer expansión de volumen, aún a expensas de producir una sobrecarga de líquidos. La supervivencia es casi nula y la muerte ocurre dentro de las tres semanas de haberse iniciado la complicación.

Patogénesis. No está completamente aclarada. Se sabe bien que se trata de una insuficiencia renal de tipo netamente funcional y la mejor prueba de ello es que riñones extraídos a pacientes con SHR y trasplantados a otros sujetos funcionan normalmente. Estudios angiográficos *pre mortem* revelan una intensa vasoconstricción funcional intrarrenal y cuando se repiten *post mortem*, la perfusión es normal demostrando que cede dicha vasoconstricción. La capacidad para reabsorber Na y concentrar la orina se mantiene y aunque hay disminución de la perfusión renal, ésta no es suficiente para explicar la falla renal. De todos modos, parece claro que el mecanismo subyacente es hipoperfusión renal con isquemia cortical prgrfgncial. Las hipótesis propuestas involucran:

a) Sistema renina-angiotensina: los niveles de ambas están incrementados. La renina aumenta por disminución en su inactivación y por mayor secreción renal; esto último puede ser el evento primario o ser secundario a la disminución en el VSE.

b) Prostaglandinas: su papel es muy probable pero está incompletamente definido.

c) Tromboxano: aparentemente la relación entre PGs vasodilatadoras y tromboxano determina la vasoconstricción, más que los niveles aislados de ellos mismos.

d) Sistema kaliceína-kinina: las kininas renales participan en la modulación del flujo sanguíneo renal y se postula que una deficiencia en la síntesis de bradikinina, produce una disminución del estímulo vasodilatador a nivel renal.

e) Endotoxemia sistémica: podría tener un papel en el SHR al alterarse la inactivación hepática de las toxinas provenientes del tracto gastro-intestinal.

Necrosis tubular aguda. Complicación más común que el SHR. Se considera debida a hipotensión, hemorragias, infecciones, alteraciones metabólicas y/o diuresis "excesiva por uso de diuréticos; este último es el factor más importante. A diferencia del SHR, a mayor ictericia, mayor riesgo de NTA. Debe distinguirse del seudósíndrome hepato-renal, el cual es una insuficiencia pre-renal causada por contracción de volumen o falla de bomba. Según los datos de la Tabla 2, el Na urinario bajo prácticamente excluye NTA.

Tratamiento. Es inespecífico y de sostén como para cualquier causa de insuficiencia renal aguda. La hemodiálisis no modifica el pronóstico en casos de falla hepática crónica pero es útil en casos agudos. La eficacia del empleo del "shunt" peritoneo-yugular no ha sido probada y tiene muchas complicaciones hasta el punto de que no se justifica recomendar su uso. El trasplante hepático normaliza la función renal.

Glomerulonefritis de la cirrosis

Entidad con múltiples descripciones en su cuadro patológico. Estudios diversos revelan que es frecuente la existencia de lesiones glomerulares en los cirróticos; los hallazgos que más comúnmente se presentan son depósitos de inmunoglobulina (Ig) A, celularidad aumentada e interposición mesangial. Desde el punto de vista patogénico se considera una entidad por depósito de complejos inmunes en los riñones.

Los niveles séricos de IgA están aumentados en 70-90% de los enfermos y la hematuria es menos común que en la nefropatía por IgA (o enfermedad de Berger), aun cuando esta entidad también puede presentarse en la cirrosis y el diagnóstico diferencial con la glomerulonefritis cirrótica es muy difícil. Se observa C3 bajo en más de la mitad de los pacientes. El cuadro clínico es generalmente silencioso y raramente desemboca en falla renal crónica. Se ha intentado la administración de esteroides pero no hay trabajos controlados ni suficiente experiencia para que este tratamiento pueda recomendarse.

ABSTRACT

Cirrhosis of the liver is a common entity frequently seen by the clinician only after initiation of edema or ascitis. Renal problems have been described for many years associated to all types of cirrhosis, and are responsible for many abnormalities of water and electrolytes seen in these patients. One of the most remarkable renal abnormalities is sodium retention, with urinary excretion (UnaV) of less than 10 mEq/l. This fact explains the common appearance of edema and ascitis even in the early states of cirrhosis. For many years

two main theories have been postulated in order to explain this avid sodium retention: 1) The "underfill theory" states that the initial event is a state of peripheral vasodilatation that causes ineffective plasma volume and sodium retention by the kidney, meaning that the sodium retention is a secondary event. 2) the "overflow theory" in contrast, emphasizes that the primary event is sodium retention by the kidney, with secondary expansion of plasma volume and associated sequestration of fluid in the abdomen due to portal hypertension and a reduction of the colloid-osmotic pressure. Recent evidence is suggestive that both theories play a significant role in the avid sodium retention of cirrhosis. In order to explain the sodium retention by the kidney the following humoral factors have been postulated: increased secretion and decreased degradation of aldosterone, decreased production of prostaglandin E, increased secretion of catecholamines, decreased response to the natriuretic atrial factor and abnormalities of the kalikrein-kinin system. Although some studies have shown abnormalities in the handling of water by the kidney, most of the evidence suggest that it is due to the sodium retention. The hyponatremia seen in these patients is always secondary to excess of water and sodium and also to increased secretion of antidiuretic hormone with water retention. Although ascitis of certain degree requires treatment, the presence of mild ascitis is not necessarily an indication of therapy. The first objective of treatment is weight loss through increased diuresis due to sodium restriction; only when this measure is ineffective the use of diuretics is indicated: spironolactone and furosemidg in variable dosage are the most effective agents of proven efficacy but if used inappropriately severe complications such as: gncefalopathy (24%), hyperazotemia (30%), hyponatremia (45%) and hypokalemia (64%) can be seen. Aside of these frequently used measures many other modalities are available such as: large volume paracentesis, peritonco-jugular shunts, ascitic fluid reinfusion, arterio-venous hemofiltration, suppressors of vasodilatation (Aramine), prosmglandin and vaso-

pressin analogues. In advanced cirrhosis acute renal failure is often secondary to the hepatorenal syndrome, that essentially is a functional renal failure due to a severe intrarenal vasoconstriction. The kidneys of these patients function normally when transplanted experimentally and liver transplantation normalizes renal function. In terminal cirrhotics with severe complications such as hypotension, bleeding, infections, etc. acute tubular necrosis is common. The differential diagnosis can be done without difficulty through the correct evaluation of UnaV, U/P Cr, Uosm and the urinary sediment. Finally a distinct type of IgA glomerulonephritis can be seen in cirrhosis of the liver.

BIBLIOGRAFIA

1. **Epstein M.** Renal complications in liver disease. En: Schiff L and Schiff ER, eds. *Diseases of the liver*. 6a Ed. Filadelfia: Lippincott; 1987: 903-923.
2. **Epstein M, Loutzenhiser R, Norsk P, Atlas S.** Relationship between plasma ANF responsiveness and renal sodium handling in cirrhotic humans. *Am J Nephrol* 1989; **9**: 133-143.
3. **Epstein M.** Treatment of refractory ascites. *N Engl J Med* 1989; **320**: 1675-1677.
4. **Fernandez-Ceara J, Pricto J, Quiroga J, et al.** Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterol* 1989; **97**: 1304-1312.
5. **Muñoz S.** Pathogenesis of sodium and water retention. *N Engl J Med* 1989; **320**: 1561-1562.
6. **Newell GC.** Cirrhotic glomerulonephritis: Incidence, morphology, clinical features and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987; **9**: 183-190.
7. **Panos M, Westaby D, Williams R.** Treating the ascites of cirrhosis. Diuretics are usually better than paracentesis. *Br Med J* 1988; **297**: 698-699.
8. **Punukollu RC, Gopalswamy N.** The hepato-renal syndrome. *Med Clin N Am* 1990; **74**: 933-943.
9. **Schrier RW.** Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1127-1134.
10. **Titó L, Gines P, Arroyo V, et al.** Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterol* 1990; **98**: 146-151.
11. **Vaamonde CA.** Renal water handling in liver disease. En: Epstein M, ed. *The kidney in liver disease*, 3a Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988: 31-72.
12. **Wood LJ, Massie D, McLean AJ, Dudley FJ.** Renal sodium retention in cirrhosis: tubular site and relation to hepatic dysfunction. *Hepatology* 1988; **8**: 831-836.