

Insuficiencia renal en pacientes con cirrosis y ascitis: incidencia, etiología y factores predictivos

Sebastián Mathurin,^{1,2} Celia Jaimet,¹ Carolina Turletti,¹ Andrea Arosio,¹ Guadalupe González,¹ Gisela Kuzmicz¹

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital I. Carrasco. Avellaneda 1402. CP 2000. Rosario, Santa Fe. Argentina

² Profesor adjunto Medicina Interna I y II. Carrera de Medicina. Sede Regional Rosario. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. UAI.

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:116-125

Resumen

Introducción: la insuficiencia renal (IR) es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis y ascitis. **Objetivo:** evaluar la incidencia, etiologías, factores predictivos y pronóstico de la IR en pacientes cirróticos con ascitis. **Pacientes y métodos:** estudio descriptivo de casos y controles. Se revisaron las historias clínicas de 162 internaciones en 103 pacientes durante 3 años. Se consideró IR cuando hubo un aumento de la creatinemia > 1,5 mg/dl. Se compararon los factores predictores, características clínicas y mortalidad de los pacientes con y sin IR. **Resultados:** se identificaron 35 casos de IR (21,6%). Mortalidad hospitalaria 18,5%: con IR 57,1%, controles 7,8% ($p < 0,01$). Etiología: falla prerrenal reversible (54,3%), SHR 1 (14,2%) y 2 (5,7%), shock séptico por PBE (11,4%), NTA (8,5%). Los pacientes con y sin IR tuvieron un índice Child-Pugh promedio (\pm DS): 12,8 (1,8) y 11,4 (1,9) ($p = 0,0002$) respectivamente. Los pacientes con IR tuvieron valores más elevados de bilirrubina, AST, ALT, glóbulos blancos, tiempo de protrombina y menores valores de sodio sérico, Hto, Hb, proteinemia, albuminemia y colinesterasa sérica que los controles ($p < 0,05$). Las variables clínicas asociadas con IR incluyeron las infecciones (OR 1,4), PBE (OR 4) y encefalopatía hepática (OR 2,4). En el análisis multivariado los factores predictivos independientes para IR fueron hiponatremia, bilirrubinemia mayor a 10 mg/dl y PBE. **Conclusiones:** en pacientes cirróticos internados con ascitis la IR tiene una elevada mortali-

dad. La principal causa fue la falla prerrenal reversible. El riesgo de IR está significativamente aumentado en pacientes con hiponatremia, hiperbilirrubinemia marcada y PBE.

Palabras claves: cirrosis; ascitis; insuficiencia renal; síndrome hepatorenal.

Renal failure in patients with cirrhosis and ascites: incidence, etiology and predictive factors

Summary

Background: renal insufficiency (RI) is a frequent complication in patients with cirrhosis and ascites. **Objective:** to assess the incidence, causes, predictive factors and prognosis of RI in cirrhotic patients with ascites. **Patient and methods:** descriptive study of cases and controls. Clinical histories of 162 admissions in 103 patients during 3 years were reviewed. It was considered RI when there was an increase of creatininemia > 1,5 mg/dl. The predictive factors, clinical features, and mortality of the patients with and without RI were compared. **Results:** a diagnosis of RI was made in 35 cases (21.6%). Hospital mortality rate was 18.5%: with RI 57.1%, controls 7.8% ($p < 0.01$). Etiology: reversible prerrenal failure (54.3%), SHR 1 (14.2%) and 2 (5.7%), septic shock by spontaneous bacterial peritonitis (SBP) (11.4%), NTA (8.5%). The patients with and without RI had a Child-Pugh score average (\pm DS): 12.8 (1.8) and 11.4 (1.9) ($p = 0.0002$) respectively. The patients with RI had higher values of total bilirubin, AST, ALT, white blood cells, time prothrombin, and minors values of serum sodium, Hto, Hb, protein, albumin and cholinesterase that controls ($p <$

Correspondencia: Sebastián Alfonso Mathurin
Moreno 993 2do A. CP 2000. Rosario. Santa Fe, Argentina.
Tel: 0342-4495578
E-mail: samathurin@yahoo.com.ar

0.05). The clinical variables associated with RI included infections (OR 1.4), SBP (OR 4) and hepatic encephalopathy (OR 2.4). In the multivariate analysis, the independent predictive factors for RI were hyponatremia, bilirubinemia greater to 10 mg/dl and SPB. **Conclusion:** in cirrhotic patients RI have high mortality. The most frequent cause was reversible prerenal failure. The risk of RI was increased significantly in patients with hyponatremia, marked hyperbilirubinemia and SPB.

Key words: cirrhosis; ascites; renal failure; hepatorenal syndrome.

Abreviaturas:

SHR: síndrome hepatorenal.

IR: insuficiencia renal.

NTA: necrosis tubular aguda.

IRA: insuficiencia renal aguda.

CP: Child-Pugh.

AST: aspartato aminotransferasa.

ALT: alanino aminotransferasa.

GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

HA: hepatitis alcohólica.

La cirrosis hepática, principalmente secundaria a alcoholismo, representa una causa habitual de internación en nuestro medio con una mortalidad hospitalaria elevada debido a sus múltiples complicaciones. Nuestro hospital integra una red de salud municipal, siendo efector de segundo nivel de atención donde se asiste a un gran número de pacientes con esta patología que requieren internación.

El deterioro de la función renal es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis. La mayoría de los estudios en pacientes con cirrosis se han focalizado en la insuficiencia renal funcional secundaria a la disfunción circulatoria que se denomina síndrome hepatorenal (SHR). Sin embargo, el SHR no es la única causa posible de insuficiencia renal (IR) en estos pacientes. Otras causas de IR en pacientes cirróticos incluyen las glomerulonefritis, la necrosis tubular aguda (NTA) isquémica o tóxica, uso de drogas nefrotóxicas, la depleción de volumen debido a hemorragias, uso de diuréticos o paracentesis evacuadoras masivas y complicaciones infecciosas. El enfoque diagnóstico en función de la causa de la IR es fundamental para poder iniciar un

tratamiento adecuado y por su trascendencia para el pronóstico. Se ha establecido el diagnóstico de IR cuando los niveles de creatinina sérica están por encima de 1,5 mgr/dl, lo que corresponde a una tasa de filtración glomerular de aproximadamente 40 ml/min o menos.¹

Si bien el deterioro de la función renal es una complicación habitual en los pacientes con cirrosis, con excepción del SHR, existe poca información acerca de la incidencia, los factores que pueden predisponer o precipitar esta condición, su historia natural y el tratamiento de los distintos tipos de IR en estos pacientes.^{2,3} Con el propósito de evaluar la incidencia, etiologías, factores predictivos, eventos precipitantes, características clínicas y el pronóstico de la IR en pacientes cirróticos internados en una sala general realizamos el presente estudio retrospectivo en una población de pacientes predominantemente alcohólicos que asisten al Hospital Intendente Carrasco.

Pacientes y métodos

Diseño: estudio retrospectivo, descriptivo de casos y controles.

En cuanto a los pacientes, se identificaron aquellos con diagnóstico de cirrosis y ascitis internados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Intendente Carrasco, hospital de segundo nivel de la ciudad de Rosario, desde el 1 de julio de 2004 al 30 de junio de 2007, la información se obtuvo de los diagnósticos de egreso hospitalario y una base de datos informatizada del servicio. Fueron revisadas las historias clínicas de un total de 162 internaciones consecutivas en 103 pacientes cirróticos con ascitis, (91 hombres; 12 mujeres; edad promedio \pm DS: 51,5 \pm 8; rango: 32-77 años; 98 de etiología alcohólica). El estudio consecutivo de los pacientes internados se utilizó para evitar cualquier sesgo en la selección de pacientes.

El diagnóstico de cirrosis se basó en criterios clínicos, de laboratorio y ecográficos o por anatomía patológica a través de una biopsia hepática. El diagnóstico de ascitis se realizó clínicamente con confirmación ecográfica en todos los casos o solo por ecografía.

Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión:

1. Insuficiencia cardíaca (fracción de eyección < 0,40).
2. Enfermedad neoplásica.
3. Estadía hospitalaria menor de 48 horas.
4. Insuficiencia renal crónica preexistente.

Fueron considerados casos las internaciones de pacientes con cirrosis y ascitis en las que la creatinemia tuvo un valor mayor a 1,5 mg/dl y controles, las cuales no presentaron alteraciones de la función renal.

En cuanto al método, los niveles de creatinemia fueron determinados al ingreso y repetidos al menos semanalmente en todas las internaciones. Se consideró insuficiencia renal aguda (IRA) cuando hubo un incremento del 50% sobre el valor basal de la creatinemia con un valor final > 1,5 mg/dl.¹ El diagnóstico de SHR tipo 1 y 2 fue realizado de acuerdo con los criterios propuestos por el *International Ascites Club* (año 2007).^{4,5} Se definió como IR reversible cuando la creatinemia tuvo un descenso progresivo mayor de un 25% durante la internación antes del alta o el óbito del paciente e irreversible en los casos donde los valores aumentaron o permanecieron estables.

Se evaluaron las diferentes etiologías de la IR y luego se clasificaron de acuerdo con la causa de la falla renal [A) SHR tipo 1; B) SHR tipo 2; C) *shock* séptico o de otra etiología; D) NTA; E) prerrenal por infecciones; F) prerrenal por otras causas como sangrado, exceso de diuréticos, paracentesis, diarrea, drogas hipotensoras; G) glomerulonefritis; H) otras] y la evolución: reversible o irreversible. Se desarrolló una base de datos con las características clínicas, parámetros bioquímicos, los posibles factores predisponentes, eventos precipitantes y la mortalidad durante la internación. La clasificación de Child-Pugh (CP) se utilizó para determinar la severidad de la disfunción hepática.

Los estudios de laboratorio realizados incluyeron: hematocrito, hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, uremia, creatinemia, ionograma sérico, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, colinesterasa, bilirrubina, tiempo de protrombina, proteinemia, albuminemia, orina completa y análisis del líquido ascítico. Para el análisis estadístico se tomaron los valores más elevados de creatinemia durante la internación. De igual manera se analizaron los valores más bajos de hematocrito, hemoglobina, plaquetas, sodio sérico, proteinemia, albuminemia, colinesterasa y los más elevados de uremia, AST, ALT, GGT, bilirrubinemia y tiempo de protrombina. En todos los pacientes se realizó ecografía abdominal.

Las siguientes variables relacionadas con IR fueron registradas: edad, sexo, *score* de CP, etiología de

la cirrosis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, uso de diuréticos, paracentesis evacuadora, infecciones, peritonitis bacteriana espontánea, hepatitis alcohólica (HA), drogas nefrotóxicas y drogas vasoactivas.

Criterios para el diagnóstico de las diferentes etiologías de insuficiencia renal:⁶ el SHR tipo 1 y 2 se diagnosticó de acuerdo con los criterios del *International Ascites Club*.^{4,5} Se diagnosticó insuficiencia prerrenal cuando hubo una disminución de la perfusión renal sin daño celular causada por una depleción del volumen intravascular real o efectivo, rápidamente reversible con la corrección de la causa, con un retorno de la función renal a los valores previos en 24 a 72 horas, caracterizada por un sedimento urinario sin hallazgos significativos y una excreción fraccional de sodio < 1%. Se consideró causado por infecciones cuando hubo una relación temporal entre el diagnóstico de la infección y el agravamiento de la función renal. Se diagnosticó NTA cuando hubo un aumento progresivo de la creatinemia con un ritmo mayor de 0,3 a 0,5 mg/dl/día, sin respuesta a la reposición de volumen que mejora luego de días a semanas, caracterizado por un sedimento urinario gravado con cilindros granulosos y una excreción fraccional de sodio > 1%. Se consideró el diagnóstico de glomerulonefritis cuando hubo una reducción primaria en la capacidad de filtración glomerular con proteinuria y un sedimento urinario con cilindros eritrocitarios y/o eritrocitos dismórficos confirmado por biopsia renal. El *shock* séptico fue definido por hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg), acompañada de taquicardia y oliguria (diuresis < 20ml por hora) o anuria más foco clínico de infección y/o hemocultivos positivos, en ausencia de otras causas de *shock*. *Shock* por otras causas: hipovolémico, cardiogénico o no determinada. Se incluyó en la categoría de otros: la nefritis intersticial aguda, las causas postrenales y las causas vasculares.

Criterios para el diagnóstico de infección: se consideró infección cuando se identificó un órgano específico afectado. Se diagnosticó Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) cuando el recuento de polimorfonucleares del líquido ascítico fue mayor de 250/mm³ independientemente de los resultados de los cultivos. Las neumonías fueron confirmadas con criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos. Las infecciones urinarias se diagnosticaron con laboratorio: leucopiocituria más urocultivo positivo con o sin síntomas. Las infecciones cutáneas se confirma-

ron de acuerdo con criterios clínicos. Se consideró sepsis con bacteriemia cuando los hemocultivos positivos secundarios a un foco clínico de infección o espontáneos estuvieron asociados al síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (leucocitosis $>12000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$; fiebre <36 o $>38^\circ\text{C}$; taquipnea >20 respiraciones por minuto o $\text{P}_a\text{CO}_2 <32$ mm Hg; frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto).⁷ En el caso de bacteriemias sin signos de infección localizada ni síndrome inflamatorio de respuesta sistémica se repitieron los cultivos para excluir contaminación. Otras infecciones se confirmaron con métodos específicos.

Criterio para el diagnóstico de hepatitis alcohólica: se consideró que los pacientes tenían además HA cuando refirieron una historia de consumo excesivo y regular de alcohol (≥ 100 gr/día, más de 3 días por semana), valores de laboratorio característicos AST/ALT $>1,5$ y AST <500 UI/l, y un valor de bilirrubina sérica ≥ 80 $\mu\text{mol/l}$ ($\geq 4,7$ mg/dl) con la exclusión de otras causas de daño hepático agudo. Se diagnosticó HA severa cuando los pacientes tuvieron un Factor Discriminante de Maddrey ($4.6 \times$ (tiempo de protrombina en segundos-control) más bilirrubinemia (mg/dl)) ≥ 32 .^{8,9}

Los factores predisponentes, eventos precipitantes, características clínicas, laboratorio y mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal fueron comparados con aquellos pacientes sin insuficiencia renal.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de docencia e investigación del hospital.

Análisis estadístico: las variables continuas están expresadas como promedio \pm DS y las variables categóricas como porcentajes. Las técnicas estadísticas utilizadas fueron el *test* de Chi-cuadrado para estudiar asociación entre variables categóricas, estimación de porcentajes y razones de *odds* con sus respectivos intervalos de confianza y la prueba *t* de *student* para variables continuas. Para analizar los factores predictivos independientes de IR se realizó un análisis multivariado de regresión logística por pasos. El nivel de significación considerado para el análisis estadístico fue del 5%. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico EPI-Info 2002 versión 3.3.2 (CDC, Atlanta).

Resultados

Se diagnosticaron 35 casos de IR (21,6%) en 162 internaciones diferentes de 103 pacientes, 13 (37,1%; 8% de todas las internaciones) presentaron

insuficiencia renal desde el ingreso y 22 (62,9%; 13% de todas las internaciones) durante la hospitalización. El promedio (\pm DS) de los valores más elevados de creatinemia en los casos fue de $2,8 \pm 1,4$ mg/dl (rango: 1,6-7,5 mg/dl) y en los controles $0,9 \pm 0,2$ mg/dl (rango: 0,3-1,5 mg/dl). El promedio de los valores más elevados de uremia (\pm DS) en los pacientes con IR fue de $125,9 \pm 53,5$ mg/dl (rango: 59-289 mg/dl) y en los controles $42,6 \pm 27,8$ (rango: 10-135 mg/dl). Con respecto al sodio sérico el grupo con IR tuvo un promedio (\pm DS) de $122,7 \pm 6$ mEq/l (rango: 109-133 mEq/l) y los controles de $129,2 \pm 7$ mEq/l (rango: 110-137 mEq/l).

Las características clínicas de los 2 grupos (con y sin IR) se presentan en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en la distribución de la edad, en la relación hombre/mujer ni en la etiología de la cirrosis en ambos grupos. El *score* de CP en el grupo 1 ($n=35$): 33 C y 2 B; Grupo 2 ($n=127$): 104 C y 23 B. Los pacientes con y sin IR tuvieron un índice de CP promedio (\pm DS): 12.8 (1.8) y 11.4 (1.9) ($p=0.0002$) respectivamente.

El diagnóstico de ascitis fue realizado clínicamente con confirmación posterior por ecografía en 152 internaciones (93,8%) y solo por ecografía en 10 internaciones (6,2%).

Las etiologías de la IR fueron falla prerrenal reversible secundaria a infecciones y otras causas (54,3%), SHR 1 (14,2%) y 2 (5,7%), *shock* séptico por PBE (11,4%), NTA (8,5%), *shock* por otras causas (2,8%) y glomerulonefritis (2,8%).

Las causas de IR fueron reversibles en 23 (65,7% de los casos; 14% de todas las internaciones). Con respecto a la etiología de las insuficiencias renales irreversibles, 2 casos correspondieron a SHR tipo 2 (5,7%) y entre los 10 casos restantes, todos fallecidos, SHR tipo 1: 5 (14,2%), asociada a PBE con *shock* séptico: 4 (11,4%) y un caso de *shock* de etiología no determinada. Las causas de IRA reversible fueron: Necrosis Tubular Aguda (NTA): 3 (8,5%) (2 con sepsis y hepatitis alcohólica severa y un caso con sepsis por *staphylococcus aureus*, sospecha de endocarditis y uso de aminoglucósidos); glomerulonefritis: 1 (diagnóstico por biopsia renal de nefropatía hepática por IgA: GNF proliferativa mesangial y endocapilar focal con acentuación segmentaria y proliferación extracapilar de semilunas completas); prerrenal 19 (54,2%), de las cuales 10 tuvieron relación con infecciones (6 por PBE, uno de los cuales presentó una ruptura de hernia umbilical con evacuación masiva de líquido ascítico), 4 relacionados con la severidad de la hepatitis alcohólica (HA) más el

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas en pacientes cirróticos con y sin Insuficiencia Renal (creatininemia > 1,5 mg/dl). Análisis univariado.

Características epidemiológicas y clínicas	Creatininemia > 1,5 mg/dl (n= 35) n (%)	Creatininemia < o = 1,5 mg/dl (n=127) n (%)	Valor p OR (IC95%)
Hombres	29 (82,8%)	117 (92,1)	NS
Edad (años)*	51(10,4)	51,4 (7,9)	NS
Causa Alcohol	34 (97,1)	120 (94,4)	NS
Child-Pügh C	33 (94,2)	104 (81,8)	0,07 3,6(0,8-16,3)
Child-Pügh*	12.8 (1.8)	11.4 (1.9)	0,0002
Encefalopatía hepática	23 (65,7)	56 (44)	0,02 2,4(1,1-5,3)
Infecciones	20 (68,9)	48 (42,4)	0,01 3(1,2-7,1)
PBE**	13 (37,1)	16 (12,5)	0,0008 4,09(1,7-9,7)
Sepsis con bacteriemia (sin PBE)	6 (17)	9 (7)	0,06 2,7(0,8-8,2)
Hemorragia digestiva	5 (14,2)	15 (11,8)	0,6 1,2(0,4-3,2)
Hepatitis alcohólica	24 (68,5)	53 (41,7)	0,004 3,04 (1,3-6,7)
Hepatitis alcohólica severa	23 (65,7)	43 (33,8)	0,0006 3,7 (1,7-8,2)
FD ≥ 32			
Hiponatremia < 130 mEq/l	32 (91,4%)	51 (40,2%)	<0,0000 15,8 (4,6-54,6)
Albuminemia <2,5gr/dl	26 (74,2)	57 (44,8)	0,002 3,5(1,5-8,1)
Bilirrubinemia > 10 mg/dl	17 (48,5)	25 (19,6)	0,0006 3,8(1,7-8,5)

* Los datos se expresan como promedio +/- DS

** Peritonitis bacteriana espontánea

NS: estadísticamente no significativo

FD: Factor Discriminante de Maddrey: 4.6 x (tiempo de protrombina en segundos-control) + bilirrubinemia (mg/dl)

uso de diuréticos en dos casos y hemorragia digestiva alta en un caso, 4 relacionados con el tratamiento del síndrome ascítico edematoso por diuréticos

y/o evacuaciones masivas (un caso presentó una evacuación masiva por ruptura de hernia umbilical) y un paciente con tuberculosis, HA, hipotensión por drogas y tratamiento con estreptomycin (Tabla 2). Se consideró que la causa fue por diuréticos cuando el mecanismo fue prerrenal, reversible con la suspensión del diurético y el aporte de volumen en ausencia de otras causas que tuvieran relación temporal con la falla renal.

Tabla 2. Causas de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis y ascitis.

Causas de Insuficiencia Renal	n (%)
Causas Reversibles	23 (65,7)
Prerrenal asociado a infecciones	10 (28,6%)
Prerrenal otras causas	9 (25,7%)
Necrosis tubular aguda	3 (8,5%)
Glomerulonefritis	1 (2,8%)
Causas irreversibles	12 (34,3)
Síndrome hepatorenal tipo 1	5 (14,2)
Síndrome hepatorenal tipo 2	2 (5,7%)
Shock séptico (asociado a PBE)	4 (11,4)
Shock causa desconocida	1 (2,8%)

La mortalidad hospitalaria en los pacientes con IR fue del 57,1% y en el grupo sin disfunción renal 7,8% ($p < 0,0000$) con un *odds ratio* (OR) 15,6 (IC95% 6,1-39,5). Fallecieron 30/103 pacientes (29,1%) con una mortalidad hospitalaria de 18,5%, 20 de los cuales tuvieron IR, que fue irreversible en el 45% de los casos. Excluyendo los dos casos de SHR tipo 2 (n=33), los casos irreversibles (n=10) tuvieron una mortalidad hospitalaria del 100% y en los casos reversibles (n=23) fue del 43,5%.

Los pacientes con IR tuvieron una mayor frecuencia de hiponatremia 91,4% vs 40,2% ($p < 0,0000$) con un OR 15,8 (IC95% 4,6-54,6) en el análisis univariado y valores más elevados de bilirrubina, AST, ALT, glóbulos blancos, tiempo de protrombina, y menores valores de Hto, Hb, proteinemia, albuminemia y colinesterasa sérica que los controles ($p < 0,05$). (Tabla 3)

Con respecto a la aparición de la hiponatremia y su relación con la IR, de las 32 internaciones que tuvieron hiponatremia con IR, en 20 casos la primera precedió el desarrollo de la IR, en 9 internaciones los pacientes ingresaron con IR e hiponatremia

Tabla 3. Valores de laboratorio de acuerdo con la presencia o ausencia de insuficiencia renal (creatininemia > 1,5 mg/dl).

Laboratorio	Creatininemia > 1,5 mg/dl (n= 35)	Creatininemia < o = 1,5 mg/dl (n=127)	Valor p
Hematocrito (%)*	23,8 (3,7)	28,9 (5,8)	0.0000
Hemoglobina (g/dl)*	7,8 (1,1)	9,5 (2)	0.0000
Leucocitos (mm3)*	21474 (12217)	11839 (7247)	0.0000
Plaquetas (mm3)*	133954 (68524)	150330 (65819)	0.19
Sodio (mEq/l)*	122,7 (6)	129,2 (7)	0.0000
Bilirrubinemia total (mg/dl)*	14,5 (12,7)	7,2 (8)	0.0000
Tiempo de protrombina (seg)*	22,4 (8,7)	18,7 (4,9)	0.001
AST (UI/l)**	149,8 (155,7)	103,6 (56,5)	0.006
ALT (UI/l)**	56,3 (59)	42,1 (25,9)	0.03
Fosfatasa alcalina (UI/l)*	588,4 (564,4)	430,8 (459,4)	0.08
GGT** (UI/l)*	362 (486,7)	221,5 (303,5)	0.11
Colinesterasa (UI/l)*	1706,9 (812,1)	2380,9 (998,2)	0.0003
Albuminemia (gr/dl)*	2,2 (0,3)	2,5 (0,3)	0.001
Proteinemia (gr/dl)*	5,7 (0,8)	6,5 (0,9)	0.0000

* Los datos se expresan como promedio \pm DS

** AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.

mia, no siendo posible determinar si la hiponatremia precedió el desarrollo de la IR, y en los 3 casos restantes la aparición de la hiponatremia fue coincidente con la IR. La causa principal de la hiponatremia se consideró dilucional por tratarse de una población con ascitis diagnosticada en su mayoría clínicamente y que la hiponatremia precedió a la IR, aunque en los pacientes que recibieron diuréticos previo o durante la internación no se puede descartar su participación como causa concomitante o única de la hiponatremia.

En el análisis univariado la ictericia y la hipoalbuminemia fueron factores predictivos de insuficiencia renal. Los pacientes con valores de albuminemia menores a 2,5 gr/dl tuvieron 3,5 veces más riesgo de IR y los pacientes con bilirrubinemia mayor a 10 mg/dl tuvieron un riesgo 3,8 veces mayor de IR. Las variables clínicas significativamente asociadas con IR incluyeron las infecciones OR 1,4 (IC95% 1,1-5,3), (p=0,02); PBE OR 4 (IC95% 1,7-9,7), (p=0,0008); encefalopatía hepática OR 2,4 (IC95% 1,1-5,3), (p=0,02); hepatitis alcohólica OR 3,04 (1,3-6,7), (p=0,004); y hepatitis alcohólica severa OR 3,7 (1,7-8,2), (p= 0,0006). No se encontró aso-

ciación entre IR y hemorragia digestiva OR 1,2 (IC95% 0,4-3,2), (p=0,6). (Tabla 1)

En el análisis multivariado de regresión logística fueron factores predictores independientes de IR la hiponatremia OR 12,3 (IC95% 3,4-43,3), la bilirrubinemia > 10 mg/dl OR 2,7 (IC95% 1,1-6,6) y la PBE OR 2,7 (IC95% 1,02-7,2). (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores predictivos de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis y ascitis.

	Odds Ratio	IC 95%	Coefficiente	S.E.	Valor de Z	Valor P
Bilirrubina > 10 mg/dl	2,7505	1,1341-6,6705	1,0118	0,4520	2,2384	0,0252
Sodio < 130 mEq/l	12,3071	3,4950-43,3383	2,5102	0,6423	3,9082	0,0001
PBE	2,7137	1,0210-7,2123	0,9983	0,4987	2,0017	0,0453
Constante	*	*	-3,6457	0,6268	-5,8160	0,0000

En el 47,5% de las internaciones los pacientes presentaron criterios clínicos y de laboratorio de HA, en los pacientes con IR se observó en un 68,5% vs 41,7% de los casos sin IR. Tuvieron criterios de laboratorio de HA severa el 40,7% de las internaciones, 65,7% vs 33,8% en los casos con y sin IR. Nueve pacientes recibieron tratamiento con prednisona, de los cuales en 4 se suspendió el tratamiento por infecciones, hemorragia digestiva o abandono voluntario luego del alta. Cinco de los pacientes que recibieron prednisona presentaron IR. Dos pacientes recibieron tratamiento con pentoxifilina, uno de los cuales presentó IR secundaria a infección.

Las infecciones tuvieron una alta incidencia en la población estudiada 79/162 (48,7%), hubo diferencias significativas entre ambos grupos cuando se consideraron todas las infecciones y los pacientes con PBE tuvieron un riesgo 4 veces mayor de insuficiencia renal que los controles. Hubo 29 casos de PBE (17,9%), de los cuales 13 tuvieron IR (44,8% de todos los casos de PBE), siendo reversible en 7 casos. El 37,1% de los pacientes con insuficiencia renal tuvieron PBE, en 4 casos se asoció con sepsis severa y *shock*, en 6 casos fue prerrenal reversible con la mejoría de la infección, un caso presentó una NTA, un paciente presentó un SHR tipo 1 posterior a la resolución del cuadro infeccioso y un

paciente ingresó con insuficiencia renal y PBE, manteniendo las cifras de creatininemia estables hasta el alta con resolución de la infección diagnosticado como SHR tipo 2. Al considerar la sepsis con bacteriemias no relacionadas a PBE, si bien se observó una mayor frecuencia en el grupo con IR (17%) que en aquellos con función renal normal (7%), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,06$). Las infecciones origen de la sepsis con bacteriemia del grupo con insuficiencia renal correspondieron a: infecciones urinarias en 2 casos, bacteriemia espontánea en 2, neumonía en 1 y absceso del psoas; en 1 y en los controles: bacteriemias espontáneas en 6, celulitis en 2 e infección urinaria en 1. De los 6 casos con falla renal, 5 mejoraron la función renal con el tratamiento antibiótico y un caso con bacteriemia espontánea presentó un SHR tipo 1.

La frecuencia de hemorragia gastrointestinal fue baja en esta población 20/162 (12,3%) dado que se incluyeron pacientes internados en sala general de un hospital de segundo nivel, siendo similar en los dos grupos.

Discusión

En nuestro estudio encontramos una incidencia de IR en pacientes internados de 21,6% similar a la reportada por Wu y col¹⁰ que fue del 23% en pacientes internados (en 29 de 127 internaciones estudiadas). La incidencia de las diferentes causas de IR en pacientes con cirrosis y ascitis no ha sido estudiada ampliamente. Un estudio retrospectivo multicéntrico investigó 355 pacientes con cirrosis e IRA. Un total de 206 pacientes (58,0%) tuvieron falla prerrenal, incluidos 71 con SHR tipo 1; 148 (41,7%) tuvieron una NTA, de etiología isquémica en 139 casos. Solo un paciente (0,3%) tuvo falla postrenal. No hubo casos de falla renal por glomerulonefritis aguda. De acuerdo con estos resultados la hipoperfusión renal puede explicar más del 90% de los casos de la IRA asociada a cirrosis.¹¹ Reportes preliminares de un estudio prospectivo en curso de IR en pacientes con cirrosis muestran una frecuencia de 32% de falla renal inducida por infección, 24% enfermedad renal parenquimatosa, 22% falla prerrenal, 11% NTA, 8% SHR y 3% de falla renal nefrotóxica.¹² En un estudio de cohorte realizado en un centro terciario de trasplante hepático y publicado recientemente las etiologías más frecuentes en 88 pacientes consecutivos fueron 35 (40%) con SHR (15 SHR 1 y 20 SHR 2), se-

guido de enfermedad renal parenquimatosa (23%), disfunción renal inducida por drogas (19%) y falla prerrenal por sangrado o infecciones (15%).¹³ El análisis de estas series demuestra una gran variación en la frecuencia relativa de las diferentes etiologías de IR en pacientes con cirrosis, probablemente relacionadas con el nivel de complejidad del centro donde se realizaron los estudios, ya que la selección de pacientes en un hospital de referencia podría aumentar la proporción de casos con SHR. En nuestro estudio realizado en un hospital de segundo nivel las causas más frecuentes fueron la falla prerrenal reversible (54,3%) inducida por infecciones en más de la mitad de los casos, SHR tipo 1 (14,2%) y tipo 2 (5,7%), *shock* séptico por PBE (11,4%), NTA (8,5%), *shock* por otras causas (2,8%) y glomerulonefritis (2,8%).

Las infecciones bacterianas son frecuentes en los pacientes con cirrosis avanzada y constituyen una importante causa de IR, especialmente en los pacientes con PBE. Un 10% de los pacientes con PBE presentan falla renal secundaria a *shock* séptico, pero un 20 a 40% tienen IR sin *shock* durante la internación, siendo el SHR tipo 1 la causa más grave.¹⁴⁻¹⁶ Un estudio realizado en Brasil sobre 114 episodios de PBE informa una frecuencia de IR del 55,9% (transitoria 57,37%, sostenida 19,67% y progresiva 22,95%).¹⁷ Recientemente se ha reportado una mayor frecuencia de IR en el contexto de sepsis bacteriana no relacionada a PBE (27% vs 8% en pacientes no infectados) lo que sugiere que debe realizarse un monitoreo estricto de la creatininemia en pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas en general y no solo con la PBE, aunque en estos pacientes la forma de evolución no reversible parece ser menos frecuente (6%) que en la PBE.¹⁸ En nuestro estudio el 44,8% de los pacientes con PBE tuvieron IR (30,7% por *shock* séptico, 53,8% reversible por causa prerrenal o NTA y 15,3% irreversible por SHR), siendo un predictor independiente de IR en el análisis multivariado. No encontramos asociación estadísticamente significativa con la sepsis con bacteriemia no relacionada a PBE, aunque hubo una mayor frecuencia de sepsis con bacteriemia en los casos (17% vs 7%).

La incidencia de IR inducida por hemorragia digestiva es desconocida ya que el impacto inmediato de la hipotensión arterial o *shock* sobre la función renal no ha sido el resultado final evaluado en la mayoría de los estudios de hemorragia digestiva en cirrosis. Un estudio retrospectivo mostró que los pa-

cientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta desarrollan IR en el 11% de los casos. Un 5% de los pacientes con cirrosis internados por hemorragia digestiva alta tuvieron insuficiencia renal temprana que duró menos de 7 días después del sangrado índice. Los factores asociados con un mayor riesgo de IR en estos pacientes son la magnitud del sangrado y el grado de insuficiencia hepática.¹⁹ La asociación entre IR y hemorragia digestiva no ha sido reportada en forma uniforme en los estudios sobre factores de riesgo para el desarrollo de IR en cirrosis.^{10,20} En nuestro estudio el bajo número de pacientes con hemorragia digestiva no permite sacar conclusiones válidas al respecto.

Los pacientes cirróticos que reciben tratamiento diurético y hacen un importante balance negativo de sodio pueden desarrollar IR, aunque hasta un 35% de los pacientes que han presentado una respuesta adecuada (pérdida de peso 500-1000g/día) desarrollan IR.¹ En este estudio fue el mecanismo principal en 4 casos, aunque en un número mayor fue un factor asociado a infecciones y hepatitis alcohólica severa que obligaron a su suspensión ante el agravamiento de la función renal. El SHR ocurre en un 10% de los pacientes con ascitis tratados con paracentesis total.² Este cuadro es prevenible con la infusión de expansores plasmáticos como la albúmina.²¹ Dado el uso rutinario de expansores plasmáticos para las evacuaciones masivas de líquido ascítico en el servicio ésta no fue una causa frecuente de IR, aunque fue un factor precipitante claro en los dos casos con evacuación espontánea por ruptura de hernia umbilical.

La necrosis tubular aguda puede ser consecuencia de cualquiera de las alteraciones circulatorias mencionadas las cuales de ser lo suficientemente intensas pueden desencadenar un *shock* hipovolémico o séptico con el subsiguiente daño tubular isquémico. En nuestro estudio hubo dos casos de NTA isquémica por sepsis y un caso de NTA por sepsis y aminoglucósidos. El uso de aminoglucósidos es una de las causas más comunes de necrosis tubular tóxica en pacientes con cirrosis. En un estudio de casos y controles el uso de aminoglucósidos aumentó el riesgo de insuficiencia renal 4 veces comparado con los que no recibieron aminoglucósidos. El riesgo asociado a los aminoglucósidos fue independiente de la severidad de la enfermedad hepática y de las complicaciones infecciosas eventualmente tratadas con estos antibióticos.²⁰ Actualmente el uso de aminoglucósidos en pacientes con cirrosis está restringi-

do a casos en donde no hay otras opciones terapéuticas, por lo que solo 3 pacientes en nuestra serie recibieron este antibiótico, dos desarrollaron insuficiencia renal, aunque no fue la única causa identificada de la disfunción renal.

En pacientes con cirrosis avanzada frecuentemente se produce un trastorno en la capacidad renal para regular el balance de agua.²² La hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/lit) es la principal consecuencia clínica de esta alteración, que ocurre a pesar de la gran retención de sodio que tienen estos pacientes, dado que el agua se reabsorbe en exceso al sodio debido principalmente a una disminución del *clearance* de agua libre por secreción no osmótica de la hormona antidiurética, secundaria a la disfunción circulatoria y la hipovolemia efectiva.²³ En nuestro estudio la hiponatremia fue un predictor independiente de insuficiencia renal aguda, resultado esperable dado que la misma es un marcador más sensible y temprano que la creatininemia para detectar las alteraciones renales y/o las disfunciones circulatorias de los pacientes con cirrosis avanzada.²⁴

La hepatitis alcohólica aguda severa es una causa conocida de SHR tipo 1, de igual manera la HA sobre una cirrosis previa puede ser una causa precipitante de insuficiencia renal aguda.²⁵ Esta condición resultó frecuente en nuestro estudio (47,5%) al tratarse de una población hospitalaria de pacientes alcohólicos que habitualmente no abandonan el consumo de alcohol. Esta causa fue una condición asociada en el 68,5% de los pacientes con IR y un factor predisponente tanto de falla prerrenal reversible como de SHR tipo 1. La hiperbilirrubinemia se asoció significativamente con la IR en nuestro estudio, siendo un factor predictivo independiente de IR en el análisis multivariado. Trabajos previos han demostrado que la ictericia es un factor de riesgo para el desarrollo de falla renal. En pacientes cirróticos la exposición prolongada del riñón a la bilirrubina junto con otros factores precipitantes puede causar IRA.²⁶ La incidencia de disfunción renal es más significativa en los pacientes con bilirrubinemia mayor a 4 mg/dl.¹⁵

En el estudio de Wu y col la IR se asoció con infecciones especialmente sepsis y hemorragia digestiva. Los pacientes con insuficiencia renal tuvieron más hiponatremia y valores más elevados de bilirrubinemia, AST, ALT y glóbulos blancos al ingreso que los controles. La mortalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes con IR 72% comparado con 13% de los pacientes sin IR.¹⁰ Con respecto a este

estudio nosotros observamos una menor mortalidad (57,1% vs 7,8%) y no se encontró una asociación con hemorragia digestiva probablemente debido al bajo número de pacientes con hemorragia digestiva en nuestro estudio. La mortalidad de la IR irreversible en pacientes con PBE y en la sepsis no relacionada a PBE puede alcanzar hasta el 100% de los casos,^{17,18} 55% en las formas reversibles y 13% en los casos sin falla renal en la sepsis no relacionada a PBE.¹⁸ Otros estudios han demostrado la importancia de la función renal para el pronóstico de los pacientes con cirrosis en particular del SHR tipo 1, aunque el impacto adverso para el pronóstico de la falla renal se mantiene aún excluyendo los casos con SHR tipo 1.^{13,27} En nuestra serie excluyendo los dos casos de SHR tipo 2, los casos irreversibles tuvieron una mortalidad hospitalaria del 100%, en los casos reversibles fue del 43,5% y en los controles del 7,8%. Los pacientes con SHR tipo 1 no recibieron el tratamiento recomendado por el *International Ascites Club* (año 2007),⁴ solo recibieron tratamiento de sostén y albúmina.

Nuestro estudio observacional cuenta con un número de pacientes significativo, la gran mayoría cirróticos de sexo masculino y alcohólicos. Se sabe que la causa de la hepatopatía no es una variable que modifique mortalidad. Sin embargo, la predominancia en nuestra casuística del alcoholismo como causa refleja una problemática social profunda, donde el estado nutricional deficiente, los tratamientos irregulares y la falta de abstinencia al alcohol generan un escenario particular respecto a otras causas de cirrosis hepática. El fin que nos planteamos fue estudiar la incidencia de los distintos tipos de insuficiencia renal en estos pacientes, valorar la importancia de la insuficiencia renal como factor pronóstico de los pacientes que se internan habitualmente en nuestro servicio y las asociaciones clínicas de este marcador de disfunción circulatoria con otras condiciones relacionadas a la hepatopatía crónica durante la internación.

En conclusión, los resultados de este estudio observacional indican que en una población de pacientes cirróticos con ascitis predominantemente alcohólicos internados en una sala general la IR es una complicación frecuente (21,6%) con elevada mortalidad (57,1%). Las causas más frecuentes fueron falla prerrenal reversible (54,3%), SHR tipo 1 (14,2%) y PBE con *shock* (11,4%), 37,1% de los pacientes con falla renal tuvieron PBE. El riesgo de IR está significativamente aumentado en pa-

cientes con hiponatremia, hiperbilirrubinemia marcada y PBE.

Referencias

1. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerichs J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-176.
2. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Salo J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, Rodés J. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229-236.
3. Moreau R, Lebrec D. Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:24-28.
4. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007;56:1310-1318.
5. Wong F. Treatment of hepatorenal syndrome. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:8-12.
6. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448-1460.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
8. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Philips M, Oo YH, McAvoy NC, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Day CP, Hayes PC, Murray LS, Morris AJ. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of de Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-1179.
9. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:453-459.
10. Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY, Lin YF, Lu KC. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 2006;65:28-33.
11. Moreau R, Durand F, Poynard T, Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, Abergel A, Hallimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giotra E, Fleuret C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranel JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122:923-930.
12. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-1827.

13. Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinsky J, Sauerbruch T. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver international* 2006;26:834-839.
14. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forn X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruizdel-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
16. Ruiz del Arbol L, Urman J, Fernández J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jimenez W, Arroyo V. Systemic, renal and hepatic haemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
17. Perdomo Coral G, Alves de Mattos A. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:187-190.
18. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Renal failure in cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. Value of MELD score. *Gastroenterology* 2006;129:1944-1953.
19. Cardenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Renal failure alter upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidente, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-676.
20. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206-2210.
21. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Villa C, Domenech E, Abecasis R, Angeli P, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, Sola R, Gines P, Terg R, Inglada L, Vaque P, Salerno F, Vargas V, Clemente G, Quer JC, Jimenez W, Arroyo V, Rodés J. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
22. Cárdenas A, Arroyo V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascitis. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;17:607-622.
23. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bicher DG, Hamon G, Jimenez W, Liard J, Martin P, Schrier R. Hyponatremia in cirrhosis : from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-864.
24. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-FueyoA, Ginès P, Uriz J, Quintó LL, Ventura P, Cárdenas A, Guevara M, Sort P, Jiménez W, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *Journal of Hepatology* 2001;34:46-52.
25. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
26. Watt K, Uhanova J, Minu K GY. hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features, and outcome in a tertiary care center. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2046-2050.
27. Schepke M, Roth F, Koch I, Heller J, Rabe C, Brensing KA, Schiedermaier P, Schild HH, Sauerbruch T. Prognostic impact of renal impairment and sodium imbalance in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting for the prevention of variceal rebleeding. *Digestion* 2003;67:146-153.