

NEFROLOGIA

SINDROME HEPATORENAL (Revisión Bibliográfica)

Hernán Bolaños Rodríguez*

SUMMARY

Renal failure is a common complication of patients with advanced cirrhosis. It generally indicates a poor prognosis because of the combined detrimental effect of renal and liver failure. In some cases, renal failure in cirrhosis is due to etiological factors that also lead to renal failure in patients without liver disease, such as severe dehydration, shock (haemorrhagic or septic), or nephrotoxic drugs, or is the consequence of an intrinsic renal parenchymal disease, such as glomerulonephritis. However, in other cases renal failure in cirrhosis occurs in the absence of these factors and with normal

renal histology. This disorder is known as hepatorenal syndrome (HRS). It is caused by intense vasoconstriction of the renal circulation, which leads to a pronounced reduction in glomerular filtration rate (GFR). Although HRS was described more than 50 years ago, many features of its pathogenesis and natural history remained unknown for many years. No effective treatment existed until very recently. The aim of this seminar is to provide an up to date revision of HRS, with special emphasis on its diagnosis and management.

INTRODUCCION**GENERALIDADES DEL SINDROME HEPATORENAL**

El síndrome hepatorrenal (SHR) es una condición clínica que ocurre en pacientes con enfermedad hepática avanzada, insuficiencia hepática e hipertensión portal, caracterizado por un deterioro de la función renal, una intensa alteración de la circulación arterial y activación de los sistemas vasoactivos endógenos¹. En el riñón existe una notoria vasoconstricción renal que da lugar a una reducción intensa del filtrado glomerular (FG), mientras que en la circulación extrarrenal hay un predominio de vasodilatación arterial, la cual resulta en una disminución de las resistencias vasculares sistémicas e hipotensión arterial². Aunque el

* Médico General

SHR ocurre de forma predominante en la cirrosis avanzada, puede también observarse en otras enfermedades hepáticas crónicas asociadas con insuficiencia hepática grave e hipertensión portal, como la hepatitis alcohólica, y en la insuficiencia hepática aguda. La insuficiencia renal puede ser de inicio rápido o insidioso y usualmente se asocia a una intensa retención de sodio y agua, lo cual ocasiona ascitis y edemas e hiponatremia dilucional, respectivamente^{2,3}. El SHR puede presentarse con dos patrones clínicos diferentes, de acuerdo con su intensidad y forma de inicio. La característica clínica dominante del SHR tipo 1 es la de una insuficiencia renal marcada con oliguria o anuria y aumento en la creatinina de un 100%, es decir, niveles por arriba de 2.5mg/dl en dos semanas, además de aumento en la urea^{3,4}. A pesar de una importante reducción del filtrado glomerular(FG), los niveles de creatinina sérica son comúnmente menores que los observados en pacientes con insuficiencia renal aguda sin enfermedad hepática y con una reducción similar del FG. Esto es probablemente debido a la menor producción endógena de creatinina secundaria a la disminución de la masa muscular en pacientes con cirrosis en comparación con pacientes sin enfermedad hepática. Este tipo de SHR se observa con frecuencia en

pacientes con cirrosis alcohólica, especialmente asociada con hepatitis alcohólica, pero también ocurre en pacientes con cirrosis no alcohólica⁵. El SHR tipo 1 comporta un pronóstico ominoso con una supervivencia media inferior a semanas. El SHR tipo 2 se caracteriza por una disminución estable y menos intensa del FG que no cumple los criterios propuestos para el tipo 1⁵. Los pacientes usualmente están en mejor condición clínica que aquellos con SHR tipo 1 y su expectativa de vida es más prolongada. La característica clínica dominante en estos pacientes es una ascitis refractaria debido a la combinación de una intensa retención de sodio, disminución del FG e intensa activación de los sistemas antinatriuréticos^{5,6}.

La hiperkaliemia espontánea marcada es poco frecuente en el SHR. Sin embargo, se puede producir una hiperkaliemia intensa en aquellos pacientes tratados con dosis moderadas-altas de antagonistas de la aldosterona, especialmente en los pacientes con SHR tipo 1⁷. La acidosis metabólica grave y el edema pulmonar, que son complicaciones frecuentes en pacientes con insuficiencia renal aguda sin enfermedad hepática, se observan rara vez en pacientes con SHR. Debido a que el SHR es una forma de insuficiencia renal funcional, las características de la orina son las de una azotemia

prerenal, con oliguria, baja concentración de sodio, aumento de la osmolalidad urinaria y del cociente osmolalidad urinaria/osmolalidad plasmática^{6,7,8}. No obstante, existen formas no oligúricas del síndrome y en algunos casos la concentración de sodio en orina no es extremadamente reducida. Tal como se describe más adelante, los índices urinarios no se consideran actualmente esenciales para el diagnóstico del SHR^{7,8}. La insuficiencia circulatoria en pacientes con SHR se caracteriza por un aumento del gasto cardíaco, hipotensión arterial (la mayoría de pacientes tiene una presión arterial media entre 60-80 mmHg) y disminución de las resistencias vasculares sistémicas^{8,9}. Finalmente, el tercer tipo de manifestaciones clínicas del SHR está relacionado con la existencia de insuficiencia hepática. La mayoría de pacientes muestran una enfermedad hepática avanzada, particularmente con ictericia, coagulopatía, mal estado nutricional y encefalopatía, aunque algunos pacientes con SHR pueden mostrar sólo signos de insuficiencia hepática moderada. En general, los pacientes con SHR tipo 1 tienen una enfermedad hepática más avanzada , en comparación con los pacientes con SHR tipo 2.

FACTORES PRECIPITANTES

En algunos pacientes, el SHR se desarrolla sin un factor precipitante identificable, mientras en otros se presenta en estrecha relación cronológica con infecciones bacterianas graves, en especial la peritonitis bacteriana espontánea (PBE)^{4,5,9}. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con PBE desarrolla un deterioro de la función renal en ausencia de shock y a pesar del tratamiento con antibióticos no nefrotóxicos. Este deterioro en la función renal es de origen funcional y ocurre asociado a una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, manifestado por una intensa activación de los sistemas vasoconstrictores, y un aumento de los niveles de citoquinas en suero y líquido ascítico. En la tercera parte aproximadamente de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal después de una PBE, la alteración de la función renal es reversible después de la resolución de la infección. Sin embargo, en los restantes pacientes la alteración de la función renal no es reversible y cumple los criterios de SHR(tipo 1 en la mayoría de casos). Los pacientes que desarrollan SHR tipo 1 después de una PBE tienen una mortalidad hospitalaria cercana al 100%^{5,7,9}. El SHR puede ocurrir después de realizar una paracentesis terapéutica de gran volumen sin expansión plasmática. Esta es una de las razones por las que debe administrarse albúmina

IV después de realizar una paracentesis terapéutica¹⁰.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico del SHR actualmente está basado en varios criterios. El nivel de creatinina sérica requerido para el diagnóstico es superior a 1,5 mg/dl, lo cual corresponde a un FG en general inferior a 30 ml/min. En pacientes que toman diuréticos, la medición de la creatinina debe ser repetida después de suspender los diuréticos, debido a que en algunos pacientes la creatinina puede aumentar durante la terapia diurética, aún en ausencia de una diuresis excesiva que cause depleción de volumen intravascular⁹.

Criterios mayores

1. Una baja tasa de filtración glomerular, indicada por una creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl o un aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 ml/min.
2. Ausencia de shock, infección bacteriana, pérdidas de líquidos o tratamiento actual con medicamentos nefrotóxicos.
3. Ausencia de mejoría sostenida de la función renal (disminución de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl o aumento del aclaramiento de creatinina de 24 horas por encima de 40 ml/min) tras la suspensión de los diuréticos y la expansión del

volumen plasmático con 1,5 L de un expansor de plasma.

4. Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de alteraciones ecográficas sugestivas de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

Criterios menores

1. Volumen urinario 500 ml/día.
2. Sodio urinario inferior a 10 mEq/L.
3. Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática.
4. Sedimento de orina: menos de 50 hematíes por campo.
5. Concentración de sodio sérico menor de 130 mEq/L.

(*) Todos los criterios mayores deberán estar presentes para el diagnóstico de síndrome hepatorenal. Los criterios adicionales no son necesarios para el diagnóstico pero suelen estar presentes en la mayoría de los casos^{9,10}.

TRATAMIENTO

Manejo del Síndrome Hepatorrenal tipo 1.

Este tipo de pacientes debe ser manejado a nivel intrahospitalario para su investigación diagnóstica y tratamiento. Ya que la mayoría de estos pacientes cursan con hiponatremia dilucional(sodio sérico menor de 130 mmol/L), la ingesta de líquidos tanto por vía oral como intravenosa se debe

restringir para evitar un balance de fluidos positivo, que llevaría a una reducción en la concentración de sodio^{8,9}. Se recomiendan alrededor de 1000ml de fluidos por día. Algunos abordajes terapéuticos se pueden usar en el tipo uno, entre ellos: 1. Considerar al pacientes para transplante hepático, aunque la mayoría mueren esperándolo⁷, 2. Priorizar el transplante en pacientes que son buenos candidatos⁷, 3. Iniciar vasoconstrictores más albúmina intravenosa⁷, 4. Iniciar derivación percutánea portosistémica intrahepática en pacientes con falla hepática severa en los cuales han fallado los vasoconstrictores⁷, 5. Considerar terapia de reemplazo renal si existe edema pulmonar, hipokalemia severa, o acidosis metabólica que no responde al tratamiento^{7,8}, 6. Si no hay opción de transplante cadavérico, se puede considerar la opción de transplante hepático de donador vivo en pacientes con falla hepática leve en los cuales la función renal mejoró luego de de tratamiento^{9,10}.

La única terapia médica efectiva actualmente disponible para el manejo de este tipo de síndrome hepatorenal es la administración de vasoconstrictores^{7,8}. Esto con la intención de mejorar la función circulatoria causando vaso-constricción del lecho arterial esplácnico, lo cual suprime la actividad de sistemas vasoconstrictores endógenos y

resulta en un aumento de la perfusión renal. Dos tipo de drogas se han usado hasta el momento: los análogos de la vasopresina (ornipressina y terlipressina) y agonistas alfa adrenérgicos. Ambas drogas se han usado en combinación con albúmina para potenciar su efecto. Las dosis son las siguientes: Terlipressina a una dosis de 0.5-2mg cada 4 horas en bolo IV con una duración máxima de la terapia de 15 días, la Norepinefrina de 0.5-3 mg/hora en infusión IV durante un máximo de 15 días, y la Midodrina de 7.5-12.5 cada 8 horas por vía oral. Existen dos inconvenientes con el uso de terlipressina: no está disponible en algunos países y su costo es muy elevado, lo que limita su uso en algunos países. Los agonistas alfa adrenérgicos son una alternativa atractiva, más económicos, e igualmente efectivos que la terlipressina.

Manejo del Síndrome Hepatorrenal tipo 2.

Estos pacientes pueden ser manejados ambulatoriamente a menos que desarrollen complicaciones de la cirrosis que ameriten hospitalización¹⁰. El hallazgo más común es ascitis refractaria^{10,11}. Se deben usar diuréticos solo si causan natriuresis significativa (excreción urinaria de sodio mayor de 30mmoles por día). Se debe restringir la ingesta

de sodio a 40-80mmoles por día¹². Las paracentesis repetidas con albúmina intravenosa es el método de elección para el tratamiento de los episodios de ascitis en estos pacientes^{11,12}. Si se presenta hiponatremia dilucional, se debe restringir la ingesta de líquidos a 1000ml por día. Las infecciones bacterianas deben ser diagnosticadas y tratadas para prevenir la aparición del tipo 1. Se debe considerar el uso de vasoconstrictores antes del TIPS o el transplante renal.

CONCLUSIONES

Hasta el momento, no existe un método efectivo para prevenir el SHR que ocurre sin una causa precipitante. Sin embargo, datos recientes indican que la aparición del SHR tras la PBE puede ser prevenida eficazmente mediante la administración de albúmina (1,5 g/Kg ev en el momento del diagnóstico y 1g/Kg ev 48 horas más tarde) asociada con la terapia antibiótica. La incidencia de SHR es notablemente menor en pacientes que reciben albúmina en comparación con los que no la reciben. Más aún, la administración de albúmina también mejora la supervivencia de estos pacientes. El efecto beneficioso de la albúmina probablemente está relacionado con su capacidad para prevenir el deterioro del volumen sanguíneo arterial efectivo y la subsiguiente

activación de los sistemas vasoconstrictores que ocurre durante la infección. El efecto beneficioso de la pentoxyfilina en hepatitis alcohólica, se debe a su capacidad de inhibir la producción de factor de necrosis tumoral a una dosis de 400mg cada 8 horas.

RESUMEN

La falla renal es una complicación común en pacientes con cirrosis avanzada. Generalmente indica un pobre pronóstico por el detimento combinado de la función hepática y renal. En algunos casos la insuficiencia renal en la cirrosis ocurre en ausencia de factores causales como deshidratación, shock, enfermedades del parénquima renal, drogas nefrotóxicas, etc. Esto se conoce como síndrome hepatorrenal, el cual es causado por vasoconstricción de la circulación renal, lo cual lleva a una caída de

la tasa de filtración glomerular. A pesar que ha sido descrito por más de 50 años, existen aun algunos desconocidos hasta el momento. El objetivo de este artículo es proveer una revisión del síndrome, con énfasis en diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
2. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-295.
3. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501.
4. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
5. Gines, Guevara, Arroyo. Hepatorrenal Syndrome. *The Lancet*, Volume 362; November 29, 2003.
6. Gonwa TA, Wilkinson AH. Liver transplantation and renal function: Results in patients with and without hepatorenal syndrome. In: Epstein M (ed) *The kidney in liver disease*, Fourth ed, Philadelphia; Hanley&Belfus, 1996: 529-542.
7. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41.
8. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome. Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 27:35-41.
9. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts un hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 2: 416-422.
10. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30: 870-875.
11. Moore K: The hepatorenal syndrome. *Clin Sci* 1997; 92: 433-443.
12. Papper S: Hepatorenal syndrome. En: Epstein M (ed) *The kidney in liver disease*, First edition, New York: Elsevier Biomedical, 1978: 91-112.