

HEPATOLOGIA

SINDROME HEPATORRENAL

Alejandra Gallegos Mesén*
Fernando Gómez Villalobos*

SUMMARY

Hepatorenal syndrome (HRS) is a common complication of cirrhosis. It is characterized by renal failure and hemodynamic alterations. Renal failure is caused by intense vasoconstriction of the renal circulation. Nowadays, the diagnosis takes place by clinical and laboratory criteria after excluding any other possible cause of renal impairment. The hepatic transplant is the current treatment of choice; however, it is not always possible due to restrictions in the procedure. In the last years, new therapies have been implemented to improve renal function while the patient is waiting for a hepatic transplant.

SÍNDROME HEPATORRENAL (SHR)

A finales del siglo XIX, en reportes dados por Frerichs (1861) y Flint (1863) se describe una asociación entre enfermedad hepática avanzada, ascitis y fallo renal oligúrico en ausencia de cambios histológicos renales significantes.^{5,13} Casi 100 años después, Hecker y Sherlock demostraron que la vasodilatación arterial periférica es la causa subyacente responsable del fallo funcional renal. Esta hipótesis fue probada al tratar a sus pacientes con norepinefrina, observándose

una mejoría dramática de corto plazo en el volumen urinario sin cambios significativos en las concentraciones de creatinina o urea.^{5,13} La naturaleza funcional del SHR fue confirmada al poder transplantar riñones de pacientes portadores de SHR exitosamente y la normalización de la función renal después de realizar trasplante hepático.^{5,13}

DEFINICIÓN

El Club Internacional de Ascitis (CIA), (1996) define al SHR como “síndrome que ocurre en pacientes con enfermedad hepá-

* Médicos Generales.

Descriptores: Cirrosis. Falla Renal. Síndrome de Hecker. Síndrome Hepatorrenal. Transplante Hepático. Abreviaturas: SHR: síndrome hepatorenal. CIA: Club Internacional de Ascitis. SRAA: sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Correspondencia: Alejandra Gallegos Mesén 88445760 dra.alejandragallegos@medicos.cr Fernando Gómez Villalobos. 88887428. fgv316@hotmail.com

tica crónica, fallo hepático avanzado e hipertensión portal caracterizado por el daño en la función renal, marcadas anormalidades en la circulación arterial y en la actividad de los sistemas endógenos vasoactivos. En el riñón hay

una marcada vasoconstricción que produce una baja tasa de filtración glomerular. En la circulación extrarrenal hay predominancia de vasodilatación arteriolar, lo que causa una reducción de la resistencia vascular sistémica e hipoten-

sión arterial. Un síndrome similar puede ocurrir también durante el fallo hepático agudo^{3,4,10}. Los criterios diagnósticos propuestos se enlistan en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para Síndrome Hepatorrenal.

Club Internacional de Ascitis

Criterios mayores*

- Tasa de filtración glomerular baja, indicada por creatinina sérica $>1.5\text{mg/dL}$ o aclaramiento de creatinina de 24 horas $<40\text{mL/min}$.
- Ausencia de shock, infección bacteriana, pérdida de fluidos y tratamiento actual con drogas nefrotóxicas.
- No mejoría de la función renal después de suspender el uso de diuréticos o expansión del volumen plasmático con 1.5L de solución salina isotónica.
- Proteinuria $< 500\text{mg}$ por día e inexistencia de hallazgos ultrasonográficos de uropatía obstructiva o enfermedad del parénquima renal.

Criterios adicionales

- Volumen urinario $<500\text{mL/día}$.
- Sodio urinario $<10\text{mmol/L}$.
- Osmolalidad urinaria mayor que la plasmática.
- Eritrocitos urinarios <50 por campo de alto poder.
- Sodio plasmático $<130\text{mg/dL}$

*Todos los criterios mayores deben estar presentes para el diagnóstico de SHR. Los criterios adicionales no son necesarios para el diagnóstico pero dan evidencia de apoyo.^{3,4,10}

De acuerdo con el CIA se describen dos tipos de SHR: tipo I o agudo y tipo II o crónico.⁵ El SHR tipo I es caracterizado por una rápida y progresiva reducción de la función renal definida por la duplicación de la concentración de la creatinina sérica inicial a un nivel $>2.5\text{mg/dL}$ o una reducción del 50% del aclaramiento de creatinina de 24 horas inicial a un nivel $<20\text{mL/min}$ en menos de 2

semanas.^{3,4,10} La mortalidad es de 80% en las primeras dos semanas y sólo 10% de los pacientes sobreviven hasta 3 meses.^{4,12} El SHR tipo II usualmente ocurre en pacientes cirróticos con una relativa preservación de la función hepática, en los cuales el mayor problema es la ascitis refractaria al tratamiento con diuréticos.^{3,4,10} La progresión al fallo renal no es necesariamente de curso rápido

y su pronóstico es pobre aunque la sobrevida es mayor que los pacientes que sufren de SHR tipo I.³

EPIDEMIOLOGÍA

El SHR ocurre en cerca de un 4% de los pacientes con cirrosis descompensada, la probabilidad acumulativa al primer año es de 18%, incrementando a 39% a los

5 años de seguimiento.¹² Estudios retrospectivos indican que el SHR está presente en 17% de los pacientes admitidos al hospital con ascitis y más de 50% de los cirróticos murieron. Además, la probabilidad de desarrollar SHR tipo II en pacientes cirróticos que asocian ascitis es de 32% al momento de la instauración y 5 años después es de 41%.^{3,4}

PATOFISIOLOGÍA

La intensa vasoconstricción renal es la marca distintiva del SHR.^{4,10,11} Los mecanismos que producen esta vasoconstricción son complejos, multifactoriales e incompletamente comprendidos.¹¹ Parece ser una interacción entre

cambios sistémicos hemodinámicos, hipertensión portal, activación de vasoconstrictores y supresión de vasodilatadores a nivel de la circulación renal.¹¹ En contraste, una importante vasodilatación ocurre en el lecho esplácnico secundario al incremento de la producción local de vasodilatadores, especialmente del óxido nítrico y otros como prostaciclina, prostaglandina E2, péptido atrial natriurético, calicreínas y cininas. Es creído, que esta vasodilatación portal lleva a respuestas compensatorias activando vasoconstrictores que incluyen el sistema renina - angiotensina - aldosterona (SRAA), neuropeptido Y, endotelina 1, norepinefrina, trombo-

xano A2, adenosina y agentes natriuréticos como arginina vasopresina.^{3,4,5,9,11,12,13} Esto conlleva a vasoconstricción renal con retención de agua y sodio. En el SHR no solo se afectan los territorios portal y renal; los flujos vasculares en otros territorios como el cutáneo, muscular y cerebral muestran un incremento en la resistencia vascular.² Otros factores como la ausencia de glomerulopresina pueden contribuir con este daño renal. En años recientes, se ha postulado el rol de la cardiomiopatía cirrótica en la patogénesis del SHR.^{9,11} En la Tabla 2 se resumen los mecanismos fisiopatológicos.

Tabla 2. Mecanismos postulados que pueden contribuir al fallo renal en la enfermedad hepática

Hormonal

- Activación del SRAA.
- Alteración en los eicosanoides renales.
 - Disminución en las prostaglandinas vasodilatadores.
 - Incremento en los vasoconstrictores.
- Aumento en la producción de óxido nítrico.
- Elevación plasmática de endotelinas.
- Endotoxemia.
- Deterioro relativo en la producción renal de calicreínas.
- Disminución del péptido atrial natriurético.
- Péptido intestinal vasoactivo.
- Deficiencia de glomerulopresina.

Hemodinámicos y neurales

- Incremento en la actividad del sistema simpático.
- Alteraciones en la distribución del flujo intrarrenal.

Existen factores que pueden precipitar el SHR tipo 1, los cuales pueden ser identificados entre el 70 al 100% de los casos, en ocasiones más de un factor se identifica en el paciente. Estos incluyen infecciones bacterianas, paracentesis de gran volumen sin infusión de albúmina, sangrado gastrointestinal y hepatitis alcohólica aguda.¹²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe ser establecido en base a los criterios predefinidos por el CIA mencionados en la Tabla 1. El SHR es un diagnóstico de exclusión, de manera que los pacientes con enfermedad hepática pueden desarrollar falla renal por múltiples causas que deben ser excluidas. Dentro de estas causas se pueden mencionar: depleción

de volumen (el cual puede ser secundario a diuresis excesiva, diarrea o pobre ingesta de fluidos), medicamentos nefrotóxicos (AINES y aminoglicósidos), nefritis intersticial alérgica, necrosis tubular aguda y enfermedad intrínseca renal como glomerulonefritis.^{5,9,11,12} A continuación se enlistan en la Tabla 3 datos importantes para el diagnóstico diferencial de SHR con azoemia aguda.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de azoemia aguda en pacientes con enfermedad hepática: hallazgos urinarios importantes

	Azoemia Prerenal	SHR	Insuficiencia Renal Aguda
Concentración de sodio urinario mEq/L	<10	<10	>30
Relación de creatinina en orina-plasma	>30:1	>30:1	<20:1
Osmolalidad urinaria	Al menos 200 mOsm > que osmolalidad en plasma	Al menos 200 mOsm > que osmolalidad en plasma	Similar a la osmolalidad en plasma
Sedimento urinario	Normal	Normal	Cilindros, detritos celulares

Adaptado de Epstein et al.⁹

La biopsia renal generalmente no es necesaria en el diagnóstico del SHR. Sin embargo si se sospecha alguna otra causa de falla renal, es necesario evaluar al paciente con estudios radiológicos y en los casos en que se considere necesario, se debe realizar biopsia.⁸

PREVENCIÓN

Las siguientes medidas pueden disminuir la incidencia de fallo

renal o de SHR en pacientes con enfermedad hepática. *Profilaxis contra infecciones bacterianas:* Se recomienda en aquellos pacientes con antecedente de sangrado por várices esofágicas o peritonitis bacteriana espontánea.³ *Expansión de volumen:* Para prevenir el desarrollo de fallo renal en pacientes que desarrollan peritonitis bacteriana espontánea se debe administrar expansores del volumen plasmático con albúmina

al 20% (1-1.5g/kg del 1-3 día) al momento del diagnóstico para evitar la disfunción circulatoria, fallo renal y mortalidad.³ El SHR puede ocurrir después de la extracción de grandes volúmenes de líquido ascítico sin expansión de plasma subsecuente. *Uso prudente de diuréticos:* Se debe establecer la dosis mínima efectiva de diuréticos individualizando a cada paciente.³ *Evitar el uso de drogas nefrotóxicas:* El uso de

aminoglicósidos inducen fallo renal en 33% de los pacientes con cirrosis en comparación con 3-5% en la población general. Además se debe evitar el uso de AINES, por la disminución en la producción de prostaglandinas a nivel renal.^{3,11}

TERAPIA FARMACOLÓGICA

El uso de vasodilatadores renales como la dopamina y análogos de la prostaglandina no es recomendado debido a sus efectos secundarios y a la falta de evidencia que apruebe su uso.¹¹ Los vasoconstrictores han sido utilizados ampliamente para el tratamiento de SHR tipo I e incluyen análogos de vasopresina (ornipresina y terlipresina), análogo de la somatostatina (octreótido)

y análogos alfa adrenérgicos (midodrine y noradrenalina).^{3,5,9,11,12} En la mayoría de los estudios la albúmina fue administrada conjuntamente.¹¹ La ornipresina y la terlipresina producen vasoconstricción de la vasculatura esplácnica, lo cual incrementa el flujo y presión de perfusión renal.^{3,11} La ornipresina puede causar serias complicaciones dentro de las que podemos mencionar colitis isquémica, infartos de la lengua y cutáneos, extrasístoles ventriculares asintomáticas y bacteremia debido a infecciones urinarias,³ por lo cual actualmente no es recomendada para el tratamiento de SHR. Reportes de estudios que utilizan terlipresina, han demostrado un incremento significativo en la función renal de

aproximadamente 60-75% de los pacientes con una tasa menor de 5% de complicaciones isquémicas.¹¹ La administración combinada de midodrine y octreótido parece mejorar la sobrevida en casos de SHR por incremento del flujo renal.⁵ Otras drogas como el misoprostol, que es una sustancia similar a la prostaglandina E1, antagonista de la endotelina y la n-acetilcisteína pueden ser útiles para tratar SHR.⁵

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

El TIPS puede ser útil para el tratamiento de SHR al reducir la hipertensión portal; sin embargo no hay estudios que demuestren una clara ventaja en la sobrevida.¹¹

Recomendaciones para el Manejo de SHR tipo I

Considere transplante hepático.
Inicie terapia con vasoconstrictores + albúmina si el transplante no es posible.
Considere TIPS en pacientes con falla hepática severa que no responden a vasoconstrictores.
Considere hemodiálisis si existe edema pulmonar, hipocalemia severa o acidosis metabólica que no responda al tratamiento médico.
Si no es posible el transplante hepático cadavérico, considere transplante de algún familiar en los pacientes que tengan falla hepática moderada y su función renal ha mejorado con la terapia médica.

Adaptado de Ginès et al.⁶

Recomendaciones para el Manejo de SHR tipo II

Considere transplante hepático.
Use diuréticos para el manejo de la ascitis solo si producen natriuresis significativa (>30mmol/día).
Restricción de la ingesta de sodio a 40-80mmol/día.
Use paracentesis repetidas + albumina para tratar la ascitis a tensión.
Restrinja la ingesta de líquidos si existe hiponatremia.
Considere vasoconstrictores o TIPS antes del transplante hepático.

Adaptado de Ginès et al.⁶

A los pacientes que progresan a fallo renal severo y se encuentran en espera de transplante de hígado se les puede iniciar la terapia de reemplazo renal. La sobrevida con esta técnica depende de la severidad de la enfermedad hepática.¹¹ El sistema de recirculación de moléculas absorbentes es una forma de diálisis con albúmina, la cual remueve toxinas como TNF α , IL-6 y óxido nítrico. Un pequeño estudio aleatorizado demostró ventaja en la sobrevida en comparación con la terapia estándar para SHR.¹¹ El transplante de hígado es el único tratamiento efectivo y permanente para el SHR y cura el fallo hepático y renal.^{3,5,9,11,12}

CONCLUSIONES

En resumen, el SHR es asociado a un pobre pronóstico y se debe evaluar de forma rápida la posibilidad de transplante hepático ya que es el único tratamiento efectivo para dicha condición. Se debe enfatizar en el uso de las técnicas para prevenir dicha patología. El actual tratamiento de primera línea para el SHR previo al transplante hepático es la combinación de vasoconstrictores con albúmina.¹⁰ Información re-

ciente de un estudio controlado en fase 3 demuestra el efecto beneficioso de la terlipresina comparado con placebo en la función renal en paciente con SHR tipo I.

RESUMEN

El Síndrome Hepatorrenal es una complicación común que acompaña a los pacientes con cirrosis, caracterizada por falla renal y disturbios hemodinámicos. La insuficiencia renal es producida debido a la vasoconstricción intensa de su lecho. El diagnóstico actualmente se lleva a cabo mediante criterios clínicos y de laboratorio, después de excluir cualquier otra causa de deterioro renal. El transplante hepático es el tratamiento de elección actual, el cual no siempre es posible debido a las limitantes del procedimiento. Las nuevas terapias introducidas en los últimos años tienen como objetivo mejorar la función renal, mientras el transplante hepático se hace efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V. New Treatments for Hepatorenal Syndrome. *Liver Transplantation*, 2000; 6:287-289.
2. Arroyo V, Terra C, Gines P. New Treatments of Hepatorenal Syndrome. *Seminars in liver disease*, 2006; 3: 254-264.
3. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *GUT*, 2001; 49:729-737.
4. Dagher L, Patch D, Marley R, Moore K, Burroughs A. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000; 14:515-521.
5. Genzini T, Miranda F. Hepatorenal syndrome: an update. *Sao Paulo Med J*, 2007; 125:50-56.
6. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal Syndrome. *Lancet*, 2003; 362: 1819-1827.
7. Henriksen J et al. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int*, 2008; 2:416-428.
8. Moreau R, Lebrech D. Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20 (Suppl. 3): 24-28.
9. Murray E. Hepatorenal Syndrome: Emerging Perspectives of Pathophysiology and Therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1994; 4:1735-1753.
10. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22:viii2-viii4.
11. Turban S, Thuluvath P, Atta M. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*, 2007; 13:4046-4055.
12. Wadei H, Mai M, Ahsan N, Gonwa T. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 1:1066-1079.
13. Wilkinson S, Moore K, Arroyo V. Pathogenesis of ascites and hepatorenal syndrome. *GUT Supplement*, 1991; S12-S17.