

P Ginès

El síndrome hepatorenal (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 endógenos. 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 arterial. Aunque el 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.

El SHR es una complicación común en pacientes con cirrosis, con una incidencia próxima a un 10% en pacientes hospitalizados con ascitis. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con SHR incluyen una combinación de signos y síntomas relacionados con la insuficiencia hepática, renal y circulatoria.

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. 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 de creatinina y urea. 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 alcohólica. 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 1. Los pacientes usualmente están en mejor condición clínica que aque-

llos 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.

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 1. 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 prerrenal, con oliguria, baja concentración de sodio, aumento de la osmolalidad urinaria y del cociente osmolalidad urinaria/osmolalidad plasmática. 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.

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.

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). 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%.

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 terapéutica.

Clásicamente se ha considerado la hemorragia digestiva como un factor precipitante de SHR. Sin embargo, el desarrollo de insuficiencia renal después de esta complicación es poco común (aproximadamente un 10%), y ocurre de forma predominante en los pacientes que han desarrollado shock hipovolémico, en la mayoría de casos asociado con hepatitis isquémica, lo cual sugiere que la insuficiencia renal está probablemente relacionada con el desarrollo de necrosis tubular aguda (NTA) y no es de origen funcional. El tratamiento diurético también se ha descrito clásicamente como un factor precipitante de SHR, pero no existen datos concluyentes que permitan probar esta afirmación.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico del SHR actualmente está basado en varios criterios (Tabla 1). 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 intravascular.

Debido a que no se dispone de pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de SHR y a que los pacientes con cirrosis avanzada pueden desarrollar insuficiencia renal de otras etiologías (insuficiencia prerrenal debido a depleción de volumen, NTA, nefrotoxicidad inducida por fármacos y glomerulonefritis), el paso más importante en el diagnóstico del SHR es descartar la insuficiencia renal secundaria a depleción de volumen o de etiología orgánica. Las pérdidas de líquido gastrointestinal, debido a vómitos y/o diarreas y las pérdidas renales debido a diuresis excesiva, deben ser investigadas en todos los pacientes con cirrosis que se presenten con insuficiencia renal. Si ésta es secundaria a depleción de volumen, la función renal mejora rápidamente después de la repleción de éste y del tratamiento del factor precipitante.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal (\*)

**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 adicionales**

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 hematias 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.

El shock es otra condición común en pacientes con cirrosis y puede conducir a insuficiencia renal por NTA. Mientras el shock hipovolémico debido a una hemorragia gastrointestinal es fácilmente reconocible, la presencia de shock séptico puede ser más difícil de diagnosticar debido a los escasos síntomas que producen las infecciones bacterianas en algunos pacientes con cirrosis. Mas aún, la hipotensión arterial debida a la infección puede ser erróneamente atribuida a la enfermedad hepática subyacente. En algunos pacientes con shock séptico, la oliguria es el primer signo de infección. Estos pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente de SHR si no se buscan específicamente los signos de infección (recuento de glóbulos blancos, examen de líquido ascítico). La insuficiencia renal en estos pacientes puede mejorar con terapia antibiótica o evolucionar hacia un verdadero SHR, aún después de la resolución de la infección. La administración de AINES es otra causa común de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis y ascitis, siendo clínicamente indistinguible de un verdadero SHR. Por tanto, antes de hacer el diagnóstico de SHR siempre debe descartarse el trata-

miento previo con estos fármacos. Asimismo, los pacientes con cirrosis también tienen alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal debida a NTA cuando son tratados con aminoglicósidos. Finalmente, los pacientes con cirrosis pueden también desarrollar insuficiencia renal por una glomerulonefritis. En estos casos, la proteinuria y/o la hematuria son casi constantes y deben hacer sospechar la existencia de una enfermedad renal orgánica, la cual debe ser confirmada por biopsia renal en casos seleccionados.

## TRATAMIENTO

Se han empleado diversos métodos terapéuticos en pacientes con SHR en un intento de mejorar la función renal y aumentar la supervivencia. Por desgracia la mayoría de estos métodos no produce efectos beneficiosos excepto el trasplante hepático, la administración de análogos de la vasopresina y la derivación percutánea portosistémica intrahepática (figura 1).

**Trasplante hepático.** Debido a que el SHR es un trastorno funcional secundario a una enfermedad hepática avanzada, el trasplante hepático es teóricamente el tratamiento ideal para los pacientes con SHR ya que permite la curación tanto de la enfermedad hepática como de la insuficiencia renal asociada. El resultado a largo plazo de los pacientes con cirrosis y SHR tratados con trasplante hepático es generalmente bueno, con una probabilidad de supervivencia del 60% después de 3 años del trasplante. Esta tasa es ligeramente inferior comparada con el 70-80% en pacientes trasplantados sin SHR y notoriamente superior cuando se compara con los no trasplantados con SHR, en los cuales la supervivencia es de 0% después de 3 años. Además, la presencia de SHR comporta un aumento en la morbilidad y la mortalidad temprana post-trasplante en comparación con los pacientes trasplantados sin SHR.

El principal problema que tiene el trasplante hepático en pacientes con SHR es que debido al mal pronóstico de los pacientes con SHR y al tiempo de espera prolongado en la mayoría de los centros de trasplante, una proporción elevada de pacientes con SHR, particularmente con SHR tipo 1, mueren antes que el trasplante pueda ser realizado. Por tanto sería de gran utilidad el poder disponer de terapias efectivas que prolonguen la vida de estos pacientes hasta que el trasplante pueda ser realizado. Una posibilidad alternativa consiste en indicar el trasplante antes del desarrollo del SHR. Los pacientes con cirrosis y ascitis, con una mayor intensidad de retención renal de sodio y agua (excreción urinaria de sodio muy baja, hiponatremia dilucional, diuresis escasa tras sobrecarga acuosa) y mayor alteración hemodinámica (hipotensión arterial moderada) son los que presentan un mayor riesgo de desarrollar SHR a corto-medio plazo.

**Análogos de vasopresina.** La administración de vasoconstrictores representa el enfoque farmacológico más prometedor en el tratamiento del SHR. La base racional para el uso de estos fármacos en pacientes con SHR

es mejorar la función renal a través de aumentar las resistencias vasculares sistémicas y reducir la actividad de los vasoconstrictores endógenos. Debido a que la vasodilatación arterial en el SHR está exclusivamente localizada en la circulación esplácnica, el vasoconstrictor ideal en pacientes con SHR ha de ser un fármaco con acción selectiva en las arterias espláncicas, sin efecto en la circulación extraesplácnica. Aunque tal medicamento ideal no existe en la actualidad, el grupo de fármacos con mejores características son los agonistas de los receptores V1 de la vasopresina (análogos de la vasopresina con una acción predominante sobre los receptores V1 y menor efecto sobre los receptores V2). Se han utilizado agonistas alfa-adrenérgicos (p.ej. norepinefrina, metaraminol o midrodine) y agonistas de los receptores de la angiotensina AT1 sin beneficio clínico significativo. Por el contrario la administración de agonistas de los receptores V1, tales como ornipresina o terlipresina, produce una supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y una mejoría notable de la perfusión renal y del FG, así como normalización de los niveles de creatinina sérica en la mayoría de los pacientes. Aunque la información disponible sobre el uso de agonistas de los receptores V1 en pacientes con SHR es aún muy limitada y está basada en unos pocos estudios en fase II realizados en pequeñas series de pacientes, se pueden adelantar las siguientes conclusiones preliminares en espera de disponer de resultados en grandes series: 1) los análogos de la vasopresina deben administrarse durante periodos relativamente prolongados de tiempo, usualmente entre 5-15 días, debido a que la mejoría de la función renal ocurre lentamente; el tratamiento deberá estar dirigido a la disminución de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl; cuando este objetivo ha sido alcanzado, el SHR generalmente no recidiva después de interrumpir la administración del fármaco; 2) las dosis efectivas de estos medicamentos no han sido definidas de forma precisa y pueden variar de un paciente a otro; la ornipresina se ha administrado en infusión continua a dosis que van desde 1 a 6 UI/h, mientras la terlipresina ha sido usada en bolos endovenosos de 0,5 a 2 mg/4 h; es aconsejable empezar con dosis bajas (p.ej. ornipresina 1-2 UI/h o terlipresina 0,5 a 1 mg/4h) y aumentar las dosis de manera escalonada (p.ej. cada 2-3 días) en caso de no existir respuesta al tratamiento; 3) en algunos estudios se ha utilizado la administración concomitante de albúmina con el fin de mejorar el volumen sanguíneo arterial efectivo; se desconoce si ello aumenta o no los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la función renal; 4) la incidencia de efectos colaterales de tipo isquémico que requieren la suspensión del tratamiento es alta, especialmente con la ornipresina; la incidencia de complicaciones isquémicas parece ser inferior en pacientes tratados con terlipresina, que presenta un mejor perfil de seguridad en comparación con la ornipresina; no obstante, esta afirmación requiere la confirmación en estudios amplios; 5) el impacto beneficioso potencial de la mejoría de la función renal sobre la supervivencia de los pacientes con SHR no ha sido valorado y requiere ser investigado en estudios amplios comparativos; y 6) debido a la existencia de una información limitada, el tratamiento con análogos de la vasopresina probablemente deba restringirse en la actualidad a pacientes con SHR tipo 1.

**Derivación percutánea portosistémica intrahepática.** A pesar de publicaciones aisladas que muestran la mejoría de la función renal en pacientes con SHR después de derivaciones portocava latero-lateral o término-lateral durante los años 70, estos procedimientos no constituyen un tratamiento aceptado del SHR debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la eficacia y seguridad de la derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) en la reducción de la presión portal ha llevado a reconsiderar este enfoque terapéutico en el manejo del SHR. La información disponible sobre el efecto de la DPPI en pacientes con SHR es muy limitada, pero los estudios publicados indican que mejora la perfusión renal y el FG y reduce la actividad de los sistemas vasoconstrictores. En pacientes con SHR tipo 2, la mejoría de la función renal se asocia con un aumento en la excreción urinaria de sodio y mejoría de la respuesta a los diuréticos. En pacientes con SHR tipo 1, la DPPI produce un aumento moderado del flujo sanguíneo renal y del FG y una reducción en los niveles de creatinina sérica. Al igual que ocurre con los fármacos vasoconstrictores, se desconoce si la mejoría en la función renal obtenida con la DPPI prolonga la supervivencia de los pacientes con SHR. Debido a que el uso de la DPPI frecuentemente se asocia con efectos colaterales significativos, particularmente encefalopatía hepática y deterioro de la función hepática, su papel en el manejo del SHR necesita ser establecido en investigaciones prospectivas controladas.

**Otros métodos terapéuticos.** Se han utilizado fármacos con actividad vasodilatadora renal en pacientes con SHR en un intento de contrarrestar el efecto de los sistemas vasoconstrictores sobre la circulación renal. La dopamina fue el primer medicamento empleado teniendo en cuenta su efecto vasodilatador renal cuando se administra en dosis subpresoras. Aunque existen publicaciones aisladas de reversión del SHR mediante dopamina, estudios diseñados específicamente para evaluar el efecto de la dopamina sobre la función renal en series de pacientes con SHR han demostrado que carece de efecto significativo sobre el FG. A pesar de su falta de eficacia, la dopamina se emplea frecuentemente en la práctica clínica en pacientes con SHR. El segundo tipo de vasodilatador renal utilizado en pacientes con SHR son las prostaglandinas y sus análogos. La base racional para su utilización fue la hipótesis de que la vasoconstricción renal en el SHR podía ser debida a una disminución de la síntesis intrarrenal de prostaglandinas. Sin embargo, la administración intravenosa o intraarterial de PGA1 o PGE2 no produce efectos beneficiosos sobre la función renal. La administración oral de misoprostol (un análogo de PGE1) produjo una mejoría de la función renal en un estudio, pero su efecto beneficioso no fue confirmado en investigaciones posteriores.

La derivación peritoneovenosa fue ampliamente utilizada en el pasado en el tratamiento de los pacientes con cirrosis y ascitis refractaria, la cual se asocia con frecuencia con el SHR tipo 2. Sin embargo, el uso de este método terapéutico ha disminuido notoriamente debido a los efectos colaterales importantes y a la utilización generalizada de la paracentesis terapéutica asociada con albúmina, que presenta una eficacia similar con

menos efectos secundarios. En pacientes con SHR tipo 1, la derivación peritoneovenosa previene la progresión de la insuficiencia renal, pero no prolonga la supervivencia. Por estas razones, la derivación peritoneovenosa se utiliza muy poco actualmente en el tratamiento de pacientes con SHR.

La hemodiálisis o la diálisis peritoneal, se han utilizado en el tratamiento de pacientes con SHR y se ha observado una mejoría de la función renal en casos esporádicos. Por desgracia, no se dispone de estudios controlados que evalúen la eficacia de la diálisis en el SHR. Estudios no controlados sugieren que su eficacia es limitada o nula debido a que la mayoría de los pacientes mueren durante el tratamiento y tiene una elevada incidencia de efectos secundarios, incluyendo hipotensión arterial, coagulopatía y hemorragia gastrointestinal. En algunos centros, la hemodiálisis se utiliza para tratar pacientes con SHR que están en espera de trasplante hepático. La eficacia de este procedimiento en estos casos no ha sido apropiadamente estudiada. La hemofiltración arterio-venosa o veno-venosa continua, también ha utilizado pero su eficacia se desconoce.

## PREVENCIÓN

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 anti-biótica. 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.

## BIBLIOGRAFÍA

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.

Bresing 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.

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.

Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.

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.

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.

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.

Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts un heparorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 2: 416-422.

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.

Moore K: The hepatorenal syndrome. *Clin Sci* 1997; 92: 433-443.

Papper S: Hepatorenal syndrome. En: Epstein M (ed) *The kidney in liver disease*, First edition, New York: Elsevier Biomedical, 1978: 91-112.

Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151-1157.

Schrier RW, Niederbeger M, Weigert A, et al. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14-22.

Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.

Uribe J, Ginès P, Cárdenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-48.