

# SÍNDROME HEPATORRENAL

*Dr. Ignacio Villanueva Bendek*

*Medico Internista Nefrólogo, egresado de Universidad Militar Nueva Granada (Hospital Militar), Gastroenterólogo Universidad Nacional, Nefrólogo Unidad Renal Davita autopista Bogotá, Centro Enfermedades Renales y Digestivas*

## 1. INTRODUCCION

El síndrome hepatorenal (SHR) (Hepatorenal syndrome en ingles) es una complicación frecuente y severa en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, y se caracteriza por anomalías circulatorias que llevan a vasoconstricción renal, generando insuficiencia renal funcional.

Su fisiopatología ha sido estudiada y el pronóstico es reservado a menos que el paciente reciba trasplante hepático.

El tratamiento medicamentoso con vasoconstrictores esplénicos es la esperanza futura de estos pacientes mientras acceden a trasplante hepático

---

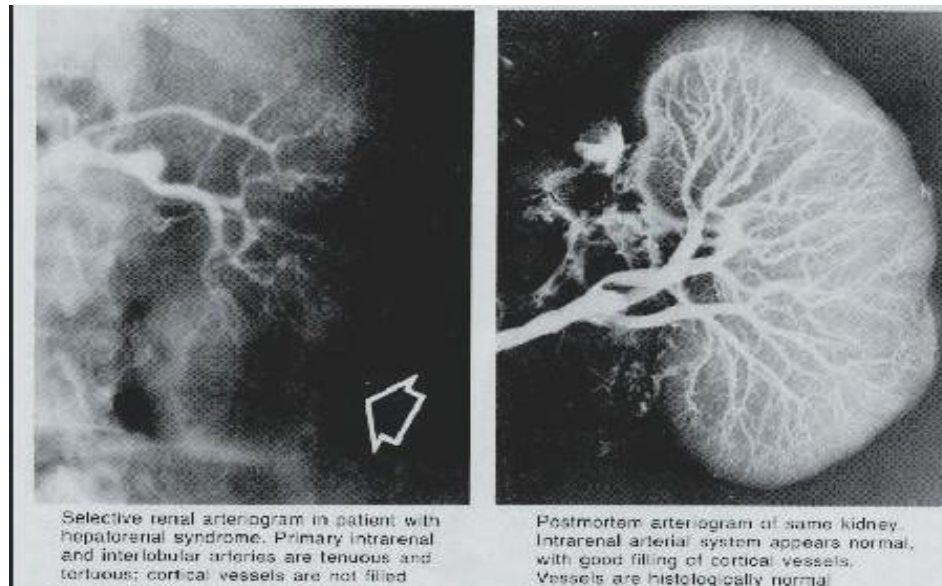
## 2. DEFINICION

El SHR es una patología potencialmente reversible que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica tipo cirrosis e hipertensión portal, como también en pacientes con falla hepática aguda, o con menos frecuencia en pacientes con tumores hepáticos metastásicos. Es caracterizado por una intensa vasoconstricción renal que lleva a una disminución de la perfusión renal y de la tasa de filtración glomerular. Los estudios de histología renal en estos pacientes son normales o demuestran mínimas anomalías que no explican el deterioro de la función renal, debido a esto es considerado un tipo de insuficiencia renal "funcional" en los pacientes cirróticos y es la causa más común de azoemia en este grupo de pacientes .

La naturaleza funcional de este tipo de falla renal ha sido reforzada por la ausencia de alteraciones en la histología de los riñones comprometidos, y por estudios que demostraban que los riñones de pacientes cirróticos con SHR recuperaban la función renal normal cuando eran trasplantados a pacientes con insuficiencia renal terminal sin enfermedad hepática (Figura 1).

También el concepto funcional se apoya en que el SHR es reversible después del trasplante hepático, y finalmente por su reversibilidad con el tratamiento farmacológico. Revisaremos la fisiopatología, diagnóstico, clínica y tratamiento de esta patología.

---



**FIGURA 1** Arteriografía pre y post mortem en pacientes con síndrome hepatorenal. Tomado de: Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patients with cirrhosis: The role of active vasoconstriction. Am J Med 1970 ; 49: 175 .

### 3. HISTORIA

La asociación de insuficiencia renal fulminante con enfermedades del hígado y el tracto biliar se conoce desde hace más de un siglo. En 1863 Austin Flint, reportó una serie de casos de pacientes con cirrosis y ascitis. Desde la década de 1920 hasta la década de 1950, el cirujano abdominal James Gordon Heyd describió a fondo este fenómeno clínico, que también se conoce como síndrome de Flint o síndrome de Heyd, respectivamente .

El síndrome de Heyd se describió inicialmente como un deterioro clínico fulminante después de una cirugía biliohepática (es decir, una colecistectomía) o una apendicetomía. Heyd definió un síndrome que se caracterizaba por anuria y aumento en el nitrógeno ureico sanguíneo a pesar de que la función renal era aparentemente normal 24 a 36 horas antes de la cirugía. El síndrome posteriormente se denominó "insuficiencia hepatorenal" . Durante las siguientes décadas, el "síndrome hepatorenal" se volvió cada vez más reconocido como una entidad propia de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis caracterizada por progresión fulminante y alta mortalidad .

La primera conferencia de consenso sobre una definición uniforme para el SHR tuvo lugar en 1978 en Sassari, Italia. EL SHR se consideró una disfunción renal aguda asociada con extensa retención renal de sodio, y enfermedad hepática aguda o crónica . Sin embargo, en los últimos 30 años , la comprensión en evolución de la fisiopatología del SHR ha llevado a varias reclasificaciones y redefiniciones (Tabla 1) .

Tabla 1 Tomado de Gastroenterology Report 2017; 5 (2): 127-137.

AÑO	AUTOR	TITULO	CRITERIOS PRINCIPALES	CRITERIOS MENORES
1979	Earley	Criterios de diagnóstico de Sassari	<p>Progresión de creatinina en sangre &gt; 1.5 mg / dL durante varios días en ausencia de nefrotoxinas</p> <p>Osmolalidad urinaria / plasmática &gt; 1.0</p> <p>Creatinina en orina / plasma &gt; 30</p> <p>Sodio en orina &lt;10 mEq / L, a menudo &lt;5 mEq / L</p> <p>Sin mejoría sostenida después de la expansión del plasma a una presión venosa central de 10 cm H<sub>2</sub>O</p>	<p>Volumen &lt;800 ml / día; ± excreción urinaria de proteínas</p> <p>Inicio de la enfermedad espontáneamente durante el curso de una enfermedad hepática o</p> <p>Inicio en asociación con infecciones, hemorragia, paracentesis, terapia diurética u otras formas de pérdida de volumen</p> <p>Las características pueden ser seguidas por una disfunción tubular</p> <p>La histología renal post mortem puede ser normal</p>
1996	Arroyo <i>et al.</i>	Definición y criterios diagnósticos de las ascitis refractarias y el síndrome hepatorenal en la cirrosis	<p>Hepatopatía crónica o aguda con insuficiencia hepática e hipertensión portal</p> <p>Bajo GFR (sCr &gt; 1.5 mg / dL o aclaramiento de creatinina de 24 horas &lt;40 mL / min)</p> <p>Ausencia de shock, infección bacteriana, tratamiento reciente con medicamentos nefrotóxicos, ausencia de pérdida de líquido gastrointestinal o renal</p> <p>Sin mejoría sostenida de la función renal después de la retirada de diuréticos y la expansión plasmática con 1,5 l de solución salina isotónica</p> <p>Proteinuria &lt;500 mg / dL y ausencia de uropatía obstructiva o enfermedad del parénquima renal en el ultrasonido</p> <p><b>SHR TIPO 1:</b> Reducción progresiva rápida de la función renal en &lt;2 semanas según lo marcado por:</p> <p>(i) una duplicación de la creatinina sérica a &gt; 2.5 mg / dL o</p>	<p>Volumen de orina &lt;500 ml / d</p> <p>Sodio en orina &lt;10 mEq / L</p> <p>Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática</p> <p>Concentración sérica de sodio &lt;130 mEq / L</p>

			(ii) aclaramiento de creatinina de 24 horas <20 ml / min  <b>SHR TIPO 2:</b> Curso más lento (> 2 semanas)	
2009	Runyon	Guías de práctica de AASLD Manejo de pacientes adultos con ascitis debido a cirrosis: una actualización	Cirrosis con ascitis  Creatinina sérica > 1.5 mg / dL  Sin mejora de la creatinina sérica (disminución a <1.5 mg / dL) después de al menos 2 días de extracción diurética y expansión de volumen con albúmina  Ausencia de shock  No hay tratamiento actual o reciente con medicamentos nefrotóxicos  Ausencia de daño renal parenquimatoso (proteinuria > 500 mg / d, > 50 glóbulos rojos / campo de alta potencia) o ultrasonografía renal anormal	Las infecciones bacterianas en curso no son un criterio de exclusión para el diagnóstico de HRS  El HRS tipo I generalmente ocurre en el deterioro agudo de la función circulatoria, que se caracteriza por hipotensión arterial y activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos.  HRS tipo II está típicamente asociado con ascitis refractaria  Se han eliminado otros criterios de diagnóstico menores
2012	Runyon	Introducción a la revisión del AASLD Guía de práctica Manejo de pacientes adultos con ascitis por cirrosis 2012	<b>Tipo 1 HRS:</b>  Insuficiencia renal progresiva rápida con:  (i) duplicar la creatinina sérica a > 2.5 mg /dL en menos de 2 semanas o  (ii) 50% de reducción del aclaramiento de creatinina de 24 horas a <20 min en menos de 2 semanas  <b>Tipo 2 HRS:</b>  Insuficiencia renal moderada (creatinina sérica 1,5-2,5 mg / dl) con curso constante y lentamente progresiva	La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinarios se puede usar para distinguir HRS de otras causas de insuficiencia renal. Es 20 ng / ml en controles sanos o azoemia prerrenal, 50 ng / ml en la enfermedad renal crónica, 105 ng / ml en HRS y 325 ng / l en AKI. Sin embargo, actualmente no está disponible en muchos países. El reflujo tubular glomerular es una lesión histológica asociada con el síndrome hepatorenal; sin embargo, la biopsia renal debe sopesarse cuidadosamente contra los beneficios
2010	La Asociación Europea para el Estudio del Hígado	Pautas de práctica de EASL sobre el tratamiento de la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea y el	Cirrosis con ascitis  Creatinina sérica > 1.5 mg / dL	Es importante excluir otras causas de insuficiencia renal tan pronto como sea posible, como: hipovolemia, shock, enfermedades renales parenquimatosas, uso

		<p>síndrome hepatorenal en la cirrosis</p>	<p>Ausencia de shock</p> <p>Ausencia de hipovolemia como se define por una mejoría sostenida de la función renal después de al menos 2 días de extracción diurética y expansión de volumen con albúmina a 1 g / kg / día, hasta un máximo de 100 g / día</p> <p>No hay tratamiento actual o reciente con medicamentos nefrotóxicos</p> <p>Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa definida por proteinuria &lt;0.5 g / día, micro hematuria de &lt;50 RBC / campo de alta potencia y ultrasonografía normal</p> <p><b>Tipo 1 HRS:</b> Insuficiencia renal progresiva rápida: aumento de la creatinina sérica en &gt; 100% desde el inicio hasta &gt; 2,5 mg / dl en &lt;2 semanas, a menudo en relación temporal con un factor desencadenante del deterioro del hígado y otras funciones orgánicas</p> <p><b>Tipo 2 HRS:</b> Insuficiencia progresiva constante y moderada de la función renal</p>	<p>concomitante de medicamentos nefrotóxicos</p> <p>Las enfermedades renales parenquimatosas deben sospecharse en presencia de proteinuria o micro hematuria significativa, o si la ecografía renal muestra anomalías; una biopsia renal puede ayudar a excluir otras enfermedades renales</p> <p>HRS debe considerarse en caso de un aumento significativo en la creatinina sérica a &gt; 1.5 mg / dL</p> <p>La medición repetida de la creatinina sérica a lo largo del tiempo es útil para el diagnóstico precoz de la SHR, particularmente en pacientes hospitalizados</p> <p>Los pacientes con HRS tipo 2 pueden desarrollar eventualmente HRS de tipo 1</p>
2012	Nadim <i>et al</i>	<p>Síndrome hepatorenal: octava conferencia de consenso internacional del Grupo de Iniciativa para la Calidad de la Diálisis Aguda (ADQI)</p>	<p><b>Tipo 1 HRS</b> es una forma específica de AKI según los criterios ADQI / RIFLE [140]</p> <p><b>El tipo 2 HRS</b> es una forma específica de enfermedad renal crónica medida por un eGFR &lt;60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> usando la fórmula MDRD-6</p>	<p>-El término "trastornos hepatorenales" se debe utilizar para cualquier disfunción renal en la cirrosis avanzada</p> <p>-AKI: aumento de sCr &gt; 50% desde el inicio o por ≥ 0.3 mg / dL</p>
2015	Angeli <i>et al.</i>	<p>Diagnóstico y tratamiento de la lesión renal aguda en pacientes con cirrosis: recomendaciones de consenso revisadas del Club Internacional de Ascitis</p>	<p><b>HRS-AKI (antiguo tipo 1 HRS):</b></p> <p>Diagnóstico de cirrosis y ascitis</p> <p>Diagnóstico de AKI según los criterios del International Club of Ascites-AKI (AKI stage 2 or 3)</p> <p>Sin respuesta después de 2 días consecutivos de</p>	<p>HRS-AKI no excluye daños estructurales o tubulares</p> <p>Los biomarcadores urinarios pueden ser importantes en el diagnóstico diferencial de HRS y ATN</p>

			extracción diurética y expansión del volumen plasmático con 1 g de albúmina por kg de peso corporal  Ausencia de shock  No hay uso actual o reciente de medicamentos nefrotóxicos (AINE, medios de contraste, etc.)  No hay evidencia de daño renal estructural (proteinuria > 500 mg / día, > 50 glóbulos rojos / campo de gran potencia, daño parenquimatoso en ultrasonografía renal)	
--	--	--	--	--

AKI, lesión renal aguda; ATN, necrosis tubular aguda; sCr, creatinina sérica; eGFR, tasa estimada de filtración glomerular; AASLD, Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas; EASL, Asociación Europea para el Estudio del Hígado; RIFLE, Riesgo (de la función renal) - Lesión (al riñón) - Falla (de la función hepática) - Perdida (de la función renal) - Etapa final (enfermedad del riñón); MDRD, modificación de la dieta en la enfermedad renal; AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; RBC, glóbulos rojos.

## EPIDEMIOLOGÍA

Es bien conocido que los pacientes con cirrosis y ascitis tiene más probabilidad de presentar una injuria renal aguda que los pacientes sin cirrosis, teniendo una prevalencia en los pacientes hospitalizados entre 20- 50% conllevando a un peor pronóstico en este grupo de pacientes. Se vuelve imperativo por lo tanto el adecuado diagnóstico y enfoque terapéutico, ya que una vez desarrollada la falla renal puede tener una mortalidad hasta del 60%, y en un 50% de los pacientes se encuentra en evento desencadenante o disparador, bien sea un proceso infeccioso o un sangrado digestivo.

Aunque el SHR puede verse en la mayoría de las formas de enfermedad hepática grave, los pacientes con colangitis biliar primaria parecen relativamente protegidos. La retención de sodio, formación de ascitis y SHR tienden a ocurrir con menos frecuencia en ellos, posiblemente debido en parte a las acciones vasodilatadoras renales y natriuréticas de las sales biliares retenidas.

## FISIOPATOLOGIA

El SHR es causado por una vasodilatación extrema del árbol esplénico, la cual es originada principalmente por la presencia de sustancias vasodilatadoras producidas por los hepatocitos, células endoteliales y células estrelladas, estas últimas ubicadas en el espacio peri sinusoidal del espacio de Disse siendo el óxido nítrico una de las sustancias principales. Temprano en el curso de la enfermedad, la disminución en la resistencia vascular sistémica es compensada por el desarrollo de circulación hiperdinámica (incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco), sin

embargo, a medida que la enfermedad progresa y la vasodilatación arterial se incrementa, la circulación hiperdinámica es insuficiente para corregir la hipovolemia arterial efectiva. La hipotensión arterial resultante conlleva a la activación de mecanismos compensadores: sistema renina angiotensina (SRA), sistema nervioso autónomo (SNA) y hormona antidiurética, llevando a retención de sodio y agua, y posteriormente, a la formación de ascitis e hiponatremia dilucional. En este estado avanzado de la enfermedad, el SRA y el SNA están marcadamente estimulados y la presión arterial es críticamente dependiente del efecto de estos sistemas sobre el tono vascular.

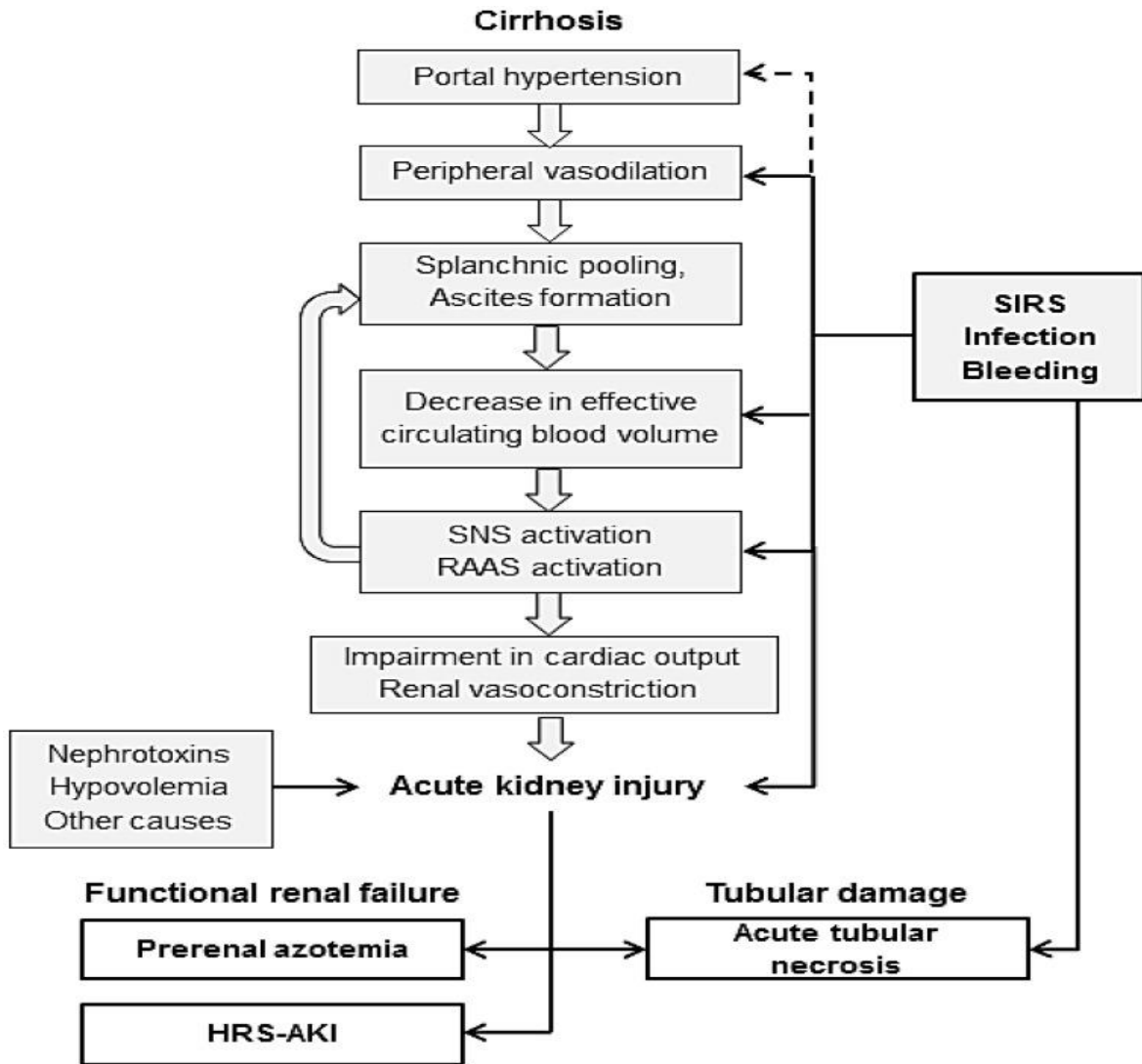
Cuatro conceptos han emergido con el cúmulo de investigaciones:

1. La vasodilatación arterial extra renal ocurre, principalmente, a nivel del árbol esplénico, mientras que en otros árboles vasculares ocurre todo lo contrario, la vasoconstricción, como es en el caso del riñón, hígado y cerebro, lo que contribuirá al desarrollo de encefalopatía, fallas hepática y renal.
2. El gasto cardiaco en pacientes con SHR puede estar disminuido y ser insuficiente para responder a las necesidades del individuo.
3. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es el evento precipitante más frecuente del SHR tipo 1.
- 4 El tratamiento farmacológico puede revertir el SHR y mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes.

Debido a que el árbol esplénico es resistente a la vasoconstricción de estos mecanismos compensadores (mediado por la angiotensina II, norepinefrina, vasopresina y endotelinas) por la liberación local de óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadoras, el mantenimiento de la presión arterial se fundamenta en la vasoconstricción de territorios vasculares extra esplénicos como son el riñón y el cerebro. El SHR se desarrolla cuando hay un deterioro en el volumen arterial efectivo e hipotensión arterial severa. La vasoconstricción intensa generada lleva a una marcada disminución de la perfusión renal, azoemia e incremento de la creatinina sérica (Crs). Por lo tanto, la vasoconstricción renal en el SHR es la consecuencia de un efecto simultáneo de numerosos mecanismos vaso activos sobre la circulación intrarrenal.

El segundo concepto es que la disminución del gasto cardiaco en los pacientes con SHR conlleva a la hipo perfusión renal. Los diferentes estudios realizados en pacientes con SHR y ascitis refractaria, demuestran que el gasto cardiaco está significativamente reducido comparado con los pacientes sin SHR (Figura 2).

El SHR puede desarrollarse en forma espontánea hasta en un 50% de los casos, también ocurre por eventos precipitantes; los más frecuentes e importantes son infecciones como la peritonitis bacteriana espontánea, sangrado gastrointestinal y las paracentesis de grandes volúmenes sin la reposición adecuada de albúmina.

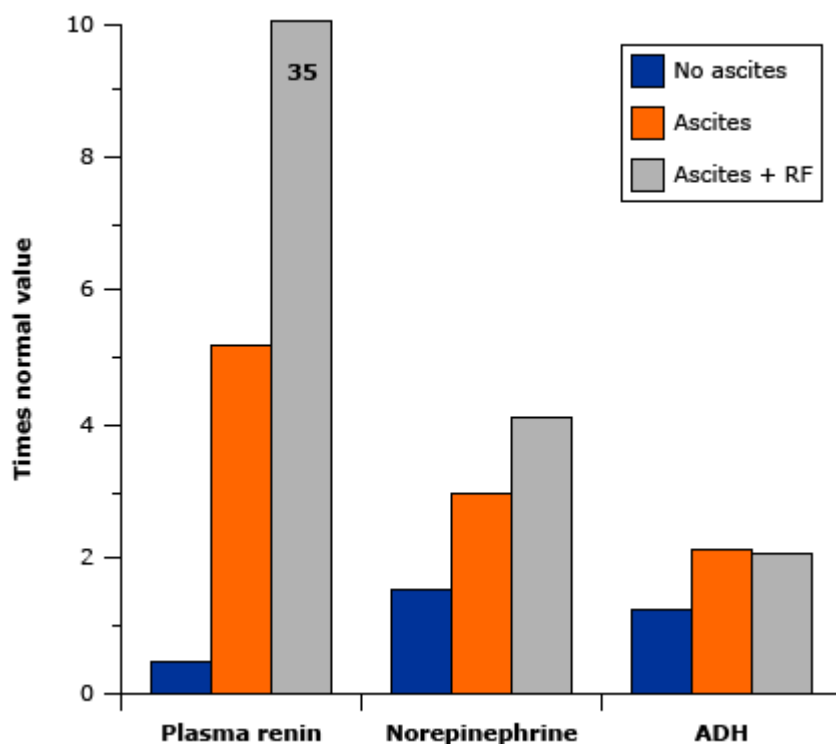


Fisiopatología de la lesión renal aguda (AKI Acute Kidney Injury por sus siglas en inglés) y el SHR en la cirrosis descompensada. Flechas amplias: teoría de vasodilatación de la formación de ascitis. Flechas negras: "teoría de la inflamación" y otros aspectos del desarrollo de AKI. Línea punteada: impacto de las infecciones (es decir, peritonitis bacteriana espontánea) en la hipertensión portal, sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome hepatorenal tipo de lesión renal aguda (HRS-AKI).

La gravedad de la cirrosis con ascitis, sin ascitis, y ascitis más RF (falla renal) debido al síndrome hepatorenal se asocia con un aumento progresivo de la actividad de la renina plasmática (ng / ml por hora) y en los niveles plasmáticos de norepinefrina (pg / ml), y hormona antidiurética (pg / ml). Este aumento progresivo en la secreción de hormonas hipovolémicas se asocia con una caída inducida por la vasodilatación en la presión arterial media (de 89 a 75 mmHg) y una reducción en la concentración plasmática de sodio (de 138 a 128 mEq / l) (Figura 3).



FIGURA 3



RF: insuficiencia renal; ADH: hormona antidiurética.

Datos de: Asbert M, Gines A, Gines P, et al. Gastroenterology 1993; 104: 1485.

#### PASADO Y PRESENTE DE LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SINDROME HEPATORENAL

En las últimas dos décadas, se han distinguido dos tipos diferentes de SHR. Mientras que el SHR TIPO 1 describe una disminución fulminante en 1 a 2 semanas de la función renal en pacientes con enfermedad hepática avanzada que se asocia con un mal pronóstico, el SHR TIPO 2 se define como insuficiencia renal funcional lentamente progresiva que ocurre usualmente en pacientes con ascitis refractaria. Los criterios fijos diagnósticos tradicionales para la insuficiencia renal aguda en la cirrosis, como un aumento relativo de la creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>)  $\geq 50\%$  desde el inicio hasta un valor final  $\geq 1.5$  mg/dL, fueron reemplazados por la Red de Injuria Renales Agudas ((AKI) Acute Kidney Injury por sus siglas en inglés) y los criterios de diagnóstico de la insuficiencia renal crónica, mejorando los resultados globales (KDIGO) para la AKI, y adaptados específicamente para pacientes con cirrosis con el fin de mejorar la aplicabilidad en la práctica clínica (criterios ICA). Los criterios de definición más recientes fueron publicados en 2015 por una comunidad de hepatólogos (ICA (INTERNATIONAL CLUB OF ASCITIS)) junto con la Iniciativa de Calidad de Diálisis Aguda (ADQI) (Tabla 2).

**Tabla 2.**

Etapas de injuria renal aguda (AKI) según los criterios del International Club of Ascites (ICA), nuevas definiciones para el diagnóstico y manejo de AKI en pacientes con cirrosis.

Subject	Definition		
Baseline sCr	A value of sCr obtained in the previous 3 months, when available, can be used as baseline sCr. In patients with more than one value within the previous 3 months, the value closest to the admission time to the hospital should be used. In patients without a previous sCr value, the sCr on admission should be used as baseline.		
Definition of AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increase in sCr <math>\geq 0.3</math> mg/dl (<math>\geq 26.5</math> <math>\mu\text{mol/L}</math>) within 48 hours; or,</li> <li>• A percentage increase sCr <math>\geq 50\%</math> from baseline which is known, or presumed, to have occurred within the prior 7 days</li> </ul>		
Staging of AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stage 1:</b> increase in sCr <math>\geq 0.3</math> mg/dl (26.5 <math>\mu\text{mol/L}</math>) or an increase in sCr <math>\geq 1.5</math>-fold to 2-fold from baseline</li> <li>• <b>Stage 2:</b> increase in sCr <math>&gt;2</math>-fold to 3-fold from baseline</li> <li>• <b>Stage 3:</b> increase of sCr <math>&gt;3</math>-fold from baseline or sCr <math>\geq 4.0</math> mg/dl (353.6 <math>\mu\text{mol/L}</math>) with an acute increase <math>\geq 0.3</math> mg/dl (26.5 <math>\mu\text{mol/L}</math>) or initiation of renal replacement therapy</li> </ul>		
Progression of AKI	<b>Progression</b> Progression of AKI to a higher stage and/or need for RRT	<b>Regression</b> Regression of AKI to a lower stage	
Response to treatment	<b>No response</b> No regression of AKI	<b>Partial response</b> Regression of AKI stage with a reduction of sCr to $\geq 0.3$ mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/L}$ ) above the baseline value	<b>Full response</b> Return of sCr to a value within 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/L}$ ) of the baseline value

AKI, acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy; sCr, serum creatinine.

Angeli P, Ginès P, Wong F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968–974.

Hay que tener en cuenta que para cualquier definición de deterioro de la función renal o de injuria renal aguda en cualquier patología, incluyendo enfermedades hepáticas como la cirrosis o la insuficiencia hepática, la medición de la Crs sigue siendo el método más práctico y ampliamente aceptado a nivel mundial para la estimación de la función renal en la práctica clínica. El impacto pronóstico de la función renal en la enfermedad hepática se refleja en la inclusión de la Crs en el modelo MELD (del acrónimo inglés **MELD**, "Model for End-stage Liver Disease") para la puntuación, en etapa final, de la enfermedad del hígado, que se utiliza para dar prioridad a los pacientes para el trasplante de hígado. Sin embargo, en la cirrosis, la Crs es notoriamente inexacta en el diagnóstico de la disfunción renal, ya que sobreestima la función renal debido a la disminución de la producción hepática de creatinina por reducción en el aporte proteico y pérdida de masa muscular. Además, la medición de la creatinina sérica utilizando el método de Jaffe puede ocasionar disminuciones de los niveles de creatinina por la interferencia que causa la hiperbilirrubinemia o por uso de cefalosporinas.

La cistatina C se ha sugerido como un marcador sensible de la función renal, sin embargo, estudios recientes han demostrado que al igual que la creatinina, la cistatina C se ve afectada por la edad, sexo, masa muscular y enfermedades hepáticas, sobreestimando la función renal en pacientes con cirrosis. En conclusión, la medición de Crs deben utilizarse para evaluar la función renal en pacientes con cirrosis avanzada, hasta que métodos más fiables de medición de la función renal se generalicen.

## UTILIDAD DE BIOMARCADORES URINARIOS EN INJURIA RENAL AGUDA

Actualmente, numerosos biomarcadores han sido evaluados en el escenario de AKI y cirrosis hepática, incluyendo lipocalina asociada a gelatinasa de los Neutrófilos (NGAL), interleuquina-18, proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP), lesión renal molécula-1, receptor tipo toll 4,  $\pi$ -glutación S-transferasa y  $\alpha$ -glutación S-transferasa . Entre todos ellos, el NGAL es el marcador más estudiado y el más útil. NGAL detecta pacientes con necrosis tubular aguda (NTA) en forma precoz.

Por lo contrario, NGAL no es útil para diferenciar entre la azoemia prerrenal y SHR.

Niveles urinarios de NGAL son mucho más altos en pacientes con NTA en comparación con pacientes con otras causas de AKI. Niveles urinarios de NGAL en NTA fueron 8 veces más altos en comparación con los niveles en azoemia prerrenal, en algunos estudios.

Por lo tanto, la incorporación de NGAL en el algoritmo de decisión clínica sería beneficioso para descartar lesión renal estructural y detectar un grupo de pacientes en quienes el tratamiento con vasoconstrictores no sería efectivo.

Debido a su naturaleza funcional de la falla renal no hay marcador específico de SHR.

Aunque el SHR es la causa más común de azoemia en pacientes con cirrosis avanzada, otras causas de falla renal deben descartarse en estos pacientes. Por lo tanto, el primer paso en el manejo de pacientes cirróticos con deterioro de su función renal u oliguria es un correcto diagnóstico de la etiología del deterioro renal.

Como desafortunadamente no hay prueba específica para hacer un diagnóstico conclusivo del SHR, su adecuado diagnóstico está basado sobre la exclusión de otros tipos de falla renal que puedan ocurrir en este grupo de pacientes, por lo tanto el SHR, **es un diagnóstico de exclusión** .

Independiente de los criterios diagnósticos que usted escoja hay que tener en cuenta lo siguiente: en su presentación clínica el SHR se caracteriza por las siguientes características en un paciente que tiene una enfermedad hepática aguda o crónica establecida clínicamente o evidente:

- Un aumento progresivo en la creatinina sérica
- Un sedimento de orina a menudo normal
- Proteína mínima o nula (menos de 500 mg por día)
- Una tasa muy baja de excreción de sodio (es decir, concentración de sodio en muestra espontánea de orina inferior a 10 mEq /L)

### **TRATAMIENTO:**

PREVENCION: es la conducta ideal para evitar el SHR

El síndrome Hepatorrenal se desarrolla regularmente en pacientes con infección bacteriana sistémica (p. Ej., Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)) y / o hepatitis alcohólica grave o sangrado gastrointestinal Por lo tanto se deben tener las siguientes terapias que pueden prevenir el desarrollo del síndrome Hepatorrenal en estos pacientes:

EL SHR ocurre en aproximadamente el 30% de pacientes con PBE tratados con antibióticos solos, y está asociado con una pobre supervivencia. La administración de albúmina (1.5 g /kg en el momento del diagnóstico y 1 g / kg el día 3) disminuye la frecuencia de HRS y mejora la supervivencia . Por lo que se recomienda que todos los pacientes que desarrollan PBE deben ser tratados con antibióticos de amplio espectro y albúmina intravenosa.

Además, pacientes que se recuperan de un episodio de PBE tiene alto riesgo de desarrollar PBE recurrente. En estos pacientes, y si tienen una proteína total en líquido ascítico < 1.5 gr/L, la administración de antibióticos profilácticos debe ser considerada y reduce el riesgo de PBE recurrente. Norfloxacin (400 mg/día, por vía oral) es el tratamiento de elección. Otros Antibióticos alternativos serían ciprofloxacina (750 mg una vez a la semana, por vía oral) o Trimetoprim sulfametoxazol (800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim) diariamente, vía oral).

### **TRATAMIENTO :**

Una vez establecido la sospecha de AKI en paciente con SHR, el manejo inicial debe enfocarse en el reconocimiento temprano y corrección de posibles eventos desencadenantes, y en la prevención de mayor deterioro hemodinámico. Esto incluye

revisión cuidadosa de todos los medicamentos, y potenciales agentes nefrotóxicos (por ejemplo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [AINES]), los cuales deben ser retirados. El uso de drogas que puedan inducir o agravar la hipotensión arterial (vasodilatadores) o beta bloqueadores no selectivos deben ser cuidadosamente evaluados. En pacientes con depleción de volumen, uso de diuréticos, terapia con lactulosa deben ser retirados, y el volumen plasmático expandirse con albúmina, y practicar transfusiones de sangre en pacientes anémicos debido pérdidas sanguíneas gastrointestinales.

Dado que las infecciones bacterianas son el precipitante más común de AKI en la cirrosis, los pacientes deben ser examinados (por ejemplo, realizando una paracentesis con estudio citológico y cultivo del líquido ascítico). Sin embargo, el tratamiento antibiótico empírico temprano debe iniciarse sobre la sospecha clínica. En caso de respuesta terapéutica, que se define como una disminución de Crs a un valor dentro de 0.3 mg /dL de la línea de base, los pacientes deben ser seguidos de cerca para la detección temprana de episodios recurrentes de AKI. Se recomienda evaluación de seguimiento de Cr sérica cada 2-4 días durante hospitalización y cada 2-4 semanas durante los primeros 6 meses después del alta. En el caso de progresión de ICA-AKI a etapas 2 o 3, los pacientes deben ser evaluados para detectar la presencia de IRA-SHR, retirar los diuréticos inmediatamente, e iniciar expansión de volumen.

La terapia ideal para el síndrome Hepatorrenal es la mejora de la función hepática, ya sea de la recuperación de la hepatitis alcohólica, tratamiento de la hepatitis B descompensada con terapia antiviral eficaz, trasplante de hígado. Sin embargo, cuando la mejoría de la función hepática no es posible a corto plazo, se debe instituir un tratamiento médico para intentar revertir la lesión renal aguda asociada con el síndrome Hepatorrenal.

Nuestras sugerencias con respecto a la elección del tratamiento médico dependen de varios factores, entre ellos: si el paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos, disponibilidad de ciertos medicamentos, para los cuales existe variabilidad nacional y regional, y si el paciente es un candidato para trasplante de hígado.

#### **1. Tratamiento farmacológico:**

El tratamiento con vasoconstrictores y albúmina es el tratamiento de elección para el SHR tipo 1. El objetivo del tratamiento es producir una vasoconstricción en el lecho vascular esplénico así como reducir la hipovolemia efectiva.

El estudio de la fisiopatología del SHR, y basados, sobre todo en la vasodilatación arterial del árbol esplénico, han llevado a los diferentes investigadores al estudio y uso de fármacos

vasoconstrictores de la circulación esplénica, con el objeto de revertir farmacológicamente y en una forma más fisiológica, la disfunción circulatoria del SHR y así mejorar la función renal.

La primera droga usada para este propósito fue la dopamina, sin embargo, posteriores estudios demostraron que la administración de dopamina en pacientes cirróticos con ascitis, con y sin SHR tiene poco efecto sobre la función renal. Desde entonces, numerosos vasoconstrictores han sido estudiados.

Hasta la fecha se han utilizado 3 tipos de agentes vasoconstrictores en el tratamiento del SHR:

- a. Análogos de la somatostatina: octreótido
- b. Análogos de la vasopresina: ornipresina, terlipresina
- c. Agonistas alfa adrenérgicos: norepinefrina, midodrina

TABLA 3

Fármacos vasoconstrictores para el tratamiento del síndrome hepatorenal	
Drogas	Dosis
<b>Terlipresina</b>	0,5 a 2,0 mg por vía intravenosa cada 4 a 6 horas, con incrementos graduales de dosis cada pocos días si no hay mejoría en la Crs, hasta una dosis máxima de 12 mg/día, siempre y cuando no haya efectos secundarios. Tratamiento máximo 14 días
<b>Vasopresina</b>	0,01 U/minuto a 0,8 U/minuto (infusión continua). Valorar para lograr un aumento de 10 mmHg en la MAP de línea de base o MAP >70 mmHg
<b>Noradrenalina</b>	0,5 a 3,0 mg/hora (infusión continua). Valorar para lograr un aumento de 10 mmHg en la MAP
<b>Midodrina</b>	7.5 a 12.5 mg por vía oral 3 veces al día. Valorar para lograr un aumento de 15 mmHg en la MAP de la línea de base
<b>Octreotido</b>	Octreotido: 100 a 200 mg por vía sub- cutánea 3 veces al día o 25 mg en bolo, seguido de infusión intravenosa de 25 mg/ hora

Tomado de Nadim et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical Care 2012 Feb 9; 16 (1) R23.

La terlipresina o triglicil – lisina - vasopresina, es un derivado sintético de la vasopresina que posee una acción dominante sobre receptores V1, lo que explica su potente efecto vasoconstrictor; su

vida media plasmática es más larga (4-10 horas) que la de otros análogos, lo que facilita su administración en bolos intravenosos en vez de infusión continua. Hasta la fecha es el vasoconstrictor más ampliamente estudiado, y usado en el SHR tipo 1. Se encuentra disponible en nuestro país.

La dosis inicial es de 1 mg cada 4 – 6 horas. Si no hay respuesta (disminución de la Crs en un 25% después de 2 días), la dosis puede ser doblada cada 2 días hasta un máximo de 12 mg/día. El tratamiento puede ser interrumpido si la Crs no disminuye en un 50% después de 7 días de estar con la dosis máxima o si no hay una reducción después de 3 días. En pacientes con respuesta temprana, el tratamiento debe continuarse hasta la reversión del SHR o por un máximo de 14 días, o por la presencia de efectos secundarios isquémicos y arritmias inducidas por la terlipresina.

La administración concomitante de expansores de volumen tipo albúmina puede mejorar el efecto de los vasoconstrictores. La dosis recomendada de albúmina es de 1 gr/kg de peso corporal como dosis inicial, hasta un máximo de 100 gr y continuar con 20 – 40 gr/día.

Con el uso de terlipresina y albúmina, el SHR se puede revertir hasta en un 50- 60 %. La insuficiencia renal puede recurrir hasta en un 15- 30 % después de la discontinuación del tratamiento, pero el reinicio del tratamiento es igualmente efectivo.

Recientemente la terlipresina en infusión continua, ha demostrado igual eficacia comparada con los bolos, es mejor tolerada y con menos efectos secundarios. Se recomienda emplear terlipresina en 2 mg por día en infusión continua (diluido en 250 ml de dextrosa al 5%) junto con albúmina (20-40 g por día). La respuesta debe evaluarse cada 48 h. Si la respuesta no se logra en 48 h, entonces la dosis de terlipresina debe ser aumentada paso a paso (aumento en 2 mg por día). Los pacientes necesitan observación cuidadosa, que incluye revisión de los efectos secundarios isquémicos como eventos cardíacos, isquemia intestinal (diarrea), e hiponatremia y arritmias cardíacas.

Algunos sugieren que en los pacientes con síndrome hepatorenal que ingresan a la unidad de cuidados intensivos, usar tratamiento inicial con norepinefrina en combinación con albúmina en lugar de otras terapias médicas. La norepinefrina se administra por vía intravenosa como una infusión continua (0,5 a 3 mg/hora) con el objetivo de aumentar la presión arterial media en 10 mmHg, y la albúmina se administra durante al menos dos días como un bolo intravenoso (1 g/kg por día [100 g máximo]). La vasopresina intravenosa también puede ser efectiva, comenzando en dosis de 0.01 unidades/minuto.

Cuando la terapia con terlipresina no está disponible (por ejemplo, en los Estados Unidos), sugerimos un tratamiento inicial con una combinación de midodrina, octreotido y albúmina. Midodrina se administra por vía oral (7,5 a 15 mg por vía oral tres veces al día), octreotido en infusión intravenosa continua (50 mcg/hora) o subcutánea (100 a 200 mcg tres veces al día) y se administra albúmina durante dos días como un bolo intravenoso (1 g/kg por día [100 g máximo]), seguido de 25 a 50 gramos por día hasta que se suspenda la terapia con midodrina y octreotido.

## 2. USO DE DERIVACIÓN PORTO SISTÉMICA INTRAHEPÁTICA TRANSYUGULAR (TIPS)

En pacientes altamente seleccionados que no responden a la terapia médica con los regímenes anteriores, que están esperando el trasplante de hígado, y que se consideran lo suficientemente bien como para someterse al procedimiento, la derivación porto sistémica intrahepática transyugular (TIPS) a veces es exitosa; sin embargo, el procedimiento está asociado a numerosas complicaciones.

Los TIPS funcionan como una derivación portocava por lo que se espera que mejoren la hipertensión portal. Su inserción es asociada con un incremento del gasto cardiaco y una expansión del flujo sanguíneo central. El efecto simultáneo sobre la circulación esplénica y sistémica puede representar el mecanismo por el cual los TIPS mejoran la perfusión renal, filtración glomerular y la excreción urinaria de sodio y agua.

En términos generales los TIPS en algunos estudios han demostrado que mejoran la función renal y eliminan la ascitis. En los pacientes con SHR tipo 1 puede mejorar la supervivencia, algo que no se ha demostrado en el SHR tipo 2. No debería ser usado en pacientes con bilirrubina >5 mg/dl, infección bacteriana, presencia de encefalopatía hepática o historia de encefalopatía recurrente, disfunción cardiaca o pulmonar severa, o un score Child-Pugh >11.

### 3. DIALISIS

Los pacientes con Síndrome Hepatorrenal que progresan a insuficiencia renal pueden tratarse con diálisis, que se realiza con mayor frecuencia cuando los pacientes esperan un trasplante de hígado o cuando existe la posibilidad de mejorar la función hepática. Además, la diálisis mejora la puntuación de prioridad para el trasplante en los Estados Unidos. En estudios retrospectivos, de pacientes candidatos a trasplante que desarrollaron una lesión renal aguda que requirió diálisis 30 al 50 por ciento sobrevivieron al trasplante de hígado.

La supervivencia en diálisis generalmente está limitada por la gravedad de la insuficiencia hepática, así como por la insuficiencia respiratoria concurrente. Los pacientes con una lesión hepática aguda y potencialmente reversible pueden beneficiarse particularmente de la diálisis ya que la función renal se recuperará en paralelo con la mejora de la función hepática. Por el contrario, los pacientes cirróticos que desarrollan síndrome Hepatorrenal y requieren diálisis tienen un pronóstico sombrío a menos que estén incluidos en la lista para el trasplante de hígado.

Diferentes modalidades de terapia de reemplazo renal han sido usadas en el manejo de los pacientes con SHR: hemodiálisis (HD) intermitente, hemodiafiltración veno venosa (HDVV), hemofiltración de alto volumen y diálisis peritoneal (DP), aunque no hay pruebas controladas que evalúen su efectividad en esta situación.

La hipotensión sistémica hace que frecuentemente, la HD no sea factible en este grupo de pacientes, lo mismo que la presencia de ascitis y peritonitis reduce la eficiencia de la DP. Sin embargo, la terapia de reemplazo renal es usada en muchos centros como una terapia puente mientras sale el trasplante hepático.

Debido a que la mayor causa de muerte en falla hepática y en cirrosis descompensada es el edema cerebral, resultado del aumento de la presión intracraneana, y de la disminución de la presión de perfusión cerebral, la HDVVC o hemofiltración venenosa continua (HVVC) han sido recomendadas como terapia de reemplazo renal en este tipo de pacientes.

La naturaleza continua del procedimiento junto con la falta de cambios bruscos en la presión arterial media y en la presión intracraneana, permite una mejor remoción de toxinas urémicas, así como mediadores de inflamación y una mejor estabilidad cardiovascular.

Varios métodos de soporte hepático extracorpóreo o diálisis hepática han sido usados en pacientes con falla hepática aguda o crónica agudizada, como es el caso del SHR, con incrementada frecuencia como terapia puente mientras sale el trasplante hepático.

El objetivo de los sistemas bioartificiales sería, en teoría, reemplazar parcialmente la función hepática tanto en desintoxicación como, en síntesis, sin embargo, la complejidad de ambas funciones para llevarla a cabo por los diferentes sistemas utilizados sigue siendo un reto.

El sistema recirculante absorbente molecular (MARS) es una variante de diálisis con albúmina desarrollada por Gambro e introducida desde 1999. Prometheus, es otra opción de diálisis hepática basada en la separación fraccionada del plasma y desarrollada por Fresenius.

Aunque los datos preliminares de pequeños estudios, soporten seguridad y eficacia con ambos tipos de terapia, ambos métodos deben considerarse experimentales hasta que grandes pruebas controladas y aleatorizadas demuestren beneficio de supervivencia.

#### 4. TRASPLANTE HEPÁTICO:

Es el tratamiento de elección tanto en el SHR tipo 1 como en el 2. Sin embargo, el principal problema del trasplante hepático (TH) en el SHR tipo 1, es su aplicabilidad. Desafortunadamente, la pobre supervivencia de los pacientes con SHR, sobre todo del tipo 1 (días a semanas), la escasa disponibilidad de órganos y las diferentes barreras administrativas de nuestro Sistema de Salud hacen la aplicabilidad del trasplante hepático muy improbable en este tipo de pacientes.

El TH es considerado el tratamiento ideal para muchos de estos pacientes que son admitidos con diferentes grados de disfunción renal, y puede revertir el SHR. Los pacientes con SHR que se someten a TH tienen más complicaciones, estancia hospitalaria en UCI más prolongada y mayor mortalidad intrahospitalaria que los pacientes trasplantados sin SHR. Sin embargo, la supervivencia a largo tiempo de los pacientes trasplantados con SHR es buena, cerca del 60% a 3 años, levemente menor a la de los pacientes trasplantados sin SHR (70- 80% a 3 años).

Las anomalías hemodinámicas y neurohormonales asociadas a SHR desaparecen al mes después de la cirugía, y los pacientes recuperan la habilidad para excretar el sodio y agua.

Con un agresivo manejo pre y pos trasplante se puede conseguir un excelente resultado en pacientes con SHR con el TH. En este sentido la búsqueda de métodos terapéuticos diferentes al TH para mejorar la función renal o hepática, ya sea en forma temporal o permanente (incluso para revertir el SHR), o como terapia puente hasta que aparezca el trasplante hepático, puede ser beneficiosa.

#### CONCLUSIONES

El síndrome Hepatorrenal es una complicación importante en la cirrosis hepática avanzada. Implica una alta tasa de mortalidad a corto plazo. Su clasificación y definición recientemente fue modificada, y se basa en motivos clínicos adaptando la definición de AKI. Datos recientes sobre la determinación del NGAL urinario mostraron que es útil para diferenciarlo de la necrosis tubular aguda, y debe ser incorporado en el algoritmo de diagnóstico. La terlipresina y la noradrenalina son efectivos tratamientos farmacológicos que están actualmente disponibles, y generan una tasa de reversión en el 40% -50% de los casos, sirviendo como terapia puente mientras se alcanza el trasplante hepático, que hoy en día es el único tratamiento curativo. Predictores de respuesta al tratamiento sugieren que el tratamiento debe comenzar lo más temprano posible. En este sentido, la nueva definición de ICA HRS permite un diagnóstico temprano. Nuevos tratamientos deberían ser probado para esta condición que tiene un pronóstico ominoso.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Flint A. Clinical report on hydro-peritoneum, based on an analysis of forty-six cases. Am J Med Sci 1863; 45:306–39.



2. Perl AF. Hepatorenal syndrome with recovery. *Can Med Assoc J* 1947; 57:290–2.
3. Heyd CG. The liver and its relation to chronic abdominal infection. *Ann Surg* 1923; 79:55–77.
4. Earley LE. Presentation of diagnostic criteria of the hepatorenal syndrome In: Bartoli E, Chiandussi L. (eds). *Hepatorenal Syndrome*. Padova: Piccin Medical Books, 1979.
5. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23:164–76.
6. Ariyan S, Sweeney T, Kerstein M. The hepatorenal syndrome: recovery after portacaval shunt. *Ann Surg* 1975; 181:847–9
7. Mullane JF, Gliedman ML. Development of renal impairment in Laennec's cirrhosis. *Ann Surg* 1971; 174:892–901.
8. Orloff MJ. Effect of side to side portacaval shunt on intractable ascites, sodium excretion, and aldosterone metabolism in man. *Am J Surg* 1966; 112:287–298.
9. Gordon C. Complications after gallbladder surgery. *Ann Surg* 1937; 105:1–8.
10. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23:164–76.
11. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrosis 2012. *Hepatology* 2013; 57:1651–3.
12. Angeli P, Ginès P, Wong F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62:986–74.
13. de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743–52.
14. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
15. International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1–138.
16. Helwing FC, Scultz CB. a liver –kidney syndrome clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obst* 1932; 55:570-580.
17. Wilensky AO. Occurrence, distribution and pathogenesis of so –called liver death and / or hepatorenal syndrome. *Arch Surg* 1939; 38:625-631.
18. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1279.
19. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362:1819.

20. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229.
21. Better OS. Renal and cardiovascular dysfunction in liver disease. *Kidney Int* 1986; 29:598.
22. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310–18
23. Flint A. Clinical report on hydro- peritoneum based on a analysis of forty –six cases. *Am J med Sci* 1863; 45:306-339.
24. Hecker R, Sherlock S, Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 2:1221-1225.