

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome hepatorenal: diagnóstico y tratamiento **Hepatorenal syndrome: diagnosis and treatment**

MsC. Raúl Toranzo Labrada, MsC. Roberto González Castilla, MsC. Julio García Medina

Hospital Clínicoquirúrgico Universitario "Dr. Ambrosio Grillo Portuondo", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El síndrome hepatorenal es potencialmente reversible, se presenta en pacientes con cirrosis, ascitis, insuficiencia hepática aguda o hepatitis alcohólica y se caracteriza por deterioro de la función renal, alteraciones de la función cardiovascular e hiperactividad de sistemas como el nervioso simpático y el renina-angiotensina. Han sido innumerables las investigaciones realizadas sobre la coexistencia de la disfunción hepática y renal y su impacto en la morbilidad y mortalidad en las unidades de atención al paciente en estado crítico. El objetivo del presente artículo es proporcionar una revisión bibliográfica actualizada acerca del tema y facilitar la actuación médica ante los afectados con el mencionado síndrome.

Palabras clave: síndromes hepatorenal, disfunción hepática, disfunción renal, vasoconstricción renal intensa, trasplante de hígado, vasoconstrictores.

ABSTRACT

The hepatorenal syndrome is potentially reversible, it is presented in patients with cirrhosis, ascites, acute hepatic failure or alcoholic hepatitis and it is characterized by deterioration of the renal function, changes of the cardiovascular function and hyperactivity of systems as the sympathetic nervous one and the renin-angiotensin system. The investigations carried out on the coexistence of the hepatic and renal disorders and their impact in the mobility and mortality in the institutions for critically ill patient have been countless. The objective of the present work is to provide an updated literature review about the topic and to facilitate the medical performance in those cases with the mentioned syndrome.

Key words: hepatorenal syndrome, hepatic dysfunction, renal dysfunction, severe renal vasoconstriction, liver transplantation, vasoconstrictors.

INTRODUCCIÓN

La preservación de la función de órganos es la piedra angular en la supervivencia de los pacientes en estado crítico en terapia intensiva. La coexistencia de la disfunción hepática y renal y su impacto en la morbilidad y mortalidad en las unidades de atención a estos pacientes está bien documentada.

Desde hace más de 100 años se ha hecho referencia a la asociación entre hígado y riñón. En 1877, el fenómeno clínico de oliguria, ascitis y riñón con histología normal fue publicado por el patólogo alemán Frerichs, quien también describió los cambios patológicos vistos en la cirrosis hepática.

El término síndrome hepatorenal (SHR) fue usado por primera vez en 1939 para describir la disfunción renal que seguía a la cirugía biliar y al trauma hepático; asimismo, en el 2007, durante la 56 Reunión de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, en el Internacional Ascitis Club, funcionó un grupo de estudio sobre este síndrome. Un taller similar se hizo en Chicago en 1994, en el cual se estandarizó la nomenclatura y los criterios diagnósticos para la ascitis refractaria y el SHR.¹

El síndrome hepatorenal es la forma de disfunción renal que complica a la enfermedad hepática avanzada, a la insuficiencia hepática fulminante o a la hipertensión portal.

Con el objetivo proporcionar una revisión bibliográfica actualizada acerca del tema se llevó a cabo la presente investigación.

DESARROLLO

Este es un síndrome potencialmente reversible, que se presenta en pacientes con cirrosis, ascitis, insuficiencia hepática aguda o hepatitis alcohólica y se caracteriza por el deterioro de la función renal, por alteraciones marcadas de la función cardiovascular y por hiperactividad del sistema nervioso simpático y del renina angiotensina. La vasoconstricción renal intensa provoca un descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG).¹⁻²

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del SHR es compleja y está relacionada con 3 áreas claves: el lecho esplácnico, el sistema nervioso simpático y el factor cardíaco.

Se produce una vasodilatación arterial en la circulación esplácnica y una vasoconstricción arterial en áreas como: cerebro, riñones e hígado; mientras que los flujos sanguíneos cutáneo y muscular pueden estar bajo, normal o aumentado.

La dilatación de los vasos esplácnicos está dada, sobre todo, por la liberación local de vasodilatadores potentes como el óxido nítrico, el cual también favorece la resistencia de la circulación esplácnica a varios vasopresores como la angiotensina II, la noradrenalina, la vasopresina y la endotelina. Esta resistencia hace que la presión arterial en la cirrosis dependa de los efectos extraesplácnicos ejercidos por los vasoconstrictores endógenos.

Como la vasodilatación arterial aumenta con la progresión de la cirrosis, la función de los vasoconstrictores en mantener la estabilidad hemodinámica se torna crítica y

explica porqué los pacientes cirróticos con SHR están predispuestos a la vasoconstricción renal, hepática y cerebral.¹⁻⁶

Otro de los aspectos es el gasto cardíaco insuficiente en esos pacientes, el cual favorece la hipoperfusión renal, como ha sido confirmado recientemente. Entre los afectados con SHR, la progresión de la disfunción circulatoria que llevó a la hipotensión arterial y a la insuficiencia renal se presentó en el grupo que desarrolló un descenso continuado del gasto cardíaco, con aumento de la actividad de la renina plasmática. Cuando este disminuye, aparece hipovolemia, hipoperfusión renal y SHR. Se desconoce el mecanismo por el cual, en los pacientes con el mencionado síndrome, el gasto cardíaco se altera o se hace insuficiente.

Recientemente se ha identificado una miocardiopatía cirrótica, anormalidad cardíaca específica, caracterizada por una menor respuesta sistólica y diastólica a los estímulos, cambios en la repolarización e hipertrofia de las cavidades cardíacas.¹

CUADRO CLÍNICO

Existen 2 tipos de SHR: La forma aguda o tipo 1 y el tipo 2. El primero se caracteriza por la aparición rápida y progresiva de insuficiencia renal, aunque en estos pacientes dicho síndrome se puede presentar en forma espontánea, también puede estar relacionado con un factor precipitante.⁴⁻⁸

Por otra parte, en esta forma existen signos clínicos propios de enfermedad hepática crónica e hipertensión portal, tales como: eritema palmar, arañas vasculares, ascitis y circulación colateral abdominal. Aparece coagulopatía e ictericia intensa, encefalopatía hepática, la cual puede preceder a la elevación de azoados. La presentación clínica del SHR tipo 1 es como falla renal oligoanúrica, es decir, con gasto urinario menor de 500 mL por día. Una característica es que estos pacientes no tienen elevaciones de la creatinina tan intensas como las observadas en otras causas de deterioro renal, debido a su menor masa muscular.

Usualmente, su descompensación renal está precedida por un evento desencadenante, es así como el SHR se ha descrito en cerca de 20 % de los afectados con peritonitis bacteriana espontánea (PBE), hasta en 15% de pacientes en quienes se han realizado grandes paracentesis (mayores de 5 L) sin reposición de albúmina, en 10 % de los que presentan sangrado gastrointestinal y secundario a diuresis intensa. La supervivencia media es de 2 semanas si no se indica el tratamiento oportuno.

El SHR tipo 2 es una forma más estable que se desarrolla lentamente en varias semanas y tiene una mejor supervivencia. Los pacientes presentan igualmente los signos de enfermedad hepática crónica, pero en ellos la ictericia es menos intensa y el deterioro de la función renal es lento. Una de las características principales es la ascitis refractaria; también están predispuestos a desarrollar SHR 1 luego de infecciones o factores precipitantes. La media de supervivencia de estos pacientes es de 4-6 meses, peor que para los que presentan cirrosis con ascitis y sin fallo renal.⁷⁻¹¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SHR es de exclusión y se basa en los criterios propuestos por el Club Internacional de Ascitis, los cuales han variado de un encuentro a otro (cuadro).¹

Otras causas de insuficiencia renal en la cirrosis, que deben excluirse antes de realizar el diagnóstico de SHR, son las infecciones bacterianas, el uso de fármacos que pueden deteriorar la función renal (diuréticos en altas dosis, antiinflamatorios no esteroideos o aminoglucósidos), la insuficiencia renal prerrenal por depleción de volumen, la necrosis tubular aguda y las glomerulopatías.⁸⁻¹⁴

Cuadro. Comparación entre los criterios emitidos en 1994 y 2007 por el Club Internacional de Ascitis, para el diagnóstico de síndrome hepatorenal

1994	2007
Criterios mayores	
1. Enfermedad hepática aguda o crónica con insuficiencia hepática avanzada e hipertensión portal	Cirrosis con ascitis
2. Baja TFG, dada por Cr s >1,5 mg/dL o DCr <40 mL/min.	Cr s >1,5mg/dL o >130µmol/
3. Ausencia de choque, infecciones bacterianas o tratamiento reciente con nefrotóxicos. Ausencia de pérdidas de líquidos renales (pérdida de peso de más de 500 g diario por varios días, para los que tienen ascitis sin edema periférico y más de 1000 g diario para pacientes con ascitis y edemas) o gastrointestinales excesivas (diarrea o hemorragias).	Ausencia de choque
4. Falla para mejorar la función renal luego de expansión del plasma con 1,5 L de solución salina isotónica y la retirada del diurético.	No mejoría en Cr s (disminución <1,5mg/dL) después de 2 días de retirada del diurético y la expansión con volumen y albúmina. La dosis recomendada de albúmina es 1g/kg/día hasta un máximo de 100g/día.
5. Proteinuria <500 g/dL y no evidencia por ecografía de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa.	Ausencia de enfermedad parenquimatosa renal, indicado por una proteinuria <500mg/día, microhematuria (<50 eritrocitos/C) y/o ecografía renal normal
Criterios menores	
1. Volumen urinario <500 mL/día	No tratamiento actual o reciente con drogas nefrotóxicas
2. Sodio urinario <10 mEq/L	
3. Eritrocitos orina <50 CAP	
4. Sodio sérico < 130 mEq/L	
5. Osmolaridad urinaria mayor que la plasmática	

Cr s: Creatinina sérica

DCr: Depuración de creatinina

CAP: Campo de alto poder

Diferentes entidades clínicas cursan con insuficiencias hepática y renal, pero no cumplen los requisitos del diagnóstico de SHR, de manera que son consideradas como síndrome pseudohepatorrenal.⁹

CAUSAS DEL SÍNDROME SEUDOHEPATORRENAL

- Infecciones: sepsis, leptospirosis, tuberculosis, virus de Epstein-Barr, hepatitis A, B y C, absceso hepático, brucelosis
- Medicamentos: tetraciclina, rifampicina, sulfas, fenitoína, alopurinol, metotrexate, sobredosis de acetaminofén
- Toxinas: cloroformo, fósforo, arsénico, cobre, amatoxinas, cromio, bario, tricloroetileno
- Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, síndrome Sjögren, lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia, amiloidosis
- Falla circulatoria: Estado de choque cardiogénico o hipovolémico
- Malignidad: linfoma, leucemia
- Enfermedades congénitas: enfermedad poliquística, nefronoptisis, fibrosis hepática congénita
- Otros: hígado graso durante el embarazo, síndrome de Reyé, glomerulopatía cirrótica

El diagnóstico diferencial puede realizarse con diferentes procesos o condiciones básicas que generan un estado morbosos.

• Diagnóstico diferencial del síndrome hepatorrenal

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| - Pérdida de líquidos | - Insuficiencia prerrenal |
| - Fármacos nefrotóxicos | - Nefrotoxicidad |
| - Proceso infeccioso | - Insuficiencia renal por infección |
| - Proteinuria y/o hematuria | - Glomerulonefritis |
| - Alteración estructural | - Nefropatía orgánica |

El diagnóstico de SHR no se puede realizar definitivamente en la primera visita que se realiza a este grupo de pacientes, teniendo en cuenta solo los valores absolutos de los exámenes de laboratorio; más bien se debe convertir en un diagnóstico de trabajo desde el primer día de la evaluación médica y realizarlo después de haber efectuado una valoración dinámica de los valores anteriormente mencionados, así como también algún tipo de intervención como la reposición de volumen, además de asegurarse de tener una buena presión de llenado, si es posible mediante catéter central. Por lo tanto, el sitio ideal para mantener a estos pacientes debe ser como mínimo en cuidados intermedios.

PREVENCIÓN

El objetivo principal debe estar dirigido a evitar la presencia de situaciones que puedan desencadenar el SHR, a tener un alto índice de sospecha de esta enfermedad y a corregir estas situaciones tan pronto se presenten.

Al respecto, se tendrá en cuenta que en los pacientes con cirrosis descompensada los eventos que más llevan a la contracción de volumen intravascular son el sangrado gastrointestinal, el uso indiscriminado de lactulosa y diuréticos y las paracentesis de grandes volúmenes (mayor de 4 litros) con inadecuado reemplazo de volumen intravascular. Asimismo, los procesos infecciosos se pueden manifestar en forma sutil y los criterios de respuesta inflamatoria sistémica y de sepsis pueden estar ausentes o

aminorados (por tratarse de pacientes inmunosuprimidos); por lo tanto, el médico tratante debe tener un alto índice de sospecha, en especial de peritonitis bacteriana espontánea.

En estos casos se evitará el uso de potenciales agentes nefrotóxicos, tales como: antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, agentes radiológicos con medio de contraste y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

La incidencia del SHR puede reducirse en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea con la administración de albúmina, lo cual se asocia con un alargamiento de la supervivencia.

La dosis de albúmina sugerida para el primer día es de 1,5 g/kg de peso corporal, seguido en el tercer día por 1 g/kg de peso corporal, hasta un máximo de 150 a 100 g, respectivamente. La administración de albúmina está indicada en los pacientes con PBE y bilirrubinemia (4 mg/día) o creatinina sérica (>1mg/dL).¹⁰⁻¹⁶

TRATAMIENTO

- Trasplante de hígado

Este es el tratamiento de elección para ambos tipos de SHR. Luego del trasplante, la morbilidad es superior en los pacientes con SHR que en quienes no lo presentan, aunque la probabilidad de supervivencia, a largo plazo, es solo algo menor.

En los pacientes con SHR tipo 1, el tratamiento farmacológico antes del trasplante hepático puede mejorar la supervivencia después de este.^{1, 16-21}

- Tratamiento farmacológico con vasoconstrictores

1. Agonistas alfa adrenérgicos: noradrenalina, midrodine
2. Análogos de la somatostatina: octreótido
3. Análogos de la vasopresina: ornipresina, terlipresina

La terlipresina es el compuesto más estudiado. Su dosis inicial es de 1 mg/4-6 horas y si no hay respuesta (> 25 % de disminución de la creatinina sérica, luego de 2 días), se puede duplicar la dosis cada 2 días, hasta un máximo de 12 mg/día. El tratamiento puede detenerse cuando la creatinina sérica no disminuye al menos 50 % luego de 7 días de la dosis máxima, o si no se produce el descenso después de los 3 primeros días.

En los pacientes con respuesta inmediata, el tratamiento debe continuarse hasta la reversión del SHR o hasta un efecto máximo de 14 días. La terlipresina puede inducir isquemia y arritmias lo que obliga a suspender su aplicación.^{1, 20}

El midrodine, un fármaco de uso oral, fue usado en pacientes con SHR tipo 1 a una dosis de 7,5 mg cada 8 horas (máximo 12,5 mg) más 100 mg de octreótido cada 8 horas, por vía subcutánea, asociado a expansión de volumen con albúmina (20-40 g diario, por vía intravenosa). El tiempo de tratamiento osciló entre 29 y 60 días.²

El octreótido, un octapéptido análogo de la somatostatina, con potente acción vasoconstrictora sobre la vasculatura esplánica, ha sido usado en el SHR; sin embargo, su utilización y los estudios al respecto son limitados.

La noradrenalina: 0,5-3 mg/h en infusión intravenosa continua, pero la primera droga usada para este propósito fue la dopamina. Posteriormente, en algunos estudios se demostró que, contrario a lo que ocurre en sujetos sanos, la administración de esta última en pacientes cirróticos con ascitis, con SHR y sin este, tiene poco efecto sobre la función renal. A pesar de esto, sigue siendo una forma popular y accesible de tratamiento farmacológico debido a su falta de efectos secundarios; sin embargo, el empleo prolongado puede incrementar el catabolismo, por lo tanto, no se recomienda su uso por más de 24 horas en ausencia de respuesta.

Stent-shunt portosistémicos intrahepáticos transyugular (SPIT): Los pocos datos existentes sobre los resultados del SPIT en el síndrome hepatorenal muestran que mejora la función renal y elimina la ascitis. En los pacientes con SHR tipo 1, puede mejorar la supervivencia, pero su resultado es dudoso en el tipo 2. La mayor desventaja del SPIT es su baja aplicabilidad, puede usarse en pacientes con bilirrubinemia mayor de 5 mg/dL, encefalopatía grave o el antecedente de encefalopatía recurrente, infección bacteriana grave y disfunción cardíaca o pulmonar grave.¹⁸⁻²²

El tratamiento de primera línea es el uso de vasoconstrictores combinados con albúmina. Los pacientes que no responden a estos fármacos o lo hacen parcialmente pueden ser tratados con SPIT, pero si hay contraindicaciones para este, se puede recurrir a la diálisis de albúmina extracorpórea.

La terapia de reemplazo renal ha sido usada en los pacientes con SHR, además de hemodiálisis (HD), hemodiafiltración venovenosa (HDVV), hemofiltración de alto volumen y diálisis peritoneal (DP), aunque no hay pruebas controladas que evalúen su efectividad en esta situación.²²⁻²⁴

Por otra parte, 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 se usa en muchos centros como puente mientras se realiza 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 disminución de la presión de perfusión cerebral, en este tipo de paciente ha sido recomendada como terapia de reemplazo renal la HDVVC o la hemofiltración venenosa continua (HVVC). 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.^{2, 24, 25}

CONCLUSIONES

El síndrome hepatorenal es una complicación frecuente y grave en los pacientes con enfermedad hepática severa e hipertensión portal, caracterizada por anomalías circulatorias que llevan a una vasoconstricción renal y generan un fallo renal funcional. Desafortunadamente su pronóstico es ominoso, a no ser que el paciente sea candidato a un trasplante hepático ortotópico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56: 1310-8.
2. Villanueva Bendek I. Síndrome hepatorenal. Revisión de la literatura y análisis crítico de los criterios diagnósticos. *Rev Colombiana Gastroenterol*. 2004; 19 (3):216-22.
3. Genzini T, Miranda Torricelli FC. Hepatorenal syndrome: an update. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125 (1):50-6.
4. Ginès P, Cabrera BJ, Guevara M, Morillasc R, Ruiz del Árbold L, Solàe et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(9):535-44.
5. MacLaren R. Management of cirrhosis and associated complications. *J Pharmacy Practice*. 2009 22: 290.
6. Cárdenas A, Ginèsb P. Hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal y trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 31(1):29-36.
7. Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ*. 2006; 174 (10):1433-43.
8. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*.2006; 1(5): 1066–1079.
9. Jaramillo JL, García I, Carvajal JN. Síndrome hepatorenal. *Acta Med Colombiana*. 2008; 33: 22-7.
10. Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, Spinzi G, Saibeni S, Salmi A, et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *J Hepatol*. 2011; 55(6):1241-8.
11. Davenport A, Cholongitas E, Xirouchakis E, Burroughs AK. Pitfalls in assessing renal function in patients with cirrhosis--potential inequity for access to treatment of hepatorenal failure and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(9):2735-42.
12. Wittenburg H, Tennert U, Berg T. Complications of liver cirrhosis. *Internist (Berl)*. 2011; 52(9):1061-70.
13. Testino G, Ferro C. Hepatorenal syndrome: a review. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57(102-103):1279-84.
14. Memon I, Klein CL. Impact of hepatorenal syndrome and liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011; 16(3):301-5.
15. Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(9):1405-17.

16. Rahimi RS, Rockey DC. Complications and outcomes in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27(3):204-9.
17. Perumalswami PV, Schiano TD. The management of hospitalized patients with cirrhosis: the Mount Sinai experience and a guide for hospitalists. *Dig Dis Sci*. 2011;56(5):1266-81.
18. Cárdenas A, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17(2):184-9.
19. Ytrebø LM, Klepstad P. Intensive care of patients with acute liver failure. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010; 130(16):1609-13.
20. Magan AA, Khalil AA, Ahmed MH. Terlipressin and hepatorenal syndrome: what is important for nephrologists and hepatologists. *World J Gastroenterol*. 2010 7;16(41):5139-47.
21. Kim YS. Ascites, hepatorenal syndrome and spontaneous bacterial peritonitis in patients with portal hypertension. *Korean J Gastroenterol*. 2010; 56(3):168-85.
22. Lee TH. Recent advances in diagnosis of portal hypertension. *Korean J Gastroenterol*. 2010; 56(3):135-43.
23. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(4):977-87.
24. Fleming JN, Abou Abbass A. Hepatorenal syndrome: a comprehensive overview for the critical care nurse. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2010; 22(3):351-68.
25. Carl DE, Sanyal A. The management of hepatorenal syndrome. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009; 55(2):207-26.

Recibido: 20 de diciembre de 2011.

Aprobado: 24 de enero de 2012

Raúl Toranzo Labrada. Hospital Clínicoquirúrgico Universitario "Dr. Ambrosio Grillo Portuondo", Carretera Central, km 21 ½, Melgarejo, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: raul.toranzo@medired.scu.sld.cu