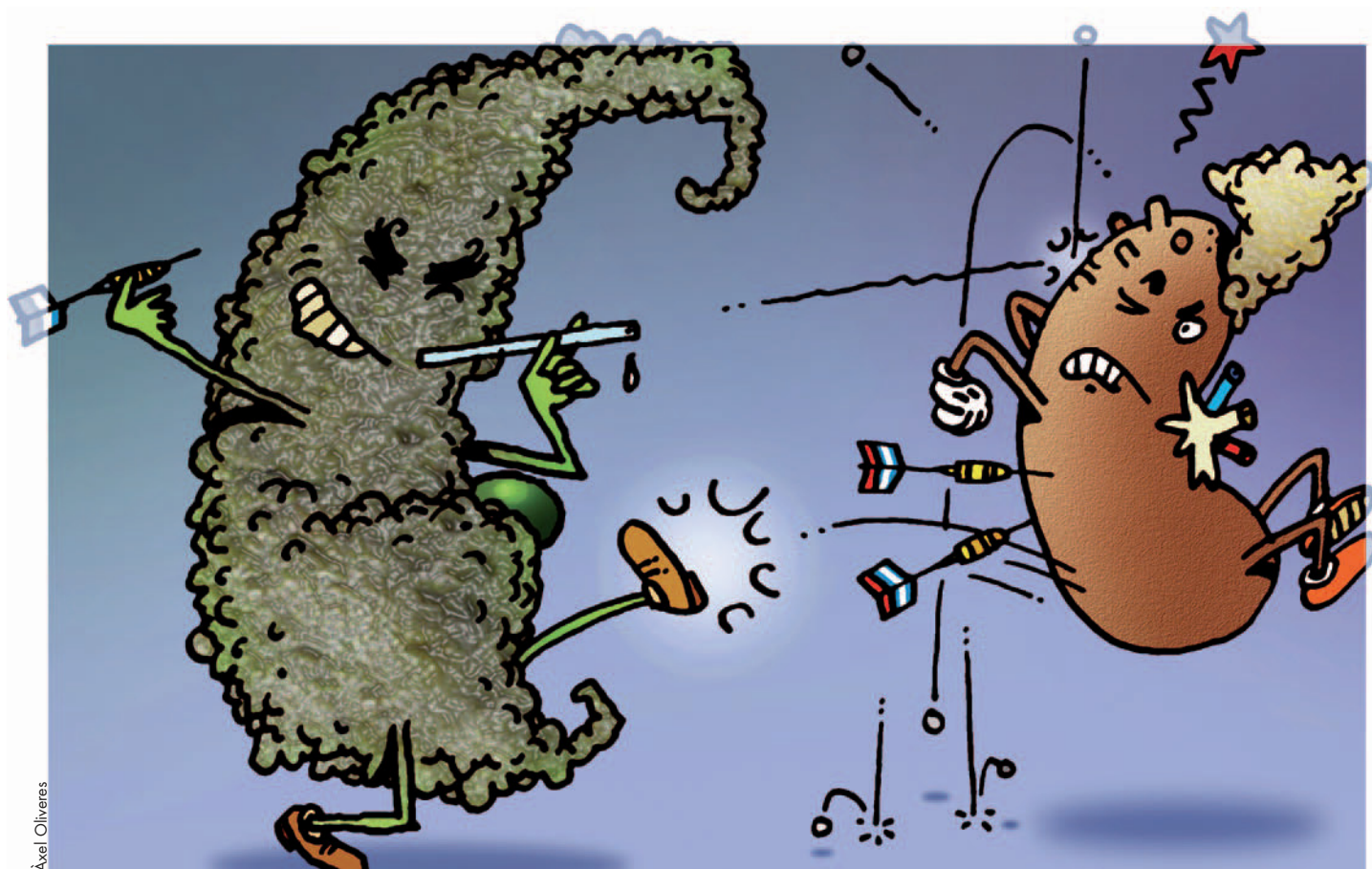


Síndrome hepatorenal en el paciente cirrótico

LUIS RUIZ DEL ÁRBOL, MIGUEL RIVERO Y ELENA GARRIDO

Unidad de Hemodinámica. Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.



Áxel Oliveres

Puntos clave

El síndrome hepatorenal (SHR) surge en el 50% de los enfermos con cirrosis avanzada antes de fallecer y entre el 7-17% de los hospitalizados. Existen 2 formas clínicas de SHR. El SHR tipo 1, que es una insuficiencia renal aguda y progresiva, asociada habitualmente a un factor precipitante. El SHR tipo 2 es el más frecuente, y se caracteriza por una insuficiencia renal estable, cuya manifestación clínica es la ascitis refractaria.

En el SHR hay una intensa vasoconstricción renal en el contexto de una disfunción circulatoria, debida a una acentuación de la vasodilatación arteriolar esplácica por la hipertensión portal y a una disfunción cardíaca.

La profilaxis del SHR debería ser dirigida a evitar y tratar el deterioro en la función hepática, la hipertensión portal, las alteraciones cardiocirculatorias y la hipoperfusión renal.

Estudios controlados y aleatorizados han demostrado que el SHR puede ser prevenido en 2 situaciones clínicas específicas, la hepatitis alcohólica y la peritonitis bacteriana espontánea.

Aunque no exenta de graves complicaciones, la implantación de una derivación portosistémica con prótesis intrahepática en la ascitis refractaria disminuye la incidencia de desarrollo de SHR o la progresión desde el SHR tipo 2 a tipo 1.

El síndrome hepatorenal (SHR) es una insuficiencia renal funcional que se desarrolla en pacientes con cirrosis debido a una vasoconstricción renal¹. El SHR se define por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl, en ausencia de medicación diurética y por la exclusión de otros tipos de insuficiencia renal (IR) (tabla 1).

En el SHR hay una intensa vasoconstricción renal y en otros compartimentos vasculares, en el contexto de una disfunción circulatoria caracterizada por hipotensión arterial y activación homeostásica de los sistemas vasoactivos (fig. 1). La disfunción circulatoria se debe a una acentuación de la vasodilatación arteriolar esplácnica por la hipertensión portal y a una disfunción cardíaca, que cursa con descenso del gasto cardíaco por hipovolemia central y cardiomiopatía cirrótica². Existen 2 formas clínicas de SHR (tabla 2). El SHR tipo 1 es una IR aguda con progresiva disfunción circulatoria y renal, y se asocia habitualmente a un factor precipitante. El SHR tipo 2 es el más frecuente, y se caracteriza por IR (creatinina, 1,5-2,5 mg/dl) estable, cuya manifestación clínica es la ascitis refractaria y las alteraciones circulatorias se desarrollan durante el curso natural de la cirrosis.

Prevención del síndrome hepatorenal

Las actuaciones para prevenir el SHR deberían dirigirse a evitar y tratar el deterioro en la función hepática, la hipertensión portal, las alteraciones cardiocirculatorias y la hipoperfusión renal (tabla 3).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal

Insuficiencia hepática con hipertensión portal
Insuficiencia renal: creatinina sérica > 1,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 40 ml/min
Ausencia de shock, infección bacteriana, agentes nefrotóxicos o pérdidas gastrointestinales
Ausencia de mejoría en la función renal con la supresión de los diuréticos e infusión de suero salino intravenoso (1.500 ml)
Proteinuria < 0,5 mg/dl y ecografía renal normal

Tomada de Arroyo et al¹. Club Internacional de la Ascitis.

Tabla 2. Tipos clínicos de síndrome hepatorenal

Tipo I

Afectación de la función renal rápida, progresiva, definida por un aumento superior o igual al doble del valor de la creatinina sérica inicial hasta un valor superior a 2,5 mg/dl o por una reducción en el aclaramiento de creatinina de 24 h a un valor menor de 20 ml/min, en menos de 2 semanas

Tipo II

Afectación de la función renal definida por una cifra de creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl que no cumple los criterios del tipo I

Insuficiencia hepática

La profilaxis de elección del SHR en la insuficiencia hepática grave es el trasplante hepático. En los pacientes con SHR tipo 2, la supervivencia prolongada permite la realización del trasplante y previene el desarrollo de SHR tipo 1. En la situación específica de hepatitis alcohólica, la administración de pentoxifilina (400 mg v.o./8 h), un inhibidor del factor de necrosis tumoral, en comparación con la medicación placebo, ha demostrado que disminuye la incidencia de SHR (el 8 frente al 35%, respectivamente) y la mortalidad hospitalaria (el 24 frente al 46%, respectivamente)³.

Hipertensión portal

La hipertensión portal es el acontecimiento inicial en la producción de la vasodilatación arterial y la circulación hiperdinámica. Por consiguiente, el tratamiento de la hipertensión podría prevenir sus complicaciones y el SHR. La presión portal puede reducirse mediante tratamiento farmacológico o por la descompresión portal. La administración de bloqueadores beta no produce disfunción renal. Sin embargo, el tratamiento con nitratos⁴ o prazosina en pacientes con ascitis puede acentuar la disfunción circulatoria y disminuir la tasa de filtrado glomerular (TFG) y el flujo sanguíneo renal (FSR). Por tanto, no se recomienda el tratamiento con estos medicamentos.

La hipertensión portal posiblemente participa de forma directa en la disfunción renal por la activación de un reflejo hepatorenal. Se ha demostrado que, en pacientes portadores de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), su oclusión aguda con un balón produce un incremento en la presión portal y un deterioro del FSR. Por el contrario, la descompresión portal mediante la implantación

Tabla 3. Prevención del síndrome hepatorenal en cirrosis

Insuficiencia hepática

Hepatitis alcohólica-pentoxifilina

Hipertensión portal

Bloqueadores beta

Derivación portosistémica con prótesis intrahepática

Disfunción circulatoria

Circulación hiperdinámica

Bloqueadores beta

Hipovolemia arterial efectiva

Vasoconstrictores y expansión de volumen

Profilaxis de la infección

Antibióticos

Prevención de la vasodilatación

Expansores del volumen plasmático

Insuficiencia renal

Vasoconstricción renal

¿Antagonistas de la endotelina?

Disminución del filtrado glomerular

Terlipresina y expansión de volumen

Hiponatremia dilucional

Antagonistas de los receptores V₂ de la vasopresina

de una DPPI en la ascitis refractaria mejora la función renal y disminuye la incidencia de desarrollo de SHR o la progresión desde el SHR tipo 2 a tipo 1. Este hecho se asocia con un aumento en el gasto cardíaco y la supresión en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Sin embargo, los enfermos tratados con DPPI tienen mayor frecuencia de encefalopatía hepática grave y una supervivencia semejante a los pacientes que reciben tratamiento mediante paracentesis evacuadoras con expansión de volumen⁵. Los estudios clínicos indican que la DPPI podría ser útil en el tratamiento del SHR tipo 1. La TFG aumenta en 1-4 semanas después de la DPPI y, posteriormente, se estabiliza. El descenso en la creatinina está relacionado con la supresión del SRAA.

Disfunción circulatoria

El SHR ocurre en el contexto de una progresiva activación homeostática de los sistemas vasoconstrictores endógenos, como la angiotensina. Sin embargo, no está indicado el tratamiento con medicamentos que inhiben la generación de angiotensina II, como el captopril, o que antagonizan el receptor, como el losartán⁶, porque, incluso a pequeñas dosis, pueden producir una reducción en la TFG y en la excreción de sodio.

El tratamiento de elección de la disfunción circulatoria es la combinación de un vasoconstrictor para reducir la vasodilatación arterial y la expansión de volumen con albúmina para incrementar la precarga y el trabajo sistólico. Es necesario investigar si en pacientes con ascitis el tratamiento con terlipresina y albúmina mejora la función renal y puede prevenir el SHR⁷.

El SHR tipo 1 (fig. 2), con frecuencia, se desarrolla como consecuencia de factores precipitantes que acentúan el deterioro circulatorio al producir una disminución del volumen sanguíneo de forma real o efectiva. Entre estos factores tenemos:

a) Hemorragia digestiva. En la cirrosis, debido a las alteraciones hemodinámicas, la depleción de volumen predispone a la IR. El 10% de los enfermos con hemorragia por varices desarrollan IR y se asocia a una elevada mortalidad hospitalaria (83%)⁸. Los factores relacionados con su aparición son la gravedad de la hemorragia y la insuficiencia hepática avanzada. Aproximadamente, un tercio de los episodios de IR quizás sean debidos a SHR tipo 1 secundario a la hipovolemia aguda, ya que se producen en ausencia de deterioro en la función hepática o de infección. La profilaxis del SHR es corregir eficazmente el shock hipovolémico.

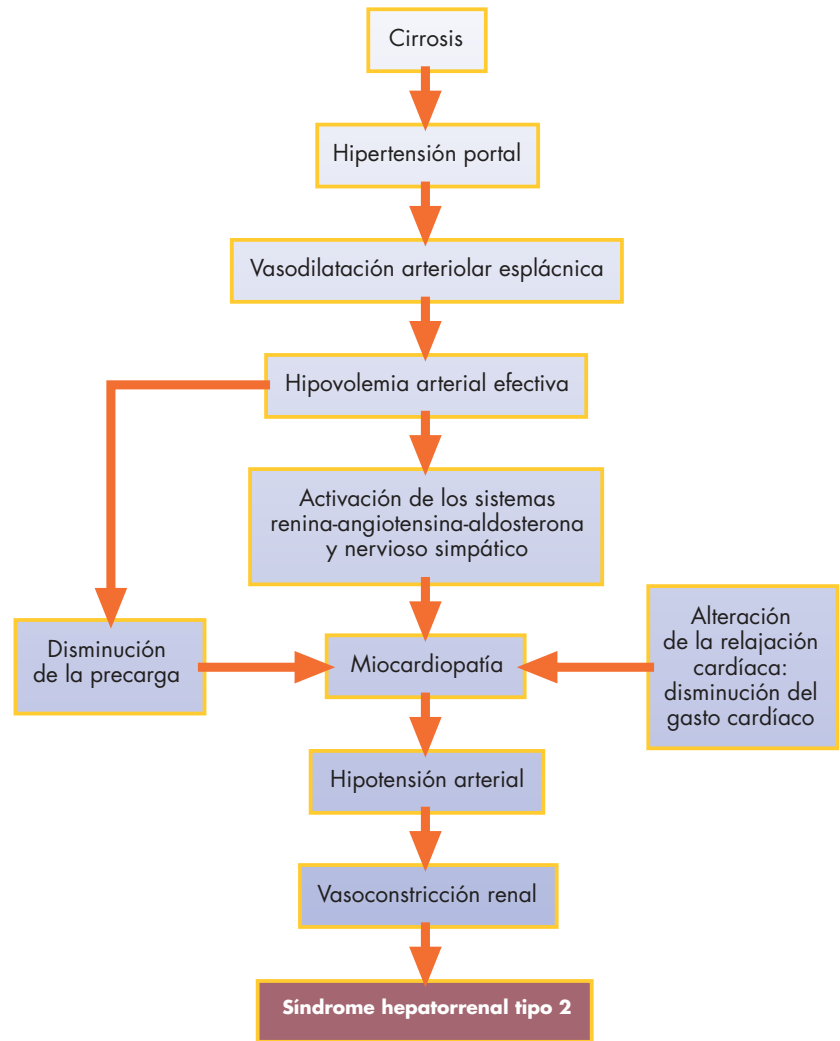


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo del síndrome hepatorenal tipo 2.

Durante la hemorragia digestiva puede surgir una infección bacteriana especialmente por gérmenes gramnegativos de origen intestinal y, como consecuencia, la IR. La incidencia de infección es del 35-66%. Un metaanálisis indica que la profilaxis con antibióticos disminuye en un 9% la mortalidad por IR y shock séptico⁹. Por ello, la profilaxis con antibióticos debe instaurarse en los enfermos con cirrosis y hemorragia desde el momento de su hospitalización. En la hemorragia leve, debería realizarse con fluorocinolonas (norfloxacino, 400 mg/12 h/v.o.)¹⁰ y en la hemorragia grave o en insuficiencia hepática avanzada mediante antibióticos de amplio espectro (ceftriaxona 1 g/i.v./24 h) durante 7 días¹¹.

b) Infección bacteriana. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la sepsis pueden favorecer el desarrollo de SHR. La prevalencia de PBE es del 10-30% en pacientes con ascitis y, aproximadamente, el 20% desarrollan SHR tipo 1 a pesar de la resolución de la infección. Los factores predictivos de IR son bilirrubina sérica > 68 μmol/l y creatinina > 91 μmol/l. El SHR progresivo se desarrolla en pacientes con intensa actividad inflamatoria, porque simultáneamente se acentúa la vasodilatación arterial y hay una disfunción cardíaca que agrava la hipovolemia efectiva con la subsecuente va-

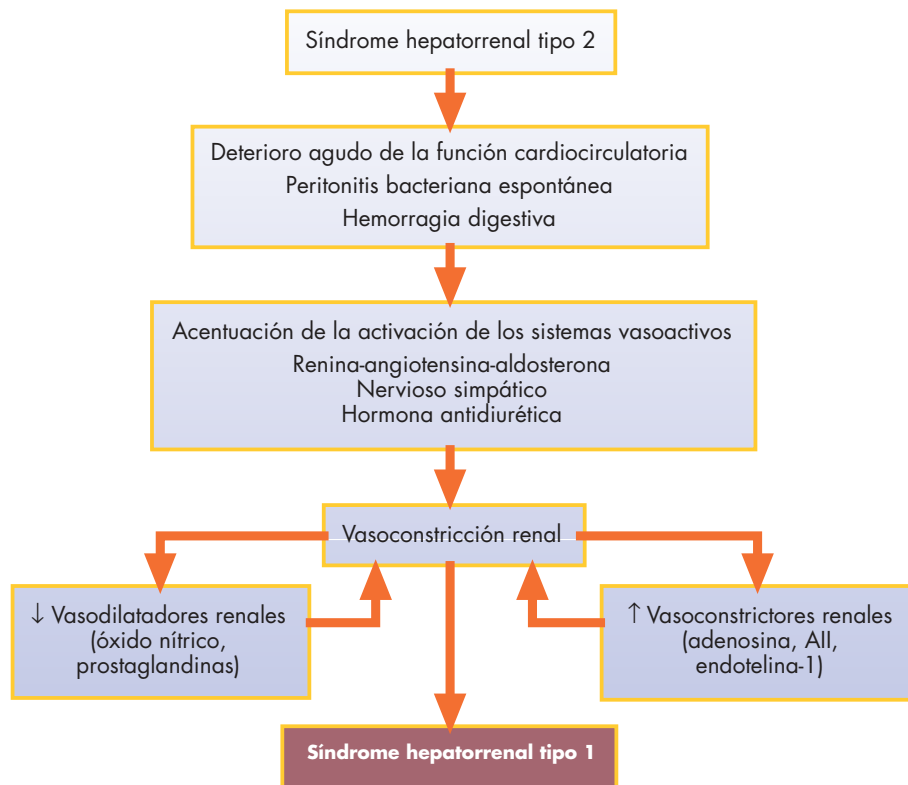


Figura 2. Patogénesis del síndrome hepatorenal tipo 1.

soconstricción renal¹². Por consiguiente, si mejoramos la función circulatoria con albúmina, prevenimos el SHR. Basándose en esta hipótesis, se ha realizado un estudio en 126 enfermos con PBE, en el que se compara la administración de antibióticos (cefotaxima) asociada o no a albúmina (1,5 g/kg en el diagnóstico de la PBE y 1 g/kg 48 h después)¹³. Los pacientes que recibían el tratamiento combinado tenían menor incidencia de deterioro cardiocirculatorio y menor frecuencia de SHR tipo 1 (10%) en comparación con los pacientes tratados sólo con cefotaxima (33%). Los pacientes que recibieron albúmina tuvieron menor mortalidad hospitalaria (el 10 frente al 29%) y a los 3 meses (el 22 frente al 41%).

La IR es una complicación que se observa en el 27% de los cirróticos con sepsis de cualquier origen, excepto PBE. En estos enfermos, el SHR tipo 1 sólo se evidencia en el 25% de los que desarrollan IR y está asociado a infección persistente¹⁴.

c) Tratamiento de la ascitis.

- *Paracentesis terapéutica.* La disfunción circulatoria puede observarse espontáneamente en el 10-20% de los pacientes con cirrosis y también después de la realización de una paracentesis terapéutica. Inmediatamente después de la extracción de ascitis, hay un aumento del gasto cardíaco y del volumen sistólico y supresión de la actividad en el SRAA y el sistema nervioso simpático (SNS). Sin embargo, 12 h después se produce, en el 60-70% de los casos, una disfunción circulatoria caracterizada por una disminución en el gasto cardíaco, un aumento en la actividad de la renina plasmática y un deterioro en la función renal. Esta alteración circulatoria se debe a una acentuación de la vasodilatación arterial

preexistente¹⁵. La disfunción circulatoria posparacentesis se previene mediante la expansión de volumen con albúmina. La albúmina humana reduce esta complicación al 18% (dosis de albúmina i.v. 8 g/l de ascitis extraída) frente al 30-40% mediante dextrano 70 o poligelina¹⁶.

- *Diuréticos.* Aproximadamente el 20% de los pacientes que precisan dosis elevadas de diuréticos desarrollan IR. La IR se desarrolla por un equilibrio negativo entre las pérdidas de líquidos y la reabsorción de la ascitis. La administración fraccionada de la dosis de diuréticos es esencial para prevenir esta hipovolemia verdadera. Se ha observado en enfermos hospitalizados que el tratamiento concomitante con albúmina previene el SHR asociado a diuréticos¹⁷.

Vasoconstricción renal

La infusión local de vasodilatadores renales como misoprostol o prostaglandina E₂ no modifica la TFG¹⁸. Se ha indicado un posible efecto beneficioso del tratamiento con antagonistas de los leucotrienos. No obstante, esta terapia prolonga el tiempo de hemorragia y reduce la agregación plaquetaria¹⁹. La teofilina, un antagonista de la adenosina, aumenta la perfusión renal y podría disminuir la vasoconstricción renal en el SHR. La administración de antagonistas de los receptores de endotelina podría prevenir la isquemia renal. En enfermos con SHR, las infusiones de un antagonista de la ET_A (BQ123) causaron un incremento dosis-respuesta en el aclaramiento renal, pero se necesitan estudios controlados para establecer su acción terapéutica²⁰.

En los últimos años, se han realizado estudios no aleatorizados que han demostrado la eficacia de la administración de vasoconstrictores de forma aislada o asociada a albúmina en el tratamiento del SHR tipo 1²¹. Los vasoconstrictores incrementan la presión arterial, la TFG, el FSR y el volumen urinario. La mayoría de los estudios han investigado los análogos de la vasopresina (terlipresina, ornipresina) aunque los agentes alfaadrenérgicos (norepinefrina, midodrina asociada a octreotida)^{22,23} también son efectivos y revierten el SHR en el 60% de los pacientes.

Los fármacos acuaréticos podrían prevenir el desarrollo del SHR en los pacientes con ascitis al corregir la hiponatremia. Los antagonistas de los receptores V₂, de la hormona antidiurética VPA-985²⁴ y SR121463B²⁵ se ha demostrado que normalizan la concentración sérica de sodio (≥ 135 mmol/l) o incrementan su concentración en ≥ 5 mmol/l en el 50-60% de los pacientes tratados y, por tanto, podrían mejorar el aclaramiento de agua libre en los enfermos con SHR.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

1. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-76.
2. ●● Ruiz del Árbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
3. ●● Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
4. Salmeron JM, Ruiz del Árbol L, Ginès A, et al. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:800-6.
5. ●● Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al, and the International Study Group on Refractory Ascites in Cirrhosis. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus repeated paracentesis plus intravenous albumin for refractory ascites in cirrhosis. A multicenter randomized comparative study. *Gastroenterology*. 2002;123:1839-47.
6. González-Abraldes J, Albillos A, Banares R, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;121:382-8.
7. Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut*. 2002;50:90-4.
8. Cardenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34:671-6.
9. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-61.
10. Ginès P, Cabrera J, Guevara M, et al. Documento de consenso sobre tratamiento de la ascitis, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:535-44.
11. ● Fernández J, Ruiz del Árbol L, Serradilla R, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing oral norfloxacin vs intravenous ceftriaxone in the prevention of bacterial infections in cirrhotics with severe liver failure and gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. En prensa 2006.
12. ● Ruiz del Árbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.
13. ●● Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;5:403-9.
14. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology*. 2005;129:1944-53.
15. Ruiz del Árbol L, Monescillo A, Jiménez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and the effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:579-86.
16. ● Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. 1996;111:1002-16.
17. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites. Results of a randomized control trial. *J Hepatol*. 1999;30:639-45.
18. Ginès A, Salmeron JM, Ginès P, et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol*. 1993;17:220-6.
19. Laffi G, Marra F, Carloni V, et al. Thromboxane-receptor blockade increases water diuresis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*. 1992;103:1017-21.
20. Soper PR, Latif AB, Bending MR. Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist. *Lancet*. 1996;347:1842-3.
21. ● Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30.
22. ● Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-80.
23. ● Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40:55-64.
24. ● Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003;37:182-91.
25. Ginès P, Wong F, Milutinovic S, Ruiz del Árbol L, Olteanu D. For the Hypo-CAT study investigators. Effects of SR121463B, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on serum sodium concentration and ascites in patients with cirrhosis and hyponatraemia. *J Hepatol*. 2006; 44 Suppl S2:S51.