

Hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal y trasplante hepático

Andrés Cárdenas^a y Pere Ginès^b

^aInstitut de Malalties Digestives i Metabòliques. Universidad de Barcelona. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bServei d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Universidad de Barcelona. Hospital Clínic. Barcelona. España.

RESUMEN

La cirrosis es una enfermedad crónica y progresiva que se caracteriza por complicaciones asociadas a la hipertensión portal e insuficiencia hepática. Una complicación común de los pacientes con cirrosis son los trastornos de la función renal que están asociados a una alta morbilidad y un mal pronóstico. Las alteraciones en la función renal de estos pacientes incluyen la retención de sodio y agua, así como la vasoconstricción renal. La retención de sodio es responsable de la formación de ascitis y edemas, mientras que la retención de agua libre de solutos origina una hiponatremia dilucional, y la vasoconstricción renal da lugar al desarrollo del síndrome hepatorenal (SHR). Debido a su mal pronóstico, la presencia de ascitis, hiponatremia dilucional y SHR son indicaciones de trasplante hepático (TH). Estudios recientes han permitido identificar nuevos factores pronósticos en estos pacientes, aplicar nuevos tratamientos para la hiponatremia dilucional y SHR y, finalmente, describir la relación que tienen estas complicaciones con la evolución antes y después del TH. En esta revisión se describen conceptos nuevos sobre la fisiopatología, la evaluación y el tratamiento de los pacientes cirróticos con hiponatremia dilucional y SHR, así como su relación con el TH.

DILUTIONAL HYPONATREMIA, HEPATORENAL SYNDROME AND LIVER TRANSPLANTATION

Cirrhosis is a chronic, progressive disease characterized by complications associated with portal hypertension and liver failure. Renal function disorders are a common complication in patients with cirrhosis and are associated with high morbidity and mortality and poor prognosis. Renal function

alterations in these patients include sodium and water retention and renal vasoconstriction.

Sodium retention causes the formation of ascites and edema, solute-free water leads to dilutional hyponatremia, and renal vasoconstriction gives rise to the development of hepatorenal syndrome (HRS). Due to their poor prognosis, the presence of ascites, dilutional hyponatremia and HRS are indications for liver transplantation (LT). Recent studies have allowed new prognostic factors in these patients to be identified, novel treatments for dilutional hyponatremia and HRS to be applied, and the association of these complications with disease course and outcome before and after LT to be described. The present review discusses new concepts of the physiopathology, evaluation and treatment of cirrhotic patients with dilutional hyponatremia and HRS and the relationship of these entities with LT.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes cirróticos con ascitis pueden desarrollar diferentes tipos de alteraciones de la función renal. La retención de sodio es la primera alteración de la función renal que ocurre en la historia natural de la cirrosis. En la cirrosis compensada esta alteración se manifiesta exclusivamente en condiciones de una sobrecarga de sodio (p. ej., dieta hipersódica y/o administración de solución salina intravenosa). Al progresar la cirrosis, la retención de sodio se hace más intensa y los pacientes son incapaces de excretar el sodio de la dieta, lo que determina que aumente el volumen del líquido extracelular y se acumule como ascitis y/o edema. Con el tiempo, los pacientes desarrollan una disminución de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos. Inicialmente esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga acuosa. No obstante, en fases avanzadas, el trastorno es intenso y los pacientes son incapaces de excretar el agua ingerida con la dieta desarrollando un balance positivo de agua que determina la aparición de hiponatremia dilucional e hipoosmolaridad. Finalmente, en los últimos

Correspondencia: Dr. P. Ginès.
Servei d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques.
Hospital Clínic.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: pginès@clinic.ub.es

Recibido el 29-1-2007; aceptado para su publicación el 30-1-2007.

estadios de la cirrosis se produce una vasoconstricción renal grave que causa el síndrome hepatorenal (SHR). Tanto la hiponatremia dilucional como el SHR tienen un mal pronóstico a corto plazo. La introducción del Model for End-Stage Liver Disease (MELD) –modelo matemático de 3 variables que incluye los valores séricos de bilirrubina, creatinina y la relación internacional normalizada (INR) para el tiempo de protrombina– en Estados Unidos y otros países, para asignar prioridad del trasplante de hígado (TH), ha dado más importancia a las alteraciones de la función renal en la cirrosis¹. Tanto la hiponatremia dilucional como el SHR se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad, tanto antes como después del TH. En este artículo se revisan los aspectos relacionados con la patogenia, la prevención, el tratamiento y las consecuencias de la hiponatremia dilucional y el SHR en los pacientes sometidos a TH.

HIPONATREMIA DILUCIONAL

Definición y epidemiología

La hiponatremia dilucional (o hipervolémica) se define como la concentración sérica de sodio < 130 mEq/l en pacientes con cirrosis y ascitis que no estén deshidratados². Este trastorno debe distinguirse de la hiponatremia hipovolémica que puede producirse en los pacientes que presentan una respuesta muy positiva a los diuréticos, lo que comporta una deshidratación e insuficiencia renal. El riesgo de desarrollar hiponatremia dilucional en pacientes con cirrosis y ascitis es del 14% a un año y del 37% a 5 años³. La prevalencia de hiponatremia dilucional en pacientes cirróticos ingresados con ascitis oscila entre y el 22 y el 30%^{4,5}.

Fisiopatología

En condiciones fisiológicas, la generación de agua libre de solutos ocurre en la rama ascendente del asa de Henle, donde se produce una reabsorción de solutos sin reabsorción de agua, y después la reabsorción de agua se produce en el túbulo colector. La hormona antidiurética, o arginina vasopresina (AVP), es el principal factor que determina la reabsorción de agua en el segmento distal de la nefrona. Cuando se administra una sobrecarga acuosa en sujetos normales, se suprime la secreción de AVP por parte de la neurohipófisis y el túbulo colector se vuelve impermeable al agua, lo que determina que la orina diluida generada en el asa de Henle se excrete prácticamente inmodificada. Por el contrario, en condiciones de restricción acuosa en personas sanas, se estimula la secreción de AVP, lo que produce un aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo colector y permite la reabsorción de agua que llega a las partes distales de la nefrona.

La patogenia de la retención de agua en la cirrosis es compleja e involucra a diferentes factores, pero el principal es la secreción no osmótica de AVP; otros factores, como la disminución de la síntesis renal de prostaglandinas y la re-

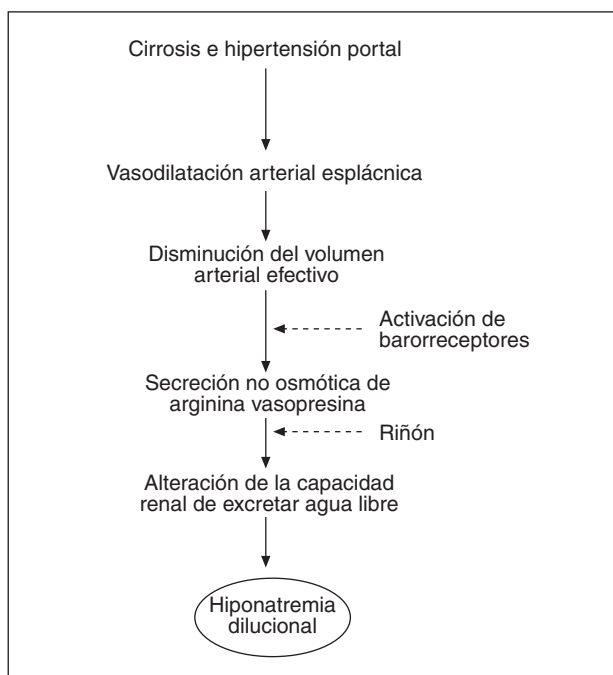


Fig. 1. Fisiopatología de la hiponatremia dilucional en los pacientes con cirrosis. La vasodilatación arterial esplácnica y la subsiguiente reducción del volumen arterial efectivo determinan una hipersecreción no osmótica de la arginina vasopresina (AVP) por mecanismos hemodinámicos secundarios a la hipertensión portal.

ducción del aporte de filtrado al asa de Henle, es posible que también desempeñen un papel en la patogenia⁶. Los elevados valores plasmáticos de AVP son consecuencia de la hipersecreción no osmótica de esta hormona, debido a la vasodilatación esplácnica existente en la cirrosis que estimula la producción de sustancias vasoactivas, como la renina, la noradrenalina y la AVP⁶ (fig. 1).

Manifestaciones clínicas

La información disponible acerca del curso y las consecuencias clínicas de la hiponatremia dilucional en la cirrosis es limitada. Algunos pacientes no presentan síntomas, mientras que otros pueden tener una encefalopatía hepática asociada, lo cual hace difícil la identificación de síntomas específicos. En la mayoría de los pacientes los síntomas están relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y varían entre los hallazgos inespecíficos, como anorexia, letargia, náuseas y dificultad para la concentración, hasta signos mayores, como déficit neuronales focales, convulsiones y coma, aunque estos últimos son muy raros en los pacientes con cirrosis^{7,8}. La hiponatremia en pacientes con cirrosis se desarrolla, en general, de forma lenta y suele ser moderada. La mayoría de pacientes con hiponatremia tiene valores de sodio sérico que oscilan entre 125 y 130 mEq/l⁴.

Los efectos de la hiponatremia dilucional sobre el SNC en la cirrosis son difíciles de diferenciar de la encefalopatía hepática, ya que los pacientes con encefalopatía hepática

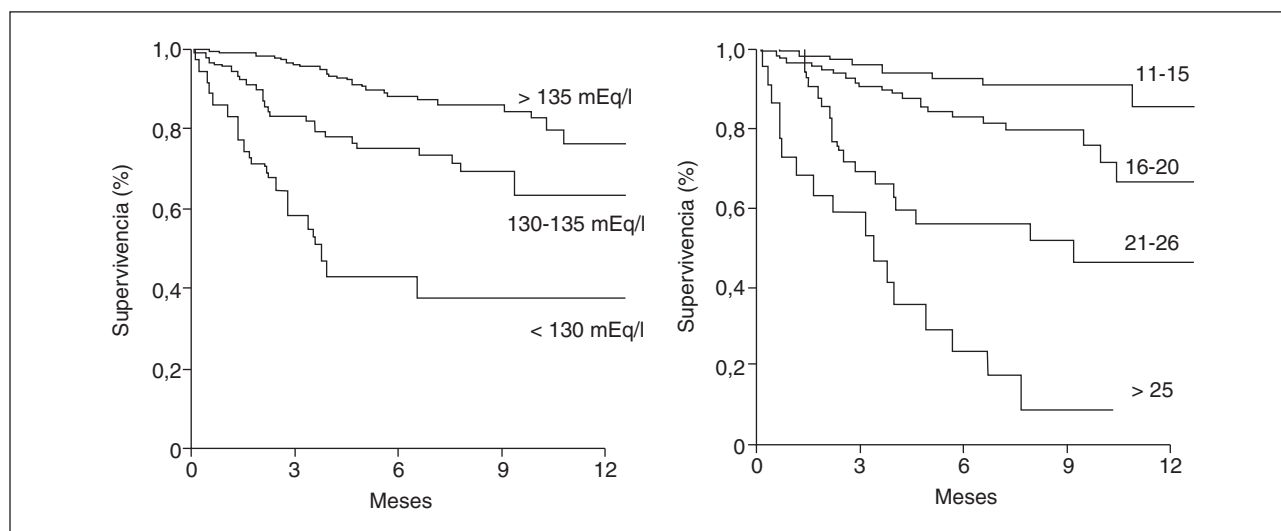


Fig. 2. Probabilidad de supervivencia a un año antes de un trasplante ortotópico de hígado en un grupo de pacientes con cirrosis ($n = 308$) en lista de espera de trasplante hepático de acuerdo con la concentración sérica de sodio (izquierda) y el valor del MELD (derecha). (Modificada de Londoño et al¹⁹.)

pueden tener una hiponatremia dilucional asociada. Hay la posibilidad de que los cambios metabólicos que produce la hiponatremia en las células cerebrales (astrocitos) puedan actuar como un factor desencadenante de la encefalopatía hepática⁹. A escala cerebral, la hiposmolaridad plasmática, al causar una reducción compensatoria de osmolitos orgánicos intracelulares para prevenir el edema cerebral, podría precipitar la aparición de una encefalopatía hepática. La posible relación entre la hiponatremia y la aparición de encefalopatía hepática deriva de varias observaciones: a) la presencia de hiponatremia es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria¹⁰; b) en pacientes con ascitis tratados con diuréticos, la hiponatremia es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía¹¹, y c) un estudio reciente indica que la hiponatremia es un factor predictivo independiente del desarrollo de encefalopatía hepática en la cirrosis¹².

Valor pronóstico

Los valores bajos de sodio sérico fueron descritos como un marcador de mal pronóstico en la cirrosis hace varias décadas^{13,14}. Recientemente, el interés del sodio sérico como marcador pronóstico en pacientes cirróticos ha sido reanalizado en el contexto del TH. Esto deriva de varias observaciones. En primer lugar, el sodio sérico (< 130 mEq/l) predice la mortalidad en los pacientes con cirrosis y ascitis en lista de espera para TH¹⁵⁻¹⁹. En segundo lugar, el valor predictivo del sodio sérico en algunos estudios ha demostrado ser independiente del MELD^{15,17,19}. En tercer lugar, la adición del sodio sérico al modelo MELD (fórmula MELD-Na) parece mejorar el valor predictivo del MELD para la mortalidad en lista de espera para TH¹⁸, pero sobre este punto no todos los estudios coinciden, y en algunos la mejoría de esta predicción es pequeña^{15,19}. Tanto el sodio sérico como el MELD son factores predic-

tivos de supervivencia a corto plazo (3 meses) y a largo plazo (12 meses) en estos pacientes (fig. 2)¹⁹. No obstante, es importante señalar que la adición del sodio al MELD puede conllevar importantes problemas:

1. La concentración sérica de sodio puede tener fluctuaciones notables que no necesariamente reflejan un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo el uso de diuréticos y/o líquidos intravenosos en los pacientes con cirrosis puede reducir de forma notable la concentración sérica de sodio. Por este motivo, la concentración de sodio sérico es fácilmente modificable y, por tanto, no sería un buen parámetro para utilizar en una fórmula pronóstica con importantes implicaciones en la distribución de órganos.
2. El tratamiento farmacológico de la hiponatremia, en un futuro próximo, con los antagonistas del receptor V2 de la AVP podría afectar de forma significativa el cálculo del pronóstico de la fórmula MELD-Na.

Tratamiento

El tratamiento convencional de la hiponatremia dilucional es la restricción de líquidos a 1-1,5 l/día². Sin embargo, esta medida es difícil de realizar y raramente es eficaz. La administración de sodio en forma de solución salina intravenosa se desaconseja porque lleva inevitablemente a la acumulación de más ascitis y edema⁷.

El futuro del tratamiento de la hiponatremia dilucional en la cirrosis son los fármacos acuareéticos, que antagonizan de forma selectiva el receptor V2 de la AVP en los túbulos renales y, por tanto, inhiben la reabsorción de agua. Estos agentes aumentan la excreción renal de agua libre de solutos y son útiles para mejorar la hiponatremia en los pacientes con cirrosis u otras enfermedades asociadas con retención de agua libre, como la insuficiencia cardí-

ca congestiva o el síndrome de secreción inapropiada de AVP²⁰. Aunque hay varios estudios sobre estos antagonistas del receptor V2 en modelos animales de cirrosis, los datos en pacientes con cirrosis son todavía escasos. Los estudios clínicos disponibles indican que los acuaréticos son seguros, aumentan la excreción de agua libre y mejoran la hiponatremia y el control de la ascitis en pacientes con cirrosis²⁰⁻²⁴. Estos fármacos actualmente están siendo evaluados en estudios clínicos en fase 3.

HIPONATREMIA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Antes del trasplante

Tal como se ha descrito con anterioridad, el sodio sérico es un factor pronóstico importante en los pacientes en lista de espera para TH, y los valores secuenciales < 135 mEq/l indican un mal pronóstico¹⁹. Un estudio retrospectivo de 241 pacientes cirróticos sometidos a TH en nuestra unidad demostró que 19 de ellos (8%) presentaban hiponatremia (sodio sérico < 130 mEq/l) en el momento del trasplante²⁵. Estos 19 pacientes tuvieron más episodios de ascitis, encefalopatía hepática y una puntuación de Child-Pugh y MELD más elevadas que los pacientes sin hiponatremia. Actualmente se desconoce si la mejoría de la concentración sérica de sodio en sujetos con hiponatremia dilucional podría contribuir a mejorar la evolución de los pacientes antes del TH. Esta posibilidad debería investigarse en el futuro.

Después del trasplante

En la serie de pacientes con cirrosis en espera de TH antes mencionada²⁵, los pacientes con hiponatremia desarrollaron más complicaciones neurológicas, renales y más infecciones después del TH que los sujetos sin hiponatremia. La hiponatremia en este grupo de pacientes fue un factor predictivo independiente del desarrollo de complicaciones neurológicas e insuficiencia renal post-TH (fig. 3). Más importante aún fue que la supervivencia a los 3 meses post-TH de los pacientes con hiponatremia en el momento del TH fue significativamente menor comparada con la de los pacientes sin hiponatremia²⁵ (fig. 4).

Algunos estudios en pacientes cirróticos con hiponatremia sometidos a TH han descrito el desarrollo de complicaciones neurológicas, como la mielinólisis central pontina, una desmielinización de la sustancia blanca cerebral, que puede ocurrir al corregirse de forma brusca, en el postrasplante inmediato, una hiponatremia preexistente²⁶⁻²⁸. Esta complicación se calcula que ocurre en aproximadamente el 2% de los pacientes con cirrosis sometidos a TH, y puede ser difícil de reconocer porque suele diagnosticarse erróneamente como trastorno del nivel de conciencia, de modo genérico, o encefalopatía^{27,29}. En la mayoría de los casos, la mielinólisis central pontina se asocia con un incremento rápido del sodio sérico después del TH, exce-

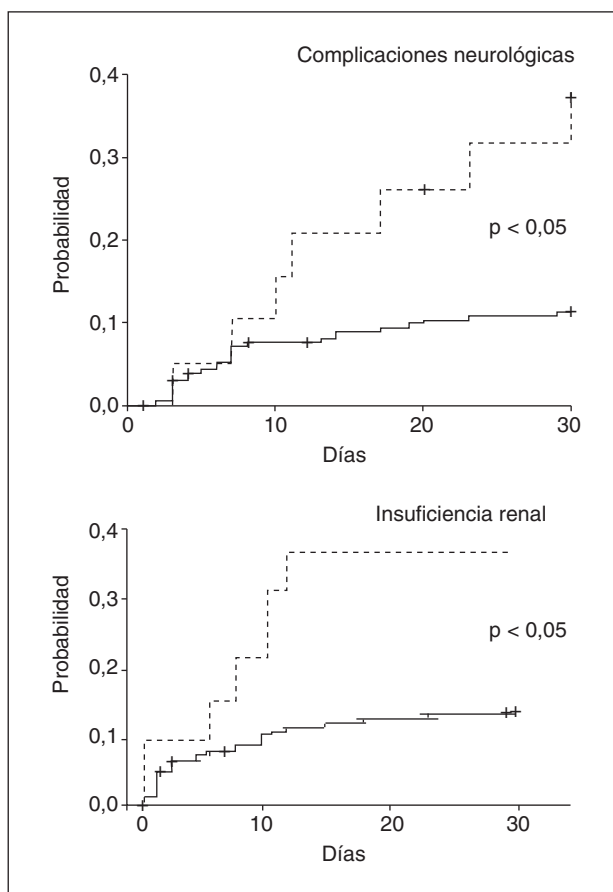


Fig. 3. Probabilidad de desarrollar complicaciones neurológicas e insuficiencia renal en pacientes con cirrosis tras el trasplante hepático (TH), en función de la existencia o no de hiponatremia en el momento del TH. Líneas discontinuas: pacientes con hiponatremia (sodio sérico < 130 mEq/l); líneas continuas: pacientes sin hiponatremia (sodio sérico ≥ 130 mEq/l). (Modificada de Londoño et al²⁵.)

diendo una corrección mayor de 20 mEq/l en un período de 24 h. No obstante, también se ha descrito en pacientes que han presentado fluctuaciones pequeñas de la concentración sérica de sodio. A pesar de ello, es muy importante prevenir fluctuaciones rápidas del sodio en pacientes con hiponatremia sometidos a TH.

SÍNDROME HEPATORRENAL

Definición y epidemiología

El SHR es una afección clínica que aparece en pacientes con enfermedad hepática avanzada, insuficiencia hepática e hipertensión portal, y está caracterizada por un deterioro de la función renal, una intensa alteración de la circulación arterial y la activación de los sistemas vasoactivos endógenos³⁰. En el riñón se produce una notoria vasoconstricción renal que reduce el filtrado glomerular. La incidencia de SHR en pacientes cirróticos con ascitis es de alrededor del 10%⁵. La probabilidad de desarrollar SHR en pacientes con cirrosis y ascitis sin

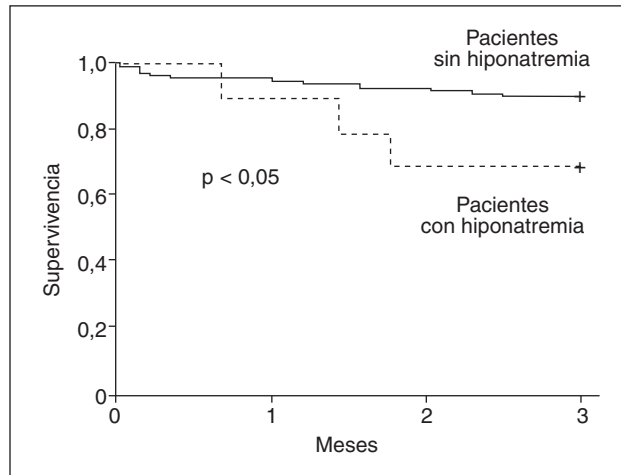


Fig. 4. Efecto de la hiponatremia pretrasplante en la supervivencia de pacientes cirróticos con ascitis después del trasplante hepático (TH). La supervivencia a 3 meses después del TH es menor en los pacientes con hiponatremia en comparación con la de los pacientes sin hiponatremia. (Modificada de Londoño et al²⁵.)

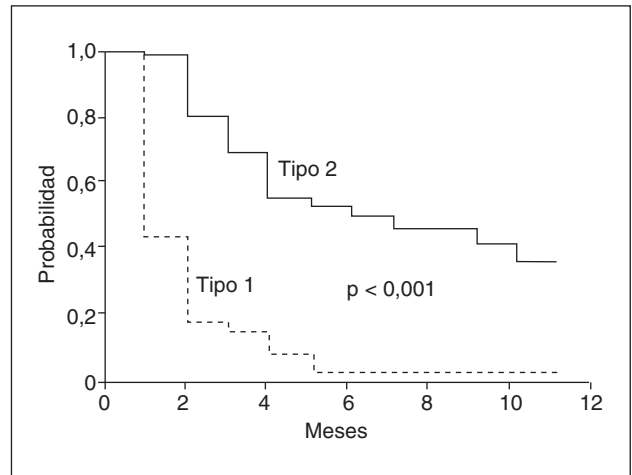


Fig. 5. Supervivencia de pacientes con cirrosis y síndrome hepatorrenal divididos en función del tipo de síndrome hepatorrenal, tipo 1 o tipo 2.

insuficiencia renal es del 18% a un año y del 39% a 5 años⁵.

Hay dos tipos de SHR. El SHR tipo 1 se caracteriza por una insuficiencia renal grave y rápidamente progresiva, definida por un aumento $\geq 100\%$ de la creatinina sérica inicial hasta un valor $> 2,5$ mg/dl en menos de 2 semanas⁵. El pronóstico de estos pacientes es muy malo, con una supervivencia mediana sin tratamiento inferior a 4 semanas. El SHR tipo 2 se caracteriza por un aumento moderado de la creatinina sérica ($> 1,5$ mg/dl) que no cumple los criterios de SHR tipo 1. La supervivencia mediana de estos pacientes es más prolongada que la de los pacientes con SHR tipo 1, aproximadamente de 6 meses (fig. 5).

Fisiopatología

La hipertensión portal sinusoidal genera cambios vasculares en el área esplácnica, posiblemente secundarios al estrés endotelial y la translocación bacteriana³¹. Estos dos eventos aumentan la producción local de vasodilatadores, en especial óxido nítrico, y generan una vasodilatación esplácnica. Esta vasodilatación disminuye el volumen arterial efectivo, originando una activación progresiva, mediada por barorreceptores, de los sistemas vasoconstrictores (sistema renina-angiotensina y sistema nervioso simpático), que son responsables, al menos en parte, de la vasoconstricción renal y la reducción del filtrado glomerular³². Estudios recientes indican que la disminución del gasto cardíaco también tiene probablemente un papel en la patogenia del SHR^{33,34}. Los pacientes con cirrosis descompensada pueden deteriorar su condición clínica, por ejemplo, ante una infección bacteriana que puede causar una disminución del gasto cardíaco y del volumen arterial efectivo, disminuyendo así la perfusión renal y contribuyendo a la aparición del SHR.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La mayoría de pacientes con SHR tiene signos de insuficiencia hepática avanzada, que se caracterizan por la presencia de ascitis, ictericia, disminución de la masa muscular, encefalopatía hepática y coagulopatía. En general, los pacientes con SHR tipo 1 tienen una enfermedad hepática más avanzada que los pacientes con SHR tipo 2. El diagnóstico del SHR es de exclusión, y se basa en los criterios propuestos por el Club Internacional de Ascitis³⁰ (tabla I). 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, como los diuréticos en altas dosis, los antiinflamatorios no esteroideos o los aminoglucósidos, la insuficiencia renal prerenal por depleción de volumen, la necrosis tubular aguda y las glomerulopatías.

Tratamiento

La administración de vasoconstrictores representa el tratamiento de elección del SHR. La base racional para el uso de estos fármacos en pacientes con SHR es mejorar la función renal a través del aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Los vasoconstrictores utilizados en la actualidad son la terlipresina, la midodrina y la noradrelanina. El fármaco más estudiado es la terlipresina (un análogo de la vasopresina). Múltiples estudios (3 controlados y los otros no controlados) han confirmado la utilidad de la terlipresina para revertir la insuficiencia renal y las alteraciones hemodinámicas en pacientes con SHR³⁵⁻⁴¹. La expansión simultánea de volumen con albúmina (40 g/día) parece ser necesaria para obtener una respuesta positiva³⁷⁻⁴¹. La combinación de terlipresina y

TABLA I. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal

Criterios mayores

1. Disminución del filtrado glomerular, indicado por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl
2. Ausencia de shock 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 tras la suspensión de los diuréticos y expansión del volumen plasmático) con albúmina (1 g/kg/día, máximo 100 g/día)
4. Proteinuria < 500 mg/día y ausencia de alteraciones ecográficas sugestivas de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa

albúmina mejora la función renal en aproximadamente un 45% de los pacientes³⁷⁻⁴¹. La incidencia de efectos colaterales isquémicos es baja (< 10%). La posibilidad de recidiva del SHR después de interrumpir el tratamiento con terlipresina y albúmina es de alrededor del 17-50%, pero todos los pacientes responden al retratamiento^{37,40}. La información disponible acerca de la midodrina y la noradrenalina (también asociados a albúmina intravenosa) es limitada, pero sugiere que estos dos fármacos también mejoran la función renal en los pacientes con SHR⁴²⁻⁴⁴. Las dosis y las recomendaciones para el uso de vasoconstrictores en el SHR están resumidas en la tabla II.

La derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) es una técnica que consiste en colocar una prótesis autoexpandible por vía transyugular entre una rama de las venas suprahepáticas y la vena porta. En pacientes con cirrosis, la DPPI disminuye la presión portal sinusoidal y, de esta forma, ayuda a controlar algunas de las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal. La DPPI se ha utilizado en pacientes con hemorragia por varices esofagogástricas, ascitis refractaria, hidrotórax refractario y SHR. En pacientes con SHR, la DPPI, al disminuir la presión portal, mejora el volumen arterial efectivo y disminuye la activación de los sistemas vasoconstrictores, lo cual produce un aumento moderado del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Hay 4 estudios no controlados que demuestran que este método mejora la función renal y revierte el SHR en el 60-70% de los pacientes⁴⁴⁻⁴⁷. Sin embargo, debido a que el uso de la DPPI se asocia con efectos secundarios significativos, particularmente encefalopatía e insuficiencia hepática, los pacientes que se sometan a esta intervención deberían tener, idealmente, un estado de función hepática moderadamente preservado, lo cual es difícil ya que muchos pacientes con SHR suelen tener una puntuación Child-Pugh > 12.

Prevención

El SHR puede prevenirse en la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), una afección que con frecuencia se complica con el desarrollo de SHR a pesar de la resolución de la infección. Se ha demostrado que la administración de albúmina i.v. (1,5 g/kg en el momento del diagnóstico de la infección y 1 g/kg 48 h después), junto con el tratamiento

TABLA II. Recomendaciones para el uso de vasoconstrictores en el tratamiento del síndrome hepatorrenal

1. Los vasoconstrictores deben administrarse hasta la reducción de la creatinina por debajo de 1,5 mg/dl o durante un máximo de 15 días
2. Las dosis efectivas de estos medicamentos no han sido definidas de forma precisa, pero se recomiendan las siguientes:
 - a. Terlipresina: 0,5-2 mg i.v./4 h en bolo intravenoso
 - b. Midodrina: 2,5-12,5 mg oral/4-6 h asociada a octreótido (100 µg subcutáneos 3 veces al día con un incremento a 200 µg 3 veces al día si es necesario)
 - c. Noradrenalina: 0,5-3 mg/h en infusión intravenosa continua
3. La administración concomitante de albúmina (40 g/día) se recomienda en todos los casos
4. La incidencia de efectos colaterales isquémicos significativos es baja cuando se trata de pacientes sin enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica. En pacientes con cardiopatía o vasculopatía isquémica, la incidencia de efectos secundarios puede ser mayor, y el tratamiento debe valorarse de forma individualizada

antibiótico en pacientes con cirrosis y PBE, disminuye de forma notoria la incidencia de SHR en comparación con los pacientes que sólo reciben tratamiento antibiótico (el 33 frente al 10%)⁴⁸. Mas aún, la administración de la albúmina también mejora la supervivencia intrahospitalaria (el 29 frente al 10%) y a 3 meses (el 41 frente al 22%) en estos pacientes. El efecto beneficioso de la albúmina probablemente se relaciona con su capacidad para prevenir el deterioro en el volumen sanguíneo circulante efectivo y la posterior activación de sistemas vasoconstrictores que ocurren durante la infección. Los expansores sintéticos, tipo hidroxietilalmidón, no parecen ser eficaces para prevenir el SHR en el contexto de la PBE⁴⁹. El SHR también puede prevenirse en la hepatitis alcohólica aguda⁵⁰. En estos pacientes, la administración de pentoxifilina (400 mg/8 h), un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, reduce la aparición de SHR (el 35 frente al 8%) y la mortalidad hospitalaria (el 46 frente al 24%) en comparación con placebo.

SÍNDROME HEPATORRENAL Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Antes del trasplante

La presencia de SHR es un factor de mal pronóstico en pacientes a la espera de TH⁵¹⁻⁵⁵. No obstante, no se dispone de información actualizada acerca del pronóstico de los pacientes con SHR desde que el tratamiento con vasoconstrictores y albúmina fue introducido como terapia establecida del SHR. Por tanto, sería deseable disponer de esta información, puesto que es muy posible que el tratamiento farmacológico mejore la evolución y el pronóstico de los pacientes con SHR en lista de espera para TH.

Después del trasplante

Los pacientes con SHR sometidos a TH tienen un mayor número de complicaciones, en especial infecciones, hemorragia y requerimiento de hemodiálisis, que llevan a

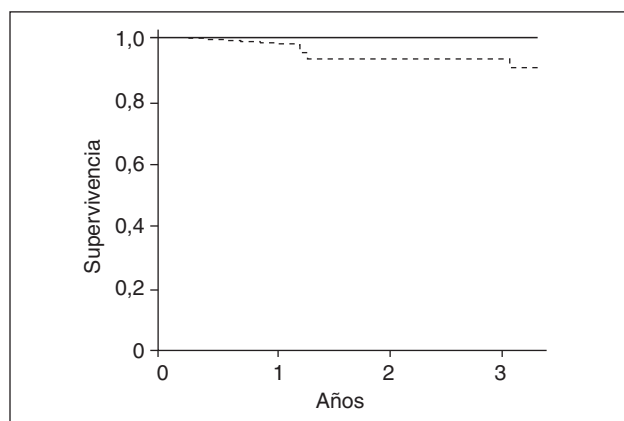


Fig. 6. Probabilidad de supervivencia después del trasplante hepático en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal tratados con terlipresina y albúmina intravenosa antes del trasplante (línea continua) y pacientes sin síndrome hepatorenal (línea discontinua). (Modificada de Restuccia et al⁵⁷.)

una peor supervivencia respecto a los pacientes trasplantados sin SHR⁵⁶. Por este motivo, es probable que el tratamiento del SHR antes del TH cambie de forma radical la evolución de estos pacientes en el período postrasplante. El único estudio que ha evaluado este concepto sugiere que el tratamiento en pacientes cirróticos con SHR en lista de espera con terlipresina y albúmina se asocia a una evolución postrasplante similar a la de los pacientes trasplantados sin SHR⁵⁷. La supervivencia a 3 años de los pacientes tratados pre-TH exitosamente es excelente (100%), y por esta razón los pacientes con SHR deberían ser tratados antes del TH (fig. 6)^{57,58}.

BIBLIOGRAFÍA

- Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
- Ginès P, Cabrera J, Guevara M, et al. Consensus document on the treatment of ascites, dilutional hyponatremia and hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:535-44.
- Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1385-1394.
- Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44:1535-42.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;105:229-36.
- Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med*. 2006;119:47S-53S.
- Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998;28:851-64.
- Restuccia T, Gómez-Anson B, Guevara M, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:1613-22.
- Haussinger D, Kirchheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol*. 2000;32:1035-8.
- Guevara M, Uriz J, Arcos E, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in cirrhosis: A post hoc time-depen-

- dent analysis of the international study group on refractory ascites trial. *Hepatology*. 2006;44:677A.
- Martín-Llahí M, Guevara M, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: clinical features and management. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:1144-51.
- Baccaro ME, Guevara M, Torre A, et al. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis. *Hepatology*. 2006;44:118A.
- Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*. 1956;271:1121-5.
- Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, et al. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis*. 1976;21:249-56.
- Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40:802-810.
- Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336-43.
- Biggins S, Rodríguez HJ, Bachetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:32-9.
- Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130:1652-60.
- Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, et al. Medl score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007;56:1283-90.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.
- 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.
- Gerbes AL, Gulberg V, Ginès P, et al; VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology*. 2003;124:933-9.
- Wong F, Ginès P, Watson HR, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), on recurrence of ascites after large volume paracentesis. *Hepatology*. 2006;44:180A.
- Ginès P, Wong F, Watson HR, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), in patients with cirrhosis and ascites without hyponatremia. *Hepatology*. 2006;44:180A.
- Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early post-transplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:1135-43.
- Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, et al. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. Relationship to serum sodium. *Transplantation*. 1989;48:1006-12.
- Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with the emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant*. 1998;12:263-9.
- Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, et al. Central nervous system complications in liver transplant recipients: incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2000;14:1-7.
- Quiroga J. Neurological complications of liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27 Suppl 4:107-11.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310-8.
- Iwakiri Y, Groszmann R. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43:121S-31S.
- 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;8:1151-7.
- Ruiz del Árbol W, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.

34. Ruiz del Árbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
35. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2000;33:43-8.
36. Martín-Llahi M, Pepin MN, Guevara G, et al. Randomized, comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46:82A.
37. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30.
38. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome. Results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology*. 2002;36:941-8.
39. Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:152-6.
40. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:75-84.
41. Sanyal A, García-Tsao G, Regenstein F, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *Hepatology*. 2006;44:6LB.
42. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999;29:1690-97.
43. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenaline and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-80.
44. 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.
45. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepato-gastroenterology*. 2003;50:1753-5.
46. Brensing 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;47:288-95.
47. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998;28:416-22.
48. 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.
49. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2005;42:627-34.
50. 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.
51. Cuervas-Mons V, Millan I, Gavaler JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1986;6:922-7.
52. Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, El-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*. 1987;93:148-56.
53. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 1995;59:361-5.
54. Nair S, Verma S, Thuluvth PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179-85.
55. Rimola A, Navasa M, Grande L, García-Valdecasas JC. Liver transplantation for patients with cirrhosis and ascites. En: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Oxford: Blackwell Publishing; 2005. p. 271-85.
56. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome: experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991;51:428-30.
57. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40:140-6.
58. Moreau R. The growing evidence that renal function should be improved in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome before liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;40:159-61.