

## Tratamiento del síndrome hepatorrenal

M. Guevara

Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

### CONCEPTO Y DEFINICIÓN

El síndrome hepatorrenal (SHR) es un tipo de insuficiencia renal que se observa en pacientes con cirrosis y ascitis, y que se caracteriza por la presencia de una intensa vasoconstricción renal<sup>1</sup>. La ausencia de lesiones histológicas en los riñones de estos pacientes y la recuperación de la función renal tras el trasplante hepático definen el carácter funcional del SHR<sup>2,3</sup>. Los pacientes con SHR presentan importantes alteraciones en la hemodinámica sistémica<sup>4</sup>. Estas alteraciones se caracterizan por la presencia de una intensa vasodilatación arteriolar que se localiza, fundamentalmente, en el territorio esplácnico, causando una disminución relativa del volumen arterial efectivo y un aumento de actividad de los sistemas vasoactivos endógenos, los cuales pueden participar a su vez en la patogenia de la vasoconstricción renal característica de este trastorno (fig. 1).

En 1996, el Club Internacional de la Ascitis expuso los criterios diagnósticos de SHR (tabla I)<sup>1</sup>. Para definir SHR es necesario cumplir con todos los criterios mayores, mientras que los criterios adicionales sólo refuerzan el diagnóstico.

En la actualidad se considera la existencia de dos tipos de SHR, que son expresiones diferentes de un mismo mecanismo patogénico (tabla II). El SHR tipo I se caracteriza por un aumento rápido y progresivo del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y de la creatinina sérica en un corto período de tiempo (días o pocas semanas). Los pacientes con este tipo de SHR tienen habitualmente un deterioro importante de la función hepática. Cerca la mitad de los SHR tipo I aparecen espontáneamente en ausencia de un factor precipitante identificable. El resto de los casos se hallan relacionados de manera cronológica con alguna complica-

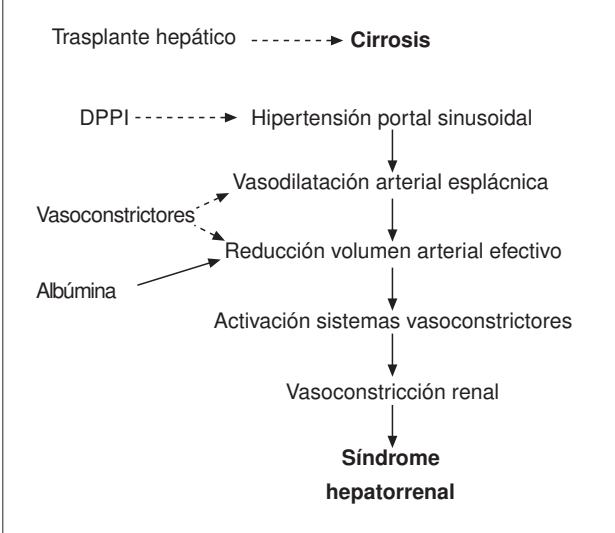


Fig. 1. Patogenia del síndrome hepatorrenal según la hipótesis de la vasodilatación arterial y tratamientos que han logrado mejorar la función renal en estos enfermos. DPPI: derivación portosistémica intrahepática

TABLA I. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal propuestos por el Club Internacional de Ascitis<sup>1</sup>

*Criterios mayores*

1. Filtrado glomerular disminuido, indicado por creatinina mayor de 1,5 mg/dl y/o un aclaramiento de creatinina de 24 h mayor de 40 ml/min
2. Ausencia de shock, infección bacteriana activa, pérdidas abundantes de líquidos o tratamiento actual con drogas nefrotóxicas
3. Sin mejoría sustancial de la función renal (creatinina menor o igual a 1,5 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 24 h mayor o igual a 40 ml/min) tras la suspensión de diuréticos y la expansión plasmática con 1,5 litros de suero salino isotónico
4. Proteinuria inferior a 500 mg/día
5. Ecografía renal sin evidencia de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa

*Criterios adicionales* (no indispensables pero apoyan el diagnóstico)

1. Volumen urinario menor de 500 ml/24 h
2. Sodio urinario menor de 10 mEq/l
3. Osmolaridad urinaria mayor que osmolaridad plasmática
4. Menos de 50 hematíes por campo en el sedimento urinario
5. Concentración sérica de sodio menor de 130 mEq/l

Correspondencia: Dra. M. Guevara.

Unidad de Hepatología. Hospital Clínic.

Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Correo electrónico: mguevara@clinic.ub.es

Recibido el 23-10-2002; aceptado para su publicación el 23-10-2002.

TABLA II. Tipos clínicos de síndrome hepatorrenal

Tipo 1	Reducción de la función renal rápidamente progresiva con un aumento del 100% de la cifra inicial de creatinina sérica hasta un valor superior a 2,5 mg/l en menos de 2 semanas
Tipo 2	Insuficiencia renal estable o menos progresiva

ción o intervención terapéutica (peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva, paracentesis sin expansión de volumen, cirugía mayor, etc.). La supervivencia media de los enfermos con SHR tipo I es muy corta, siendo la complicación con peor pronóstico de la cirrosis. El SHR tipo II se caracteriza por una reducción moderada y estable del filtrado glomerular. El BUN y la creatinina sérica son normalmente menores de 50 y 2 mg/dl, respectivamente. A diferencia del tipo I, el SHR tipo II se desarrolla en pacientes con una función hepatocelular relativamente conservada. En la clínica suele manifestarse por una ascitis resistente al tratamiento diurético, y tiene un mejor pronóstico que el fallo renal progresivo, pero peor que el desarrollo de ascitis sin insuficiencia renal<sup>5</sup>.

## TRATAMIENTO

En los últimos años se ha avanzado considerablemente, no sólo en conocer nuevos aspectos fisiopatológicos del SHR, sino también en conseguir la reversión del SHR tras la administración de distintos tratamientos, especialmente los fármacos vasoconstrictores y la colocación de la derivación portosistémica intrahepática (DPPI).

### Vasoconstrictores

En la actualidad constituyen el tratamiento más prometedor para revertir el SHR tipo 1. En la tabla III se resumen los resultados de los 8 estudios publicados hasta el mo-

mento. Los fármacos más utilizados han sido los análogos de la hormona antidiurética (ADH). En un principio se utilizó ornipresina. Este fármaco había sido administrado a pacientes con SHR, en estudios de duración muy corta, con buenos resultados. En 1997, Guevara et al<sup>6</sup> demostraron que la administración de ornipresina y albúmina era eficaz en revertir el SHR. En este estudio, 8 pacientes recibieron la administración del tratamiento durante un período de 3 días. Todos los pacientes presentaron una normalización en la actividad de los sistemas vasoactivos. Sin embargo, sólo se observó una mejoría leve de la función renal. Por tanto, en una segunda fase se decidió realizar un tratamiento más prolongado. Para ello, 8 pacientes fueron tratados con ornipresina y albúmina durante 15 días. Sin embargo, el tratamiento tuvo que ser suspendido en 4 pacientes, presentando tres de ellos efectos adversos de tipo isquémico. No obstante, los 4 pacientes que concluyeron el estudio presentaron una reversión del SHR. Posteriormente, Gulberg et al<sup>7</sup> confirmaron que la administración de ornipresina, en este caso combinada con dopamina, fue eficaz en revertir el SHR. Sin embargo, dos de 9 pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por complicaciones isquémicas. La elevada incidencia de complicaciones de tipo isquémico limitó el uso de la ornipresina y determinó la búsqueda de nuevos fármacos.

La terlipresina es otro análogo de la ADH que ha sido utilizado ampliamente en el tratamiento de sangrado por varices esofágicas, con una incidencia muy baja de acontecimientos adversos. En los últimos años, varios grupos han investigado su efecto como tratamiento del SHR<sup>9-13</sup>. Uriz et al<sup>10</sup> observaron que la administración de terlipresina y albúmina fue efectiva en revertir el SHR en siete de los 9 pacientes tratados. Además, ningún paciente debió suspender la medicación por complicaciones de tipo isquémico.

Posteriormente, Mulkay et al<sup>11</sup> trataron a 12 pacientes con SHR tipo 1 con terlipresina y albúmina. La administración del tratamiento revirtió el SHR en 7 pacientes, mientras

TABLA III. Efecto de los fármacos vasoconstrictores en pacientes con SHR

Autor	n	Fármaco administrado	Días de tratamiento	Respuesta completa (n)	Supervivencia media (días)	Trasplante hepático (n)
Guevara, et al	8	Ornipresina	3	0	ND	0
	8	+ albúmina	15	4	41	0
Gulber, et al	7	Ornipresina				
		+ dopamina	14 (5-27)	4	54	
Uriz, et al	9	Terlipresina				
		+ albúmina	9 (5-15)	7	47	3
Mulkay, et al	12	Terlipresina				
		+ albúmina	26 (8-68)	11	42	3
Ortega, et al	21	Terlipresina				
		+ albúmina	8	8	50	
		Terlipresina				
Moreau, et al	99	Terlipresina				
Angeli, et al	8	Midodrina	9	57	21	30
		+ albúmina				
	5	+ octreótido	5	5	140	2
		Dopamina				
Duvoux, et al	12	+ albúmina	8	1	8	1
		+ furosemida				
		Noradrenalina				
		+ albúmina	12	10	10	3

que en ningún caso se observaron complicaciones isquémicas. Recientemente, Ortega et al<sup>12</sup> describieron que el SHR revirtió en 10 de 13 pacientes tratados con terlipresina y albúmina, mientras que sólo dos de 10 pacientes que recibieron únicamente terlipresina presentaron una mejoría de la función renal. La albúmina fue el único factor predictivo de respuesta completa, siendo ésta un factor predictivo de supervivencia. Por tanto, el resultado de este estudio sugeriría que la administración conjunta de albúmina es importante en la reversión del SHR. Finalmente, en un estudio retrospectivo y multicéntrico, Moreau et al<sup>13</sup> evaluaron los efectos de la terlipresina en 99 pacientes con SHR tipo 1, observando la reversión del SHR en el 58% de los casos.

Dentro de los fármacos vasoconstrictores, también se han utilizado los simpaticomiméticos. Angeli et al<sup>14</sup> evaluaron el efecto de la administración combinada de midodrina, un agonista alfa que se administra por vía oral, junto con albúmina y dopamina, y lo compararon con el tratamiento estándar (albúmina y dopamina). Observaron una mejoría de la función renal en todos los pacientes que recibieron midodrina. Por el contrario, los pacientes que recibieron el tratamiento estándar presentaron un empeoramiento progresivo de la misma. Finalmente, Duvoux et al<sup>15</sup> observaron que la noradrenalina (NA) también era eficaz en revertir el SHR. Un total de 12 pacientes con SHR tipo 1 fueron tratados con NA, furosemida y albúmina, y el SHR revirtió en 10 de los 12 pacientes tratados. Sólo hubo 2 efectos adversos de tipo isquémico, que revirtieron tras suspender la NA. No obstante, la medicación pudo ser reinstaurada a las 24 h, sin complicaciones.

Como conclusión, la administración de vasoconstrictores análogos de la ADH son eficaces en revertir el SHR. Los vasoconstrictores se deben administrar durante un período prolongado para obtener una mejoría de la función renal. La administración de terlipresina se asocia a una incidencia baja de acontecimientos adversos de tipo isquémico y, generalmente, revierten tras suspender la medicación. La recidiva del SHR no es frecuente y el re-tratamiento parece ser eficaz. La administración de terlipresina parece asociarse a un aumento de la supervivencia de estos pacientes.

Por el momento, ningún estudio ha evaluado el efecto de los vasoconstrictores sobre la función renal de los pacientes con SHR tipo 2.

### **Derivación percutánea portosistémica intrahepática**

Hasta el momento, 4 estudios han evaluado el efecto de la derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) como tratamiento de pacientes con SHR tipo 1.

Guevara et al<sup>16</sup> evaluaron el efecto de la DPPI en 7 pacientes con SHR tipo 1. La colocación de la DPPI produjo una disminución en la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos que se acompañó de una mejoría significativa de la función renal en seis de los 7 pacientes. La mejoría de la función renal se produjo lentamente tras la colocación de la DPPI. A pesar de la gravedad de la en-

fermedad hepática y renal que presentaban estos pacientes, la colocación de la DPPI no se acompañó de un aumento en la incidencia de complicaciones. Posteriormente, Brening et al<sup>17</sup> observaron que la DPPI se asocia a una mejoría de la función renal y de la excreción de sodio en pacientes con SHR. Además, sugirieron que la colocación de la DPPI parecía asociarse con un aumento en la supervivencia de estos pacientes. Otros 2 estudios, aunque con muy pocos pacientes, han observado que la DPPI mejora la función renal en pacientes con SHR tipo 1<sup>18,19</sup>.

En los pacientes con SHR tipo 2, la mejora de la perfusión renal se asocia con un aumento de la excreción urinaria de sodio y a una mejor respuesta a los diuréticos. Un estudio que ha comparado la DPPI frente a la paracentesis evacuadora con reposición de albúmina para el control de la ascitis refractaria, observó que la DPPI disminuye la recurrencia de la ascitis, así como también la aparición de SHR *de novo* o la progresión del SHR tipo 2 al tipo 1<sup>20</sup>. Sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia de los pacientes con SHR tipo 2 comparados según los dos tipos de tratamientos asignados, siendo los episodios de encefalopatía severa más frecuentes en los pacientes tratados con DPPI<sup>20</sup>.

### **Shunt de Le Veen**

El *shunt* de Le Veen estabiliza pero no mejora la función renal de los pacientes con SHR tipo 1<sup>21</sup>. Por tanto, su uso no es aconsejado en estos pacientes.

En pacientes con SHR tipo 2, el *shunt* de Le Veen se ha utilizado como tratamiento de la ascitis refractaria<sup>22</sup>, que es la complicación clínica que más frecuentemente presentan estos pacientes. Sin embargo, su uso no ha demostrado ventajas en comparación con el tratamiento estándar de la ascitis refractaria, como la paracentesis con reposición de albúmina. Por otro lado, el *shunt* presenta una elevada incidencia de complicaciones (obstrucción, coagulación intravascular diseminada, infecciones), por lo que actualmente su uso ha sido abandonado.

### **Diálisis**

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son dos modalidades terapéuticas que han sido utilizadas en el tratamiento del SHR<sup>23</sup>. Los escasos estudios no controlados existentes sugieren que ambas técnicas son poco eficaces, debido especialmente a la elevada morbilidad que conllevan (hipotensión arterial, coagulopatía, hemorragia gastrointestinal, etc.). Aun así, algunos centros utilizan la hemodiálisis como medida de soporte en los enfermos con SHR en espera de un trasplante hepático<sup>23</sup>. La hemofiltración arteriovenosa o venovenosa son otros dos procedimientos terapéuticos de dudosa eficacia en el tratamiento del SHR. Recientemente se ha descrito una nueva técnica de diálisis que realiza una hemofiltración con albúmina. Este nuevo método se denomina sistema de moléculas ab-

sorbentes recirculantes (MARS). En un estudio, 7 pacientes con SHR tipo 1 fueron tratados con MARS y comparados con 5 pacientes con SHR tipo 1 tratados con hemodiálisis convencional<sup>24</sup>. Los pacientes tratados con MARS presentaron una mejoría de la función renal y una supervivencia superior que los pacientes tratados con hemodiálisis. No obstante, este estudio incluyó a muy pocos pacientes, y serán necesarias futuras investigaciones para definir el papel de este método en el tratamiento del SHR tipo 1.

### Trasplante hepático

El trasplante hepático continúa siendo el tratamiento de elección de los pacientes con cirrosis y SHR, dado que cura la enfermedad hepática que es la que origina el fallo renal. La evolución de los pacientes cirróticos con SHR que han sido trasplantados es buena, aunque se asocia a una mayor morbilidad en comparación con los pacientes trasplantados sin SHR<sup>25,26</sup>. Además de la insuficiencia renal, los pacientes trasplantados con SHR presentan un mayor número de complicaciones postoperatorias, una mayor estancia en las unidades de cuidados intensivos y una mayor mortalidad que los pacientes cirróticos trasplantados por otras causas<sup>25</sup>. A pesar de esta elevada morbilidad, la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados por SHR es ligeramente inferior a la de los enfermos trasplantados por otras causas. Sin embargo, el mal pronóstico del SHR, en especial en el SHR tipo I, y el largo tiempo de espera debido a la escasa disponibilidad de órganos limitan la aplicabilidad del trasplante hepático en estos pacientes.

### PREVENCIÓN DEL SHR

Existen ciertos factores que son desencadenantes del SHR. Entre ellos se encuentran la paracentesis evacuadora, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la hepatitis aguda alcohólica.

Es bien conocido que la administración de un expansor plasmático tras la realización de una paracentesis evacuadora previene el desarrollo de la disfunción circulatoria posparacentesis (DCPP)<sup>26</sup>. Por otro lado, el desarrollo de DCPP se asocia a una mayor incidencia de insuficiencia renal funcional. Por tanto, siempre que se realice una paracentesis evacuadora se debe llevar a cabo una expansión del volumen plasmático, siendo la albúmina el mejor expansor si la paracentesis es mayor de 5 l.

Recientemente, dos estudios controlados, aleatorizados y con una serie amplia de pacientes han descrito que el SHR puede prevenirse de forma eficaz<sup>27,28</sup>.

El primero de ellos demuestra que la administración de albúmina junto con cefotaxima en pacientes con PBE disminuye de forma significativa la incidencia de SHR tipo 1, y esto se asocia a una mejoría de la supervivencia, comparado con los pacientes tratados únicamente con cefotaxima<sup>27</sup>. El segundo describe que, comparado con placebo, la

pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, disminuye de forma significativa el desarrollo de SHR y mejora la supervivencia intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave<sup>28</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
2. Koppel MH, Coburn JN, Mims MM, Goldstein H, Boyle H, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71.
3. Iwatsuki S, Popovitz MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, et al. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-9.
4. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
5. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Salo J, Jiménez W, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
6. Guevara M, Ginés P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
7. Gülb erg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-5.
8. Le Moine O, el Nawar A, Jagodzinski R, Bourgeois N, Adler M, Gelin M, et al. Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:268-70.
9. Ganne-Carrie N, Hadengue A, Mathurin P, Durand F, Erlinger S, Benhamou JP. Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1054-6.
10. Uriz J, Ginés P, Cardenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion is an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.
11. Mulkay JP, Louis H, Donckter V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:15-9.
12. Ortega R, Ginés P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, de las Heras D, 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.
13. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;50:90-4.
14. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Romero P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
15. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Metreau J. Noradrenalin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *J Hepatol* 2001;34:103A.
16. Guevara M, Ginés P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-22.
17. Breising KA, Textro J, Perz J, Schiedermair P, Raab P, Strunk H, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant patients with hepatorenal syndrome.

- me: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95.
18. Ochs A, Rössle M, Haag K, Gerbes A, Morgenroth A, Deibert P, et al. TIPS for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1994;20: 114A.
  19. Alam I, Bass NM, LaBerge JM, Ring E, Somberg KA. Treatment of hepatorenal syndrome with the transjugular intrahepatic shunt (TIPS). *Gastroenterology* 1995;108:A1024.
  20. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, García-Tsao G, Kamath PS, Del Árbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus repeated paracentesis plus intravenous albumin for refractory ascites in cirrhosis. A multicenter randomised comparative study *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.
  21. Linas SL, Shaffer JW, Moore EE, Good JT Jr, Giansiracusa R. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986;30:736-40.
  22. Ginés P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991;325:829-35.
  23. Pérez GO, Golper TA, Epstein M, Oster JR. Dyalisis hemofiltration, and other extracorporeal techniques in the treatment of renal complications of liver disease. En: Epstein M, editor. *The Kidney in liver disease*, 4th ed. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1996; p. 517-28.
  24. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARSH: results of a prospective, randomized controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-86.
  25. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husbert BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;91:428-30.
  26. Navasa M, Feu F, García-Pagan JC, Jiménez W, Llach J, Rimola A, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:355-60.
  27. Ginés P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-502.
  28. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Árbol L, et al. Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.