

## **Síndrome Hepatorrenal**

*Dra. Lucía Facal<sup>a,b</sup>*

*<sup>a</sup>Asistente de la Cátedra de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.*

*<sup>b</sup>Servicio de Nefrología, MUCAM, Montevideo, Uruguay.*

### **Introducción**

El síndrome hepatorrenal (SHR) es una de las causas de injuria renal aguda en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. El SHR debe sospecharse en un paciente con cirrosis o insuficiencia hepática aguda que desarrolla injuria renal, en ausencia de otra causa que la explique. Generalmente se observa en pacientes con cirrosis hepática con hipertensión portal y ascitis, pero puede observarse también en pacientes con hepatitis alcohólica severa o falla hepática fulminante de cualquier etiología. En pacientes con cirrosis y ascitis ocurre en 20% al año y 40% a los 5 años<sup>1</sup>. En pacientes con enfermedad hepática aguda ocurre en el 25-30% de los casos.

### **Patogenia**

En la patogenia del SHR actúan diversos mecanismos fundamentalmente hemodinámicos caracterizados por la vasodilatación arterial sistémica y esplácnica, con vasoconstricción renal paradójica e hipoperfusión renal.

La enfermedad hepática crónica aumenta la susceptibilidad a la injuria renal aguda (IRA). Las modificaciones de la perfusión renal inducidas por la hipertensión portal aumentan la sensibilidad de la perfusión renal y del filtrado glomerular (FG) a cambios en la volemia. Existe una disfunción circulatoria con disminución de la perfusión renal debido a una reducción severa del volumen circulante efectivo y activación de sistemas vasoconstrictores endógenos. La activación de sistemas vasoconstrictores como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética, provocan vasoconstricción renal en el contexto de una vasodilatación arterial sistémica y esplácnica, por un aumento en la producción y/o actividad de vasodilatadores como óxido nítrico.

En etapas precoces se mantiene un FG conservado debido a la vasodilatación de la arteriola aferente por prostaglandinas vasodilatadoras y se mantiene la presión

glomerular a pesar de una disminución del flujo sanguíneo renal (FSR). Los pacientes con hiponatremia y una actividad renina plasmática elevada tienen un mayor riesgo de desarrollar SHR, reflejando la activación neurohumoral frente a la disminución de la presión de perfusión renal.

La hipertensión intraabdominal contribuye con el desarrollo del SHR. La presencia de ascitis a tensión puede determinar un síndrome compartimental abdominal, causando congestión renal y disminuyendo la filtración glomerular. La utilización de ecocardiografía para estimar el diámetro y colapsabilidad de la vena cava inferior es una herramienta para determinar si la hipertensión intraabdominal puede estar contribuyendo a la injuria renal, y por tanto, identificar pacientes que se beneficien de paracentesis evacuatoria. La paracentesis de gran volumen (> 5 l de ascitis) produce una disminución mayor de las resistencias vasculares periféricas, lo que lleva a una disminución del volumen circulante efectivo.

Asimismo, la cirrosis es un estado inflamatorio sistémico en el cual la hipertensión portal favorece la translocación intestinal de bacterias, productos bacterianos y endotoxinas a la circulación sistémica. Esto desencadena la interacción de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) con receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), resultando en activación inmune. La inflamación determina disfunción de la microcirculación renal, con microtrombosis y daño tubular oxidativo. Adicionalmente, muchos de estos productos bacterianos exacerban la vasodilatación. Por otro lado, inicialmente hay un aumento del gasto cardíaco que conduce a una circulación hiperdinámica, pero a medida que avanza la cirrosis, la disfunción cardíaca por miocardiopatía cirrótica agrava el desbalance entre la capacitancia circulatoria y volumen circulante y disminuye la presión de perfusión renal.

Otros factores que pueden contribuir a la disfunción renal son la colestasis y la disfunción adrenal. La nefropatía por cilindros biliares debe sospecharse en pacientes con hiperbilirrubinemia directa, en los cuales se satura el transporte a nivel del túbulo proximal y se produce obstrucción tubular distal por cilindros biliares. La insuficiencia suprarrenal relativa está presente en 24-47% de pacientes con cirrosis descompensada y ascitis, observándose menor presión arterial sistémica y mayores concentraciones

séricas de renina y noradrenalina en estos pacientes con síndrome hepato-adrenal (Figura 1)<sup>2,3</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico del SHR es clínico según criterios de *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, *International Club of Ascites (ICA)* y *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Puede presentarse como IRA o IRA sobre enfermedad renal crónica (ERC). Por lo tanto, la presencia de una nefropatía previa no excluye el diagnóstico. El SHR-IRA se define como el ascenso de la Cr mayor a 0,3 mg/dl en 48 hrs. o mayor a 50% en 7 días, con sedimento urinario con menos de 50 glóbulos rojos/campo de gran aumento, proteinuria menor a 500 mg/día, y con una disminución en la excreción de sodio (natriuria < 10 mEq/L). Puede presentarse con diuresis conservada u oliguria dependiendo de la severidad. Constituye un diagnóstico de exclusión de otras causas de injuria renal; por lo que es importante descartar la presencia de proteinuria y/o microhematuria en el sedimento urinario, la obstrucción con una imagen renal y el shock circulatorio. Se caracteriza por no mejorar con expansión de volumen después de 48 hrs. de suspender diuréticos y administrar albúmina 20-25% 1 g/kg/día intravenosa. Deben descartarse otras causas de IRA como hipotensión, shock, nefrotóxicos (AINEs, medios de contraste, aminoglucósidos), nefritis inmunoalérgica, entre otras.

Se han descrito 2 tipos de SHR de acuerdo con la velocidad de instalación y severidad:

*1- SHR tipo 1 - hepatorenal syndrome-acute kidney injury (AKI-HRS):* ascenso de la Cr 0,3 mg/dl en 48 hrs. o 1,5 veces el valor basal en los últimos 3 meses y/o un gasto urinario < 0,5 ml/kg/hora de peso corporal por 6 horas (Figura 2). No requiere un valor mínimo de Cr para el diagnóstico, es decir, se puede diagnosticar con Cr menor a 2,5 mg/dl, permitiendo un diagnóstico y tratamiento más precoz. Generalmente su instalación es en un período menor a 2 semanas y se identifica un factor precipitante en el 50% de los casos, como por ejemplo hemorragia variceal o infección bacteriana. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es el factor precipitante más frecuente; en el contexto de un estado circulatorio hiperdinámico agrava la vasodilatación sistémica y la vasoconstricción renal.

2- *SHR tipo 2 (NAKI-HRS)*: existe un deterioro lento y progresivo de la función renal. La forma de presentación más frecuente es la ascitis resistente a diuréticos. Se pueden distinguir 2 subtipos:

a- HRS-AKD:  $FG < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$  durante menos de 3 meses en ausencia de otras causas potenciales. Ascenso de la Cr  $< 50\%$  en 3 meses.

b- HRS-CKD:  $FG < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$  durante 3 o más meses en ausencia de otras causas potenciales.

El SHR tipo 1 es una complicación con un mal pronóstico, con una sobrevida de 2 semanas a 2 meses, con una mediana de 1 mes y se logra reversión del SHR tipo 1 en un 42%<sup>4</sup>. La sobrevida del SHR tipo 2 es de 6 meses.

### **Diagnóstico diferencial**

Las causas de injuria renal en el paciente con enfermedad hepática son diversas y su diagnóstico diferencial es importante por las implicancias pronósticas. La causa más frecuente de IRA es la prerrenal, pudiendo observarse frente a una hemorragia gastrointestinal, tratamiento diurético, hipotensión (por  $\beta$ -bloqueantes por ejemplo), diarrea por lactulosa, tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), disfunción circulatoria post-paracentesis, entre otras. Otras etiologías importantes son la necrosis tubular aguda (NTA) isquémica, tóxica o séptica, la nefropatía por cilindros biliares, las glomerulonefritis (como nefropatía IgA o glomerulonefritis asociadas a VHB y/o VHC) y el SHR.

La creatinina (Cr) es un mal marcador de FG en pacientes con enfermedad hepática. La producción de urea y Cr se encuentra disminuida debido a una menor producción hepática de creatina y urea por la disminución de la masa muscular y de la ingesta proteica. Asimismo, hay un aumento en la secreción tubular de Cr. Es por esto que los pacientes con SHR pueden tener una disfunción renal más significativa de lo que sugiere la Cr. En la actualidad no existen valores de corte de biomarcadores para diferenciar SHR de NTA. Serían de utilidad para diferenciar pacientes con una IRA reversible de irreversible, pudiendo estos últimos requerir un trasplante combinado hepatorrenal.

## Tratamiento

La corrección del SHR se logra con la mejoría de la función hepática, ya sea espontánea o con tratamiento de la enfermedad hepática de base, como por ejemplo la recuperación de la hepatitis alcohólica o con tratamiento antiviral en la hepatitis B o trasplante hepático cuando corresponda. Sin embargo, en la mayoría de los casos esto no se produce en un corto período de tiempo, por lo que el tratamiento del SHR se basa en la administración de albúmina y vasoconstrictores. También se recomienda la suspensión de  $\beta$ -bloqueantes no selectivos indicados para la profilaxis de la hemorragia variceal en pacientes hipotensos, así como de existir el tratamiento de infecciones precipitantes.

En pacientes que ingresan a cuidados intensivos se recomienda un tratamiento inicial con vasoconstrictores como noradrenalina a dosis de 0,5-3,0 mg/hra. i/v con el objetivo de aumentar la presión arterial media (PAM) en 10 mmHg, en combinación con albúmina 1 g/kg/día (máximo 100 g/día) por al menos 48 hrs. Los mecanismos de acción de la albúmina son expansión de volumen, efecto inotrópico positivo y se plantea que tenga propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras. Se debe tener precaución por el riesgo de edema pulmonar dado la menor excreción de agua y sodio en pacientes con cirrosis.

La terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina con acción predominante en receptores V1 con efecto vasoconstrictor esplácnico. También actúa a nivel de los receptores V2 a nivel renal aumentando la reabsorción de agua libre de solutos, por lo que puede producir hiponatremia. Se recomienda su uso en dosis de 1-2 mg c/4-6 hrs. o mediante infusión continua a dosis de 2-12 mg/día (mejor tolerada que los bolos intravenosos y más efectiva a una menor dosis). La terlipresina en combinación con albúmina es el tratamiento farmacológico más eficaz. En este caso se administra albúmina 1 g/kg/día durante 48 hrs., continuando con 25-50 g/día hasta la suspensión de la terlipresina. La duración del tratamiento con vasoconstrictores y albúmina es discutida, generalmente por un período de 2 semanas o mayor en caso de observarse mejoría de la función renal. Los efectos adversos de su administración son hiponatremia, diarrea, dolor abdominal, edema pulmonar, infarto agudo de miocardio, isquemia intestinal e isquemia periférica.

En pacientes seleccionados que no responden al tratamiento con vasoconstrictores y albúmina, y se encuentran en espera del trasplante hepático se puede considerar una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Este procedimiento se asocia con efectos adversos significativos como IRA por contraste, encefalopatía, hemorragia y peoría de la función hepática.

No está demostrado el beneficio del tratamiento antibiótico en ausencia de una infección demostrada a pesar del rol del microbioma, translocación bacteriana, inflamación y mayor vasodilatación esplácnica en la patogénesis del SHR.

En pacientes con disfunción renal significativa se recomienda el inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) como puente hacia el trasplante hepático o la mejoría de la función hepática. Como ocurre con otras etiologías de injuria renal, no hay evidencia para recomendar un momento óptimo para el inicio de TRR. Respecto a la modalidad de hemodiálisis tampoco hay evidencia de que una modalidad sea superior y la selección va a depender de la experiencia, disponibilidad y necesidades particulares del paciente, recomendándose una utilización complementaria de las distintas modalidades. En el caso de pacientes con SHR las terapias continuas presentan ventajas como una mayor estabilidad hemodinámica por una remoción de solutos y volumen más lenta, mayor clearance de moléculas medianas y mediadores inflamatorios y mejor preservación de la circulación cerebral en pacientes con fallo hepático fulminante.

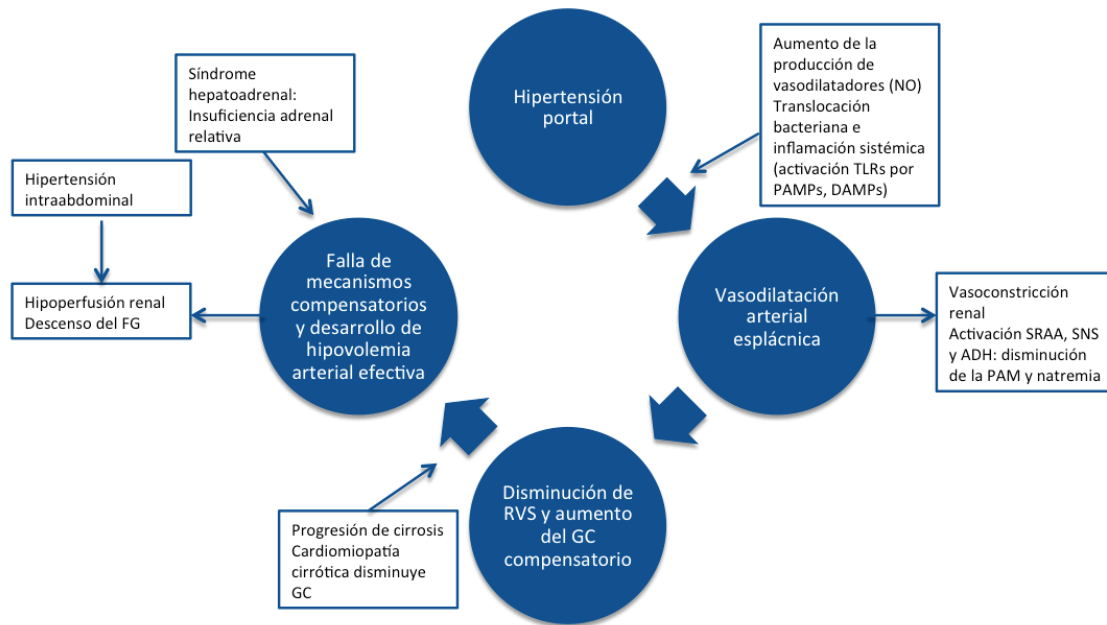
Con respecto a la profilaxis, el SHR puede prevenirse en pacientes con PBE mediante la administración de albúmina 1,5 g/kg al diagnóstico y 1 g/kg el tercer día. Esto se ha asociado con una menor incidencia de deterioro de la función renal y mortalidad. Otra medida de profilaxis del SHR consiste en la administración de albúmina para prevenir la disfunción circulatoria post-paracentesis de gran volumen.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Regner KR, Singbartl K. Kidney Injury in Liver Disease. Crit Care Clin. 2016 Jul;32(3):343-55.
2. Singh RR, Walia R, Sachdeva N, Bhalla A, Singh A, Singh V. Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome). Dig Liver Dis. 2018 Nov;50(11):1232-1237.

3. Piano S, Favaretto E, Tonon M, Antonelli G, Brocca A, Sticca A, Mareso S, Gringeri E, Scaroni C, Plebani M, Russo FP, Burra P, Cillo U, Angeli P. Including Relative Adrenal Insufficiency in Definition and Classification of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;18(5):1188-1196.e3.
4. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, Gluud LL. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 27;9(9):CD011532.
5. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020 Sep 14;370:m2687.
6. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 7;14(5):774-781.
7. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol*. 2021 May-Jun;22:100236.
8. Adebayo D, Wong F. Pathophysiology of Hepatorenal Syndrome - Acute Kidney Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep;21(10S):S1-S10.
9. Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, Li Y, Tait C, Catalano C, Rustgi VK. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 14;27(26):3984-4003.
10. Thomson et al. Limited Progress in Hepatorenal Syndrome (HRS) Reversal and Survival 2002–2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* (2020) 65:1539–1548.
11. Wang et al. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome. *Medicine* (2018).
12. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1279-90.
13. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):811-822.

14. Jung CY, Chang JW. Hepatorenal Syndrome: Current Concepts and Future Perspectives. Clin Mol Hepatol. 2023 Apr 13.



**Figura 1.** Patogénesis del síndrome hepatorenal. FG, filtrado glomerular; NO, óxido nítrico; TLRs, receptores tipo toll; PAMPs, patrones moleculares asociados a patógenos; DAMPs, patrones moleculares asociados a daño; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervioso simpático; ADH, hormona anti-diurética; PAM, presión arterial media; RVS, resistencias vasculares sistémicas; GC, gasto cardíaco.

Etapa de IRA	Definición
Etapa 1	Aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dL o aumento de la creatinina $\geq 1,5$ veces o el doble desde el inicio Etapa 1A: creatinina $< 1,5$ mg/dL Etapa 1B: creatinina $\geq 1,5$ mg/dL
Etapa 2	Aumento de la creatinina al menos 2-3 veces desde el inicio
Etapa 3	Aumento de la creatinina al menos 3 veces o creatinina $\geq 4$ mg/dL con un aumento agudo $\geq 0,3$ mg/dl o inicio de Terapia de Reemplazo Renal

**Figura 2.** Etapas de la Insuficiencia Renal Aguda (IRA) según el Club Internacional de Ascitis. La creatinina basal se define como un valor de creatinina obtenido en los 3 meses anteriores. En pacientes con más de 1 valor obtenido en los 3 meses anteriores,



se debe utilizar el valor más cercano al tiempo de ingreso al hospital. En pacientes sin un valor de creatinina previa, la creatinina en el momento de la admisión debe utilizarse como referencia.