



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL

T E S I S

Que para obtener el título de:

Especialista en Medicina Interna

P R E S E N T A :

Dr. René Amaro Tzompantzi

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Miguel Ángel Espinosa Sánchez**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	1
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
3	OBJETIVOS.....	3
3.1	Objetivo general:	3
3.2	Objetivos específicos:	3
4	HIPOTESIS.....	4
5	PROGRAMA DE TRABAJO	4
5.1	Limites	4
5.2	Criterios de inclusión	4
5.3	Criterios de no inclusión.....	4
5.4	Criterios de exclusión	4
6	MÉTODO.....	5
7	RESULTADOS	6
	8
8	DISCUSIÓN.....	9
9	CONCLUSIONES	10
11	ACTUALIZACIÓN DE ANTECEDENTES CIENTÍFICOS Y EL MARCO TEÓRICO.....	13
11.1	Introducción	14
11.2	Definición	14
11.3	Historia	14
11.4	Fisiopatología	15
11.5	Diagnóstico.....	18
11.6	Tratamiento.....	23
11.7	Referencias de las actualizaciones.....	26

1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Ya desde 1863 Austin Flint reconoció una asociación entre la cirrosis hepática descompensada y la insuficiencia renal oligúrica; sin embargo el síndrome hepatorenal se usó por primera vez en 1932 para describir insuficiencia renal posoperatoria en pacientes con obstrucción biliar. En los decenios de 1940 y 1950, el término se amplió para incluir a casi todas las enfermedades con afección conocida tanto de los riñones como del hígado. Conn introdujo el término síndromes pseudohepatorrenales para separar estas entidades del síndrome hepatorenal (HRS).

El síndrome hepatorenal se define como un tipo de insuficiencia renal que ocurre en pacientes con enfermedad hepática en ausencia de alteraciones anatómicas conocidas, ni datos que sugieran otras causas (1).

Se sugiere que la falla renal en este síndrome es funcional, ya que no obstante a severos desajustes en la función renal, las anormalidades patológicas en el riñón son mínimas o ausentes. Adicionalmente la integridad en los túbulos renales funcionalmente se mantiene, y se manifiesta por la capacidad relativamente normal para la reabsorción de sodio y la concentración de orina. La evidencia más clara es vista en los riñones de pacientes con SHR trasplantados a pacientes con función hepática normal (2,3).

En la actualidad la mayoría de los datos hacen énfasis en que es causado por una severa vasoconstricción arterial provocando una importante reducción en el flujo sanguíneo renal como se demuestran en los estudios de Epstein y Col. Ring y Col sin embargo han demostrado que muchos pacientes con ascitis y función renal relativamente intacta, tiene flujos sanguíneos comparables con aquellos observados en muchos pacientes con este síndrome.

Esto sugiere que otros factores modulan la tasa de filtración glomerular (4,5).

Los factores responsables para la reducción sostenida en la perfusión cortical y la supresión de la filtración no han sido completamente dilucidados. El interés de las investigaciones se ha enfocado a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, un incremento en la actividad del sistema simpático, alteraciones en los eicosanoides, tales como disminución en las prostaglandinas o aumento en los tromboxanos, endotoxemia y deterioro en la kaliceína renal (6,7,8). Moore y Col. Demuestran que estos pacientes tiene concentraciones plasmáticas elevada de endotelina 1 y 3 comparados con sujetos normales (9),

Por otra parte, además de la vasoconstricción arterial renal generalmente existe vasodilatación sistémica, predominantemente de los vasos espláncnicos (8).

Recientes investigaciones han enfocado la patogénesis de este síndrome a las alteraciones hemodinámicas sistémicas, que invariablemente lo acompañan, incluyendo circulación hiperdinámica, incremento de la frecuencia y gasto cardíaco, disminución de la presión sanguínea y las resistencias vasculares sistémicas. Lo que sugiere que puede haber un exceso en la producción de vasodilatadores, postulando algunos tales como prostaciclina, bradicinina, sustancia P, y factor natriurético auricular. Recientemente se ha involucrado al óxido nítrico como mediador para la circulación hiperdinámica como para la insuficiencia renal. (1).

Nuevos conocimientos han atribuido importancia al péptido de calcitonina, el leucotrieno E-4 y a los mastocitos tisulares renales en la patogénesis de la insuficiencia renal en las enfermedades hepáticas (10,11,12).

El diagnóstico es difícil y muy a menudo hay que hacer diagnóstico diferencial de azoemia prerrenal y necrosis tubular aguda.

TABLA NO. 1

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA FALLA RENAL AGUDA EN PACIENTES CIRRÓTICOS

	PRE-RENAL	SHR	NTA
Sodio Urinario (mEq/l)	<10	<10	>30
U/P creatinina	> 30:1	> 30:1	< 20:1
U osm.	100 mOsm > plasma		Igual a plasma
Sedimento Urinario	Normal	Inespecífico	Cilindros, fragmentos de células

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es claro que el síndrome hepatorenal continúa siendo materia de estudio, aún no se han precisado las causas que le dan origen, ni su fisiopatología exacta, y por tanto su tratamiento es muy limitado.

Por otra parte observamos que es común la presencia de trastornos renales en pacientes con enfermedades hepáticas, lo que hace prolongar el tiempo de estancia hospitalaria y aumentar la mortalidad de estos sujetos.

Cabe mencionar que en nuestro país existe una alta incidencia de hepatopatías crónicas, lo cual nos hace pensar que el síndrome hepatorenal puede ser frecuente. Sin embargo existen pocos estudios en la literatura mundial y nacional que nos hablen de esta entidad. Tratándose de nuestro país muchas veces la limitante es la falta de recursos para realizar algunos estudios de laboratorio e histopatológicos que nos permita realizar un estudio completo de este tipo de pacientes. **De ahí la importancia de conocer los factores precipitantes, valorar las características clínicas y de laboratorio más importantes que acompañen a los sujetos con esta patología, que nos permitan de una manera clínica, prevenir este síndrome o dado el caso enfocar el tratamiento a la enfermedad renal específica de que se trate.**

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

Estudiar el síndrome hepatorenal en el hospital de especialidades de Puebla.

3.2 Objetivos específicos:

- I. Observar los factores precipitantes del síndrome hepatorenal en los pacientes con insuficiencia hepática.

- II. Valorar las características clínicas y de laboratorio que acompañan a los pacientes afectados de esta entidad patológica.

III. Identificar otras causas de insuficiencia renal en los pacientes con trastornos hepáticos diferentes del síndrome hepatorenal.

IV. Identificar la frecuencia en la mortalidad en los pacientes con este síndrome

4 HIPOTESIS

1. Los factores más frecuentes que desencadenan este síndrome son el sangrado, la terapia diurética, infecciones y paracentesis.
2. La hipotensión, oliguria, y concentración urinaria de sodio menor a 10 mEq es característica de este síndrome.
3. Existen otras alteraciones renales más frecuentes que el síndrome hepatorenal.
4. La mortalidad es baja en los pacientes que cursan con síndrome hepatorenal.

5 PROGRAMA DE TRABAJO

5.1 Limites

Se estudiarán todos los pacientes que ingresen al servicio de gastroenterología, con el diagnóstico e insuficiencia hepática crónica partir de enero de 1993 hasta enero de 1994.

5.2 Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos y cualquier edad que cursen con insuficiencia hepática y presenten características clínicas y de laboratorio para el síndrome hepatorenal, tales como: sodio urinario menor a 10 mEq/l y volúmenes urinarios menor a 500 ml /día, hipotensión arterial y creatinina de 1.8 mg/dl.

5.3 Criterios de no inclusión

Pacientes que no cumplan los criterios mencionados y por tanto se haya encontrado daño renal previo, exposición a nefrotóxicos, pacientes que tengan una neoplasia agregada, bilirrubina total de más de 20 mg /dl, así como aquellos que ingresen a escleroterapia.

5.4 Criterios de exclusión

Pacientes que durante la revisión de su expediente clínico no cumplan con los criterios mencionados.

6 MÉTODO

Se revisarán los expedientes de cada paciente con diagnóstico de insuficiencia hepática que haya sido hospitalizado a partir de enero del 1993 a enero de 1994.

Se le abrirá a cada paciente una hoja de captación de datos, para anotar resultados de laboratorio, que incluirán biimetría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y urinarios, depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Se anotará diuresis cuantificada, así como signos vitales, para determinar que pacientes cumplen con los criterios para síndrome hepatorenal.

Se tomarán de la historia clínica y notas de evolución factores que pudieron desencadenar el cuadro (sangrado, diuréticos, infecciones, paracentesis, etc.)

Se tomarán de las notas de evolución las características clínicas, más frecuentes que se hayan presentado en estos pacientes

Una vez determinado que pacientes cumplen con los criterios de SHR se anotaran otros trastornos renales que se hayan presentado en los pacientes en estudio.

Se anotará el número de pacientes con SHR que hayan muerto a causa de dicha entidad.

Todos los datos como se mencionó anteriormente, se vaciarán en hojas de captación de datos previamente realizadas y uniformes.

7 RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 100 pacientes portadores de insuficiencia hepática que fueron hospitalizados en el periodo Enero-Noviembre de 1993 en el hospital de especialidades de Puebla. El grupo de estudio fue de 77 pacientes, Ya que 23 pacientes fueron excluidos debido a que algunos acudían únicamente a sesión de escleroterapia de varices esofágicas o bien porque ya presentaban alguna causa conocida de insuficiencia renal.

Fueron 41 pacientes hombres y 36 mujeres. El rango de edad fue de 18-92 años (media 50-60 años)(tabla I).

El motivo de internamiento más frecuente, fue sangrado de tubo digestivo alto (58 pacientes), retención hídrica, con compromiso de la función respiratoria (14 pacientes) y otros en 5 casos (ictericia severa e infecciones).

Todos los pacientes con grados mayor o menor de encefalopatía hepática o no la presentaban.

Durante su estancia hospitalaria se observó que aquellos pacientes que mantenían cifras tensionales superiores a 110/70 mmHg tenían mejores volúmenes urinarios, así como su evolución clínica fue mejor. Fue evidente la recuperación de los pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, una vez corregida la causa del mismo. (sonda de balones y/o esclerosis de vasos sangrantes), sin embargo la presencia de ascitis se asoció frecuentemente a mayor inestabilidad hemodinámica (TA debajo de 110/70 mmHg y taquicardia) y sus volúmenes urinarios fueron por lo tanto, más bajos (menores a 500 ml en 24 hrs.) Cabe mencionar que esto sucedía ya sea que se hubiera realizado paracentesis o no.

Dentro de los estudios de laboratorio se observó elevación de azoados en 27 pacientes, algunos de los cuales fue de manera transitoria (mejorando al corregir el volumen), sin embargo en 7 fue permanente (creatinina sérica mayor a 1.8 mg/dl) No fue posible catalogarlos como síndrome hepatorenal ya que no en todos se corrigió el volumen intravascular (con medición de presiones) ni tampoco se solicitaron electrolitos urinarios, ni depuración de creatinina en orina de 24 horas, así como proteínas,

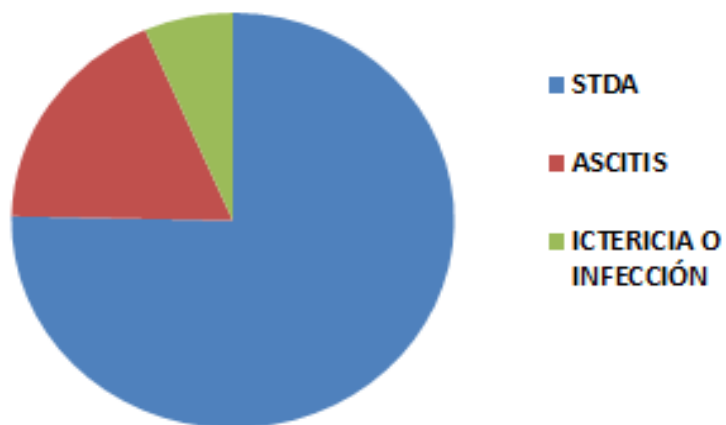
Todos los pacientes con cifras de azoados normales y sangrado inactivo fueron egresados por mejoría.

TABLA I

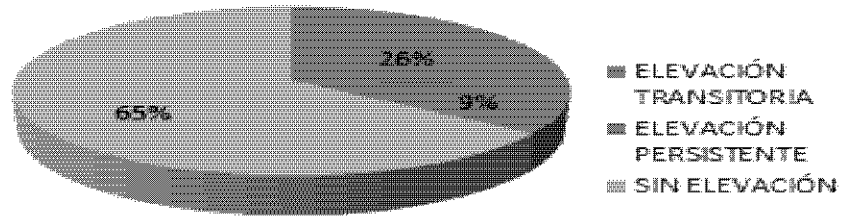
EDAD	M	F
10 - 20	1	
21 - 30		
31 - 40	3	
41 - 50	7	5
51 - 60	13	9
61 - 70	11	10
71 - 80	7	2
81 - 90		
91 - 100	1	
TOTAL	43	26

PACIENTES INGRESADOS POR INSUFICIENCIA HEPÁTICA

SHR - MOTIVO DE INTERNAMIENTO



SHR - ELEVACIÓN DE CREATININA



8 DISCUSIÓN

Es evidente que aun cuando en nuestro estudio, no fue posible diagnosticar en forma completa los casos de síndrome hepatorenal, debido a que la mayoría de los pacientes no contó con pruebas de laboratorio completas para realizar la adecuada valoración de estos casos. Tampoco se indica la reposición del volumen intravascular para descartar el origen prerrenal de la falla, sin embargo podemos observar que las complicaciones renales, son relativamente frecuentes, sobre todo en etapas avanzadas de las hepatopatías. Estas pueden ser de diferente grado de severidad, desde la hiperazoemia transitoria, hasta estados francos de insuficiencia renal terminal que invariablemente culminan en la muerte.

Lo que pudimos comprobar es la estrecha relación entre el estado hemodinámico de los pacientes y la presencia de pruebas de función renal alteradas. Así apreciamos en este estudio, como los individuos hipotensos tenían mayor posibilidad de insuficiencia renal, esto sugiere que seguramente que muchos de los casos catalogados como síndrome hepatorenal en realidad corresponden a estados hipovolémicos que condicionan hipoperfusión renal, ya sea por sangrado, terapia diurética agresiva o paracentesis. O bien por algunas sustancias liberadas que provocan vasoconstricción arteriolar renal y por otra parte vasodilatación sistémica.

Ante estas consideraciones, es de interés realizar estudios prospectivos que puedan manejar las variables más importantes, así como identificar en forma más precisa los casos de síndrome hepatorenal, para poder entonces corregir los factores susceptibles de tratamiento.

9 CONCLUSIONES

- 1. Ordinariamente no se hace una valoración completa de la función renal en los pacientes con hepatopatías avanzadas, y que presentan oliguria y hiperazoemia.**
- 2. Los factores clínicos que se observan más frecuentemente, aun cuando no hay sangrado evidente son la presencia de ascitis y cifras de presión arterial por debajo de 110/70 mmHg.**
- 3. Una vez establecido el daño renal en pacientes con insuficiencia hepática la mortalidad es prácticamente del 100%.**
- 4. Es necesaria la realización de estudios posteriores prospectivos, para una evaluación más verás, y mejorar la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes crónicos.**

10 BIBLIOGRAFIA

1. Epstein M. THE HEPATORENAL SYNDROME - Newer perspectives. The New England Journal of Medicine. 1992 327(25):1810–181.
2. Pudukollu R.C. and Gopalswamy. THE HEPATORENAL SYNDROME The Medical Clinics of North America [01 Jul 1990, 74(4):933-943]
3. Domurat E.S. THE ENDOCRINOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF ALCOHOLIC CIRRHOSIS AND FUNCTIONAL RENAL FAILURE--a review. J Natl Med Assoc. 1992 Feb; 84(2): 153–162
4. Gonwa TA LONG-TERM SURVIVAL AND RENAL FUNCTION FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH AND WITHOUT HEPATORENAL SYNDROME-- EXPERIENCE IN 300 PATIENTS. Transplantation. 1991 Feb;51(2):428-30
5. Wood P. Ellis D. THE REVERSAL OF THE HEPATORENAL SYNDROME IN FOUR PEDRIATIC PATIENTS FOLLOWING SUCCESFULL ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTION. Ann Surg 1987;205:415-19.
6. Wilkinson S.F. Moore K.P. Arroyo V. PATHOGENESIS OF ASCITIS AND HEPATORENAL SYNDROME. Gut supplement. 1991:s12- s17.
7. Zipser R. Hoefs J. PROSTAGLANDINS MODULATORS OF RENAL FUNCIÓN AND PRESSOR RESISTANCE IN CHRONIC LIVER DESEASE. J. OF Clin Endocr and Metabol 1979,48, 895-900.
8. Moore K. Ward P. Taylos G.W. SISTEMIC AND RENAL PRDUCTION OF TROMBOXANO A-2 AND PROSTACYCLIN IN DESCOMPENSATED LIVER DESEASE AND HEPATORRENAL SYNDROME. Gastroenterology. 1991; 100:1069-1077.

- 9. Moore K. Wendum J. Frazer M. PLASMA ENDOTHELIN IMMUNOREACTIVITY IN LIVER DISEASE AND THE HEPATORENAL SYNDROME. The New Eng J of Med. 1992; 25:237:1774-1778.**

- 10. Ferrnández J. Prieto J. Quiroga et al. SISTEMIC AND REGIONAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS IN ASCITIS WITH AND WITHOUT FUNCIONAL RENAL FAILURE. GASTROENTEROLOGY 1989;97:1304-11.**

11 ACTUALIZACIÓN DE ANTECEDENTES CIENTÍFICOS Y EL MARCO TEÓRICO

11.1 Introducción

El síndrome hepatorenal (SHR) es una forma característica de insuficiencia renal, de carácter funcional, que ocurre en los pacientes con cirrosis hepática y que aparece como consecuencia de una intensa vasoconstricción de la circulación renal secundaria a la disfunción circulatoria sistémica [1][2]. Se trata de una entidad que aparece en fases avanzadas de la cirrosis y que se asocia a un mal pronóstico.

11.2 Definición

La definición actual propuesta por el Club Internacional de Ascitis indica que “el SHR es un síndrome potencialmente reversible que ocurre en pacientes con cirrosis, ascitis e insuficiencia hepática y que se caracteriza por una alteración de la función renal, alteraciones marcadas de la función cardiovascular y activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona. Una vasoconstricción renal intensa conduce a una reducción del filtrado glomerular. El SHR puede aparecer de forma espontánea o después de un factor precipitante”. Esta definición se propuso inicialmente en 1996 [3] y se modificó en 2007 [4]. En la definición inicial, la existencia de una infección bacteriana activa excluía el diagnóstico de SHR; en cambio, en la definición actual el SHR se puede diagnosticar en presencia de una infección bacteriana, excepto si existe shock séptico.

11.3 Historia

La ocurrencia de falla renal oligúrica en enfermedad hepática avanzada fue descrita inicialmente en 1863 por el doctor Austin Flint, quien después de analizar concluyó que la enfermedad hepática relacionada con el alcohol era la causa de ascitis en la mayoría de los pacientes y notó la presencia de oliguria en ausencia de albuminuria. Posteriormente describió que en cinco de once autopsias de sus pacientes, los riñones se consideraron como normales al análisis histopatológico, subrayando así la naturaleza funcional de esta entidad. En 1932 se usó por primera vez el término SHR para los pacientes en posoperatorio de corrección de obstrucción de la vía biliar que presentaban insuficiencia renal aguda, sin embargo la existencia de esta entidad sólo fue reconocida hacia 1950 cuando Hecker y Sherloc presentaron una serie de 39 casos con este síndrome. En la década de los sesenta, en el siglo XX, por medio de ensayos experimentales se demostró que los riñones trasplantados de pacientes con SHR eran capaces de asumir la función normal en el receptor y que el

trasplante hepático en estos pacientes permitía el restablecimiento de la función renal, confirmando así, luego de un siglo las descripciones del Dr. Austin Flint.

En la actualidad la mayoría de los datos hacen énfasis en que es causado por una severa vasoconstricción arterial y arteriolar provocando una importante reducción en el flujo sanguíneo renal como se demuestra en los estudios de Epstein y colaboradores.

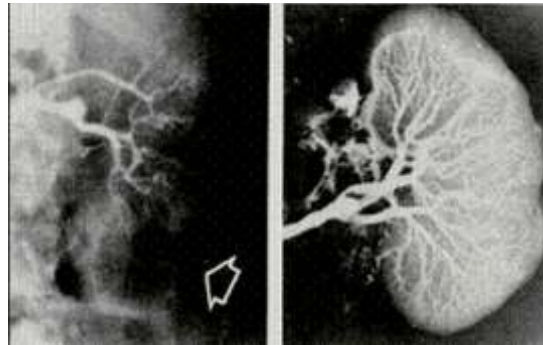
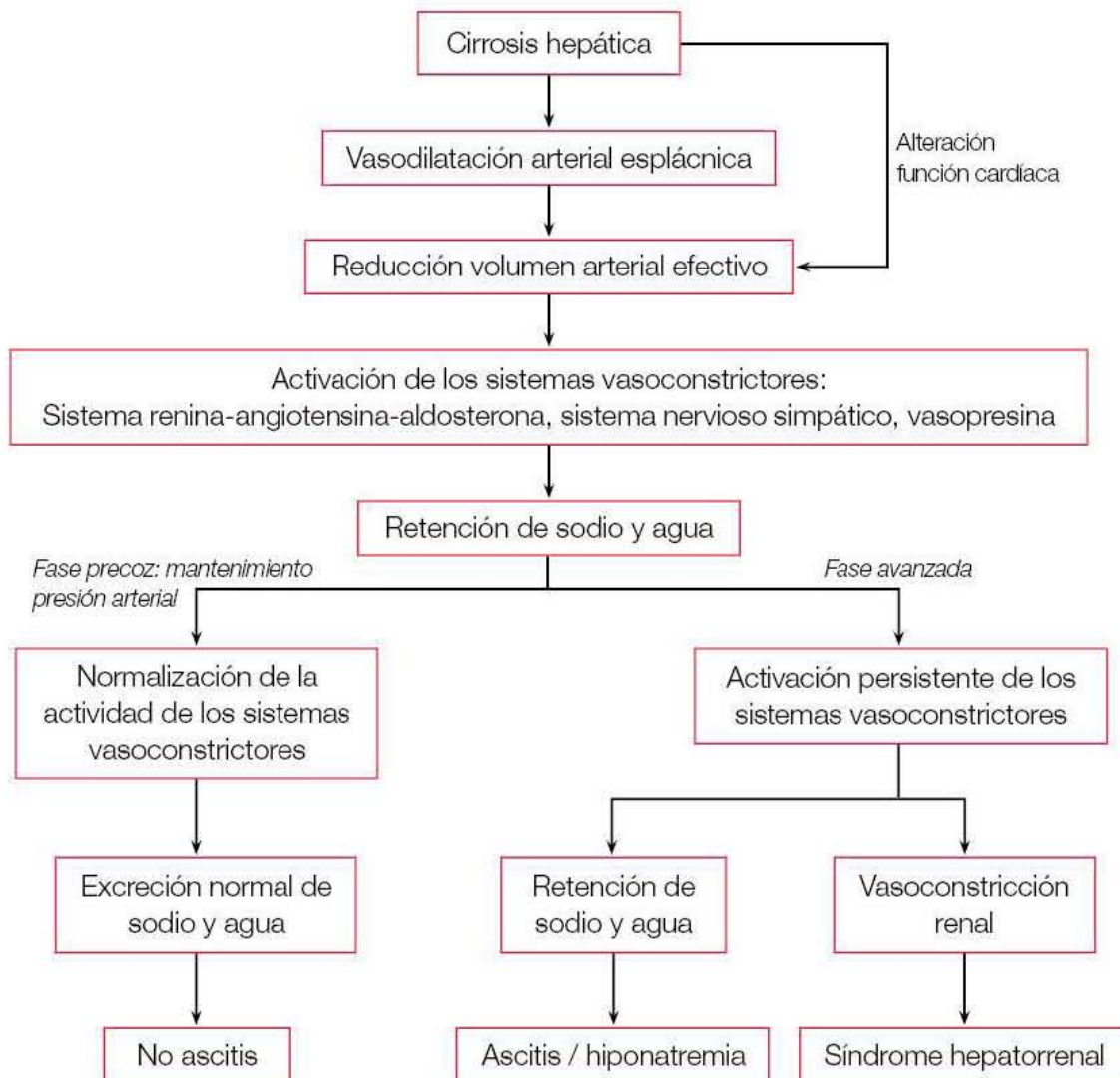


Figura 1. Arteriografía pre y post mortem en pacientes con síndrome hepatorenal. Tomado de Epstein M, Berk DP, Hollemberg NK, et al. Renal failure in the patients with cirrhosis: The role of active vasoconstriction. Am J Med 1970; 49:175.

11.4 Fisiopatología

El SHR es causado por una vasodilatación extrema del árbol esplénico, la cual es originada principalmente por la presencia de sustancias vasodilatadoras producidas por los hepatocitos, células endoteliales y células estrelladas, estas últimas ubicadas en el espacio peri sinusoidal del espacio de Disse siendo el óxido nítrico una de las sustancias principales. Temprano en el curso de la enfermedad, la disminución en la resistencia vascular sistémica es compensada por el desarrollo de circulación hiperdinámica (incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco), sin embargo, a medida que la enfermedad progresa y la vasodilatación arterial se incrementa, la circulación hiperdinámica es insuficiente para corregir la hipovolemia arterial efectiva. La hipotensión arterial resultante conlleva a la activación de mecanismos compensadores: sistema renina angiotensina (SRA), sistema nervioso autónomo (SNA) y hormona antidiurética, llevando a retención de sodio y agua, y posteriormente, a la formación de ascitis e hiponatremia dilucional. En este estado avanzado de la enfermedad, el SRA y el SNA están marcadamente estimulados y la presión arterial es críticamente dependiente del efecto de estos sistemas sobre el tono vascular. Cuatro conceptos han emergido con el cúmulo de investigaciones: 1. La vasodilatación arterial extra renal ocurre, principalmente, a nivel del árbol esplénico, mientras que en otros árboles vasculares ocurre todo lo contrario, la vasoconstricción, como es en el caso del riñón, hígado y cerebro, lo que contribuirá al desarrollo de encefalopatía, fallas hepática y renal. 2. El gasto cardíaco en

pacientes con SHR puede estar disminuido y ser insuficiente para responder a las necesidades del individuo. 3. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es el evento precipitante más frecuente del SHR tipo 1. 4 El tratamiento farmacológico puede revertir el SHR y mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes.



La disfunción o falla multiorgánica / del sistema (MOD / F) es una complicación frecuente de las enfermedades agudas graves (es decir, sepsis, insuficiencia hepática aguda por hepatitis tóxica o viral o hepatitis alcohólica aguda, pancreatitis aguda o traumatismo grave) que comparten una fisiopatología común mecanismo que consiste en la liberación masiva de inductores inflamatorios [patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) por bacterias y

/ o patrones moleculares asociados al daño (DAMP) por el tejido lesionado] [1]. Estas moléculas causan activación intensa y generalizada del sistema inmune innato e inflamación sistémica. En la circulación sistémica, hay leucocitosis y niveles plasmáticos muy elevados de citoquinas inflamatorias, proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina) y marcadores de estrés oxidativo. En los tejidos y las células, hay una mayor infiltración de granulocitos y macrófagos, una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies de nitrógeno, y la sobreexpresión de innumerables genes inflamatorios. La hiperagieza, la gravedad extrema, la alta mortalidad asociada y la posible reversibilidad son las principales características de estas enfermedades. La insuficiencia cardiocirculatoria debida a la vasodilatación arterial y la disfunción del ventrículo izquierdo y la hipoperfusión orgánica asociada fue el mecanismo inicial propuesto para vincular la inflamación sistémica y la falla multiorgánica. Sin embargo, ahora hay mucha evidencia de que los mediadores inflamatorios y las ERO tienen efectos deletéreos directos sobre los mecanismos esenciales de la homeostasis tisular, incluida la función microcirculatoria y mitocondrial y la muerte celular, que pueden producir insuficiencia orgánica en ausencia de alteración de la perfusión orgánica [2].

Los resultados presentados en el artículo de Cholongitas y colegas [12] en el número actual de *Hepatology International* apoyan estos nuevos conceptos, mostrando que, como ocurre en pacientes con DT2, la inflamación sistémica crónica (manifestada por aumento de la ferritina sérica) en la cirrosis descompensada es asociado con lesión renal crónica [reducción en la tasa de filtración glomerular y microalbuminuria y deterioro significativo en la función de otros órganos / sistemas, incluyendo el sistema cardiovascular [alta actividad de renina plasmática y baja presión arterial media] y el cerebro (alta frecuencia de encefalopatía hepática) .

El estudio Cholongitas, así como otras investigaciones recientes [10], no respaldan el concepto tradicional de que la falla renal en la cirrosis es un trastorno funcional no relacionado con lesiones estructurales en los riñones. Primero, Cholongitas et al. muestran que la disfunción renal se produce en estrecha asociación con microalbuminuria, que es un marcador sensible de lesiones glomerulares y tubulares. En segundo lugar, el estudio Canonic mostró recientemente que, mientras que la insuficiencia renal está estrechamente relacionada con la inflamación sistémica, la fuerza de asociación entre la disfunción cardiocirculatoria y la insuficiencia renal es más débil [10]. Esta observación, por lo tanto, no es compatible con la disfunción cardiocirculatoria y la hipoperfusión renal como el principal mecanismo del síndrome hepatorenal. Finalmente, en un estudio reciente sobre biopsias renales transyugulares en 65 pacientes con cirrosis descompensada en espera de trasplante hepático, solo 1 paciente no presentó lesiones renales histológicas significativas [13]; En el resto de los pacientes, hubo numerosas lesiones glomerulares, vasculares y tubulointersticiales, a menudo

simultáneas. Curiosamente, solo la infiltración cortical y medular por leucocitos mononucleares y polimorfonucleares asociados con la lesión celular tubular se asoció de manera independiente con la insuficiencia renal. Por lo tanto, aunque el deterioro de la función circulatoria y la perfusión renal es importante en el desarrollo de la insuficiencia renal en la cirrosis, la inflamación sistémica crónica o aguda crónica es el mecanismo predominante más probable.

En resumen, en los últimos años, nuestros conceptos sobre la fisiopatología de la descompensación aguda y la disfunción / falla orgánica en la cirrosis han experimentado cambios importantes. En primer lugar, nos estamos dando cuenta de que el eje formado por el intestino, el hígado y el sistema inmunitario es de gran importancia. La translocación sostenida de bacterias y productos bacterianos viables de la luz intestinal y la activación secundaria del sistema inmune innato dan lugar a un síndrome inflamatorio sistémico crónico, que puede ser un mecanismo de descompensación aguda y disfunción multiorgánica. En segundo lugar, estas características hacen que los pacientes con cirrosis descompensada sean muy sensibles a cualquier estímulo proinflamatorio adicional, y esta puede ser la razón de su predisposición a desarrollar ACLF y a morir. Finalmente, el concepto tradicional de que la disfunción / falla de órganos extrahepáticos en la cirrosis descompensada es un trastorno funcional relacionado con la hipoperfusión de órganos o los efectos tóxicos de sustancias endógenas retenidas como consecuencia de la insuficiencia hepática no es sostenible

11.5 Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico para HRS fueron definidos inicialmente por el International Ascites Club (IAC) en 1994 [20-22]. Desde entonces, los avances en nuestra comprensión de la patogénesis de HRS y la introducción de nuevas terapias condujeron a revisiones repetidas de los criterios. La última versión de 2007 excluye el uso de aclaramiento de creatinina (debido a su escasa correlación con la función renal en pacientes con cirrosis) y ha eliminado criterios menores (fracción de excreción de sodio, gasto urinario) considerados menos sensibles y específicos. La infección bacteriana concomitante no descarta un diagnóstico de SHR, pero es crucial para identificar la ausencia de choque séptico [1] (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para SHR I. Club Internacional de Ascitis.

<p>Criterios Mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad hepática aguda o crónica con falla hepática avanzada e hipertensión portal 2. Baja TFG dada por Cr s > 1.5 mg/dL o DCr < 40 ml/min 3. Ausencia de choque, infecciones bacterianas, o tratamiento reciente con nefrotóxicos 4. Ausencia de pérdidas de líquidos renales (pérdida de peso >500 g/d por varios días para los que tienen ascitis sin edema periférico y >1000 g/d para pacientes con ascitis y edemas) o gastrointestinales excesivas (diarrea o hemorragias) 5. Falla para mejorar la función renal luego de expansión del plasma con 1.5 L de solución salina isotónica 6. Proteinuria < 500 g/dL y no evidencia por ultrasonido de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa.
<p>Criterios Adicionales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Volumen urinario < 500 ml/d 2. Sodio urinario <10 mEq/L 3. Eritrocitos orina <50 CAP 4. Sodio sérico < 130 mEq/L
<p>Cr s: Creatinina sérica DCr: Depuración de creatinina CAP: Campo de alto poder</p>

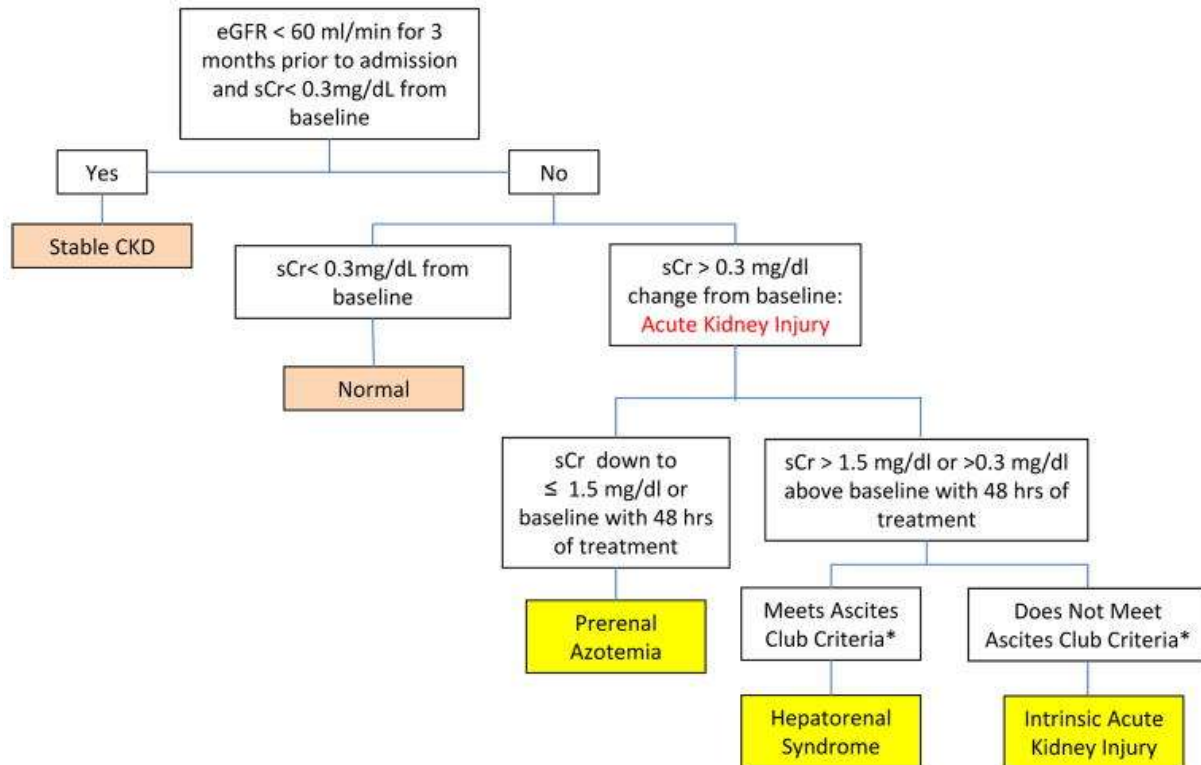
Tabla 2

Características del síndrome hepatorenal tipo I y tipo II

HRS I	Duplicación de la creatinina sérica en <2 semanas	Un evento precipitante está presente en la mayoría de los casos	Sin historial de ascitis resistente a diuréticos	10% de supervivencia en 90 d sin tratamiento
HRS II	Insuficiencia renal progresiva gradualmente	Sin eventos precipitantes	Siempre ascitis resistencia diurética	Supervivencia mediana 6 meses

HRS: Síndrome hepatorenal

Algoritmo para la categorización de la función renal.



* Criterios del International Ascites Club para HRS (incluidos los tipos I y II):

La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se utiliza para evaluar la función renal y es una medida más sensible de la insuficiencia renal que la creatinina sérica [16]. La TFG se asoció bien con la alteración de la función renal y generalmente se consideró la mejor estimación de la función renal [17, 18] Se han buscado muchos biomarcadores que ayudarían en la detección temprana de AKD. Un biomarcador prometedor es la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), que se ha identificado utilizando técnicas de genómica funcional y proteómica [19]. NGAL es una proteína transportadora de iones de 25 kDa que se produce en la nefrona distal, generalmente a bajas concentraciones. Su síntesis está regulada positivamente en respuesta a la lesión renal [20]. NGAL es potencialmente más útil que la Cr como marcador de daño renal en lugar de función. NGAL es también un marcador robusto de la progresión de la enfermedad renal. Las concentraciones séricas de NGAL aumentan antes que las de la sCr y es una herramienta poderosa para controlar la enfermedad renal crónica (ERC) [21]. NGAL ha sido investigado y encontrado útil a través de una serie de diferentes entornos clínicos de AKD incluyendo cirugía cardíaca, en pacientes críticos, en pacientes que reciben infusión de medio de contraste intravenoso para la angiografía coronaria, y en pacientes ingresados en el departamento de emergencia [22 - 26]. Al momento de proponer este estudio, solo había un resumen publicado que estudiaba la NGAL urinaria (uNGAL) en la cirrosis hepática, que luego se publicó [27, 28]. Más recientemente, se investigó la utilidad de NGAL como un biomarcador en el diagnóstico de la función renal alterada en diferentes estudios clínicos.

Figure 2a.

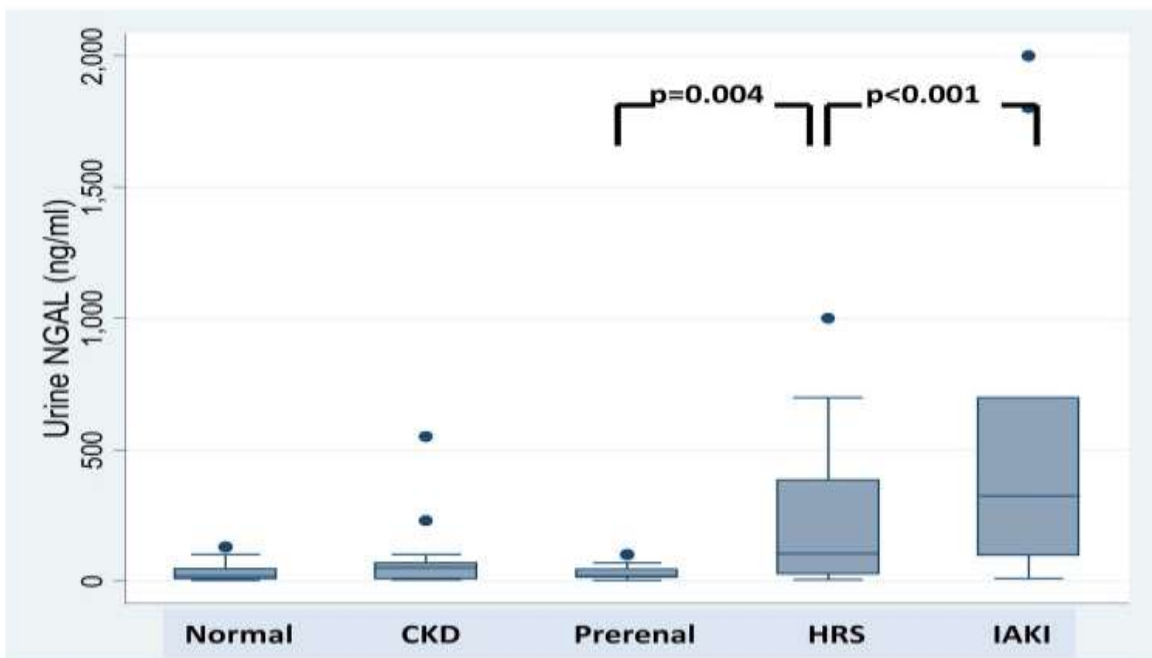
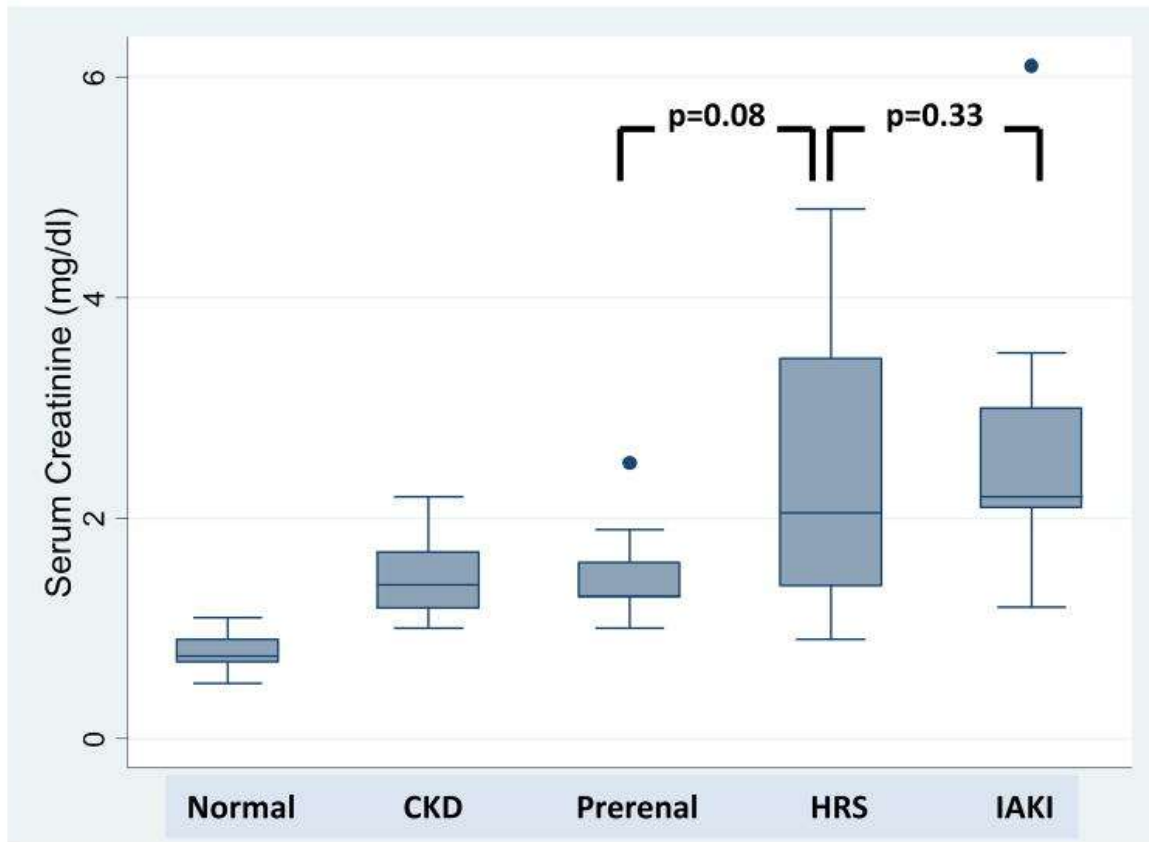


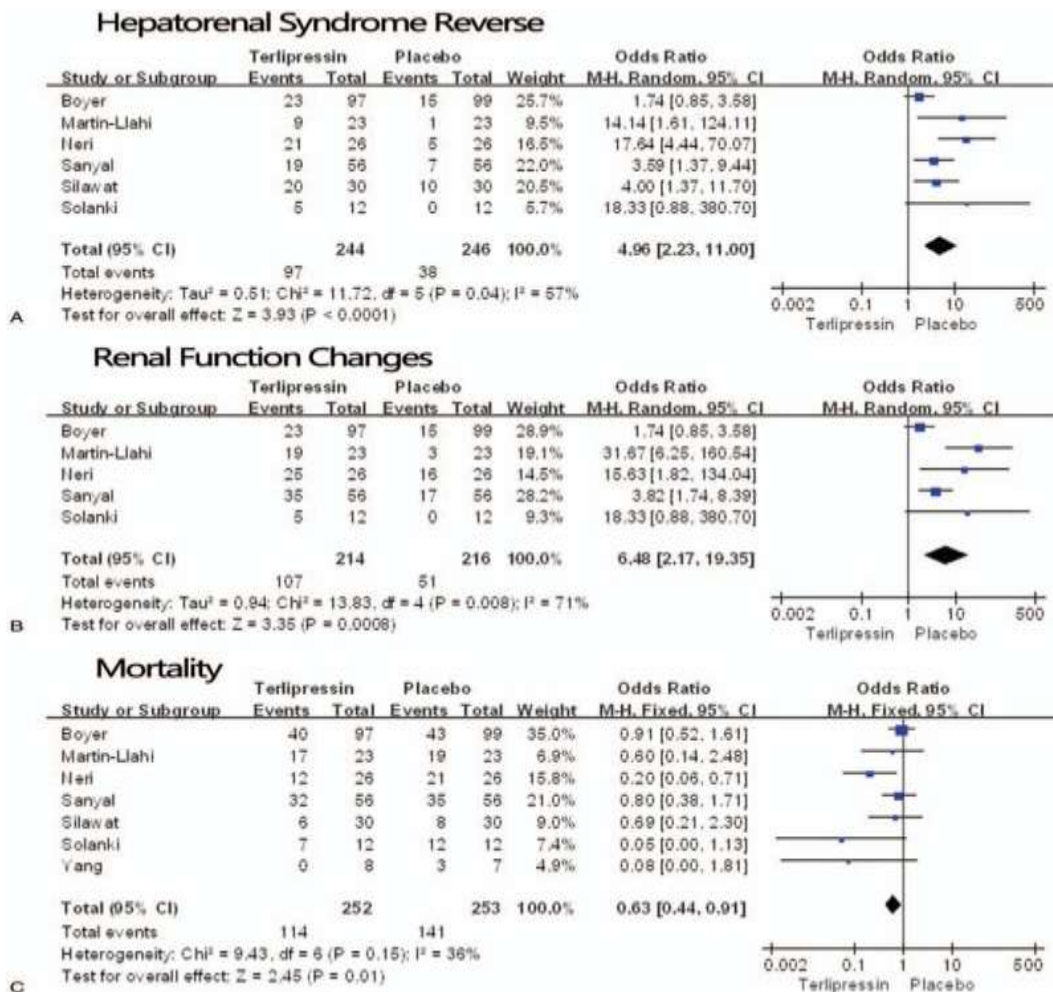
Figure 2b.

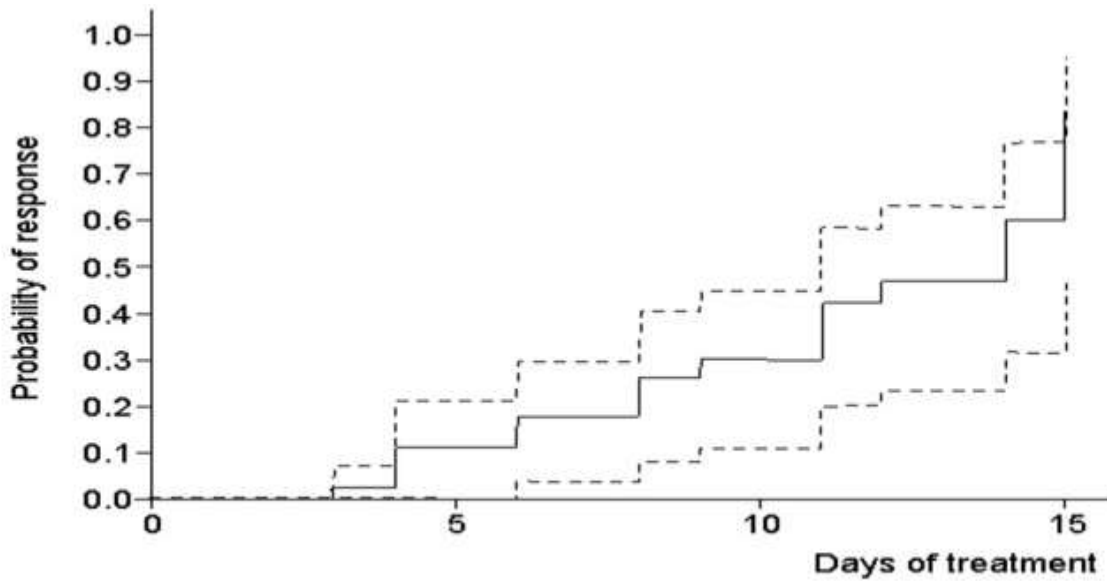
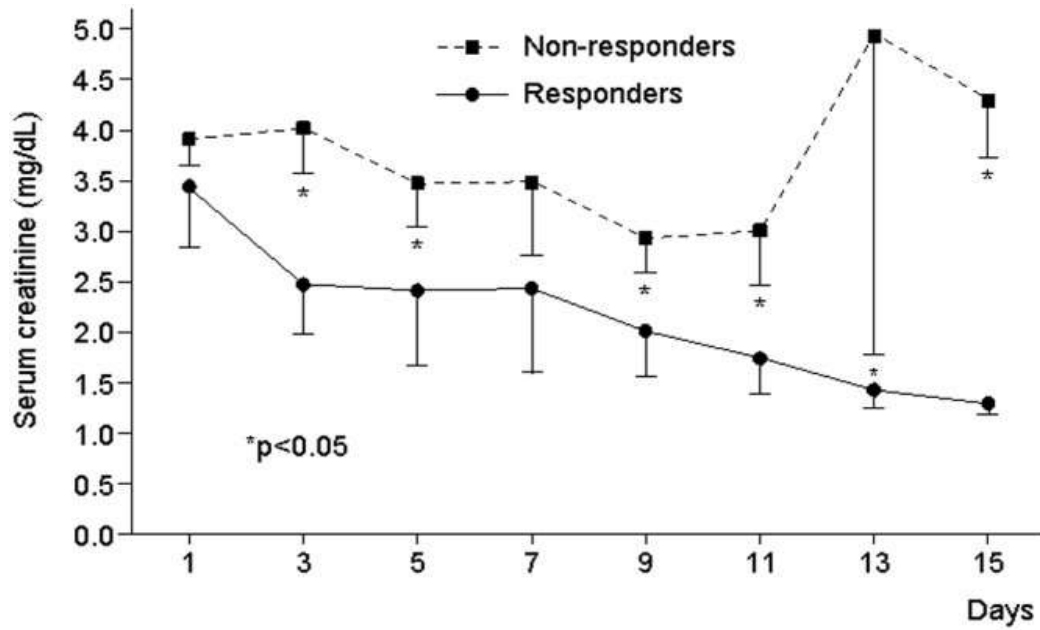


uNGAL diferencia el tipo de AKI y predice la mortalidad en pacientes con cirrosis. uNGAL también predice de forma independiente los resultados clínicos, incluida la mortalidad hospitalaria a corto plazo. Estos hallazgos, si se confirman en cohortes más grandes, podrían conducir al desarrollo de algoritmos de biomarcadores para identificar rápidamente a los pacientes con HRS y predecir con mayor precisión el pronóstico

11.6 Tratamiento

La presente revisión sugirió que la terlipresina tenía superioridad para mejorar tanto la tasa inversa del síndrome hepatorenal como la función renal en comparación con placebo y octreótido en el tratamiento de HRS. La eficacia del tratamiento de HRS entre terlipresina y norepinefrina fue similar, pero la terlipresina tuvo más eventos adversos. La terlipresina también tuvo una supervivencia similar para el síndrome hepatorenal en comparación con la dopamina, pero no se comparó el efecto de la función inversa del síndrome hepatorenal y la mejora de la función renal. En resumen, la terlipresina fue superior al placebo y al octreótido para la reversión del síndrome hepatorenal y la mejora de la función renal, pero no tuvo superioridad al comparar con la norepinefrina.





Patients at risk	39	29	17	5
------------------	----	----	----	---

La relación entre la presencia de un aumento temprano en la PAM y la respuesta renal a la terlipresina subraya la importancia de la mejora de la hemodinámica sistémica para lograr una reversión de la HRS de tipo 1. Estos datos concuerdan con los de un estudio reciente publicado en forma de resumen que analiza los efectos de la terlipresina versus el placebo sobre la presión arterial y la función renal en pacientes con cirrosis y HRS de tipo 1. ²⁷ Sin embargo, es importante destacar que no todos los pacientes que mostraron un aumento temprano en la presión arterial terminaron con una respuesta renal. Por el contrario, aproximadamente un tercio de los pacientes sin la respuesta hemodinámica temprana mostró una mejoría de la función renal al final de la terapia. Por lo tanto, nuestros datos indican que el tratamiento con terlipresina no se debe suspender después del día 3 si no hay mejoría en la presión arterial.

11.7 Referencias de las actualizaciones

1. M. Epstein THE HEPATORENAL SYNDROME – NEWER PERSPECTIVES. N Eng J of Med. 1992:327:1810-1811.
2. G. Mejía A. García PROBLEMAS RENALES DE LA CIRROSIS Revista Med Univ. Antioquía. Iatreia 1992. Vol. 5 No. 2.
3. Gines P, Solá E. SÍNDROME HEPATORRENAL Nefrologia 2012, Vol. 7 . No 1
4. G. García Tsao ACUTE KIDNEY INJURY IN CIRRHOSIS Hepatology 2008:48:2064-2077
5. O baraldi, C. Valentini HEPATORENAL SYNDROME: UPDATE ON DIAGNOSES AND TREATMENT Word J Nephrol 2015: 4(5) 511-520.
6. V. arroyo MICROALBUMINURIA., SYSTEMIC INFLAMATION AND MULTIORGAN DYSFUNCTION IN DISCOMPENSATED CIRRHOSIS. Hepatology international. 11 (3): 242-244.
7. Verna E.C. LA LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS URINARIOS PREDICE LA MORTALIDAD E IDENTIFICA LA LESIÓN RENAL AGUDA EN LA CIRROSIS
8. THE ROLE OF URINARY NEUTROPHIL GELATINASA – ASSOCIATED LIPOCALIN IN PREDICTING ACUTE KEKNEY DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS. J Clin Med Res. 2018 May; 10(5): 419–428.
9. Haiqing Wang,TERLIPRESSIN IN THE TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME Medicine (Baltimore). 2018 Apr; 97(16
10. Llahi M. Martin RANDOMIZED, COMPARATIVE STUDY OF TERLIPRESSIN AND ALBUMIN VS ALBUMIN ALONE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND HEPATORENAL. Journal of Hepatology 2007.46: S 1:S 36.