



Revisión

Síndrome hepatorenal: revisión de la literatura

Annia Cristina Amador ¹, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez  ¹,
Geovanny Hernández ², Diana Paola Sanabria Aguilar ¹, Paola Andrea
Bolívar Córdoba ¹, Jeiny Lucero Ruiz Muñoz ¹, Mónica Dayana Romero
Cely ¹ y Nahala Fahed Aborashed Amador ³

¹Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

²Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

³Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Amador AC, Vargas-Rodríguez LJ, Hernández G, Sanabria-Aguilar DP, Bolívar-Córdoba PA, Ruiz-Muñoz JL, et al. Síndrome hepatorenal: revisión de la literatura. Rev. Colomb. Nefrol. 2022; 9(1), e539. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.1.539>

Resumen

Contexto: el síndrome hepatorenal es una disfunción renal que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica como cirrosis hepática o enfermedad hepática aguda, caracterizada por la activación de mecanismos reguladores que conducen a la disminución de la tasa de filtrado glomerular. Clínicamente, el síndrome hepatorenal se divide en dos tipos: el tipo 1 se caracteriza por una pérdida rápida y progresiva de la función renal, mientras que el tipo 2 se caracteriza por ser de progresión lenta y de mejor pronóstico.

Objetivo: analizar la historia natural de la enfermedad que presentan los pacientes que desarrollan síndrome hepatorenal.

Metodología: se realizó una revisión de la literatura científica de manuscritos publicados sobre síndrome hepatorenal, para evaluar la historia natural de esta patología.

Resultados: no existen hallazgos clínicos específicos, sin embargo, sus manifestaciones clínicas reflejan la enfermedad hepática avanzada subyacente, la insuficiencia renal y las anomalías circulatorias presentes.

Conclusiones: la opción terapéutica más adecuada es el trasplante hepático, pero no todos los pacientes pueden recibirlo, mientras se accede a dicho manejo una opción es el tratamiento medicamentoso con vasoconstrictores y albúmina.

Palabras clave: síndrome hepatorenal, cirrosis hepática, insuficiencia renal, diagnóstico.

Recibido:

10/Dic/2020

Aceptado:

25/Feb/2021

Publicado:

21/Feb/2022

✉ **Correspondencia:** cra. 11 # 27-27, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia.
Correo electrónico: lejovaro@gmail.com



Hepatorenal syndrome: Literature review

Abstract

Background: Hepatorenal syndrome is a renal dysfunction that occurs in patients with chronic liver disease such as liver cirrhosis or acute liver disease, characterized by the activation of regulatory mechanisms that lead to a decrease in the glomerular filtration rate. Clinically, hepatorenal syndrome is divided into two types, type 1 and type 2. Type 1 is characterized by a rapid and progressive loss of kidney function while type 2 is characterized by slow progression and a better prognosis.

Purpose: To analyze the natural history of the disease presented by patients who develop hepatorenal syndrome.

Methodology: A review of the scientific literature of published manuscripts on hepatorenal syndrome was carried out to evaluate the natural history of this pathology.

Results: There are no specific clinical findings, however, its clinical manifestations reflect the underlying advanced liver disease, kidney failure, and circulatory abnormalities present.

Conclusions: The most appropriate therapeutic option is liver transplantation, but not all patients can receive it, while accessing said management an option is drug treatment with vasoconstrictors and albumin.

Keywords: Hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, renal failure, diagnosis.

Introducción

Mindikoglu y Pappas definen el síndrome hepatorenal (SHR) como una disfunción renal secundaria a la reducción del flujo sanguíneo renal que se produce en el contexto de cirrosis subyacente e hipertensión portal [1]. El síndrome hepatorenal es una complicación grave de la cirrosis hepática, la cual está caracterizada por un aumento del flujo sanguíneo esplácnico, un estado hiperdinámico, una disminución del flujo sanguíneo efectivo, una activación de los sistemas vasoconstrictores y una vasoconstricción renal extrema que conduce a una disminución de la tasa de filtración glomerular renal [2–4].

El término SHR fue usado por primera vez en 1939 para describir la disfunción renal que seguía a la cirugía biliar y al trauma hepático. Entre 1994 y 1996 se realizó una reunión en Chicago donde se ajustó la nomenclatura y se plantearon los criterios diagnósticos para la ascitis refractaria y el SHR [2,5]. En 2007 se llevó a cabo la quincuagésima sexta reunión de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, allí se instituyó un grupo de estudio sobre el SHR que revisó los criterios diagnósticos previamente establecidos [2,5].

Este síndrome ocurre en riñones fisiológicamente normales, a menudo en ausencia de un factor precipitante y se clasifica en dos variantes, SHR tipo 1 y tipo 2 [6].

El SHR se presenta en casi el 10 % de los pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se ha establecido que un 18 % de los pacientes con cirrosis y ascitis desarrollarán el SHR a un año y 39 % a cinco años, sin embargo, en este grupo de pacientes el riesgo aumenta cuando hay ascitis refractaria [2].

Por su parte, la lesión renal aguda (IRA) tiene un mal pronóstico en los pacientes cirróticos. Alrededor del 19 % de los pacientes cirróticos hospitalizados tienen IRA y cerca del 23 % tienen un SHR [7]. No existe ningún dato clínico ni de laboratorio específico para el diagnóstico del SHR, por lo que este es un diagnóstico de exclusión [8], ya que se han establecido unos criterios diagnósticos específicos de este síndrome [9].

El paciente tributario para trasplante hepático debe considerarse lo más pronto posible, con el objetivo de mejorar la sobrevida y la disfunción renal postrasplante hepático. El tratamiento farmacológico y las intervenciones quirúrgicas no han revelado beneficios de supervivencia, pero sirven como medidas provisionales para ser empleadas como un puente hacia el trasplante hepático [10]. Adicionalmente, hay una terapia farmacológica con vasoconstrictores sistémicos, la cual se ha establecido como primera línea para el SHR [10].

Metodología

Tipo de estudio y población: se realizó una revisión de la literatura científica de pacientes con síndrome hepatorenal, en quienes se evaluará la historia natural de la enfermedad de este síndrome.

Definición del desenlace: el impacto del SHR en pacientes cirróticos seleccionado en los estudios fue la presencia de afección a nivel celular y molecular que favorecen el desarrollo del daño hepático, con las consecuentes manifestaciones clínicas, evolución y pronóstico que se pueda generar, con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos respectivos.

Criterios de inclusión, exclusión y restricciones empleadas en la búsqueda: se realizó una búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos: Pubmed/Medline, Science Direct, Scopus, Embase, Direme, Redalyc y Scielo.

Las palabras utilizadas para realizar la búsqueda fueron: [(disease OR syndrome) AND (hepatorenal OR hepatorenal) AND (renal failure OR kidney injury) AND (secondary OR consequence) AND (liver failure)].

Restricciones empleadas en la búsqueda: se limitó la búsqueda de la literatura a humanos, publicaciones de los últimos cinco años y restricción de idiomas a inglés.

Etiología y factores de riesgo

La cirrosis es la enfermedad hepática subyacente más común, aunque se incluyen otras etiologías como insuficiencia hepática fulminante y los pacientes con hepatopatía crónica en fase cirrótica que cursen con ascitis. También hay otras condiciones como falla hepática aguda y hepatitis alcohólica [11].

El comienzo de la insuficiencia renal es típicamente insidioso, pero puede precipitarse tras un insulto como una infección bacteriana o una hemorragia gastrointestinal tipo sangrado variceal [12]. Son múltiples los factores de riesgo que favorecen el SHR, en orden de frecuencia encontramos que el factor precipitante más común es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) [11] y la incidencia del síndrome hepatorenal tipo I en pacientes con PBE se encuentra en alrededor del 30 % [13]. La PBE se refiere a la infección del líquido ascítico (típicamente por bacterias gram negativas entéricas) en ausencia de una fuente intraabdominal específica para la sepsis [11].

El segundo factor precipitante más común para el SHR es la paracentesis de gran volumen sin expansión plasmática que exacerba la circulación hiperdinámica en la cirrosis, lo que conduce a una vasodilatación sistémica progresiva y a un llenado insuficiente de las arterias [11]. Adicionalmente, el uso de diuréticos favorece la lesión renal aguda en pacientes cirróticos con ascitis [12].

Se incluyen otros factores de riesgo como administración de medios de contraste, antibióticos nefrotóxicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e infecciones urinarias, además de otros factores predisponentes de las patologías base del SHR (tabla 1) [3, 14].

Clasificación

En 1996, el Club Internacional de Ascitis (ICA) propuso unos criterios de diagnóstico para SHR. Clínicamente, el SHR se divide en dos tipos, donde el SHR tipo 1 se caracteriza por una pérdida rápida y progresiva de la función renal durante dos semanas, además de una expectativa de supervivencia muy baja, con una mediana de supervivencia de solo un mes si no se trata; mientras que el SHR tipo 2 se considera la forma más crónica en la que se produce una reducción de la función renal, de forma más progresiva y estable, por lo que tiene un mejor pronóstico [19].

Tabla 1. Causas de hepatopatía crónica e injuria renal

Hepatopatía crónica	Injuria renal
Obesidad	Diabetes <i>mellitus</i>
Abuso de alcohol	Esclerosis sistémica
Alcohol	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedades autoinmunes hepáticas (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria)	Crioglobulinemia
Hemocromatosis	Glomerulonefritis aguda postinfecciosa
Enfermedad de Wilson	Hipertensión arterial
Síndrome metabólico - NASH	Sepsis
Deficiencia de Alfa-1-antitripsina	Deshidratación
Infección por virus de hepatitis C	Púrpura de Henoch-Schonlein
	Enfermedad cardíaca
	Nefropatía por contraste
	Trauma

Fuente: elaboración propia.

Esta clasificación tiene dos limitaciones principales que se relacionan con los criterios de SHR: el primero es un límite estricto del nivel de Scr de 1,5 mg/dL antes del diagnóstico de SHR y el segundo es la exclusión de otras formas de lesión renal aguda o enfermedad renal crónica, como lo es la nefropatía diabética u otras enfermedades glomerulares ocasionalmente asociadas con enfermedad hepática [20]. En este caso, se identifica un evento precipitante en el 70 a 100 % de los pacientes con SHR y puede ocurrir más de un evento precipitante en un solo paciente, incluidas lo que son las infecciones bacterianas, la paracentesis de gran volumen sin infusión de albúmina, hemorragia gastrointestinal y alcoholismo agudo [20, 21].

SHR tipo 1

El SHR tipo 1 es una insuficiencia renal rápidamente progresiva que se define por la duplicación de la creatinina sérica inicial a un nivel de 2,5 mg/dL [20, 22] o por una reducción del 50 % en el aclaramiento de creatinina a un nivel de 20 ml/min en menos de dos semanas y que curse además con vasoconstricción renal severa e insuficiencia de los mecanismos compensadores en el mantenimiento de la perfusión renal [20].

Se propuso años después una nueva definición de SHR basada en los criterios ICA-AKIN, la cual incluía la eliminación del valor umbral de creatinina sérica de 1,5 mg/dL para definir el SHR, lo que lleva a identificar de manera más temprana los pacientes con SHR tipo 1 y dar un diagnóstico y un tratamiento precoz y adecuado [9, 20].

En estos casos se identifica un evento precipitante entre el 70 y el 100 % de los pacientes con SHR y puede ocurrir más de un evento precipitante en un solo paciente, incluido lo que son las infecciones bacterianas, la paracentesis de gran volumen sin infusión de albúmina, la hemorragia gastrointestinal y el alcoholismo agudo [20, 22].

El SHR tipo 2

Los pacientes con SHR tipo 2 presentan una insuficiencia renal funcional moderada que generalmente se mantiene estable o que es de progresión lenta. Los niveles de creatinina sérica oscilan entre 1,5 y 2 mg/dL. El principal problema clínico es la ascitis refractaria, debido a la asociación de múltiples factores como una retención de sodio intensa, un descenso del filtrado glomerular y niveles elevados de aldosterona y noradrenalina. Los pacientes con SHR tipo 2 tienen riesgo de desarrollar un SHR tipo 1 de forma espontánea o también a consecuencia de algún factor precipitante, como lo son frecuentemente las infecciones bacterianas. Los pacientes con SHR tipo 2 tienen una mejor supervivencia que los pacientes con tipo 1 [9, 20].

Fisiopatología

La fisiopatología del SHR implica tanto la disfunción macrovascular como la inflamación sistémica, la vasodilatación arterial a nivel de la circulación esplácnica parece jugar un papel hemodinámico primordial que contribuye al deterioro en la función renal en pacientes cirróticos [23, 24].

La inflamación sistémica, la infección y el sangrado gastrointestinal son factores precipitantes para el desarrollo de SHR junto a la traslocación bacteriana patológica, que es el principal mecanismo por el cual la hipertensión portal induce una disfunción microcirculatoria. Recientemente, se ha propuesto una nueva hipótesis sobre la patogenia de la IRA inducida por sepsis: después de la translocación bacteriana, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son reconocidos por los monocitos a través de los receptores de reconocimiento de patrones. La activación de los monocitos da como resultado la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α , la interleucina-6 y la interleucina-1- β [22, 25] que estimulan la producción de óxido nítrico (NO) y otros vasodilatadores [26, 27]. También se ha encontrado que la liberación de estas citocinas proinflamatorias está asociada con el deterioro de la función renal en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (SBP), así como el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica (siglas en inglés, ACLF) [23]. Por su parte, el sangrado gastrointestinal también puede precipitar el SHR, ya que puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica. Además, la diarrea, los vómitos, las drogas, los agentes hipotensores (inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del angiotensina II y clonidina) o los diuréticos pueden predisponer a la hipovolemia y asimismo desencadenar el SHR [26].

Los pacientes con síndrome hepatorenal y lesión renal aguda (SHR-LRA) muestran con frecuencia insuficiencia de órganos distintos del riñón. La insuficiencia orgánica múltiple no puede explicarse por la disfunción macrovascular y sugiere que también puede ocurrir daño renal a través de mecanismos distintos de la vasoconstricción arterial renal grave.

Estudios han demostrado una regulación positiva del receptor 4 tipo Toll (TLR4) tubular renal asociada con el desarrollo de daño tubular renal y apoptosis [23].

Por consiguiente, la interacción de la inflamación y la disfunción microvascular caracteriza y amplifica esta señal que los PAMP y patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs) ejercen sobre algunas células epiteliales de los túbulos proximales [23].

El reconocimiento de esta señal y su propagación a otras células epiteliales del túbulo proximal, una regulación negativa y una repriorización metabólica mediada por mitocondrias de las funciones celulares favorecen los procesos de supervivencia a expensas de otras funciones como la absorción de sodio y cloruro en el lado del lumen [23].

Los consiguientes aumentos del suministro de NaCl a la mácula densa desencadenan una activación intrarrenal adicional del sistema renina-angiotensina, lo que provoca una caída de la tasa de filtración glomerular (TFG) [23], sin embargo, la fisiopatología del SHR es compleja y no está completamente caracterizada, la hipótesis clásica y tradicional para el desarrollo de LRA por SHR es una reducción de la función renal causada por vasodilatación sistémica severa [20] con circulación hiperdinámica y posterior vasoconstricción renal [20,27].

El aumento de la hipertensión portal y la tensión de cizallamiento en los vasos sanguíneos porta hacen que el endotelio produzca varios vasodilatadores de acción local, como NO y prostanoídes con la finalidad de mantener la perfusión renal. Estos vasodilatadores actúan localmente sobre la vasculatura esplácnica provocando una vasodilatación intensa [27].

La vasodilatación arterial esplácnica y sistémica es un sello distintivo de la progresión de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis y conduce a una disminución del volumen sanguíneo circulatorio efectivo y, en última instancia, a una disminución de la presión arterial [20, 28]. A su vez, la disminución subsiguiente de la presión arterial media efectiva produce la estimulación de los barorreceptores ubicados en el seno carotídeo y en el arco

aórtico, con la consiguiente activación del sistema nervioso simpático visceral [26, 27], lo que aumenta el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca para compensar este compromiso hemodinámico. Además de la activación del sistema renina-angiotensina y la hormona antidiurética, el aumento de la liberación de vasopresina y la secreción local de endotelina contribuyen a reducir el flujo sanguíneo intraglomerular [27].

Finalmente, la activación de estos sistemas intenta mantener el volumen arterial efectivo y la presión arterial, presentando una gran influencia sobre la función renal, lo que conduce a una retención de sodio y de agua libre. Por lo tanto, se desarrollan ascitis, edemas e hiponatremia dilucional y en estadios finales existe vasoconstricción renal, conduciendo a una reducción del filtrado glomerular y al desarrollo del SHR [9] (figura 1).

Clínica

El SHR no tiene hallazgos clínicos específicos. Sus manifestaciones físicas reflejan ampliamente la enfermedad hepática avanzada subyacente, la insuficiencia renal y las anomalías circulatorias presentes. Los hallazgos clínicos de la enfermedad hepática avanzada incluyen: hepatomegalia, ascitis, estigmas de hipertensión portal (por ejemplo: varices gastroesofágicas, *caput medusae*, encefalopatía hepática, etc.), ictericia, prurito, coagulopatía, ginecomastia, dedos en palillo de tambor, eritema palmar, nevus de araña y nevus constitucionales, alteraciones como debilidad, fatiga, anorexia y mal estado nutricional. Los trastornos circulatorios incluyen una circulación hiperdinámica y una reducción de la resistencia vascular sistémica, esto puede manifestarse clínicamente como PAM baja, presión venosa yugular baja, taquicardia, pulso saliente y presión de pulso amplia [12].

Muchos pacientes con síndrome hepatorenal no son oligúricos (especialmente al principio de la evolución). Algunos estudios, por ejemplo, han encontrado que el volumen de orina puede exceder los 400 ml por día, observándose una producción notablemente más baja solo a los pocos días de la muerte. Además, la creatinina sérica puede aumentar en tan solo 0,1 mg/dL (9 micromol/L) por día, con periodos intermitentes de estabilización o incluso una leve mejoría. El sedimento urinario puede mostrar una variedad de anomalías, como hematuria por instrumentación de la vejiga y coagulopatía subyacente, y cilindros granulares por hiperbilirrubinemia [13].

Sobre la base de la rapidez del deterioro de la función renal, existen dos tipos diferentes de SHR, según la severidad y la progresión de la insuficiencia renal [9, 13].

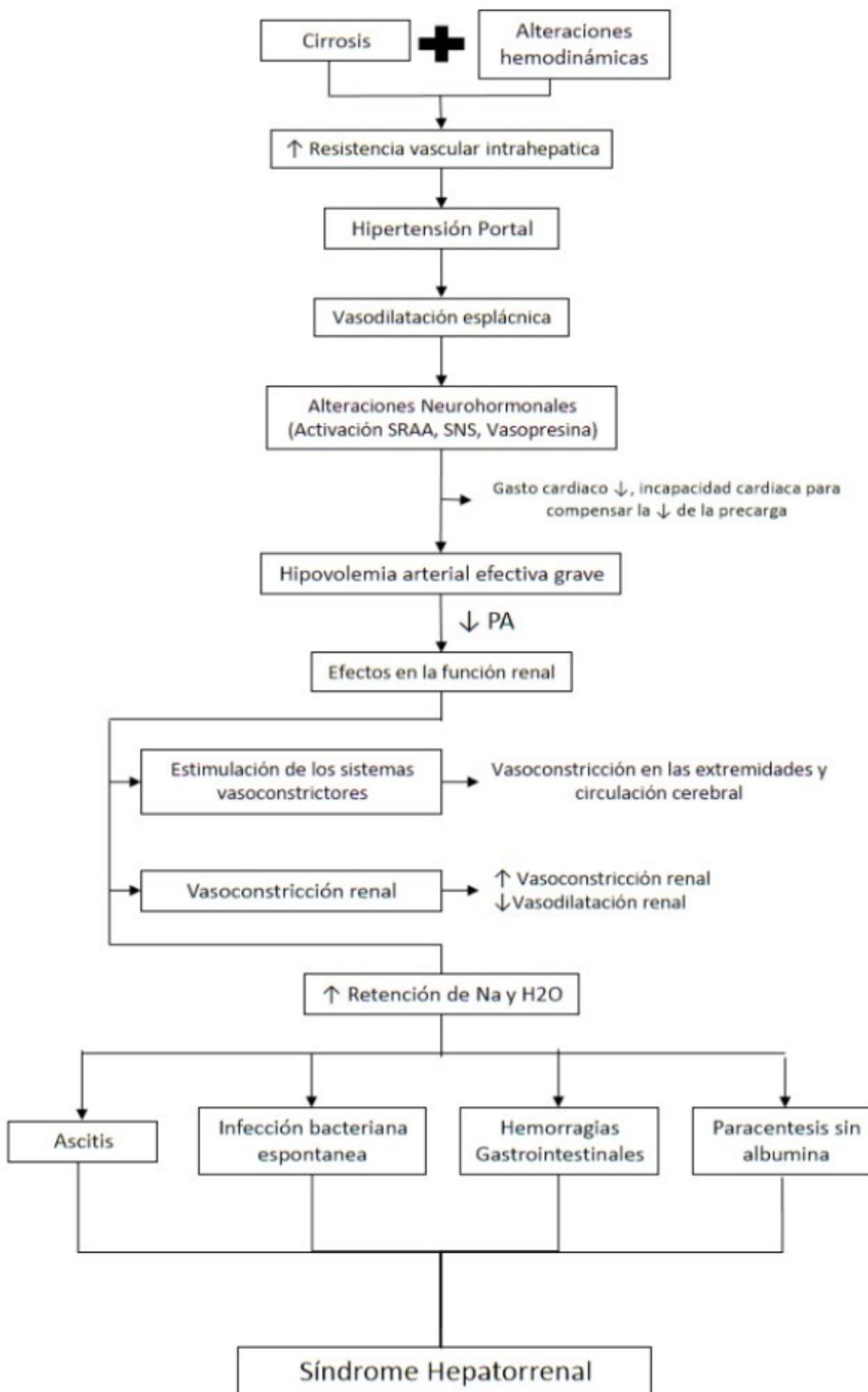


Figura 1. Fisiopatología del SHR

Fuente: elaboración propia.

Síndrome hepatorenal tipo 1

Es el tipo más grave y se caracteriza por un empeoramiento rápidamente progresivo de la función renal, definido como un aumento igual o superior al 100 % de la creatinina sérica inicial (que refleja una reducción del 50 % en el aclaramiento de creatinina) hasta un valor superior a 2,5 mg/dL (221 micromol/L) en un periodo inferior a dos semanas. La insuficiencia renal se acompaña de oligoanuria y retención de sodio intensa. En el momento del diagnóstico, algunos pacientes tienen una producción de orina de menos de 400 a 500 ml por día [13,29,30].

En aproximadamente dos tercios de los casos, los pacientes con SHR tipo 1 presentan hiponatremia hipervolémica, en relación con una alteración de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos. Además de una insuficiencia renal severa, se presentan signos de disfunción circulatoria intensa, reflejada por hipotensión arterial (presión arterial media en torno a 70 mmHg) y resistencias vasculares sistémicas muy bajas, también existe hipotensión arterial a pesar de la marcada activación de los sistemas vasoconstrictores y una intensa vasoconstricción de los lechos vasculares extrarrenales. En este contexto, en algunos pacientes es difícil el diagnóstico diferencial entre SHR tipo 1 y sepsis grave. Asimismo, la mayoría de los pacientes con SHR tipo 1 presentan signos de enfermedad hepática avanzada, con ictericia, coagulopatía, encefalopatía hepática, desnutrición, ascitis y edemas importantes [9]. Los pacientes suelen estar en muy mal estado general y la supervivencia media es muy corta (inferior a dos semanas), debido a un fracaso multiorgánico [29].

Síndrome hepatorenal tipo 2

Los pacientes presentan una alteración menos marcada de la función renal (creatinina sérica en general entre 1,5 y 2,5 mg/dL) y un estado general mejor conservado. Si no hay complicaciones como infecciones, la insuficiencia renal del síndrome hepatorenal tipo 2 es estable [9, 29]. A diferencia de los pacientes con SHR tipo 1, estos pacientes habitualmente presentan menos manifestaciones clínicas, y el principal problema clínico es la ascitis, que frecuentemente es refractaria [9, 13, 29] debido a la asociación de múltiples factores como una retención de sodio intensa, un descenso del filtrado glomerular y niveles elevados de aldosterona y noradrenalina [9].

Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar un SHR 1, bien de forma espontánea o como consecuencia de algún factor precipitante, habitualmente infecciones bacterianas y los pacientes tienen una mejor supervivencia que los pacientes con tipo 1 [9].

Diagnóstico

En ausencia de un marcador bioquímico o radiológico específico, el diagnóstico del SHR se basa en criterios que excluyen otras causas de daño renal como: hipovolemia, la presencia de daño renal estructural (necrosis tubular aguda, glomerulonefritis y nefritis intersticial aguda) o daño renal obstructivo (uropatía obstructiva) [31–33]. Es necesario determinar si hay evidencia de infección sobre diuresis, hemorragia gastrointestinal, uso reciente de vasodilatadores o nefrotoxinas (incluidos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) o paracentesis de gran volumen sin el uso de albúmina. La evidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la evaluación del estado del volumen durante el examen físico son importantes [32].

Se debe evaluar la presencia de biomarcadores de orina tradicionales (sedimento urinario, excreción fraccional de sodio [FeNa] y albúmina urinaria), así como una ecografía renal para excluir la uropatía posobstructiva [32,34].

Se han estudiado biomarcadores para intentar mejorar el diagnóstico diferencial de las causas de insuficiencia renal en la cirrosis [35], ya que los criterios actuales no son muy precisos para excluir una lesión renal parenquimatosa en pacientes con cirrosis. Los estudios histopatológicos encontraron signos comunes de lesión renal parenquimatosa a partir de biopsias renales en pacientes con LRA y ausencia de proteinuria/hematuria.

En los estudios clínicos actuales hay un aumento de marcadores para evaluar el daño renal en la IRA. Entre ellos, la interleucina-18, el marcador de daño renal, la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático y la lipocalina asociada a neutrófilos y gelatinasa (NGAL), son las más investigadas. La NGAL y la interleucina-18 fueron las más prometedoras para realizar un diagnóstico diferencial entre la lesión renal aguda-necrosis tubular aguda y la LRA-SHR (la NGAL también predice la mortalidad en estos pacientes). En el futuro, estos biomarcadores son candidatos por incluir en el diagnóstico diferencial de la LRA [35].

A partir del 2007, el diagnóstico de SHR se ha fundamentado en un aumento de la concentración de creatinina $> 1,5$ mg/dL en un paciente con cirrosis y ascitis que no se recupera tras 48 h de suspensión de diuréticos y expansión de volumen con albúmina (1 g/kg/día hasta un máximo de 100 g / día) [35] seguido de 20-40 g/día (36). El ICA ha propuesto recientemente una revisión de estos criterios, donde sugiere que el diagnóstico debe basarse en un aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL (o ≥ 50 %) sobre el valor inicial [35].

A lo largo del tiempo los criterios diagnósticos han ido evolucionando de acuerdo con las nuevas evidencias en diversos estudios como se da a conocer en la tabla 2. Anteriormente, el síndrome hepatorenal estaba clasificado como SHR tipo 1 y tipo 2 y ahora está clasificado como SHR LRA (síndrome hepatorenal - lesión renal aguda) y SHR-NLRA (síndrome hepatorenal que no cumple criterios de lesión renal aguda) respectivamente [37].

Tabla 2. Criterios diagnósticos

SHR 1	SHR LRA
<ul style="list-style-type: none"> ● Duplicación de la creatinina sérica hasta una concentración $\geq 2,5$ mg/dl en dos semanas. ● Sin respuesta a la abstinencia de diuréticos y desafío de dos días con líquidos con 1 gr/kg/día de albúmina 20-25 %. ● Cirrosis con ascitis. ● Ausencia de <i>shock</i>. ● Sin uso actual o reciente de fármacos nefrotóxicos. ● Sin signos de lesión renal estructural. ● Ausencia de proteinuria (>500 mg/día). ● Ausencia de hematuria (>50 RBCs por campo de gran aumento). ● Hallazgos normales en la ecografía renal. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumento de la creatinina sérica de 0,3 en 48 horas o aumento de la creatinina sérica 1,5 veces con respecto al valor inicial (el valor de creatinina en los tres meses anteriores, cuando esté disponible, puede usarse como valor inicial y se debe usar el valor más cercano a la presentación). ● Sin respuesta a la abstinencia de diuréticos y desafío de dos días con líquidos con 1 gr/kg/día de albúmina 20-25 %. ● Cirrosis con ascitis. ● Ausencia de <i>shock</i>. ● Sin uso actual o reciente de fármacos nefrotóxicos. ● Sin signos de lesión renal estructural. ● Ausencia de proteinuria (>500 mg/día). ● Ausencia de hematuria (>50 RBCs por campo de gran aumento). ● Hallazgos normales en la ecografía renal.
SHR 2	SHR-NLRA
<ul style="list-style-type: none"> ● Aumento gradual de la creatinina sérica que no cumple los criterios anteriores. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tasa de filtración glomerular estimada 60 durante tres meses en ausencia de otras causas potenciales de enfermedad renal. ● Porcentaje de aumento en la creatinina sérica 50 utilizando el último valor disponible de creatinina sérica para pacientes ambulatorios dentro de los tres meses como valor inicial.

Fuente: elaboración a partir de [37].

Definiciones anteriores y actuales del síndrome hepatorenal (SHR)

LRA = enfermedad renal aguda; LRA = lesión renal aguda; ERC = enfermedad renal crónica; NLRA = lesión renal no aguda; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; RBC = glóbulo rojo.

Es importante señalar que los pacientes con SHR tienen enfermedad hepática en compañía de ascitis (puntuación mediana de Child-Pugh: 11,2), presión arterial media (PAM) baja (PAM promedio, 74 mmHg), sodio sérico bajo (sodio sérico mediano, 127 mEq/L) y ascitis comúnmente refractaria a los diuréticos. Además, una FeNA de 0,1 % o menos es fuertemente sugestivo de SHR [32].

Tratamiento

Tanto para el SHR tipo 1 y el tipo 2, el trasplante de hígado es el tratamiento definitivo, ya que es la única opción terapéutica asociada con la mejoría en la supervivencia de los pacientes que la padecen, sin embargo, se debe lograr un control del SHR previo al trasplante, ya que es de gran importancia una función renal aceptable como predictor de compatibilidad tanto a corto como a largo plazo y nos da una guía de cómo va a ser la supervivencia del injerto después del implante [32]. El trasplante combinado de hígado y riñón es un tratamiento común y muy agresivo del SHR tipo 1 que implica una morbilidad significativa, un costo muy elevado y que utiliza importantes recursos de donantes [38].

Se ha observado que los pacientes con SHR tratados con vasopresina tienen resultados posteriores al trasplante similares a los de los pacientes sin SHR sometidos a trasplante, además del tratamiento con vasoconstrictores y albúmina [32]. El uso de vasoconstrictores en SHR tiene como objetivo mejorar la vasodilatación esplácnica o sistémica, mejorar el volumen sanguíneo efectivo y disminuir la activación de los vasoconstrictores renales, restaurando así la perfusión renal [39]. Las guías recomiendan el uso de vasoconstrictores como los análogos de vasopresina, noradrenalina, octreótido y midodrina con albúmina como tratamiento de primera línea en el manejo del SHR [40, 41]. La albúmina actúa como un expansor de plasma y, al unir sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y al mejorar la miocardiopatía cirrótica, puede proporcionar un efecto beneficioso que va más allá de la expansión del volumen [32, 42]. El fundamento de la introducción de vasoconstrictores es la vasodilatación arterial esplácnica, por ello se introdujo terlipresina, para contrarrestar la vasodilatación arterial esplácnica, mientras que la albúmina se introdujo para mejorar aún más el volumen circulante eficaz y mejorar la contractilidad cardíaca [43].

Los vasoconstrictores que se han usado en pacientes con SHR incluye terlipresina, noradrenalina, octreotide y vasopresina. La terlipresina es un análogo de vasopresina de acción más prolongada, pero con el beneficio de que presenta menos efectos secundarios que la vasopresina y es el vasoconstrictor para el cual hay más datos con respecto al SHR [41]. La terlipresina podría mejorar tanto la tasa de reversión del síndrome hepatorenal como la función renal y esta se administra a una dosis de 1 mg cada cuatro horas, si después de tres

días de terapia, los niveles de creatinina no han disminuido en un 25 %, entonces la dosis de terlipresina puede aumentarse a 2 mg cada cuatro horas, pero si no se observa una mejoría en la función renal donde se logre la meta de una creatinina menor a 1,5 mg/dL después de 14 días de tratamiento, se debe suspender el uso de terlipresina [41], además se ha observado que el uso de terlipresina más albúmina mejora la función renal en casi la mitad de los pacientes con SHR tipo 1 [34], sin embargo, la terlipresina es costosa, no está disponible universalmente y tiene efectos secundarios isquémicos con calambres abdominales y diarrea; además, no se ha estudiado lo suficiente para determinar el protocolo terapéutico con la mejor relación eficacia/seguridad.

Por otro lado, la noradrenalina ha demostrado ser segura, está ampliamente disponible y tiene un costo menor, lo que sugiere que puede ser una solución más ventajosa. Los efectos negativos de la noradrenalina, incluidos los hallazgos de dolor torácico atípico con informes de enzimas y electrocardiogramas normales, son en su mayoría autolimitados [44].

Otra alternativa es la combinación de octreotide y midodrina, que tiene la ventaja de la administración oral/subcutánea y puede, además, administrarse en entornos de cuidados no intensivos, ya que cuenta con un buen perfil de seguridad. Octreotide es un análogo de somatostatina de acción prolongada que causa inhibición de la liberación de hormonas vasodilatadoras, lo que resulta en una disminución de la vasodilatación esplácnica [41]. La midodrina es un agonista alfa-1- adrenérgico que causa vasoconstricción sistémica, mejora el volumen circulatorio efectivo y, por lo tanto, la perfusión renal, aunque no está disponible en Colombia. El uso de midodrina sola o octreotide solo no se asocia con una mejora en la función renal en la SHR, sin embargo, se ha demostrado que el uso combinado de midodrina y octreotide junto con albúmina mejora la función renal. Octreotide se administra en dosis de 100 µg, por vía subcutánea tres veces al día y puede aumentarse a 200 µg tres veces al día. La midodrina se administra en dosis de 7,5 mg tres veces al día y se puede aumentar hasta 12,5 mg tres veces al día [42, 46].

Otras terapias

Dentro del tratamiento también se tiene en cuenta la derivación portosistémica intra-hepática transyugular (TIPS) y la diálisis extracorpórea de albúmina que se han evaluado en pequeños estudios y se han constituido como terapias alternativas para el SHR, tanto en pacientes con el tipo 1 como el tipo 2.

El tratamiento secuencial con vasoconstrictores y albúmina seguido por TIPS mostró una mejora sostenida a largo plazo en la función renal después de TIPS en pacientes que

respondieron a la terapia vasoconstrictora. La diálisis extracorpórea de albúmina es una terapia de investigación dirigida a eliminar los factores circulantes que pueden causar vasodilatación [45].

Por otra parte, los alfa-adrenérgicos (como la noradrenalina) constituyen un tratamiento alternativo si la terlipresina no está disponible o en ciertos casos existe intolerancia o ineficacia. En pacientes críticamente enfermos con estancia en unidad de cuidado intensivo, que cursen con SHR, el uso de noradrenalina es el fármaco de elección en esta población. Estos pacientes parecen presentar menor disminución en la puntuación modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (*MELD* por la sigla en inglés de *Model for End-stage Liver Disease*) que los tratados con terlipresina, por un supuesto empeoramiento de la función hepática al disminuir el flujo sanguíneo hepático, sin que se haya demostrado una isquemia hepática significativa [46]. La puntuación *MELD/Na* es un sistema de puntuación para acceder a la gravedad de la enfermedad hepática crónica utilizando valores como bilirrubina sérica, creatinina sérica y el índice internacional normalizado de tiempo de protrombina y sodio, para predecir la supervivencia. También es un puntaje utilizado para determinar la necesidad para trasplante hepático en los pacientes cirróticos, *MELD* > 15 puntos se considera paciente tributario a evaluación para trasplante hepático [47, 48].

En el SHR tipo 2, al tratarse de un deterioro más inespecífico, estable y lentamente progresivo asociado a la presencia de ascitis refractaria, se recomiendan como tratamiento de primera línea la retirada de tratamiento diurético junto con la realización de paracentesis evacuadoras o la colocación de una TIPS. El trasplante hepático es su tratamiento definitivo [49].

Prevención

La prevención de cualquier deterioro renal adicional en pacientes cirróticos con disfunción renal asociado con la hipertensión portal es muy importante para el pronóstico y la supervivencia, incluyendo prevención y tratamiento de infecciones (incluida la peritonitis bacteriana espontánea), hemorragias gastrointestinales, evitar paracentesis de gran volumen sin reposición de albúmina y manejo de la retención de sodio y agua [50].

Los agentes terapéuticos analizados en diferentes estudios para la prevención del SHR engloban compuestos vasoactivos, infusión de albúmina humana, sustancias antibacterianas como rifaximina o norfloxacin y nutrición entera específica que contiene el precursor del glutatión antioxidante N-acetilcisteína, entre otros enfoques [49].

A pesar del tratamiento antibiótico adecuado y temprano, la PBE se asocia con un alto riesgo de lesión renal aguda, síndrome hepatorenal y muerte, por lo tanto, el efecto beneficioso de la albúmina se observó particularmente en pacientes con bilirrubina sérica basal ≥ 4 mg/dL o ≥ 68 μ mol/L o creatinina sérica ≥ 1 mg/dL o ≥ 88 μ mol/L. Hasta la fecha, otros expansores de plasma no han demostrado ser tan efectivos como la albúmina y, por lo tanto, la albúmina sigue siendo el tratamiento estándar [51].

Las guías clínicas actuales para el uso de albúmina en la cirrosis descompensada recomiendan el uso de infusiones intravenosas de albúmina para el manejo de los síntomas relacionados con la ascitis y la paracentesis (eliminación del líquido ascítico) y para el manejo de la PBE. No se recomienda el uso rutinario de albúmina para el tratamiento de infecciones no relacionadas con la PBE [52].

Clínicamente, se ha demostrado que la pentoxifilina es eficaz para prevenir el SHR en pacientes con hepatitis alcohólica aguda y cirrosis; sin embargo y a pesar de esto, no se ha observado ningún beneficio directo en la supervivencia. Hasta donde sabemos, ningún estudio hasta la fecha ha investigado la adición de pentoxifilina en el algoritmo para el tratamiento de SHR-1 a pesar del beneficio de pentoxifilina cuando se utiliza como profilaxis primaria [53].

En cuanto a la norfloxacin, esta parece aumentar la supervivencia de los pacientes con concentraciones bajas de proteína en el líquido ascítico, además que se ha demostrado que la terapia prolongada con norfloxacin es eficaz para la profilaxis primaria de la PBE y cualquier infección bacteriana gram negativa y para la profilaxis secundaria de la PBE [54]; sin embargo, existe la preocupación de que la profilaxis generalizada con norfloxacin pueda conducir al desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos, ya que la norfloxacin es un antibiótico sistémico [55].

Recomendaciones

- Restringir el consumo de sal a 80-120 mmol/día [2].
- No restringir el consumo de líquidos [2].
- Eliminar nefrotóxicos identificados. Si el paciente está usando diuréticos se debe recordar que entre sus efectos adversos está la insuficiencia renal, la encefalopatía y la hiponatremia. Si esta última se presenta siempre, se deben suspender si el sodio sérico es menor a 120 mEq/L [2].

- Ante ascitis grado 1 o 2 se pueden utilizar dosis crecientes de diuréticos para controlarla o adicionar clonidina para disminuir el requerimiento diurético y disminuir la reacumulación del líquido ascítico [2].
- Ante ascitis grado 3 o ascitis refractaria (ausencia de mejoría de la ascitis usando dosis elevadas de diuréticos), la primera línea de manejo será realizar paracentesis de gran volumen ($X > 5$ litros). El problema de este procedimiento será el riesgo de desarrollar SHR, por lo que se debe hacer prevención usando la terapia con infusión de albúmina reponiendo 8 g/L extraído. Con esta se busca aumentar la presión de perfusión renal, mejorar los niveles de creatinina y facilitar la excreción fraccional de sodio [2].

Conclusión

El SHR se define como una disfunción renal secundaria a la reducción del flujo sanguíneo renal que se produce en el contexto de cirrosis subyacente e hipertensión portal.

Basados en la clínica, el SHR se divide en dos tipos: el SHR tipo 1 se caracteriza por una pérdida rápida y progresiva de la función renal durante dos semanas, además de una expectativa de supervivencia muy baja, con una mediana de supervivencia de solo un mes si no se trata; mientras que el SHR tipo 2 se considera la forma más crónica en la que se produce una reducción de la función renal de forma más progresiva y estable, por lo que tiene un mejor pronóstico.

El diagnóstico del SHR se basa en criterios que excluyen otras causas de daño renal como: la presencia de daño renal estructural (necrosis tubular aguda, glomerulonefritis y nefritis intersticial aguda) o daño renal obstructivo (uropatía obstructiva). Tanto para el SHR tipo 1 y el tipo 2, el trasplante de hígado es el tratamiento definitivo, ya que es la única opción terapéutica asociada con la mejoría en la supervivencia de los pacientes que la padecen. Las recomendaciones más adecuadas en estos pacientes son el uso de albúmina, antibióticos y cambios en el estilo de vida.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la generación y concepción de la idea de investigación, recolección de la información, análisis de la información, redacción del manuscrito final y aprobación de sometimiento y publicación.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- [1] Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 febr.;16(2):162-77. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.041> ↑Ver página 2
- [2] Ospina TJ, Restrepo GJ. Síndrome hepatorenal: fisiopatología, diagnóstico y manejo. Rev Col Gastroenterol. 2016;31(2). <https://doi.org/10.22516/25007440.83> ↑Ver página 2, 3, 16, 17
- [3] Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 may. 7;14(5):774-81. <https://doi.org/10.2215/CJN.12451018> ↑Ver página 2, 4
- [4] Nguyen-Tat M, Jager J, Rey JW, Nagel M, Labenz C, Worns MA, *et al.* Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. Ueg J. 2019;7(4):529-37. <https://doi.org/10.1177/2050640619825719> ↑Ver página 2
- [5] de-la-Vara AA, Vállega MM, Graciano MM, Solera PY. Caso clínico. Paciente con síndrome hepatorenal tratado con diálisis peritoneal. Enferm Nefrol. 2017;20(supl. 1):69. ↑Ver página 2
- [6] Chmielewski J, Lewandowski J, Maddur H. Hepatorenal syndrome: physiology, diagnosis and management. Semin Intervent Radiol. 2018;35(3):194-7. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660797> ↑Ver página 2
- [7] Mattos A, Schacher F, Mattos A. Vasoconstrictors in hepatorenal syndrome- A critical review. Ann Hepatol. 2019;18:287-90. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.12.002> ↑Ver página 3
- [8] Solà E, Ginés P. Nefrología al día. Síndrome Hepatorrenal. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/161> ↑Ver página 3

- [9] Baraldi O, Valentini C, Donati G, Comai G, Cuna V, Capelli I, *et al.* Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol.* 2015 nov. 6;4(5):511-20. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i5.511> ↑Ver página 3, 5, 6, 8, 10
- [10] Shah N, Silva R, Kowalski A, Desai C, Lerma E. Hepatorenal syndrome. *Dis Mon.* 2016;62(10):364-75. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.009> ↑Ver página 3
- [11] Low G, Alexander G, Lomas D. Síndrome hepatorenal: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Res Pract.* 2015:207012. ↑Ver página 4
- [12] Runyon B. Hepatorenal syndrome. https://www.uptodate.com/contents/hepatorenal-syndrome?search=etiologia%20sindrome%20hepatorrenal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 ↑Ver página 4, 8
- [13] Holguín A, Hurtado J, Restrepo J. Una mirada actual a la peritonitis bacteriana espontánea. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30(3). <https://doi.org/10.22516/25007440.56> ↑Ver página 4, 8, 10
- [14] Varela R, Jiménez A, Carillo D, Carillo E, Rodríguez S. Síndrome hepatorenal. *Rev Med.* 2015;5(3):134-40. ↑Ver página 4
- [15] Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435> ↑Ver página
- [16] McCormick P, Jalan R. Hepatic cirrhosis. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System.* 2018:107-26. <https://doi.org/10.1002/9781119237662.ch8> ↑Ver página
- [17] D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J hepat.* 2018;68(3):563-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020> ↑Ver página
- [18] Van-de-Velde-Kossmann KM. Skin examination: an important diagnostic tool in renal failure patients. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):187-93. <https://doi.org/10.1159/000485156> ↑Ver página
- [19] Durand F, Graupera I, Ginès P, Olson J, Nadim M. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. *Am J Kidney Dis.* 2016. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.013> ↑Ver página 4

- [20] Diaconescu D, Pantea-Stoian A, Socea L, Stanescu A, Iancu M, Socea B, *et al.* Hepatorenal syndrome: a review. Arch Balk Med Union. 2018;53(2). <https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.2.10> ↑Ver página 5, 6, 7
- [21] Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. Liver Int. 2018;38:1891-901. <https://doi.org/10.1111/liv.13893> ↑Ver página 5
- [22] Nguyen-Tat M, Jäger J, Rey J, Nagel M, Labenz Ch, Wörns M, *et al.* Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. United Eur Gastroenterol J. 2019;7(4):529-37. <https://doi.org/10.1177/2050640619825719> ↑Ver página 5, 6
- [23] Piano S, Tonon M, Angeli P. Manejo de ascitis y síndrome hepatorenal. Hepatología internacional. 2018;12(1):122-34. ↑Ver página 6, 7
- [24] Seckin Y, Yigit A, Yesilada E, Gulbay G, Cagin Y, Gozukara H, *et al.* Association of eNOS Gene Polymorphisms G894T and T-786C with Risk of Hepatorenal Syndrome. Gastroenterol Res Pract. 2016;2579626. <https://doi.org/10.1155/2016/2579626> ↑Ver página 6
- [25] Abdel-Razik A, Mousa N, Abdelsalam M, Abdelwahab A, Tawfik M, Tawfik A, *et al.* Endothelin-1/Nitric Oxide Ratio as a Predictive Factor of Response to Therapy With Terlipressin and Albumin in Patients With Type-1 Hepatorenal Syndrome. Front Pharmacol. 2020;11:9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00009> ↑Ver página 6
- [26] Afonso-Barata J. Abordagem e Tratamento do Síndrome Hepatorrenal [tesis]. [Covilhã, Portugal]: Universidade da Beira interior; 2016. 49 p. Disponible en: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5339/1/4840_9622.pdf ↑Ver página 6, 7, 8
- [27] Kazory A, Ronco C. Hepatorenal syndrome or hepatocardiorenal syndrome: revisiting basic concepts in view of emerging data. Cardiorenal Med. 2019;9:1-7. <https://doi.org/10.1159/000492791> ↑Ver página 6, 7, 8
- [28] Acevedo J, Cramp M. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. World J Hepatol. 2017;9(6):293-99. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293> ↑Ver página 7
- [29] Pazmiño-Antepara BS, Uriarte-Carrasco JE, Navarro-Chávez M. Prevalencia de síndrome hepatorenal en paciente con cirrosis hepática en el Hospital Docente de Especialidades Dr. Abel Gilbert Ponton desde enero del 2015 a diciembre del 2017. [tesis]. [Ecuador]: Universidad de Guayaquil; 2017. 60 p. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/31393/1/PAZMI%20c3%91O%20ANTEPARA%20BISMARCK%20STIVEN.pdf> ↑Ver página 10

- [30] Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Therap Clin Risk Manag.* 2019;15:1383. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S205328> ↑Ver página 10
- [31] Enescu A, Petrescu F, Mitruț P, Petrescu IO, Pădureanu V, Enescu AȘ. Hepatorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment - newsreel. *Rom J Intern Med* . 2016 sept. 1;54(3). <https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0024> ↑Ver página 11
- [32] Garzón-Ospina L, Grisman-Laverde J, Albán-Tapia J, Olmedo-Cahuasquí J. Hiponatremia y síndrome hepatorenal. *Recimundo.* 2020 jul;4(3):102-17. ↑Ver página 11, 13
- [33] Dundar H, Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol.* 2015;4(2):277-86. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.277> ↑Ver página 11
- [34] Altun R, Korkmaz M, Yıldırım E, Öcal S, Akbaş E, Selçuk H. Terlipressin and albumin for type 1 hepatorenal syndrome: does bacterial infection affect the response? *Springerplus.* 2015;4:806. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1625-z> ↑Ver página 11, 14
- [35] Mattos ÁZ, de-Mattos AA, Méndez-Sánchez N. Hepatorenal syndrome: Current concepts related to diagnosis and management. *Ann Hepatol* 2016 jul.-ag.;15(4):474-81. ↑Ver página 11
- [36] Salerno F, Navickis R, Wilkes M. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:167. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0389-9> ↑Ver página
- [37] Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020 sept. 14;370:24. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687> ↑Ver página 12
- [38] Aparici C, Bains S, Carlson D, Qian J, Liou D, Wojciechowski D, *et al.* Recovery of native renal function in patients with hepatorenal syndrome following combined liver and kidney transplant with mercaptoacetyltriglycine-3 renogram: Developing a methodology. *World J Nucl Med.* 2016;15(1):44-9. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.172140> ↑Ver página 13
- [39] Belcher J, Coca S, Parikh C. Creatinine change on vasoconstrictors as mortality surrogate in hepatorenal syndrome: systematic review & meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135625> ↑Ver página 13

- [40] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. vasoactive agents for hepatorenal syndrome: a mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *J Gen Intern Med.* 2018;33(1):97-102. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4178-8> ↑Ver página 13
- [41] Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An integrated review of the hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol.* 2020 ag. 23;S1665-2681(20):30141-1. ↑Ver página 13, 14
- [42] Lagos C, Molina I, Muñoz C, Figueroa L, Soto R, Valenzuela C. El uso combinado de terlipresina más albúmina es más efectivo que la albúmina por sí sola en mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal tipo 1. *Gastroenterol Latinoam.* 2017;28(3):202-6. ↑Ver página 13, 14
- [43] Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim M, Chirag R, Parikh C. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71(4):811-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002> ↑Ver página 13
- [44] Gupta K, Rani P, Rohatgi A, Verma M, Handa S, Dalal K, *et al.* Noradrenaline for reverting hepatorenal syndrome: a prospective, observational, single-center study. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:317-24. <https://doi.org/10.2147/CEG.S153858> ↑Ver página 14
- [45] Ruiz-Blard E, Baiges A, Turon F, Hernández V, García-Pagán J. Derivación portosistémica intrahepática transyugular precoz: cuándo, cómo y a quién. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;37(7):472-6. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.013> ↑Ver página 15
- [46] Sendra C, Silva-Ruiz MD, Ferrer-Ríos MT, Alarcón-García JC, Pascasio-Acevedo JM. La noradrenalina como tratamiento médico alternativo a la terlipresina en el manejo del síndrome hepatorenal tipo 1. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(7):440-1. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.08.007> ↑Ver página 14, 15
- [47] Iqbal J, Khalid MA, Hanif FM, Mandhwani R, Mudassir-Laeq S, Majid Z, *et al.* Correlation between MELD and UNa/K ratio in predicting renal dysfunction in cirrhotic patients. *J Transl Int Med.* 2018;6(4):181-4. <https://doi.org/10.2478/jtim-2018-0033> ↑Ver página 15
- [48] Puentes JC, Rocha H, Nicolau S, Ferrão G. Effectiveness of the MELD/Na Score and the Child-Pugh score for the identification of palliative care needs in patients with cirrhosis of the liver. *Indian J Palliat Care.* 2018;24(4):526-8. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_97_18 ↑Ver página 15

- [49] Mateos B, Martín-Mateos R, Lledó JL, Téllez L, Albillos A. Insuficiencia renal en la cirrosis: formas clínicas y tratamiento. *Medicine*. 2016;12(12):698-701. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.05.024> ↑Ver página 15
- [50] Heidemann J, Bartels C, Berssenbrügge C, Schmidt H, Meister T. Hepatorenal syndrome: outcome of response to therapy and predictors of survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;457613. <https://doi.org/10.1155/2015/457613> ↑Ver página 15
- [51] Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med*. 2019;11:13. <https://doi.org/10.2147/HMER.S164250> ↑Ver página 16
- [52] Härmälä S, Parisinos C, Ryan J, O'Brien A. Effectiveness of intravenous albumin therapy to prevent spontaneous bacterial peritonitis, renal dysfunction and death in adults with cirrhosis: a protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2019 en. 29;9(1):e025664. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025664> ↑Ver página 16
- [53] Stine JG, Wang J, Cornella SL, Behm BW, Henry Z, Shah NL, *et al*. Treatment of Type-1 Hepatorenal Syndrome with Pentoxifylline: A randomized placebo controlled clinical trial. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):300-6. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.8661> ↑Ver página 16
- [54] Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, *et al*. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterol*. 2018 dic.;155(6):1816-27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.026> ↑Ver página 16
- [55] Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, *et al*. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):845-55. <https://doi.org/10.1111/apt.14275> ↑Ver página 16