

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

TRATAMIENTO MEDICO DEL SINDROME HEPATORRENAL
CON ANALOGOS DE LA VASOPRESINA

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. BERNARDO JULIAN MARTINEZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



ASESOR: DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
MEDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR DE POSGRADO DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. CESAR RIVERA BENITEZ

MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005

m348402



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AUTOR

DR. BERNARDO JULIÁN MARTÍNEZ
MÉDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

ASESOR

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Bernardo Julián Martínez

FECHA: 26/09/05

FIRMA:

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por haberme permitido cursar la Especialidad y por la gran familia que me ha regalado.

A PATY:

Por tu apoyo incondicional que siempre me has dado, por el amor que me has brindado y por tus palabras de aliento en los momentos difíciles.

A ZAYRA:

Por ser un gran motivo para continuar en este camino.

A MI MADRE:

Que siempre has estado conmigo, por tus palabras y consejos que me das y por hacer hasta lo imposible para que haya logrado terminar una profesión.

A MIS HERMANOS:

Quienes siempre han compartido conmigo los momentos más felices y por su ayuda incondicional, esperando algún día podamos estar juntos nuevamente.

A MIS MAESTROS:

Dr. Antonio Cruz Estrada, Dra. María de la Luz Castillo Ayometzi y Dr. Cesar Rivera Benítez por haber dedicado su tiempo en mi preparación y superación.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
CLASIFICACIÓN.....	5
FACTORES PRECIPITANTES.....	6
FISIOPATOLOGÍA.....	8
DIAGNÓSTICO.....	12
TRATAMIENTO.....	13
ORNIPRESINA.....	14
TERLIPRESINA.....	15
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

INTRODUCCIÓN.

El Síndrome Hepatorrenal (SHR) fue descrito inicialmente por la presencia de falla renal aguda, posterior a la realización de cirugía del aparato biliar.⁵

El SHR es una complicación de una hepatopatía aguda o crónica severa, generalmente por una cirrosis en estadio avanzado. Se caracteriza por insuficiencia renal funcional, cambios en la presión sanguínea sistémica (hipotensión) e incremento en la actividad de los sistemas vasoactivos endógenos.¹

En un principio se definió, por la cuantificación de niveles bajos de sodio urinario en ausencia de una patología renal,² y en presencia de enfermedad hepática importante.

DEFINICIÓN

Actualmente se define como el desarrollo de una insuficiencia renal funcional en pacientes con Enfermedad Hepática Crónica e hipertensión portal o falla hepática aguda, sin otra causa identificable que ocasione el deterioro de la función renal.

El diagnóstico es por exclusión de otras causas de Insuficiencia Renal como son: Hipovolemia, drogas nefrotóxicas, sepsis o glomerulonefritis.

El desarrollo de insuficiencia renal funcional aguda en pacientes cirróticos, ocurre en aproximadamente 18% y 39% de ellos con 1 y 5 años de diagnóstico de cirrosis hepática respectivamente (el 50% de los pacientes cirróticos desarrollan ascitis a 10 años posterior del diagnóstico).

La mortalidad es aproximadamente del 90% en un periodo de 10 meses y con una media de sobrevida de 1.7 semanas.^{3,4}

CLASIFICACIÓN.

En la actualidad se consideran dos tipos de SHR, que se han definido como sigue:

Tipo I: caracterizado por una falla renal rápidamente progresiva, creatinina sérica mayor a 2.5 mg/dl o tener una disminución del índice de filtrado glomerular menor a 20 ml/min en menos de 2 semanas, y que generalmente tiene un desenlace mortal.⁶

Tipo II: caracterizado por una Falla Renal en forma crónica y progresiva, con un incremento lento y progresivo de la creatinina sérica, siendo mayor a 1.5 mg/dl o bien con un índice de filtrado glomerular menor a 40 ml/min; y en la mayoría de las ocasiones se asocia a ascitis refractaria. Este tipo tiene un mejor pronóstico en relación al tipo I y es menos agresivo.⁶

FACTORES PRECIPITANTES.

El desarrollo de SHR en muchas de las ocasiones es consecuencia de factores precipitantes como los señalados en la Tabla I. Sin embargo hasta en un 24% de pacientes con SHR tipo I no se logra documentar alguno de ellos,⁷ lo que sugiere que hay otros factores que aún no se han reconocido.

TABLA I. Factores precipitantes de SHR.

<ol style="list-style-type: none">1. Uso de diuréticos.2. Paracentesis.3. Peritonitis bacteriana espontánea.4. Hemorragia gastrointestinal.5. Colestasis.
--

Uso de diuréticos: los pacientes con ascitis refractaria tienen una actividad de renina plasmática más elevada que en los pacientes con ascitis que responden a tratamiento médico. En un estudio realizado por Ginés et al.,⁸ se observó una incidencia significativamente más alta de daño renal en pacientes tratados con diuréticos en comparación a los tratados con paracentesis a grandes volúmenes. Sin embargo, otros investigadores reportaron que el uso de diuréticos, posterior a la realización de paracentesis, no incrementó la incidencia de disfunción circulatoria post-paracentesis.⁹ Esto nos lleva a pensar que los diuréticos pueden inducir deterioro renal por otros mecanismos diferentes a los ocasionados por la disminución del volumen. Como en el caso de sus efectos locales sobre la nefrona, observado por los cambios estructurales en la terapia prolongada con diuréticos.¹⁰

Paracentesis: se ha observado que al realizar paracentesis de grandes volúmenes disminuye la perfusión renal, debido a la vasodilatación arterial que hay en los pacientes cirróticos y que aunado al inicio de los mecanismos vasoconstrictores renales, que se ponen en juego posterior a la paracentesis, hay menos perfusión renal con el daño subsecuente (esto solo se observó en el 32% de los enfermos).¹¹

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): hasta en un 30% de los pacientes con PBE desarrollan SHR, debido a la marcada respuesta inflamatoria con liberación de citocinas y endotoxinas, que inducen la producción de óxido nítrico (ON) y otros vasodilatadores, originando aumento en la vasodilatación arterial^{12,13} y consecuentemente disminución del volumen circulante.

Hemorragia gastrointestinal: con la pérdida sanguínea existe disminución de la perfusión renal y necrosis tubular aguda, aunque no ha sido bien documentado el desarrollo de SHR. El desarrollo de falla renal posterior a una hemorragia ocurre en los estadios finales de enfermedad cirrótica, y la presencia de insuficiencia renal antes del sangrado es un predictor de alta mortalidad.^{14,15}

Colestasis: está bien descrito que la colestasis por sí sola, en ausencia de hipertensión portal, produce vasodilatación y un estado de circulación hiperdinámica, con daño a la respuesta vascular de los vasoconstrictores circulantes.¹⁶ Los mecanismos se desconocen, pero pueden incluirse la endotoxemia, los efectos nefrotóxicos de los niveles elevados de ácidos biliares¹⁷ y/o las alteraciones en la síntesis renal de prostaglandinas y tromboxanos.¹⁸ Se ha postulado, que el incremento en la producción de F2-isoprostanos en presencia de colestasis, es responsable de la falla renal, ya que estos son potentes vasoconstrictores renales, y que con la administración de antioxidantes que reducen los niveles de F2-Isoprostanos, se observó mejoría de la función renal.¹⁹

PARÁMETROS ASOCIADOS CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR SÍNDROME HEPATORRENAL.

Gines et al.³ reportaron que la hiponatremia y la elevada actividad de la renina plasmática, son predictores independientes para el desarrollo de SHR tipo I en pacientes cirróticos con ascitis. (Tabla II)

Tabla II. Predictores de desarrollo de SHR.

<input checked="" type="checkbox"/>	Incremento de la urea (BUN) o creatinina sérica.
<input checked="" type="checkbox"/>	Hiponatremia dilucional.
<input checked="" type="checkbox"/>	Excreción de sodio urinario disminuido.
<input checked="" type="checkbox"/>	Hipotensión arterial.
<input checked="" type="checkbox"/>	Aumento de la actividad de la renina plasmática.
<input checked="" type="checkbox"/>	Alta concentración plasmática de norepinefrina.
<input checked="" type="checkbox"/>	Episodios previos de ascitis.
<input checked="" type="checkbox"/>	Ausencia de hepatomegalia.
<input checked="" type="checkbox"/>	Pobre estado nutricional.
<input checked="" type="checkbox"/>	Moderado incremento del índice de resistencia vascular renal.

FISIOPATOLOGÍA.

El principal evento fisiopatológico es la vasoconstricción de la circulación renal. Los mecanismos para comprenderlo son complejos, e incluyen cambios en la circulación arterial sistémica, hipertensión portal, activación de vasoconstrictores renales y supresión de factores vasodilatadores que actúan sobre la circulación renal (tabla III)

Tabla III. Factores vasodilatadores y vasoconstrictores involucrados en la regulación de la perfusión renal en cirrosis y la patogenia de SHR.¹

1. Vasodilatadores.
a. Prostaciclina.
b. Prostaglandina E2.
c. Óxido Nítrico.
d. Péptico natriurético auricular.
e. Sistema cinina-caliceína.
2. Vasoconstrictores.
a. Angiotensina II.
b. Norepinefrina.
c. Neuropeptido Y.
d. Endotelina I.
e. Adenosina.
f. Tromboxano A2.
g. Leucotrienos.
h. F2 isoprostanos.
i. Hormona antidiurética.

Vasodilatadores.

Prostaciclina: es un potente vasodilatador sistémico y su secreción se estimula por una situación de estrés en el sistema arterial. En los pacientes con cirrosis descompensada se encuentran elevados sus dos metabolitos (sistémico y renal).^{20, 21}

Prostaglandina E2 (PGE2): las prostaglandinas juegan un papel importante en la preservación de la función renal, como en estados de deshidratación, choque, falla cardíaca congestiva o enfermedad hepática descompensada. En enfermedad hepática la excreción de PGE2 generalmente se encuentra aumentada, ocasionando disminución de los niveles de esta sustancia, sobre todo en pacientes con SHR, siendo normales sus niveles en pacientes que solo presentan ascitis.^{22, 23}

Óxido Nítrico: es sintetizado por varios tipos de células, entre las que destacan las del músculo liso vascular y las células endoteliales. Su síntesis se induce por los cambios en el sistema arterial o bien por la expresión de citocinas relacionadas con endotoxinas.

Vasoconstrictores.

Sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA): se dispara ante la presencia de Cirrosis Hepática descompensada. Los niveles elevados de angiotensina II tienen un efecto protector de la función renal, mediante vasoconstricción selectiva a nivel de la arteriola eferente.^{24, 25}

Endotelina I: es un péptido de 21 aminoácidos, es un potente vasoconstrictor a nivel renal y un potente agonista de la contracción celular mesangial. Su concentración se encuentra elevada en SHR y correlaciona con el grado de depuración de creatinina.^{26, 27}

Tromboxano A2 (TXA2): se produce en eventos de isquemia renal y causa vasoconstricción y contracción celular mesangial. Sin embargo, la inhibición de su producción no mejora la función renal.^{28, 29}

F2 Isoprostanos: productos formados por la peroxidación de los lípidos, son potentes vasoconstrictores a nivel renal en especial el 8-iso-PGF2. Su síntesis se incrementa en pacientes con SHR, indicativo de un aumento en la peroxidación lipídica.

Hormona antidiurética: los niveles séricos de hormona antidiurética o vasopresina están elevados en estímulos no osmolares como la hiponatremia. Su acción se realiza sobre los receptores V1 y V2 (en donde tiene diferentes acciones, como se mencionará más adelante, en la parte de tratamiento).

La circulación hiperdinámica de la cirrosis se caracteriza por una expansión del fluido extracelular y del volumen plasmático, un índice cardíaco elevado, vasodilatación arterial y disminución de las resistencias vasculares sistémicas, teniendo como consecuencias las enumeradas en la Tabla IV.

Tabla IV. Consecuencias de la vasodilatación sistémica.

<ul style="list-style-type: none">☒ Activación del sistema nervioso simpático.☒ Activación de SRAA.☒ Incremento de la vasopresina.☒ Incremento de la producción renal de vasodilatadores prostanoides.

Cuando la fibrosis hepática progresa, la resistencia al flujo sanguíneo portal se incrementa estructural y funcionalmente. El desarrollo de la hipertensión portal contribuye al estado hiperdinámico e incrementa la vasodilatación arterial esplácnica.

En la cirrosis compensada, la mayoría de la vasculatura se encuentra vasodilatada y en la cirrosis descompensada, prevalece la vasoconstricción del lecho esplácnico. La vasodilatación esplácnica es resultado de un aumento en la producción o disminución del aclaramiento de vasodilatadores (ON, prostaciclina, glucagon, péptido natriurético auricular, adrenomedulina, monóxido de carbono y anandamida).

Así, la regulación de la circulación renal en pacientes con cirrosis hepática, depende de la interacción entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores que actúan a nivel renal. En el estadio temprano de la cirrosis, el flujo sanguíneo renal puede estar disminuido o normal, bajo el efecto de los vasodilatadores locales, los cuales antagonizan a los vasoconstrictores sistémicos a nivel renal.

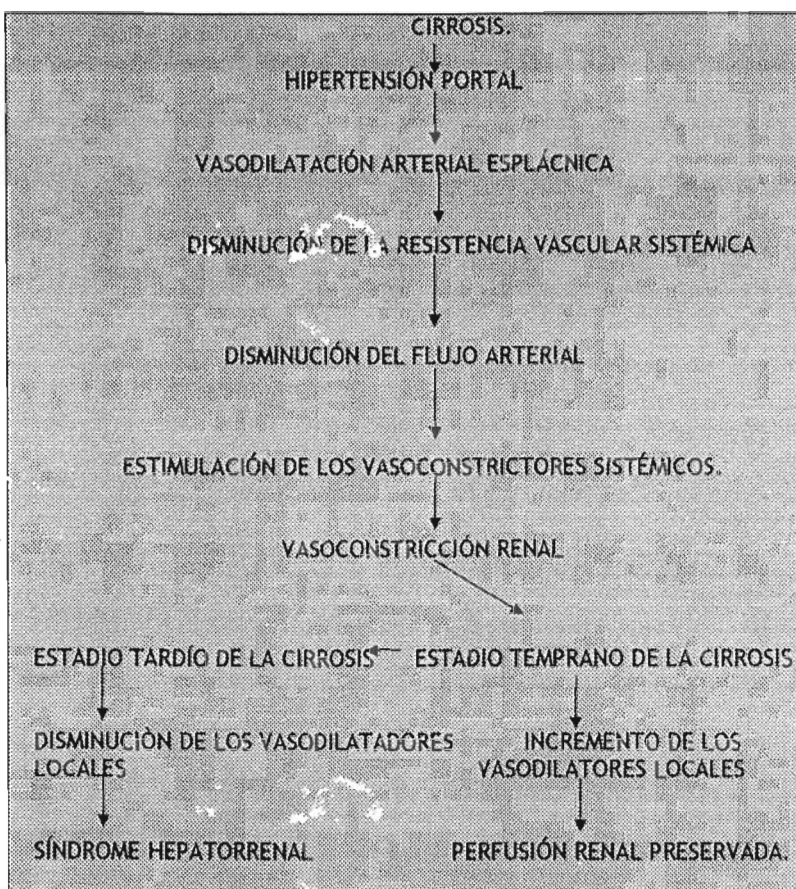
FACTORES VASOCONSTRICTORES SISTÉMICOS.

El SRAA y el sistema nervioso simpático, son activados en los estadios finales de pacientes cirróticos con ascitis para reducir el volumen sanguíneo efectivo, como consecuencia de una marcada vasodilatación esplácnica. Los niveles circulantes de endotelina 1 y el péptido derivado del endotelio, que tienen efectos vasoconstrictores, están incrementados en pacientes con SHR. La endotelina induce vasoconstricción renal y también se incrementan los niveles de péptido natriurético auricular y cerebral; estos últimos, inducen vasodilatación y natriuresis para mantener una homeostasis con los efectos generados por el SRAA y el sistema nervioso simpático.

FACTORES INTRARRENALES.

Los metabolitos del ácido araquidónico, son factores intrarrenales importantes que regulan la perfusión renal en la cirrosis. El metabolismo del ácido araquidónico en el riñón se lleva a cabo mediante 3 vías, siendo la más importante, la que depende de la ciclooxigenasa, que da lugar a las prostaglandinas. Mismas que están elevadas en los pacientes con cirrosis sin SHR, ocasionando vasodilatación renal y protegiendo al riñón de los efectos de los vasoconstrictores locales. Otros factores importantes son el óxido nítrico, el sistema cinina calicreína intrarrenal, el sistema renina angiotensina y la adenosina.

Cuando se desarrolla el SHR, los múltiples sistemas vasoconstrictores (sistema nervioso simpático, SRAA, niveles séricos de: norepinefrina, angiotensina II, aldosterona y vasopresina) aumentan su actividad, ocasionando vasoconstricción renal cortical severa. También existe un incremento en la producción de la endotelina 1 y el neuropéptido Y, los cuales son conocidos como potentes vasoconstrictores en la circulación renal. Se han demostrado niveles séricos más elevados de estas sustancias en pacientes con SHR en comparación con pacientes con Enfermedad Hepática Crónica sin elevación de azoados. La adenosina se involucra mediante vasoconstricción renal y por transmisores hepáticos que median la disminución de la perfusión renal e incrementan la absorción de agua y sodio a nivel tubular.



DIAGNÓSTICO.

Se realiza mediante los criterios mencionados en la Tabla V. Se suele encontrar al paciente con oliguria y datos clínicos de Enfermedad Hepática Crónica. Se deben realizar los estudios de laboratorio mencionados en los criterios diagnósticos, que incluyen determinación de creatinina, filtrado glomerular en orina de 24 hrs, sodio urinario y el cálculo de la osmolalidad plasmática y urinaria.

Los criterios diagnósticos que en la actualidad son aceptados se dividen en mayores y menores, mismos que fueron dictados durante la Conferencia del *Club Internacional de Ascitis* :

Tabla V: Criterios diagnósticos.

<p><i>Criterios Mayores.</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Presencia de enfermedad Hepática aguda o crónica, con falla hepática avanzada e hipertensión portal.2. Índice de filtrado Glomerular disminuido, con un indicador de creatinina sérica mayor a 1.5mg/dl, o depuración de creatinina menor a 40 ml/min.3. Ausencia de choque, infección bacteriana, pérdida de líquidos y tratamiento con drogas nefrotóxicas.4. No hay mejoría sostenida de la función renal después de la administración de diurético o de 1.5 lts de solución salina isotónica.5. Proteinuria menor a 500 mg/día y no hay evidencia ultrasonográfica de uropatía obstructiva en el o de enfermedad del parénquima renal. <p><i>Criterios Menores.</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Volumen urinario menor a 500 ml/día.2. Sodio urinario menor de 10 mEq/L.3. Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática.4. Menos de 50 eritrocitos por campo en el examen de orina.5. Concentración sérica de Sodio menor a 130 mEq/L.

*Únicamente los criterios mayores son necesarios para el diagnóstico de SHR. Los criterios menores soportan pero no son necesarios para el diagnóstico.

TRATAMIENTO.

Aproximadamente solo el 3.5% de los pacientes con SHR recuperan espontáneamente.

La meta más importante del tratamiento es reestablecer la función renal, suprimiendo los vasoconstrictores producidos en el SHR.

El tratamiento se divide en: médico, quirúrgico y preventivo.

En este caso solo abordaremos el tratamiento médico.

El objetivo principal es mejorar la perfusión renal y el índice de filtrado glomerular. El mejor resultado se ha obtenido mediante la combinación de vasoconstrictores sistémicos (análogos de la vasopresina) con expansores de plasma, con el objetivo de reducir la vasodilatación esplácnica y mejorar la perfusión renal, mediante el aumento del gasto cardiaco y aumento de las resistencias periféricas. Tomando en cuenta que durante esta entidad (SHR) hay una pérdida en el balance entre los vasodilatadores y vasoconstrictores sistémicos, a favor de los primeros.

La vasopresina es una hormona sintetizada en neuronas especializadas, que se encuentran en el hipotálamo, específicamente en el núcleo paraventricular y supraquiasmático, de donde son transportadas a través del sistema porta hacia la hipófisis posterior, lugar de su almacenamiento.

La acción principal de la vasopresina es retener agua a nivel del túbulo distal. Esta hormona tiene dos sitios de acción principalmente a nivel de los receptores denominados V1 y V2.

Los receptores V2 se encuentran en las neuronas del lado sanguíneo de las células tubulares en la parte gruesa ascendente del asa de Henle y en el conducto colector. Activan a la adenilatociclasa, produciendo un aumento en el AMP cíclico intracelular. El aumento de este, produce un incremento sorprendente de la permeabilidad de la membrana al agua a través de las acuaporinas tipo 2, que son canales que se encuentran en el citoplasma de la membrana apical de las células. Por el contrario, cuando actúa a través de los receptores V1, ocasiona vasoconstricción, ya que estos receptores se encuentran localizados en las células del músculo liso vascular; una vez activado el receptor ocasiona un incremento en el calcio intracelular, que a su vez estimula la adenilato-ciclasa. La acción de la vasopresina sobre la regulación de la presión arterial, juega un papel fundamental, cuando otros sistemas endocrinos involucrados en su regulación son deficientes. En grandes dosis, la vasopresina eleva la presión arterial por su acción sobre el músculo liso de las arteriolas; pero la cantidad de vasopresina endógena en la circulación de personas normales no modifica la presión arterial

En la cirrosis la arginina-vasopresina induce vasoconstricción a través de los receptores V1 y retención de agua tubular renal a través de los receptores V2 en los conductos colectores, actuando sobre las acuaporinas 2. La acción de la vasopresina sobre los vasos renales es limitada, pero la inhibición sistémica de los receptores V1 en ratas cirróticas causa hipotensión arterial pronunciada. Como esto está presente en el síndrome hepatorenal, un agonista de los receptores V1 pudiera mejorar la circulación portal y sistémica.

Análogos de la vasopresina.

Para el tratamiento de este síndrome se han utilizado principalmente dos medicamentos análogos de la vasopresina: ornipresina (8-ornitin-vasopresina) y terlipresina (lisintriglicil-vasopresina, derivado sintético).

Ambos actúan sobre los receptores V1 presentes en la célula del músculo liso vascular del mesenterio y de la piel. Son potentes vasoconstrictores espláncnicos no selectivos, que incrementan la vasoconstricción sistémica y espláncica, y aumentan el flujo portal en pacientes cirróticos con daño en la función renal, mediante una redistribución del flujo sanguíneo circulante.

Ornipresina.

Es un análogo de la vasopresina, de vida media más corta comparada con la Terlipresina. El primer estudio sobre el tratamiento del SHR con este medicamento fue realizado en 1989 por Lenz et al.³¹ quienes demostraron que la administración de la Ornipresina en un tiempo de 4 hrs a una velocidad de 6UI/hr, mejoró la natriuresis, la diuresis y el aclaramiento de inulina y de para-amino-hipurato, en pacientes con SHR.

Posteriormente, en 1991 el mismo autor realizó otro estudio, en el cual incluyó a 11 pacientes con cirrosis hepática descompensada y deterioro de la función renal, los sometió al mismo esquema de tratamiento para evaluar el efecto de este medicamento sobre la función renal, parámetros hemodinámicos y mediadores humorales. Se observó una mejoría de la función renal por el incremento del aclaramiento de inulina (65%), del aclaramiento de ácido paraaminohipúrico (49%), del volumen urinario (45%) y de la excreción de sodio (259%). El estado hiperdinámico se revertió casi a un estado circulatorio normal. El incremento de la resistencia vascular sistémica (60%) coincidió con disminución de la resistencia vascular renal, previamente incrementada (<27%). El gasto cardíaco aumentó de 2.3% a 4.7%, y los niveles plasmáticos de adrenalina disminuyeron así como también la actividad de la renina.³²

En 1998 Guevara et al.³³ realizan otro estudio en donde agregan a la ornipresina, la administración de un expansor de plasma (albúmina). Incluyen a 16 pacientes con SHR. Se les administró el tratamiento durante un rango de 3-15 días (8 días paciente) y se midieron los efectos a nivel de la función renal, sistemas vasoactivos y los cambios hemodinámicos sistémicos. Se encontró que a los 3 días del tratamiento hubo mejoría de la sobreexpresión de el SRAA y del sistema nervioso simpático, con un incremento marcado en los niveles de péptido natriurético auricular y solamente una ligera mejoría de la función renal. Sin embargo, en quienes se administró el mismo tratamiento, pero en un periodo de 15 días, se observó una gran mejoría de la función renal, con normalización de la creatinina sérica y con un incremento en el flujo plasmático renal y del índice de filtrado glomerular. No obstante en 3 de 8 pacientes se tuvo que suspender el tratamiento por complicaciones isquémicas (colitis isquémica, isquemia de la lengua).

Por último Gülberg et al.³⁴ en 1999 administran ornipresina en combinación con dopamina a siete pacientes con SHR. Logrando revertir el SHR en 4 de 7 pacientes después de 5-27 días, 2 de estos pacientes tuvieron recidiva a los 2 y 8 meses después del inicio del tratamiento.

Terlipresina.

Es un agonista no selectivo de los receptores V1. Su investigación en el tratamiento del SHR se inició en 1996, pero no fue sino hasta el año 2000 cuando Uriz J et al.,³⁵ incluyeron a nueve pacientes con cirrosis y SHR, en un estudio piloto de la terlipresina asociado a terapia con albúmina. Administraron de 0.5-2 mg/hr IV de terlipresina, con un rango de 5-15 días de tratamiento (media de 9 días), encontrando una reducción importante de los niveles séricos de creatinina (3.9[±] 0.7 a 1.3 mg/dl con una p<0.001), esto se observó en 7 de los nueve pacientes tratados. Teniendo mejoría de la función circulatoria, medido esto mediante el incremento de la presión arterial media y la supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores, con la ventaja de que en este estudio, no se observó ningún evento de isquemia intestinal, miocárdica o distal.

En el año 2002 Ortega R et al.,³⁶ realizaron un estudio prospectivo no aleatorizado de pacientes con SHR y los trataron mediante terlipresina con y sin albúmina. Teniendo como objetivo el medir la respuesta al tratamiento, la respuesta de los factores predictivos, la recurrencia de de SHR y la sobrevida después del tratamiento. Incluyeron a 21 pacientes con SHR (16 con SHR tipo 1 y 5 con SHR tipo2) a los que se les administró terlipresina a dosis de 0.5-2 mg/4hr IV. Para considerar una respuesta adecuada al tratamiento tomaron en cuenta como parámetro, un nivel sérico de creatinina <1.5. Trece pacientes se incluyeron en el grupo de albúmina más terlipresina y el resto solo fueron tratados con terlipresina. Observaron que la administración de albúmina fue por sí sola un factor predictivo de la respuesta, debido a que el 77% de los pacientes, que se les administró tuvieron una respuesta adecuada en comparación con los tratados solo con terlipresina, en quienes se observó solo en el 25%. La disminución de la creatinina sérica fue más marcada en el primer grupo, así como el incremento de la presión arterial y la supresión del SRAA, mientras que en el segundo grupo no se presentaron estos cambios. La recurrencia de SHR ocurrió en el 17% de los pacientes que tuvieron una respuesta completa y esta fue asociada a un mejor periodo de sobrevida. Los efectos de isquemia solo se presentaron en un paciente del segundo grupo, quien tuvo manifestaciones de isquemia en los dedos de la mano, pero que remitió posterior a la suspensión del tratamiento.

En el mismo año Moreau R. et al.,³⁷ hacen un estudio multicéntrico retrospectivo sobre el tratamiento del SHR tipo 1 con terlipresina, para investigar los factores predictivos de sobrevida en este tipo de pacientes. Lograron detectar 99 pacientes quienes habían sido tratados con terlipresina, midieron el índice de Child-Pugh como factor predictivo y niveles séricos de creatinina, como parámetro para valorar la función renal. Encontraron que el índice de Child-Pugh <11 es un factor predictivo independiente de sobrevida en estos pacientes y la función renal mejoró en el 50% de los pacientes, teniendo una media de sobrevida de 21 días.

Colle I, et al.,³⁸ hicieron un estudio similar y encontraron que el índice de Child-Pugh <13 es un factor predictivo independiente para la sobrevida con una media de 24 días. Otros factores predictivos que encontraron fueron: ausencia de un factor precipitante para el desarrollo de SHR, mejoría de la función renal durante la terapia con terlipresina y la administración de terlipresina a dosis de 3 mg/día.

Por último en el 2003 se realizó el primer estudio prospectivo, clínico controlado-aleatorizado para medir los efectos benéficos de la terlipresina en pacientes con SHR, realizado por Solanki P. et al.³⁹ incluyeron a 24 pacientes y los dividieron en dos grupos.

El grupo A: recibió terlipresina a dosis de 1 mg c/12hrs; y eal grupo B: se les administró placebo cada 12 horas. Tuvieron como meta, mejorar la función renal mediante la resolución de SHR y la sobrevida en 15 días de tratamiento. Los resultados encontrados fueron: incremento en el volumen urinario grupo A (4 días, 960 ml y 8 días 1068 ml) y grupo B (4 días, 451ml y 8 días 291 ml) cuantificado durante las 24 horas. La depuración mejoró en el grupo A (día 4, 20.2 ml/min y día 8 35 ml/min) en comparación con el grupo B (día 4 11.3 ml/min y día 8 9.3 ml/min), la creatinina sérica disminuyó en el grupo A pero no en el grupo B y por último el incrementó de la presión arterial solo se observó en el grupo A. los efectos colaterales encontrados fueron dolor abdominal (2 pacientes) y taquiarritmias (3 pacientes) en el grupo tratado con terlipresina.

DISCUSIÓN

El tratamiento de esta entidad es difícil y no hay hasta el momento, un esquema bien establecido para mejorar la sobrevida de estos pacientes. Los resultados encontrados hasta el momento, mediante la utilización de los análogos de la vasopresina son prometedores. Sin embargo aún se requieren de mayor número de estudios prospectivos aleatorizados y controlados, ya que hasta el momento solo está, el que realizaron Solanki y cols. Además de que el tener un mayor entendimiento de su fisiopatología (hasta ahora compleja) nos llevará a tener mejores opciones de tratamiento médico, cuidando los efectos adversos severos como los que se observaron con la ornipresina y que la han llevado al desuso. La utilización de estos medicamentos en combinación con albúmina, tiene una mayor esperanza para la reversibilidad del SHR, por lo que constituye parte importante del tratamiento. Más estudios deberán realizarse para determinar que dosis es la adecuada y durante cuanto tiempo, además de poder identificar otros factores que pudieran estar involucrados en la falta de respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES.

- El tratamiento con análogos de la vasopresina, puede revertir el daño funcional que hay en el síndrome hepatorenal.
- La terlipresina es el medicamento de elección en comparación con la omipresina debido a que presenta menos efectos adversos, sobre todo los eventos isquémicos encontrados cuando se administró omipresina. Sin embargo, no está exento de estos eventos, pero su frecuencia es menor.
- La administración de análogos de la vasopresina en combinación con albúmina, mejora la respuesta y también la media de sobrevida.
- Los cambios hemodinámicos se revierten con la administración de estos medicamentos, con mejoría de la presión arterial, del gasto cardíaco y de la perfusión renal.
- La uresis mejora con estos medicamentos hasta llegar a ser prácticamente normal.
- La albúmina constituye un factor predictivo independiente de la respuesta a este tratamiento y también para la sobrevida.
- El índice de Child-Pugh <11 también constituye un factor predictivo para la esperanza de vida posterior al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cárdenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Annals of Hepatology* 2003;2:23-29.
2. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal renal failure. *Lancet* 1956;2:1121-1125.
3. Gines A, Escorsell, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
4. Moore K, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerme F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia Tsao G et al.: The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology* 2003, 38:258-266.
5. Helwig FC, Schutz CB. A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obstet* 1932;55:570-580.
6. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
7. Papper S. The hepatorenal syndrome. In: Epstein M, ed. *The Kidney in Liver Disease. 2nd Edition. New York: Elsevier Biomedical* 1983:87-106.
8. Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
9. Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jimenez W, Gines P, Planas R, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614-620.
10. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired response to furosemide during prolonged therapy. *J Clin Invest* 1989;83:113-126.
11. Salo J, Gines A, Gines P, Piera C, Jimenez W, Guevara M, Fernandez-Esparrach G, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:645-653.
12. Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R, Rimola A, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-1232.
13. Jimenez W, Ros J, Morales-Ruiz M, Navasa M, Sole M, Colmenero J, Sort P, et al. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in peritoneal macrophages of cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;30:670-676.
14. Afessa B, Kublis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterology* 2000;95:484-489.
15. Del Olmo JA, Pena A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:19-24.
16. Bomzon A, Rosenberg M, Gali D, Binah O, Mordechovitz D, Better OS, Greig PD, Blendis LM. Systemic hypotension and decreased pressor response in dogs with chronic bile duct ligation. *Hepatology* 1986;6:595-600.

17. Bomzon A, Green J, Better OS. Jaundice and the kidney. In: Epstein M, ed. *The Kidney in Liver Disease*. Philadelphia: Hanley & Belfast 1996;423-446.
18. Kramer HJ, Scharling K, Backer A. Impaired renal function in obstructive jaundice. *Clin Sci & Mol Med* 1995;88:39-45.
19. Holt S, Marley R, Fernando B, Harry D, Anand R, Goodier D, Moore K. Acute cholestasis-induced renal failure: effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A2 receptor. *Kidney Int* 1999;55:271-277.
20. Guarner F, Guarner C, Prieto J, et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1996;90:687-94.
21. Moore K, Ward P, Taylor G, et al. Systemic and renal production of thromboxane A2 and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:1069-77.
22. Epstein M. Renal prostaglandins and the control of renal function in liver disease. *Am J Med* 1986;80:46-61.
23. Zipser R, Hoefs J, Speckart P, et al. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:895-900.
24. Wilkinson SP, Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gut* 1980;21:545-54.
25. Schroeder ET, Eich RH, Smulyan H, et al. Plasma renin level in hepatic cirrhosis: Relation to functional renal failure. *Am J Med* 1970;49:189-91.
26. Moller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993;19:285-90.
27. Uchihara M, Izumi N, Sato C, et al. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:95-9.
28. Zipser RD, Radvan GH, Kronborg IJ, et al. Urinary thromboxane B2 and prostaglandin E2 in the hepatorenal syndrome: evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilator factors. *Gastroenterology* 1983;84:697-703.
29. Zipser RD, Kronborg I, Rector W, et al. Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1984;87:1228-32.
30. Morrow JD, Moore KP, Awad JA, et al. Marked overproduction of non-cyclooxygenase derived prostanoids (F2-isoprostanes) in the hepatorenal syndrome. *J Lipid Mediat* 1993;6:417-20.
31. Lenz K, Hbrtnagl H, Druml W, Grimm G, Laggner A, Schneeweiss B, et al. Beneficial effect of 8-ornithin vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. *Gut* 1989; 30: 90-6.
32. Lenz K, Hbrtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1060-7.
33. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron J, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998, 27:35-41.
34. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron J, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V et al.: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000, 33:43-48.

35. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with omeprassin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30: 870-75.
36. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jimenez W, Arroyo V et al.: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology* 2002, 36:941-948.
37. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-930.
38. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiati E, Berneau J, Barriere E, Lebrech D, Valla D, Moreau R: Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome treated with terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17:882-888.
39. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin S: Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003, 18:152-156.