



REVISIÓN SISTEMÁTICA

Treatment variants in hepatorenal syndrome. Systematic review

Variantes del tratamiento en el síndrome hepatorenal. Revisión sistemática

Sebastián Emanuel Damasco ¹  , Aníbal Danilo Farias ¹  

¹ Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Citar como: Damasco SE, Farias AD. Treatment variants in hepatorenal syndrome. Systematic review. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024; 2:331. <https://doi.org/10.56294/piii2024331>

Recibido: 20-07-2024

Revisado: 22-09-2024

Aceptado: 25-10-2024

Publicado: 27-10-2024

Editor: Emanuel Maldonado 

ABSTRACT

Introduction: hepatorenal syndrome (HRS) is a form of acute renal failure that occurs in patients with advanced cirrhosis and presents high mortality.

Objective: to describe the therapeutic alternatives in hepatorenal syndrome.

Methods: a search for information was carried out using the PubMed, TripDatabase and Cochrane databases; MeSH terms were used. Initially, 1749 articles were obtained; subsequently, 5 articles used in this systematic review were selected through the use of filters, review of titles, and elimination of duplicates.

Results: 548 patients were included. 325 patients received Terlipressin and 223 patients received Placebo. A reversal of SHR was evidenced in 35,8 % in patients receiving Terlipressin vs. 12,1 % placebo. Overall survival without liver transplantation was 36,7 % for the Terlipressin group and 21,1 % placebo. Adverse events were higher in the Terlipressin group.

Conclusion: Terlipressin is effective in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 (HRS-1). However, its use is associated with serious adverse events, such as respiratory failure. The combined treatment of terlipressin and albumin shows a greater improvement in renal function compared to the use of albumin alone. Further studies are needed to determine whether the improvement in renal function translates into a survival benefit for patients. Liver transplantation remains the most definitive treatment and should be considered early in the course of the disease.

Keywords: Hepatorenal Syndrome; Treatments; Advances Cirrhosis; Ascites; Renal Insufficiency.

RESUMEN

Introducción: el síndrome hepatorenal (SHR) es una forma de insuficiencia renal aguda que ocurre en pacientes con cirrosis avanzada y presenta una alta mortalidad.

Objetivo: describir las alternativas terapéuticas en el síndrome hepatorenal.

Método: se realizó la búsqueda de información utilizando las bases de datos PubMed, TripDatabase y Cochrane; se emplearon términos MeSH. Se obtuvieron inicialmente 1749 artículos, posteriormente,

mediante la utilización de filtros, revisión de títulos, y eliminación de duplicados se seleccionaron 5 artículos utilizados en esta revisión sistemática.

Resultados: se incluyeron 548 pacientes. Recibieron Terlipresina 325 pacientes y Placebo 223 pacientes. Se evidenció una reversión del SHR en un 35,8 % en los pacientes que recibieron Terlipresina frente al 12,1 % del placebo. La supervivencia general sin trasplante hepático fue de un 36,7 % para el grupo de Terlipresina y 21,1 % placebo. Respecto a los eventos adversos fueron mayores en el grupo de Terlipresina.

Conclusión: la terlipresina es efectiva para mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal tipo 1 (HRS-1). Sin embargo, su uso está asociado con eventos adversos graves, como insuficiencia respiratoria. El tratamiento combinado de terlipresina y albúmina muestra una mayor mejoría en la función renal en comparación con el uso de albúmina sola. Es necesario realizar más estudios para determinar si la mejora en la función renal se traduce en un beneficio para la supervivencia de los pacientes. El trasplante de hígado sigue siendo el tratamiento más definitivo, y se debe considerar temprano en la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: Hepatorenal Syndrome; Treatments; Advances Cirrhosis; Ascites; Renal Insufficiency.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatorenal (SHR) es una forma de insuficiencia renal aguda, que a menudo se da en pacientes con cirrosis avanzada provocando altas tasas de morbilidad y mortalidad.(1) Es una Insuficiencia renal “funcional” a consecuencia de la cirrosis.(2) Se caracteriza por una disminución de la perfusión renal ocasionada por una reducción del volumen circulatorio(3) y una activación masiva del sistema vasoactivo endógeno, causando vasoconstricción renal con una vasodilatación arterial sistémica.(4)

La fisiopatología del SHR comienza con presiones portales aumentadas, este aumento a nivel portal lleva a la producción y liberación de vasodilatadores (Óxido nítrico, monóxido de carbono) que aumentan el volumen esplénico y disminuye rápidamente la presión arterial sistémica.(5) Para compensar este efecto se libera vasopresina, se activa el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y el sistema nervioso simpático, se produce una vasoconstricción renal, se disminuye así la tasa de filtrado glomerular (TFG) y aumenta la retención de sodio y agua generando el desarrollo de ascitis y edema (Figura 1).(6)

Kiani C et al. Actualizaciones en síndrome hepatorenal

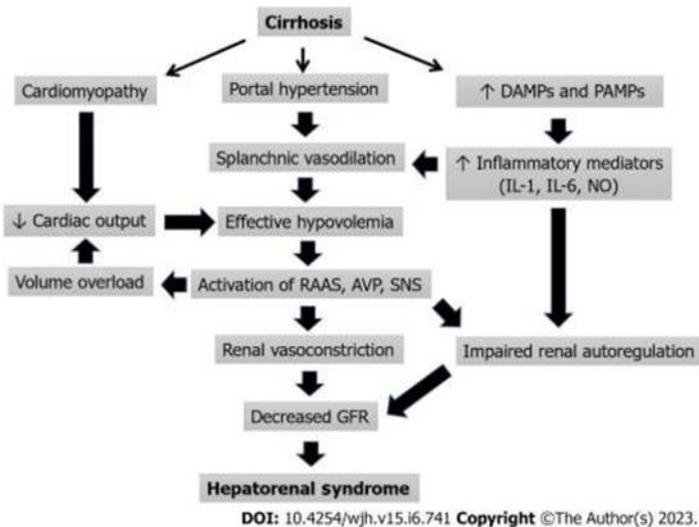


Figura 1 Fisiopatología del síndrome hepatorenal. AVP: arginina vasopresina; DAMP: patrones moleculares asociados al peligro; TFG: tasa de filtrado glomerular. PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; RAAS: sistema renina angiotensina aldosterona; SNS: Sistema nervioso simpático.

Figura 1. Fisiopatología del Síndrome Hepatorrenal

Tradicionalmente se describen dos tipos de síndrome Hepatorrenal:

- Tipo 1: hay un deterioro rápido de la función renal y un aumento de creatinina sérica a valores mayores a 2,5 mg/dl o una disminución del 50 % del aclaramiento de creatinina inicial de 24 h a un nivel inferior al 20 ml/min en menos de 2 semanas.(3) La característica clínica es la Insuficiencia Renal Aguda.(7) Suelen ser precipitado por diversos factores como una Infección de origen bacteriano,(8) una hemorragia gastrointestinal, una respuesta exacerbada a la administración de diuréticos, o una hepatitis de origen viral. Actualmente se lo conoce como SHR-AKI (lesión renal aguda)
- Tipo 2: se caracteriza por un aumento más lento de la creatinina sérica a valores superiores a 1,5. mg/dl. La principal característica clínica es la Ascitis refractaria.(9)

La expectativa de vida depende del tipo de SHR. La supervivencia media de los pacientes con SHR tipo 1 sin tratamiento es inferior a las 2 semanas, y los pacientes con SHR tipo 2 tienen una supervivencia media de aproximadamente 6 meses.

Para diagnosticar un Síndrome Hepatorrenal, debe haber de base una insuficiencia renal, el indicador principal es la Creatinina sérica ya que los valores de uremia pueden alterarse en ausencia de cambios en el filtrado glomerular (p. ej., hemorragia digestiva, dieta hiperproteica, etc.). El valor de creatinina que define el SHR es superior a 1,5 mg/dl e indica un FG < 40 ml/min, esta medición de Creatinina debe repetirse en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos luego de su suspensión. No se tienen pruebas de laboratorio determinantes para el diagnóstico del SHR y los pacientes con Cirrosis pueden desarrollar insuficiencia renal por diferentes causas, el diagnóstico del SHR se realiza descartando otras causas posibles de insuficiencia renal.(10)

El Club Internacional de Ascitis, en el año 1996, describió los criterios diagnósticos para definir el SHR.(11) Existen criterios diagnósticos mayores y criterios adicionales, deben cumplirse todos los criterios mayores, y los adicionales son para reforzar el diagnóstico, y descartar otras causas como (nefrotoxicidad, necrosis tubular aguda, insuficiencia renal prerrenal).

Según la definición actual para diagnosticar HRS-AKI, no es necesario un valor mínimo de creatinina, se puede diagnosticar con una creatinina sérica de <2,5 mg/dl. Se ha demostrado por varios estudios que

los valores altos de creatinina al inicio del tratamiento ocasionan una menor posibilidad de revertir el SHR.(12)

El diagnóstico se debe realizar mediante la clínica y descartando otras causas, se utiliza un nuevo marcador renal, la gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina (NGAL), la cual es más baja en el SHR comparada con la necrosis tubular.

Establecer el diagnóstico puede ser complicado debido a las similitudes en las presentaciones de otras causas de insuficiencia renal aguda (IRA), como la IRA prerrenal y la nefropatía tubular aguda (NTA). Además, el síndrome hepatorenal (AKI-HRS) puede causar NTA a medida que la enfermedad progresa, lo que dificulta aún más la distinción entre estas dos condiciones.

Aunque los criterios de la ICA y su algoritmo de tratamiento propuesto intentan abordar este problema, es posible que no sea factible una diferenciación precisa de manera oportuna, especialmente cuando la condición de los pacientes cambia rápidamente. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de biomarcadores para diferenciar de forma rápida y precisa HRS-AKI de otras causas de IRA y estratificar el riesgo. También es esencial predecir con precisión la función renal en pacientes con cirrosis, ya que esto permitiría una identificación más temprana de los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, estimar con precisión la TFG es un desafío ya que las ecuaciones estándar basadas en SCr y Cr no son confiables en pacientes con cirrosis porque la sarcopenia, la producción alterada de Cr (el precursor de SCr) y el aumento de la filtración de Cr son comunes y dan como resultado una subestimación de la disfunción renal.(13)

Se ha sugerido que un nuevo modelo, la TFG de cirrosis hospitalaria real, que incluye sodio, presencia de ascitis, nitrógeno ureico en sangre y el índice normalizado internacional en la ecuación, es más preciso para estimar la función renal en esta población. Sin embargo, no se ha completado la validación externa en grandes cohortes.(14)

Se están investigando varios biomarcadores novedosos para mejorar el diagnóstico y el pronóstico en AKI-HRS, incluidos la cistatina C plasmática, la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria (uNGAL), la interleucina- 18 (IL-18), la molécula 1 de lesión renal y la molécula de tipo hepático, proteína fijadora de ácidos grasos y albúmina.(15,16) Entre estos biomarcadores, uNGAL, IL-18 y cistatina C parecen ser los biomarcadores más prometedores. IL-18 y uNGAL pueden diferenciar la NTA de otros tipos de IRA y predecir la mortalidad en la cirrosis.(17)

En las directrices más recientes de la AASLD de 2021, se destaca que uNGAL es el biomarcador más prometedor para distinguir entre HRS-AKI y ATN. Se sugiere medirlo en el día 3 desde el inicio de la disfunción renal para obtener resultados más precisos.(18) Además de la SCr, la cistatina C plasmática es otro marcador ampliamente utilizado que predice el SHR y la mortalidad en pacientes con cirrosis. Una ventaja adicional de la cistatina C es su capacidad para predecir la TFG con mayor precisión en pacientes con sarcopenia.(17)

El uso combinado de biomarcadores como uNGAL, IL-18, la proteína de unión a ácidos grasos del hígado (L-FABP) y la albúmina puede mejorar la capacidad de diferenciar entre HRS y ATN, así como predecir la progresión de la IRA y la muerte.(15) Además, se ha demostrado que la combinación de los biomarcadores cistatina C y uNGAL, así como los modelos predictivos MELD-cistatina C y MELD- NGAL, tienen el potencial de mejorar el diagnóstico y la estratificación del riesgo, lo que los convierte en temas interesantes para futuras investigaciones.

En estudios pequeños, se han encontrado resultados prometedores en la predicción de la mortalidad y la disfunción renal utilizando microARN (como el microARN- 122) y una firma metabólica asociada con la disfunción hepatorenal. Sin embargo, estos hallazgos aún necesitan validarse en grandes cohortes prospectivas.(19)

Aunque estos nuevos biomarcadores son prometedores, no todos están fácilmente disponibles y a menudo carecen de valores de corte estándar. Además, los valores de estos biomarcadores no siempre se correlacionan con etapas específicas de la IRA y varían según el tipo de IRA. Por lo tanto, se requiere

estandarización y validación en estudios prospectivos. Dada la importancia del diagnóstico y la intervención temprana, es crucial que los biomarcadores tengan resultados rápidos para ser clínicamente útiles. Sin embargo, en muchas instituciones, especialmente en las más pequeñas, esto no siempre es posible. A pesar de esto, los biomarcadores tienen el potencial de permitir un diagnóstico más temprano y específico, lo que facilita una intervención más agresiva y, cuando sea apropiado, una evaluación para un trasplante de hígado.

Antes de establecer el diagnóstico de SHR, se debe descartar el tratamiento farmacológico con drogas nefrotóxicas como causantes de insuficiencia renal, los aminoglucósidos y los antiinflamatorios no esteroideos.

Los pacientes con cirrosis también pueden presentar insuficiencia renal orgánica, consecuencia de glomerulonefritis asociada al virus de Hepatitis B o C y los pacientes con esteatosis no alcohólica tienen alto riesgo de insuficiencia renal crónica.(21)

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías:

- glomerulonefritis
- vasculitis
- nefropatía diabética
- pielonefritis aguda
- infecciones bacterianas
- insuficiencia renal aguda prerrenal
- nefrotoxicidad
- necrosis tubular aguda.

El tratamiento depende de la severidad del cuadro de insuficiencia renal y las complicaciones que estén asociadas. Los pacientes con SHR tipo 1 que estén en lista de espera de trasplante su tratamiento es UCI, por su mal pronóstico los pacientes no candidatos a trasplante hepático su tratamiento debe ser individualizado. Poner una vía central, es importante para los pacientes tratados con vasoconstrictores y albumina para monitorizar la presión venosa central. En estos pacientes debe prestarse atención a las complicaciones como infecciones bacterianas y hemorragias digestivas para aplicar un tratamiento precoz. La administración de fluidos endovenosos debe ser con precaución, ya que puede conducir a una ascitis y edema y aumentar la presión venosa central y causar edema pulmonar.(22) El paciente con SHR tipo 2 sin complicaciones asociadas puede tratarse de forma ambulatoria.

El tratamiento SHR 1 se puede realizar utilizando:

- Vasoconstrictores y albumina es el tratamiento de elección,(23) el objetivo es producir vasoconstricción esplácnica y reducir la volemia para reducir la activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos aumentando la perfusión renal y el filtrado glomerular. Los fármacos más usados son terlipresina que actúa a nivel del músculo liso vascular, midodrina y noradrenalina que actúan en los receptores A1 del músculo liso. La combinación de terlipresina y albumina es eficaz en revertir el síndrome hepatorenal en un 50 % de los pacientes.(24)

- Los agonistas α -adrenérgicos son una alternativa, pero la información disponible es limitada
- El TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) es una prótesis que establece una comunicación entre la vena porta y una vena hepática, reduciendo de esta manera la presión portal. La aplicabilidad del TIPS en este grupo de pacientes es limitada ya que en la mayoría de los pacientes su utilización está contraindicada por la existencia de una insuficiencia hepática muy avanzada.(25)

- Terapia de sustitución renal, se puede realizar en pacientes con SHR tipo 1 que no respondan a los tratamientos con vasoconstrictores y albumina, y presenten signos de hiperuremia, hipervolemia, acidosis metabólica severa o hipercalcemia. No obstante, esta situación es poco frecuente en pacientes con SHR.(21)

- Otros métodos incluyen el MARS (molecular adsorbent recirculating system) y el sistema Prometheus (fractionated plasma separation and adsorption).(21)
- El trasplante hepático es el tratamiento de primera elección para los pacientes con SHR tipo 1, por tratarse de un tratamiento definitivo. El SHR es reversible después del trasplante hepático, por lo que en estos pacientes no está indicado el trasplante combinado hepático y renal. El trasplante hepatorenal estaría únicamente indicado en pacientes con SHR que hayan requerido más de 6-8 semanas de terapia de sustitución renal, ya que en estos pacientes la reversibilidad de la insuficiencia renal es muy poco probable. Los pacientes con SHR tipo 1 presentan una elevada mortalidad en lista de espera de trasplante, debido al mal pronóstico de esta entidad, por lo que se les debe prioridad en la lista de espera de trasplante.(21)
- El tratamiento del SHR 2: La restricción de sodio de la dieta (40-80 meq/día) es importante para disminuir la ascitis y edemas. Los diuréticos solo están indicados en natriuresis > 30 meq/día. En ascitis a tensión, el método terapéutico de elección es la paracentesis periódicas con expansión de albumina.(10) Las infecciones bacterianas deben diagnosticarse y tratarse precozmente para evitar la progresión al tipo 1.(21)

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando diversas bases de datos, entre las que se incluyen PubMed, TripDatabase, Cochrane. Se emplearon los siguientes términos MeSH: Hepatorenal Syndrome; Treatments; Advances Cirrhosis, Ascites; Renal Insufficiency, combinándolos con los operadores booleanos, se obtuvieron 1749 artículos.

Se aplicaron filtros adicionales para restringir los resultados a adultos y publicaciones desde el año 2008, reduciendo el número de artículos a 1016. Posteriormente, se limitaron los resultados a estudios categorizados como "clinical trial" y "randomized controlled trial", obteniendo 161 artículos. Tras la revisión de los títulos, se eliminaron aquellos relacionados con menores de 18 años, mujeres embarazadas, tratamientos farmacológicos por otras patologías. Finalmente, se eliminaron los duplicados, resultando en un total de 5 artículos que serán utilizados en esta revisión sistemática.

Se realizó una revisión sistemática de los artículos seleccionadas con la finalidad de demostrar que los pacientes con patología hepática crónica pueden evolucionar a la cirrosis. Un porcentaje de los pacientes con cirrosis pueden desarrollar síndrome hepatorenal, este es un cuadro serio con una pobre respuesta Terapéutica, se busca actualizar el tratamiento para evitar la aparición de este cuadro. Los artículos científicos que se estudiaron son aquellos que describen tratamientos del síndrome hepatorenal.

Criterios de Inclusión: artículos originales, referentes a pacientes humanos con síndrome hepatorenal, que fueran de tipo Ensayos clínicos aleatorizados, y revisiones sistemáticas

Criterios de Exclusión: pacientes que están en tratamiento por otra patología, embarazadas y menores de 18 años.

Los artículos incluyen pacientes estudiados en el ámbito hospitalario de internación en unidad de cuidados intensivos. De estos artículos, se comenzó la traducción de aquellos escritos en idioma inglés. A continuación, se realizó una lectura exhaustiva para evaluar las variables, recolectar y actualizar la evidencia. También, se revisó rigurosamente la bibliografía a fines de ampliar al máximo la lectura y ampliar al máximo la discusión del tema en cuestión. Finalmente, se expuso en formato de artículo de revisión, con base en la evidencia disponible, la versión actualizada sobre variantes en el tratamiento del SHR y se realizó una conclusión.

Descripción de las variables

Las variables extraídas de los diferentes ensayos (tabla 1) se describen a continuación:

Tabla 1. Descripción de las variables		
Variable	Descripción	Escala
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte.	Años
Muestra	subconjunto de la población que se selecciona para llevar a cabo el estudio	N° Pacientes
Terlipresina	Es un análogo sintético de la vasopresina, una hormona que regula la presión arterial y la retención de agua en el cuerpo.	mg/dl o Nro de pacientes
Placebo	El placebo es una sustancia o procedimiento que carece de una actividad específica objetiva contra la enfermedad o condición en la que se emplea. Se utiliza en el campo de la investigación médica para medir los efectos benéficos y/o adversos de nuevos tratamientos al compararlos con el placebo, ya que este no tiene un efecto en sí mismo.	Nro de pacientes
Reversión del SHR	Disminución en el nivel sérico de creatinina < 1,5 mg/dL)	mg/dl
Supervivencia General	La supervivencia general se refiere a la proporción de personas que sobreviven a una enfermedad o condición durante un período de tiempo específico, en comparación con el número total de personas afectadas	%
Eventos Adversos	Es cualquier suceso médico adverso en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le ha administrado un producto farmacéutico	

RESULTADOS

Las variables fueron comparadas utilizando una base de datos que contiene los resultados. En esta plantilla preformada, se incorporaron los artículos que incluyen datos relevantes de cada variable. Estos artículos detallan la población de estudio, incluyendo el número de sujetos, el uso de fármacos o placebo, las condiciones subyacentes, así como los resultados obtenidos

Se revisaron 5 artículos que cumplieron con los criterios, la cantidad de pacientes incluidos fue 548 Recibieron Terlipresina 325 pacientes y Placebo 223 pacientes. Se evidenció una reversión del SHR en un 35,8 % en los pacientes que recibieron Terlipresina frente al 12,1 % del placebo. La supervivencia general sin trasplante hepático fue de un 36,7 % para el grupo de Terlipresina y 21,1 % placebo. Respecto a los eventos adversos fueron mayores en el grupo de Terlipresina (tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento Terlipresina Vs Placebo.										
Autor	Año	Muestra	Terlipresina + Albumina (Nro.Ptes.)	Placebo (Nro.Ptes.)	Reversión SHR (HRS)		Supervivencia general		Eventos adversos	
					Terlipresina	Placebo	Terlipresina	Placebo	Terlipresina	Placebo
Boyer et	2008	112	56	56	34 %	13 %	Similar	Similar	Similar	Similar

									-1 IAM	
Martin Llahi et	2008	46	23	23	43,50 %	8,70 %	27 %	19 %	17,80 %	7,10 %
Boyer et	2016	32	19	13	23 %	15,20 %	Similar	Similar	Mayor Ev. Isquemicos	
Wong et	2017	58	28	30	42,90 %	6,70 %	46,40 %	23,30 %		
Wong et	2021	300	199	101	32 %	17 %	Similar	Similar	Mayores	
Resultados		548	325	223	35,80 %	12,10 %	36,70 %	21,10 %	Mayores	

DISCUSIÓN

Lo más importante en el tratamiento del síndrome hepatorenal (SHR) es alcanzar un equilibrio en el volumen de líquidos del cuerpo y detener el uso de agentes nefrotóxicos. El tratamiento médico activo del SHR se enfoca en reducir la constricción de los vasos sanguíneos en el área abdominal, lo que aumenta la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media. Este mecanismo contrarresta la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS), lo que disminuye la constricción de los vasos sanguíneos en los riñones y mejora la perfusión renal. En el caso de pacientes con SHR, la combinación de terlipresina y albúmina ha demostrado mejorar la perfusión renal. En países donde no es posible administrar terlipresina, se utilizan noradrenalina y midodrina con el mismo propósito.

La mayoría de la literatura se compone de ensayos diseñados para observar a los pacientes que reciben Terlipresina más albumina y Placebo (algunos estudios utilizan albumina sola como placebo)

Respecto a la Eficacia en la Mejora de la Función Renal, nuestro análisis coincidió con los 5 estudios analizados, que han demostrado que la combinación de terlipresina y albúmina mejora significativamente la función renal en pacientes con SHR.

Al mismo tiempo, la albúmina expande el volumen plasmático, mejorando aún más la perfusión renal y la función circulatoria global. Se ha reportado que este tratamiento combinado puede revertir el SHR en un porcentaje considerable de pacientes, mejorando tanto los niveles de creatinina sérica como la tasa de filtración glomerular.

La administración de albúmina sola también ha mostrado beneficios en el tratamiento del SHR, principalmente al aumentar el volumen plasmático y mejorar la hemodinámica circulatoria. Sin embargo, la eficacia de la albúmina sola en revertir el SHR es limitada en comparación con la combinación con terlipresina. Los estudios sugieren que la albúmina sola es menos eficaz para lograr una mejoría significativa en la función renal, y su impacto en la reversión del SHR es menor.

Al evaluar la supervivencia y el pronóstico, la combinación de terlipresina y albúmina no solo mejora la función renal, sino que también se ha asociado con una mejor supervivencia a corto plazo. Al revertir el SHR, se reduce el riesgo de complicaciones asociadas y se mejora el pronóstico general del paciente. No obstante, la supervivencia a largo plazo sigue siendo un desafío debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad hepática subyacente.

La albúmina sola, aunque mejora la hemodinámica, tiene un impacto más limitado en la supervivencia en comparación con la combinación de terlipresina y albúmina. Los pacientes tratados solo con albúmina

muestran tasas de reversión del SHR más bajas y, por ende, un menor impacto en la mejora de la supervivencia a corto plazo.

El estudio de Boyer et col reveló que el tratamiento con terlipresina tuvo un éxito doble en comparación con el placebo (25 % frente a 12,5 %). El nivel de creatinina sérica (SCr) mejoró desde el inicio hasta el día 14 con terlipresina (-0,7 mg/dL) en comparación con el placebo (0 mg/dL). La terlipresina fue superior al placebo en términos de reversión del síndrome hepatorenal (34 % frente a 13 %). La supervivencia general sin trasplante fue similar en ambos grupos de estudio, pero la reversión del síndrome hepatorenal mejoró significativamente la supervivencia hasta el día 180. Se reportó un caso de infarto de miocardio no fatal relacionado con el uso de terlipresina, aunque la tasa total de eventos adversos fue similar a la del placebo.(22)

El segundo artículo analizado de Martin-Llahi et col. encontró que el tratamiento con terlipresina y albúmina resultó en una mejora en la función renal en 10 pacientes (43,5 %), en comparación con solo 2 pacientes (8,7 %) tratados solo con albúmina). Los factores predictivos independientes de la mejora en la función renal fueron el volumen basal de orina, la creatinina sérica y el recuento de leucocitos, así como el tratamiento con terlipresina y albúmina. La supervivencia a los 3 meses no mostró diferencias significativas entre los dos grupos (terlipresina y albúmina: 27 % frente a albúmina: 19 %). Los factores predictivos independientes de la supervivencia a los 3 meses fueron el modelo de referencia para la puntuación en fase terminal de la enfermedad hepática y la mejora en la función renal. Se observaron complicaciones cardiovasculares en 4 pacientes tratados solo con albúmina y en 10 pacientes tratados con terlipresina y albúmina, sin embargo, solo se requirió el retiro permanente de la terlipresina en 3 casos.(26)

En el siguiente artículo de Boyer et col se informó que las características demográficas/clínicas iniciales fueron similares entre los grupos. La reversión del HRS se logró en 23 de 97 (23,7 %) pacientes que recibieron terlipresina, en comparación con 15 de 99 (15,2 %) que recibieron placebo. La SCr disminuyó 1,1 mg/dL en pacientes que recibieron terlipresina y solo 0,6 mg/dL en pacientes que recibieron placebo. La supervivencia libre de trasplante y la supervivencia general fueron similares entre los grupos. Hubo un número similar de eventos adversos en cada grupo, pero los pacientes del grupo de terlipresina experimentaron más eventos isquémicos.(27)

Se observó en el estudio de Wong et col. Que el síndrome hepato-renal se revirtió en el 42,9 % de los pacientes que recibieron terlipresina, frente al 6,7 % de los que recibieron placebo. La reversión confirmada se observó en el 32,1 % de los pacientes que recibieron terlipresina, en comparación con el 3,3 % de los que recibieron placebo. Una mayor proporción de pacientes que recibieron terlipresina sobrevivieron 90 días sin necesidad de trasplante: 13 de 28, es decir, un 46,4 %, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 7 de 30, es decir, un 23,3 %.(28)

En el segundo estudio de Wong et col se evidenció que de un total de 300 pacientes que fueron asignados aleatoriamente: 199 al grupo de terlipresina y 101 al grupo de placebo. Se observó una reversión verificada del síndrome hepatorenal (HRS) en 63 pacientes (32 %) en el grupo de terlipresina y en 17 pacientes (17 %) en el grupo de placebo. En cuanto a los criterios de valoración secundarios preespecificados, se informó una reversión del HRS, definida como cualquier nivel de creatinina sérica de 1,5 mg/dL o menos durante los primeros 14 días, en 78 pacientes (39 %) del grupo de terlipresina y en 18 pacientes (18 %) del grupo de placebo. La reversión del HRS sin terapia de reemplazo renal al día 30 ocurrió en 68 pacientes (34 %) y 17 pacientes (17 %), respectivamente.

Respecto a los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (84 pacientes en el grupo de terlipresina y 48 pacientes en el grupo de placebo), se verificó la reversión del HRS en 31 pacientes (37 %) y en 3 pacientes (6 %), respectivamente. Además, se verificó la reversión del SHR sin recurrencia al día 30 en 52 pacientes (26 %) y 17 pacientes (17 %), respectivamente. En el día 90, se habían realizado trasplantes de hígado en 46 pacientes (23 %) del grupo de terlipresina y en 29 pacientes (29 %) del grupo de placebo, y se produjo la muerte en 101 pacientes (51 %) y en 45 pacientes (45 %), respectivamente.

Se observaron más eventos adversos, como dolor abdominal, náuseas, diarrea e insuficiencia respiratoria, en el grupo de terlipresina en comparación con el grupo de placebo. La muerte dentro de los 90 días debido a trastornos respiratorios ocurrió en 22 pacientes (11 %) del grupo de terlipresina y en 2 pacientes (2 %) del grupo de placebo.(29)

Como conclusión la terlipresina es un tratamiento eficaz para mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal tipo 1 (HRS-1). En comparación con el placebo, la terlipresina demostró ser más efectiva para mejorar la función renal en adultos con cirrosis y HRS-1. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el uso de terlipresina también estuvo asociado con eventos adversos graves, como insuficiencia respiratoria. Además, se observó que el tratamiento combinado de terlipresina y albúmina tuvo una mayor mejoría en la función renal en comparación con el uso de albúmina sola. Es necesario realizar nuevos estudios con muestras de gran tamaño para determinar si la mejora en la función renal se traduce en un beneficio para la supervivencia de los pacientes. En resumen, la terlipresina, tanto en combinación con albúmina como en comparación con el placebo, muestra ser una opción efectiva para mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y HRS-1, aunque se debe considerar el riesgo de eventos adversos.

La aprobación de la terlipresina en Estados Unidos y una mejor categorización de los pacientes podrían mejorar la gestión médica y ofrecer beneficios terapéuticos en el futuro. Aunque ha habido avances en el tratamiento médico, el trasplante de hígado sigue siendo el tratamiento más definitivo y debería considerarse temprano en la evolución de la enfermedad, ya que retrasarlo puede aumentar el riesgo de una recuperación renal incompleta después del trasplante.

REFERENCIAS

1. Belcher JM, Parada XV, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, et al. Terlipressin and the Treatment of Hepatorenal Syndrome: How the CONFIRM Trial Moves the Story Forward. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 de mayo de 2022;79(5):737-45.
2. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol*. 2021;22:100236.
3. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology*. 1 de octubre de 2019;71(4):811-22.
4. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver International*. 2018;38(11):1891-901.
5. Ospina T JR, Restrepo G JC. Síndrome hepatorenal: fisiopatología, diagnóstico y manejo. *Revista colombiana de Gastroenterología*. junio de 2016;31(2):146-53.
6. López-Hernández MA. Insuficiencia renal aguda en cirrosis hepática. *Medicina interna de México*. febrero de 2019;35(1):94-103.
7. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164-76.
8. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. diciembre de 1994;20(6):1495-501.

9. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgraduate Medical Journal*. 1 de diciembre de 2008;84(998):662-70.
10. Baccaro ME, Guevara M. Síndrome hepatorenal. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de noviembre de 2007;30(9):548-55.
11. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164-76.
12. Síndrome hepatorenal [Internet]. [citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.intramed.net/96832/Sindrome-hepatorrenal>
13. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. julio de 2015;6(7):e102.
14. Kalafateli M, Wickham F, Burniston M, Cholongitas E, Theocharidou E, Garcovich M, et al. Development and validation of a mathematical equation to estimate glomerular filtration rate in cirrhosis: The royal free hospital cirrhosis glomerular filtration rate. *Hepatology*. febrero de 2017;65(2):582.
15. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney Biomarkers and Differential Diagnosis of Patients With Cirrhosis and Acute Kidney Injury. *Hepatology*. agosto de 2014;60(2):622-32.
16. La cistatina C predice la lesión renal aguda y la mortalidad en cirróticos: un estudio de cohorte prospectivo - Maiwall - 2018 - *Liver International* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13600>
17. Markwardt D, Holdt L, Steib C, Benesic A, Bendtsen F, Bernardi M, et al. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology*. octubre de 2017;66(4):1232.
18. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. agosto de 2021;74(2):1014.
19. Mindikoglu AL, Opekun AR, Putluri N, Devaraj S, Sheikh-Hamad D, Vierling JM, et al. Unique Metabolomic Signature Associated with Hepatorenal Dysfunction and Mortality in Cirrhosis. *Transl Res*. mayo de 2018;195:25-47.
20. Ginès Pere, Schrier Robert W. Renal Failure in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(13):1279-90.
21. Síndrome Hepatorrenal | Nefrología al día [Internet]. [citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <http://nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-hepatorrenal-161>

22. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. mayo de 2008;134(5):1360-8.
23. Ospina LLG, Laverde JLG, Tapia JAA, Cahuasquí JPO. Hiponatremia y síndrome hepatorenal. *RECIMUNDO*. 11 de julio de 2020;4(3):102-17.
24. Guevara M, Rodés J. Síndrome hepatorenal. *Dial Traspl*. 1 de octubre de 2007;28(4):150-7.
25. J. C. GARCÍA-PAGÁN. *TIPS*. *Nefrología*. 1 de octubre de 2002;22:47-51.
26. Martín-Llahí M, Pépin M, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology*. mayo de 2008;134(5):1352-9.
27. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O’Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology*. junio de 2016;150(7):1579-1589.e2.
28. Wong F, Pappas SC, Boyer TD, Sanyal AJ, Bajaj JS, Escalante S, et al. Terlipressin Improves Renal Function and Reverses Hepatorenal Syndrome in Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. febrero de 2017;15(2):266-272.e1.
29. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med*. 4 de marzo de 2021;384(9):818-28.
30. Fisiopatología del síndrome hepatorenal | y lesión renal aguda en pacientes con cirrosis | Infografía [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medicinaysaludpublica.com/amp/noticias/nefrologia/fisiopatologia-del-sindrome-hepatorrenal-y-lesion-renal-aguda-en-pacientes-con-cirrosis--infografia/23829>
31. Kiani C, Zori AG. Recent advances in pathophysiology, diagnosis and management of hepatorenal syndrome: A review. *World Journal of Hepatology*. 27 de junio de 2023;15(6):741-54.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Sebastián Emanuel Damasco, Aníbal Danilo Farias.

Curación de datos: Sebastián Emanuel Damasco, Aníbal Danilo Farias.

Análisis formal: Sebastián Emanuel Damasco, Aníbal Danilo Farias.

Investigación: Sebastián Emanuel Damasco, Aníbal Danilo Farias.

Metodología: Sebastián Emanuel Damasco, Aníbal Danilo Farias.

Administración del proyecto: Sebastián Emanuel Damasco, Aníbal Danilo Farias.

Redacción - borrador original: Sebastián Emanuel Damasco, Aníbal Danilo Farias.

Redacción - revisión y edición: Sebastián Emanuel Damasco, Anibal Danilo Farias.