

Síndrome hepatorenal en asociación con hepatitis alcohólica y síndrome de Zieve

Hepatorenal syndrome in association with alcoholic hepatitis and Zieve's syndrome

Luis Carrasco^{1,2,a}, Juan Rojas^{1,2,b}, Juliana Zavala^{2,c}

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Médico internista, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9237-5157>

^b Médico internista, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-1964>

^c Médico cirujana, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4629-0974>

An Fac med. 2022;83(3):235-8. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i3.23106>.

Correspondencia:

Luis Enrique Carrasco Lozano
luis.carrasco9@unmsm.edu.pe

Recibido: 1º de julio 2022

Aprobado: 29 de julio 2022

Publicación en línea: 12 de agosto 2022

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en la concepción, redacción y revisión de la versión final del artículo.

Citar como: Carrasco L, Rojas J, Zavala J. Síndrome hepatorenal en asociación con hepatitis alcohólica y síndrome de Zieve. *An Fac med.* 2022;83(3):235-8. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i3.23106>.

Resumen

La enfermedad hepática alcohólica tiene un amplio espectro de enfermedades, incluida la hepatitis alcohólica, que en sus formas graves puede conducir al síndrome hepatorenal. La anemia es común en pacientes alcohólicos, pero una anemia hemolítica asociada con hiperlipidemia e ictericia se reconoce como síndrome de Zieve. Un varón de 42 años con consumo excesivo de alcohol fue admitido por ictericia y dolor abdominal. Durante su evolución presentó azoemia progresiva y anemia hemolítica. Se realizó el diagnóstico de síndrome hepatorenal asociado a hepatitis alcohólica, así como un síndrome de Zieve. Fue tratado con corticoterapia y la combinación de albúmina y noradrenalina, además del retiro de alcohol, con resultados favorables.

Palabras clave: Síndrome Hepatorrenal; Hepatitis Alcohólica; Anemia Hemolítica; Trastornos Inducidos por Alcohol (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Alcoholic liver disease has a broad spectrum of diseases, including alcoholic hepatitis, which in its severe forms can lead to hepatorenal syndrome. Anemia is common in alcoholic patients, but a hemolytic anemia in association with hyperlipidemia and jaundice is recognized as Zieve's syndrome. A 42 year old man with heavy alcohol consumption was admitted for jaundice and abdominal pain. During his evolution, he presented progressive azotemia and hemolytic anemia. The diagnosis of hepatorenal syndrome associated with alcoholic hepatitis was made, as well as a Zieve's syndrome. He was treated with corticosteroid therapy and the combination of albumin and norepinephrine, in addition to alcohol withdrawal, with favorable results.

Keywords: Hepatorenal Syndrome; Alcoholic Hepatitis; Hemolytic Anemia; Alcohol-Induced Disorders (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatorenal (SHR) es una condición que se presenta en enfermedad hepática avanzada o falla hepática aguda, conllevando una alta mortalidad. Constituye una alteración de la función renal con disminución de la tasa de filtración glomerular y elevación de la creatinina en ausencia de alteraciones histológicas importantes a nivel renal⁽¹⁾. Su asociación con hepatitis alcohólica es reconocida⁽²⁾.

En el contexto de un paciente alcohólico, el síndrome de Zieve es una causa poco frecuente de anemia^(3,4). Se describe como un cuadro agudo caracterizado por anemia hemolítica, ictericia e hiperlipidemia, siendo probablemente una entidad infradiagnosticada⁽⁵⁾. Mientras algunos autores indican que podrían corresponder a entidades diferenciadas, se ha reportado la presentación de ambas entidades en el contexto de pacientes con alcoholismo crónico^(5,6).

El objetivo del reporte es presentar la coexistencia de múltiples complicaciones del alcoholismo como lo son la hepatitis alcohólica, SHR y síndrome de Zieve, así como el tratamiento administrado a nuestro paciente.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 42 años, con una historia de 20 años de consumo pesado de alcohol de aproximadamente 10 vasos de cerveza diarios; fue admitido en el servicio de emergencia con un mes de ictericia progresiva, dolor abdominal difuso, hiporexia y pérdida de peso. No se reportó evento desencadenante asociado. Al examen físico, el abdomen se encontraba distendido y doloroso, con ruidos hidroaéreos disminuidos, timpanismo en el hemiabdomen superior y matidez en el hemiabdomen inferior. Al examen neurológico, no se evidenció trastorno de consciencia, ni asterixis, ni alguna otra alteración. No se encontraron estigmas hepáticos ni signos clínicos de enfermedad renal crónica. El resto del examen físico no fue contributivo.

Los exámenes auxiliares se resumen en la tabla 1. Al ingreso, el paciente

presentaba azoemia e hiperbilirrubinemia directa, con ligera elevación de las transaminasas, con una transaminasa glutámico oxalacética (TGO) mayor a la transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Las enzimas colestásicas presentaban una elevación proporcional mayor en la gamma-glutamil transferasa mayor a la fosfatasa alcalina. Los estudios de hepatitis virales fueron negativos. El ultrasonido abdominal reveló signos de enfermedad hepática crónica, esplenomegalia, ascitis, colédoco no dilatado y distensión marcada de asas intestinales. Los riñones presentaban un parénquima y tamaño adecuados. El examen de orina fue normal.

Al tercer día de tratamiento se decidió realizar el manejo como una hepatitis alcohólica. Se calculó la función discriminante de Maddrey con los resultados de tiempo de protrombina y bilirrubinas totales para establecer la severidad del cuadro y determinar el uso de corticoterapia^(7,8,9). El valor obtenido fue mayor a 32, siendo tributario de corticoterapia con una dosis de 40 mg de prednisona diario. Se consideró una injuria renal aguda (IRA) y se inició terapia con albúmina con una dosis de 1g/kg/día por dos días. El paciente se encontraba recibiendo terapia antibiótica con ceftriaxona por una sospecha de peritonitis bacteriana espontánea, la cual no pudo ser confirmada debido al escaso volumen de líquido ascítico y la importante distensión de asas intestinales que complicaban la realización de una paracentesis.

Después de la terapia con albúmina por dos días, la creatinina se incrementó, decidiéndose el inicio de tratamiento para SHR con noradrenalina 0,8 mg/hora y albúmina 20g/día. La dosis de noradrenalina se mantuvo entre 0,5 y 1mg/hora para elevar la presión arterial media 15mmHg por encima de la presión arterial inicial del paciente, así como un adecuado flujo urinario.

Al séptimo día de corticoterapia, el paciente presentó una mejoría significativa en el perfil hepático con una caída en el valor de bilirrubinas. El puntaje calculado para el modelo de Lille fue menor a 0,45,

por lo cual se decidió continuar con corticoterapia. Sin embargo, el paciente presentó leucocitosis y desviación izquierda, por lo cual se rotó el antibiótico a meropenem por 7 días. Además, presentó una caída significativa de hemoglobina, anemia macrocítica y un incremento en la bilirrubina indirecta. Ante la sospecha de hemólisis se realizaron nuevos estudios 6 días después. Los reticulocitos fueron elevados y se encontraron esquistocitos en sangre periférica. No se reportó sangrado ni evidencia de coagulopatías. Se realizó el diagnóstico de anemia hemolítica. En asociación con los hallazgos de hipertrigliceridemia e ictericia colestásica, se realizó el diagnóstico de síndrome de Zieve.

Tras 10 días de tratamiento para SHR, la creatinina disminuyó por debajo de 1,5g/dL; suspendiéndose la noradrenalina y albúmina. El paciente fue dado de alta con la prescripción de prednisona por 4 semanas con el posterior retiro de corticoides.

Fue monitorizado hasta 30 días después del alta, presentando evolución favorable, manteniendo una adecuada función renal y normalización de bilirrubinas y transaminasas. El valor de hemoglobina se recuperó tras la abstinencia a alcohol y los reticulocitos disminuyeron, sin evidencia de nuevo episodio de hemólisis.

DISCUSIÓN

La hepatitis alcohólica es un tipo de enfermedad hepática alcohólica con inflamación del hígado caracterizada por ictericia de inicio reciente, con elevación de transaminasas y una relación TGO/TGP mayor a 1,5, en un paciente con historia de consumo pesado de alcohol en los 60 días previos, sin otra etiología de daño hepático^(7,8). Nuestro paciente cumplía con dichos criterios. Se encuentra asociada a una alta mortalidad y un alto riesgo de progresión a cirrosis hepática⁽⁹⁾. En los casos de hepatitis alcohólica severa, lo cual se determina mediante un puntaje en la función discriminante de Maddrey mayor a 32, se recomienda el tratamiento con prednisolona^(7,8). En nuestro caso, se indicó prednisona, tratamiento inicialmente descrito para esta enfermedad⁽¹⁰⁾,

Tabla 1. Exámenes de laboratorio, tratamiento y flujo urinario.

	Día 1	Día 5	Día 9	Día 14	Control a los 30 días
Hemoglobina (g/dL)	9,9	-	7,6	7,1	10,1
Tiempo de protrombina (segundos)	14,2	-	17,8	15,1	12
INR	1,2	-	1,6	1,3	1
Plaquetas (x1000/mm ³)	189	-	193	166	181
Urea (mg/dL)	84	129	123	46	64
Creatinina (mg/dL)	2,56	4,59	3,41	1,24	1,14
Bilirrubinas totales (mg/dL)	26,87	-	7,58	5,3	1,05
Bilirrubina directa (mg/dL)	25,60	-	2,97	3,81	0,81
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1,27	-	4,61	1,49	0,24
Transaminasa glutámico oxalacética (U/L)	108	-	62	73	22
Transaminasa glutámico pirúvica (U/L)	48	-	32	36	32
Fosfatasa alcalina (U/L)	405	-	348	334	156
Gamma-glutamil transferasa (U/L)	417	-	325	349	90
Reticulocitos (%)	-	-	-	17,68	4,13
Triglicéridos (mg/dL)	198	-	147	129	-
Día de prednisona	-	3	7	12	retiro progresivo
Día de noradrenalina + albúmina	-	1	5	10	-
Flujo urinario (mL/24h)	950	1300	2850	1900	-

el cual es más accesible y económico que otros corticoides. Como se detalló, el paciente presentó una evolución favorable con remisión completa de la hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia.

En pacientes con hepatitis alcohólica severa, el SHR es una complicación severa, siendo la tercera causa de mortalidad después de la falla hepática e infecciones⁽¹¹⁾. Nuestro paciente presentó IRA, la cual no resolvió tras la administración de albúmina por dos días como se indica en los pacientes con hepatopatía que presentan esta complicación^(1,12). No se encontraba consumiendo diuréticos ni recibió drogas nefrotóxicas, no se evidenció signos de shock o daño renal previo. El paciente cumplió los criterios de IRA-SHR de acuerdo al Club Internacional de Ascitis⁽¹³⁾. El uso de terlipresina asociado a albúmina es el tratamiento más estudiado para SHR, siendo a su vez el más recomendado^(1,12). Desafortunadamente, en nuestro país, la terlipresina es usualmente inaccesible por sus altos costos y no se encuentra cubierta por el Seguro Integral de Salud, dificultando su uso y consecuentemente el manejo adecuado

de pacientes con SHR. Esta situación conlleva en la mayoría de casos a la muerte debido a la falta de tratamiento. En nuestro caso, se decidió el uso de una terapia alternativa con noradrenalina y albúmina, la cual ha sido más recientemente estudiada, con una eficacia que puede ser comparada al tratamiento usual con terlipresina y albúmina^(1,12,13). Un ensayo clínico aleatorizado en India reportó una mortalidad y respuesta al tratamiento similar en pacientes con SHR tratados con noradrenalina comparados con terlipresina, ambos asociados a albúmina; sin embargo, los costos fueron mucho menores en el primer grupo⁽¹⁴⁾. Un reciente meta análisis evaluando el manejo de SHR reportó que no existe diferencia en la mortalidad de este grupo de pacientes comparando ambos tratamientos, pero la combinación de noradrenalina con albúmina presentó menores efectos adversos⁽¹⁵⁾. Nuestro paciente recibió 10 días de esta terapia con una remisión completa del SHR, la cual fue sostenida en el tiempo al menos al primer mes de seguimiento.

El síndrome de Zieve fue inicialmente descrito en 1958 por Leslie Zieve, quien reportó 20 pacientes con ictericia, hiperlipidemia y anemia hemolítica, en asociación con hígado graso alcohólico y cirrosis hepática en pacientes con consumo pesado de alcohol⁽¹⁶⁾. También ha sido reportada en asociación a hepatitis alcohólica, un escenario donde la elevación de bilirrubinas debe ser evaluada cuidadosamente dado que tanto la bilirrubina directa como la indirecta pueden elevarse⁽³⁾. Nuestro paciente presentó anemia hemolítica con un cambio en el predominio de bilirrubina directa a indirecta, con hipertrigliceridemia, lo cual nos permitió hacer el diagnóstico. Es importante resaltar que al momento del diagnóstico definitivo, los valores de bilirrubinas se encontraban disminuyendo y la caída de hemoglobina ya no era tan marcada en relación a la resolución de la hemólisis; sin embargo, los reticulocitos permanecieron elevados al ser una respuesta fisiológica a la anemia, permitiendo realizar el diagnóstico⁽¹⁷⁾. Finalmente, los parámetros de hemólisis terminaron de normalizarse tras la abstinencia a alcohol.

En un país de bajos recursos como el nuestro, donde el consumo de alcohol es una condición prevalente incluso desde edades tempranas ⁽¹⁸⁾, es importante reconocer las complicaciones de esta situación para poder iniciar un manejo precoz y adecuado tanto farmacológico como no farmacológico. Es necesario a su vez considerar terapias alternativas y accesibles en nuestro medio, como se realizó en nuestro caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Sep 13;4(1):23. DOI: 10.1038/s41572-018-0022-7
- Im GY. Acute Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2019 Feb;23(1):81-98. DOI: 10.1016/j.cld.2018.09.005
- Shukla S, Sitrin M. Hemolysis in Acute Alcoholic Hepatitis: Zieve's Syndrome. *ACG Case Rep J*. 2015 Jul 9;2(4):250-1. DOI: 10.14309/crj.2015.75
- Abughanimeh O, Kaur A, Numan L, Bahaj W, Madhusudhana S. Zieve's Syndrome: An Under-reported Cause of Anemia in Alcoholics. *Cureus*. 2019 Feb 22;11(2):e4121. DOI: 10.7759/cureus.4121
- Gotor Delso J, Espina Cadena S, García Cámara P, Sanz Segura P, Llorente Barrio M, Monzon Baez R, y col. Síndrome de Zieve, una entidad infradiagnosticada. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(7):431-32. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.10.003
- Achufusi TG, Sandhu J, Chahal J, Shepherd Z, Mirchia K. Zieve syndrome in acute alcoholic hepatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Mar 13;33(3):380-381. DOI: 10.1080/08998280.2020.1735238
- Singal AK, Batailler R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018 Feb;113(2):175-194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
- Sehrawat TS, Liu M, Shah VH. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):494-506. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30326-7
- Philips CA, Augustine P, Yerol PK, Rajesh S, Mahadevan P. Severe alcoholic hepatitis: current perspectives. *Hepat Med*. 2019 Aug 8;11:97-108. DOI: 10.2147/HMER.S197933
- Campra JL, Hamlin EM, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB. Prednisone Therapy of Acute Alcoholic Hepatitis: Report of a Controlled. *Ann Intern Med*. 1973 Nov;79(5):625-31. DOI: 10.7326/0003-4819-79-5-625
- Orntoft NW, Sandahl TD, Jepsen P, Vilstrup H. Short-term and Long-term Causes of Death in Patients With Alcoholic Hepatitis in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;12(10):1739-44. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.020
- Khemichian S, Francoz C, Durand F, Karvellas CJ, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Crit Care Clin*. 2021 Apr;37(2):321-334. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.11.011
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):811-822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
- Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian J Gastroenterol*. 2018 Sep;37(5):424-429. DOI: 10.1007/s12664-018-0876-3
- Best LM, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Tng E-L, Csenar M, y col. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 12;9(9):CD013103. DOI: 10.1002/14651858.CD013103.pub2
- Zieve L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: A heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1958 Mar;48(3):471-96. DOI: 10.7326/0003-4819-48-3-471
- Siddon AJ, Tormey CA. The chemical and laboratory investigation of hemolysis. *Adv Clin Chem*. 2019;89:215-258. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.12.006
- Cabanillas-Rojas W. Consumo de alcohol y género en la población adolescente escolarizada del Perú: evolución y retos de intervención. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(1):148-54. DOI: 10.17843/rpmesp.2020.371.5151.