

Sindromul hepato-renal

Recomandări Societatea Română de ATI (SRATI) 2009

Dan Corneci*, Șerban Marinescu¹, Dorel Săndesc²,
Leonard Azamfirei³, Ioana Grigoraș⁴, Daniela Ionescu⁵,
Dana Tomescu*, Cristina Corneci⁶, Georgeta Rely Manolescu⁷

1

Termenul de sindrom hepato-renal (SHR) a fost introdus prima oară în 1932 (1) pentru a descrie insuficiența renală apărută după chirurgia tractului biliar și a fost utilizat într-un sens foarte larg pentru orice asociere între o boală hepatică severă și afectarea renală secundară. De fapt, sindromul a fost descris prima oară în 1863 (2) ca disfuncția renală care apare la pacienții în fazele avansate ale bolilor hepatice. Astfel, sindromul hepato-renal a fost definit ca insuficiența renală care apare în prezența unei boli hepatice severe acute sau cronice, în absența unei patologii renale preexistente. Ulterior s-a constatat că SHR are caracteristicile unei insuficiențe prerenale, dar la care vasoconstricția arteriolară este atât de intensă încât nu mai răspunde la repleție volemică. Insuficiența renală care apare în ciroza decompensată cu ascită nu este catalogată ca sindrom hepato-renal decât în aprox. 20% din cazuri, în celelalte situații fiind vorba de insuficiență prerenală (42%) sau necroză tubulară acută (38%) (1,3,4).

Incidența exactă a SHR nu este cunoscută datorită dificultăților de diagnostic. Probabilitatea apariției sindromului hepato-renal la pacienții cu ciroză și ascită este 18% la 1 an, 39% la 5 ani și peste 40% peste 5 ani, prognosticul fiind extrem de rezervat în absența transplantului hepatic

1 UMF Carol Davila București

2 UMF Timișoara

3 UMF Tg. Mureș

4 UMF Iași

5 UMF Cluj-Napoca

6 Institutul Clinic de Endocrinologie „CI Parhon” București

7 Spitalul Universitar de Urgență Elias București

(3,5,6,7,8,9). SHR este a treia cauză de internare în terapie intensivă a pacienților cu ciroză după hemoragia digestivă superioară și encefalopatie (6).

În peste 70% din cazurile de SHR sunt identificați factori precipitanți: infecția bacteriană (57%), hemoragia gastro-intestinală (36%), paracenteza (7%) sau hepatita alcoolică acută (3,8,9,10). Sindromul hepato-renal a fost considerat mult timp un diagnostic de excludere în care se impunea eliminarea hipovolemiei, nefrotoxicității medicamentelor, sepsisului și glomerulonefritei (3,8,9). Implicarea sepsisului în agravarea mecanismelor SHR și rolul său ca factor precipitant al SHR a eliminat recent această obligativitate de excludere din definiția SHR. Deși este considerat un sindrom cu mortalitate ridicată - aproape de 100% la 2 săptămâni de la diagnostic în urmă cu câțiva ani - introducerea unor metode noi de tratament a scăzut această cifră la aprox. 80% (1).

Metodologie de studiu

Societatea Română de Anestezie și Terapie Intensivă (SRATI) a desemnat un grup de lucru alcătuit din specialiști de prestigiu care să colaboreze la redactarea unor recomandări de diagnostic și tratament pentru sindromul hepato-renal. Recomandările privind metodele de prevenție și tratament în sindromul hepato-renal expuse în acest material s-au bazat pe următoarele:

1. Analiza literaturii de specialitate prin căutare manuală și în baza de date PubMed-Medline articolele apărute în perioada 1998-2009 (cuvinte cheie: „hepatorenal syndrome”, „tense ascites”, „refractory ascites”)
2. Studiarea ghidurilor de diagnostic și tratament pentru ciroză complicată, ascită, sindrom hepato-renal din National Guideline Clearinghouse (NGC) (11), American Association for the Study of Liver Diseases' (AASLD) Policy Statement on Development and Use of Practice Guideline (12), International Club of Ascites Guidelines (ICA) (13), World Gastroenterology Organisation Practice Guideline (WGO) (14), American Family Physician (AFP) (15,16), American Gastroenterological Association (17), Oxford Centre for Evidence-based Medicine (18)
3. Identificarea nivelurilor de evidență și gradelor de recomandare utilizate de aceste societăți de prestigiu în studiul ficatului și adaptarea într-un sistem unitar de prezentare
4. Experiența membrilor grupului de lucru constituit de Societatea Română de Anestezie și Terapie Intensivă în patologia hepatică și renală a pacientului critic

Studiile referitoare la sindromul hepato-renal au fost identificate și grupate astfel încât să poată fi analizate nivelele de evidență privind diagnosticul și metodele de prevenire și tratament a SHR. Având în vedere că evidențele publicate până acum pentru SHR folosesc sisteme diferite de etalonare,

am încercat să deducem un sistem unitar care să fie valabil pentru practica medicală din țara noastră pe această temă (tabel nr. 1). Varianta finală acceptată pentru stabilirea nivelelor de evidență și a gradelor de recomandare a fost apropiată de cea a American Family Physician (AFP), care a utilizat sistemul SORT (Strength-of-Recommendation-Taxonomy) cu trei nivele de evidență (1,2,3) și trei grade de recomandare A, B și C (16). Corespondența cu alte sisteme de evaluare prezentate în tabelul nr. 1 a fost precizată în text prin specificația bibliografică corespunzătoare.

Tabel nr. 1. Nivele de evidență și grade de recomandare pentru prevenirea și tratamentul sindromului hepato-renal (6,11,12,15,16,18)

SORT (Strength-of Recommendation-Taxonomy) ¹⁶ / SRATI	Nivele de evidență			Grade de recomandare SORT ¹⁶ /Oxford ¹⁸ /SRATI
	AASLD/NGC ^{11,12}	Oxford Centre for Evidence-based Medicine ¹⁸	Genzini T et. al ⁶	
1 - Evidențe de calitate bună, orientate pe pacient: analiza sistematică a literaturii/meta-analize, trialuri controlate randomizate, studii cohortă de înaltă calitate	I	1 a	I - Analiza sistematică a literaturii cu meta-analiză II - Trialuri clinice randomizate cu peste 1000 pacienți III - Trialuri clinice randomizate < 1000 pacienți IV - Cohortă (studiu nerandomizat) V - Studii caz-control VI - Studii pe serii de cazuri fără grup de control VII - Opinia experților	A - Evidențele sunt suficient de puternice pentru a indica metoda. Evidențe consistente*, de calitate bună, orientate pe pacient
	I	1 b, 1 c		
	I			
	II-1 II-2	2 a, 2 b, 2 c		
2 - Evidențe cu calitate limitată, orientate pe pacient	II-2			B - Evidențele nu pot stabili dacă metoda este indicată sau contraindicată. Evidențe inconsistente** sau orientate pe pacient, de calitate limitată
	II-3	3 a, 3 b, 4		
3 - Ghiduri rezultate prin consens, extrapolări din cercetare, practica uzuală, opinia experților, evidențe orientate pe boală	III	5		C - Evidențele sunt suficient de puternice să contraindice metoda. Consensuri, evidențe orientate pe boală („end-points”), practica uzuală, opinia experților

* Consistent: majoritatea studiilor au concluzii similare sau coerente (diferențele sunt explicabile sau revizia sistematică a literaturii/meta-analiza sunt de calitate ridicată și susțin recomandarea
 ** Inconsistent: variații considerabile între studii și fără coerență sau dacă analiza sistematică a literaturii/meta-analizele nu găsesc evidențe consistente în favoarea recomandării

Diagnostic

Delimitarea SHR de alte forme de insuficiență renală întâlnite în afectarea hepatică severă, în special în ciroza decompensată, este o problema esențială de diagnostic. SHR este o formă de insuficiență renală potențial reversibilă în care vasoconstricția renală marcată însoțită de scăderea fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară (asemănător cu insuficiența prerenală) nu răspunde la măsurile de repleție volemică, deși nu este vorba nici de necroză tubulară acută și nici de alt gen de afectare renală intrinsecă sesizabilă histopatologic.

SHR este o formă specifică de nefropatie vasomotorie caracterizată prin oligurie prerenală severă, sodiu urinar scăzut (≤ 10 mEq/l) și azotemie progresivă - creatinină serică peste 1,5 mg/dl sau clearance-ul creatininei sub 40 ml/min (8,9,19,20). Rinichii sunt normali structural și cel puțin în prima parte a evoluției funcția tubulară este normală. Evoluția necontrolată terapeutic a sindromului va conduce la necroză tubulară acută, moment în care diagnosticul diferențial este mai dificil (tabel nr. 2).

Tabel nr. 2. Diagnosticul diferențial al SHR cu alte forme de insuficiență renală în ciroză (3)

Criterii de diagnostic diferențial	Insuficiența prerenală	Sindromul hepato-renal	Necroza tubulară acută
Na urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
Fracția de excreție a sodiului	< 1	< 1	> 1
Osmolalitate urinară/plasmatică	> 1	> 1	< 1
Răspunsul la expansiune volemică	Da	Nu	Nu

Prima încercare de organizare a criteriilor de diagnostic a aparținut International Ascites Club (1996), aceasta constând în gruparea în criterii majore (1-5) și criterii adiționale sau minore (tabel nr. 3) (9,13,21,22).

Utilizarea acestor criterii a arătat în timp că nu erau suficient de precise în diagnosticarea SHR, lăsând practic ambiguități chiar în definirea SHR. Din acest motiv International Ascites Club prin grupul de lucru reunit la San Francisco în 2006 redefinește mai clar SHR prin prisma procedurilor de diagnostic necesare, dar este mai puțin strict cu prezența infecției, aceasta nemaifiind un criteriu de excludere din diagnostic (tabel nr. 4) (1,24). Această permisivitate în acceptarea și a infecției în definirea SHR a avut urmări și în scăderea mortalității la pacienții cu SHR, numai simpla lărgire prin definiție a grupului de pacienți scăzând mortalitatea raportată de la 80% la 65% (1).

Criterii majore:

1. Boală hepatică cronică sau acută cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală
2. Rată scăzută a filtratului glomerular indicată de creatinina serică $>225\mu\text{M}$ ($>1,5$ mg/dl) sau clearance la creatinină < 40 ml/min
3. Absența șocului, infecției bacteriene, a tratamentului recent cu droguri nefrotoxice (AINS, aminoglicozide), a pierderilor excesive de fluide (hemoragia gastro-intestinală, diureza excesivă: pierdere ponderală câteva zile > 500 g/zi la pacientul ascitic fără edeme periferice sau > 1 kg/zi la pacientul cu ascită și edeme)
4. Lipsa de răspuns susținut după întreruperea diureticelor și administrarea de 1,5 l soluție salină izotonă
5. Proteinurie $< 0,5$ g/zi, fără date ecografice de uropatie obstructivă sau nefropatie a parenhimului renal

Criterii adiționale (minore) care nu sunt necesare pentru diagnostic, dar sunt prezente în mod obișnuit:

- a. Volum urinar < 500 ml/zi
- b. Sodiu urinar < 10 mM/l
- c. Osmolalitatea urinară $>$ osmolalitatea plasmatică
- d. Eritrocite urinare $< 50/\text{câmp}$
- e. Sodiu seric < 130 mM/l

Tabel nr. 4. Noile criterii de diagnostic a SHR conform International Ascites Club (1,24)

1. Ciroză cu ascită
2. Creatinina serică $> 1,5$ mg/dl
3. Absența ameliorării nivelului creatininei serice (scădere sub 1,5 mg/dl) după cel puțin două zile de la întreruperea diureticului și repleție volemică cu albumină. Doza recomandată de albumină este de 1 g/kgc/zi, maximum 100 g/zi
4. Absența șocului
5. Fără tratament curent sau recent cu droguri nefrotoxice
6. Absența unei boli renale parenhimatoase indicată de proteinurie > 500 mg/zi, microhematurie (< 50 eritrocite/câmp) și/sau ecografie renală anormală

În practica clinică sunt întâlnite două forme de manifestare catalogate de International Ascites Club ca (1,3,6,9,13,20,24):

- **SHR tip 1:** forma acută a SHR în care insuficiența renală apare spontan la pacienții cu boală hepatică severă și este rapid progresivă: creatinina serică ajunge la $> 2,5$ mg/dl și clearance-ul la creatinină < 20 ml/min în mai puțin de 2 săptămâni. Prognosticul este sever, cu mortalitate peste 80% în 2 săptămâni și 90% la 3 luni (10,25) prin insuficiență hepatică și renală sau hemoragie din varice esofagiene. Ameliorarea funcției hepatice din insuficiența hepatică acută, hepatita alcoolică sau din cadrul

decompensării cirozei poate conduce la recuperarea spontană a funcției renale.

- **SHR tip 2:** apare la pacienții cu ascită rezistentă la diuretice. Insuficiența renală apare lent, în câteva luni, este moderată (creatinină serică 1,25-2,5 mg/dl sau 113-226 $\mu\text{M/l}$), iar prognosticul este asemănător cu tipul 1, dar după o perioadă de câteva luni de evoluție (aprox. 4-6 luni).

Dacă nu se poate spune încă dacă există diferențe între mecanismele fiziopatologice ale SHR 1 și 2, s-a observat că în tipul 1 sunt implicați o serie de factori precipitanți. Aceștia includ infecția bacteriană, în special peritonita bacteriană spontană, paracenteza cu volume mari fără substituție plasmatică corespunzătoare, hemoragia gastro-intestinală și hepatita alcoolică. Deseori factorii precipitanți rămân necunoscuți. De altfel, au existat controverse în a subdivide SHR tip 1 (forma acută) în două forme, cu factori precipitanți prezenți și fără factori precipitanți (3,9,10), rezultatul fiind acceptarea infecției ca element constitutiv posibil al diagnosticului SHR și nu ca diagnostic de excludere (1). Peritonita bacteriană spontană este cauza infecțioasă cea mai frecventă, dar orice tip de infecție poate fi considerată factor precipitant al SHR (26,27). Factorii de risc pentru dezvoltarea disfuncției renale secundar infecției sunt considerați: severitatea infecției, scorul MELD și absența răspunsului la antibioterapie (1,26,27). Mai mult, apariția infecției la un pacient cu SHR tip 2 poate precipita un SHR tip 1, ceea ce se explică printr-o deteriorare suplimentară a disfuncției hemodinamice (circulație splanhnică, renală, debit cardiac) (1,28).

Sindromul este observat și în icterul obstructiv sever (bilirubină totală > 8 mg/dl) cu insuficiență hepatică. Sărurile biliare leagă endotoxinele din intestin, absența lor permițând accesul endotoxinelor în circulația portală. Endotoxinele ajung în circulația sistemică datorită incapacității funcționale a celulelor Kupffer și prin intermediul șunturilor porto-sistemice. La nivelul rinichiului endotoxinele induc vasoconstricție renală cu activarea intensă a retenției tubulare de sare și apă (19).

Necroza tubulară acută poate complica insuficiența hepatică independent sau concomitent cu SHR întrucât endotoxinele au și efecte nefrotoxice directe. Ascita în tensiune exacerbează disfuncția renală prin creșterea presiunii în venele renale și afectarea consecutivă a filtrării glomerulare. Necroza tubulară acută ischemică sau toxică sau sepsisul pot determina insuficiență renală. Hemoragia masivă din varicele esofagiene însoțită de șoc hemoragic este una din numeroasele injurii care pot induce necroză tubulară acută ischemică. Mai mult, SHR necontrolat terapeutic poate evolua spre necroză tubulară acută de cauză ischemică (4,19).

În insuficiența hepatică avansată BUN („blood urea nitrogen”) rămâne scăzut (<10 mg/dl), chiar în prezența hemoragiei gastro-intestinale sau insuficienței renale acute. Producția de creatinină este scăzută la pacientul cașectic cu insuficiență hepatică, în această situație creatinina serică subestimând severitatea scăderii ratei de filtrare glomerulară. Acuratețea estimării ratei filtrării glomerulare și a rezervei renale poate impune măsurători ale clearance-ului creatininei.

Indici predictivi și de prognostic

Au fost sugerați ca *factori predictivi* pentru dezvoltarea SHR dimensiunile ficatului (absența hepatomegaliei), nivelele crescute de renină plasmatică (> 3,5 ng/ml/h), concentrația sodiului seric < 133 mMol/l și creșterea indexului rezistiv Doppler al arterelor arcuate și interlobare renale peste 0,7. Scorul Child-Pugh sau componentele sale nu s-au dovedit în toate studiile a fi factori predictivi pentru SHR (2,10,29), dar scorul MELD și Child-Pugh pot fi instrumente de evaluare a prognosticului pacienților cu SHR (30,31).

Valoarea prognostică a *scorului MELD* (Model of end-stage liver disease), sistem folosit pentru alocarea organelor pentru transplantul de ficat, este un predictor independent de deces pentru pacienții cu SHR: rată de supraviețuire 1 lună pentru scor MELD >20, comparativ cu 8 luni pentru scor MELD <20. Rata de supraviețuire medie a pacienților cu SHR tip 1 este independentă de scorul MELD (10).

Fiziopatologie

Rinichii sunt normali funcțional în prima parte a evoluției sindromului, funcția tubulară intactă fiind reflectată în retenția de sodiu și oligurie. Un argument suplimentar este faptul că rinichiul pacientului cu SHR dacă este transplantat la un pacient cu insuficiență renală avansată și ficat sănătos va funcționa normal (9).

Trei teorii au fost vehiculate pentru a explica dezvoltarea SHR la pacienții cu suferință hepatică severă (2):

- *ipoteza „overflow”*: rezistența vasculară portală crescută activează reflexul hepato-renal de vasoconstricție cu creșterea volumului sanguin circulant și acumularea de lichid de ascită
- *ipoteza „underfilling”*: acumularea de sânge în circulația splanhnică și creșterea producției de limfă sunt defecte primare care contribuie la scăderea volumului sanguin efectiv și stimularea sistemului renină-angiotensină
- *ipoteza vasodilatației periferice arteriale* – teoria cel mai mult acceptată în prezent

Baza tulburărilor fiziopatologice din SHR este reprezentată de vasoconstricția extremă a circulației renale apărută secundar scăderii volumului sanguin circulant prin vasodilatație arterială sistemică. În patogeneza vasoconstricției renale reversibile sunt implicați trei factori importanți:

- tulburările hemodinamice care scad presiunea de perfuzie renală
- stimularea sistemului nervos simpatic
- creșterea sintezei mediatorilor vasoactivi umorali și renali

A. Tulburările hemodinamice. Vasodilatația sistemică este tulburarea hemodinamică predominantă în hipertensiunea portală și insuficiența hepatică acută. Vasodilatația crește fluxul sanguin regional predominant în circulația splanhnică și crește compensator debitul cardiac (circulație hiperdinamică). Progresia bolii hepatice cu accentuarea hipertensiunii portale și a insuficienței hepatice nu mai permite o adaptare corespunzătoare a răspunsului compensator cardiac la scăderea volumului sanguin eficient scăzut secundar vasodilatației splanhnice. Reducerea extremă a volumului sanguin eficient conduce la o vasoconstricție extremă ceea ce determină apariția SHR în fazele avansate ale bolii hepatice. În acest fel se explică de ce un factor precipitant precum infecția agravează hipovolemia relativă, intensifică răspunsul vasoconstrictor renal și precipită SHR.

În fazele finale ale bolii hepatice cronice intervine cardiomiopatia care în corelație cu acțiunea mediatorilor vasodilatatori agravează discrepanța între volumul sanguin circulant și capacitatea mecanismelor compensatorii (32). Disfuncția cardiacă din cadrul SHR necesită studii ulterioare care să precizeze dacă este un factor activ în patogenia SHR sau doar un marker al unui factor alternativ implicat în apariția SHR (10).

La pacienții cu ascită masivă creșterea presiunii intraabdominale scade fluxul sanguin renal, dar sindromul a fost observat și la pacienții fără ascită importantă. Deteriorarea funcției renale la un pacient cu boală hepatică pare să se datoreze unor nefrotoxine necunoscute care nu sunt metabolizate și eliminate de către ficat.

Reactivitatea vasculară este scăzută în ciroză în special în circulația splanhnică, dar și în patul vascular muscular sau cutanat, la aceasta adăugându-se acțiunea unor mediatori vasodilatatori precum oxidul nitric, monoxidul de carbon, prostaciclina, glucagonul, opioizii endogeni sau alterarea activării canalelor de potasiu.

Oxidul nitric sintetizat de celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare determină vasodilatație ca răspuns la nivelul crescut de endotoxine circulante prezent la pacienții cu ciroză. Se va stabili prin studii ulterioare în ce proporție acest mecanism este responsabil de apariția SHR (3,6).

Endotoxemia crescută din ciroză se datorează probabil translocăției bacteriene și șunturilor porto-sistemice. Nivelul crescut de endotoxine va crește sinteza de oxid nitric și va determina un răspuns inflamator în care citokinele circulante (TNF, IL-6) au acțiune vasodilatatoare la nivelul circulației splanhnice. Prostaciclina este un alt vasodilatator sistemic ale cărui nivele plasmatică sunt crescute în ciroza decompensată (9).

Glucagonul, hormon de asemenea crescut în ciroză, are efect vasodilatator prin mai multe mecanisme: desensibilizează circulația mezenterică la efectul catecolaminelor și angiotensinei II, crește nivelul de AMPc intracelular și acționează astfel sinergic cu endotoxinele pentru creșterea sintezei de NO în celulele musculare netede vasculare.

Canalele de potasiu activate pot determina vasodilatație prin hiperpolarizarea celulei musculare netede vasculare (6). Factori activatori în ciroză sunt hipoxia, prostaciclina, neuropeptidele sau oxidul nitric. Mecanismul exact de activare nu este cunoscut și nici care din cele trei tipuri de canale de potasiu este implicat (ATP dependent, voltaj dependent sau calciu dependent).

B. Mecanismele vasoconstrictoare

Odată cu agravarea suferinței hepatice circulația hiperdinamică nu mai este eficientă în compensarea scăderii volumului sanguin eficient. Intervenția mecanismelor vasoconstrictoare (sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron și vasopresina) va avea consecințe ce dau caracteristicile bolii hepatice severe: retenția de sodiu cu ascită, retenția de apă cu hiponatremie și vasoconstricție renală severă asociată cu SHR.

Sistemul nervos simpatic este activat rapid și intens la pacienții cu SHR, catecolaminele determinând vasoconstricție renală și retenție de sodiu. Există o corelație strânsă între creșterea presiunii portale și activitatea simpatică la nivel renal, vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare determinând scăderea ratei de filtrare glomerulară. Presiunea arterială medie scade de obicei la 60-65 mm Hg și se activează reflex sistemul nervos simpatic. Rinichiul nu se poate adapta întrucât mecanismele de autoreglare a circulației renale sunt funcționale doar la presiuni arteriale medii peste 70-75 mm Hg. Curba autoreglatorie a rinichiului este deviată la dreapta, fluxul sanguin renal fiind mult mai dependent de variațiile presiunii sanguine sistemice. În aceste condiții, tensiunea arterială medie scăzută este considerată un predictor al supraviețuirii pacienților cu ciroză și ascită (9). Inervația hepato-renală reprezintă astfel un element important, dar nu determinant, în apariția SHR.

Mediatori vasoactivi umorali și renali. Doar vasoconstricția simpatică nu

poate justifica apariția SHR. Glomerulii renali sunt structuri dinamice asupra cărora celulele mezangiale pot acționa prin contracție. Sub acțiunea unor mediatori vasoactivi care au și efect direct pe circulația renală (endoteline, leukotriene, tromboxan A_2 , isoprostan F_2) celulele mezangiale răspund prin contracție și scad coeficientul de ultrafiltrare capilară glomerulară (6).

1. *Endotelina 1* (ET-1) este un potent vasoconstrictor renal și de asemenea un agonist potent pentru contracția celulelor mezangiale. ET-1 este prezentă în concentrații plasmatiche crescute în SHR (producția locală renală este importantă), mecanismul de stimulare a sintezei fiind neclar (33,34).
2. *Leukotrienele* C_4 și D_4 au acțiuni similare renale cu ET-1. În SHR sunt sintetizate sistemic și probabil renal în cantități crescute ca răspuns la endotoxemie, activarea complementului sau citokine.
3. *Tromboxanul* A_2 este stimulat de ischemia renală, are efect constrictor vascular și mezangial renal, dar se pare că excreția renală de TXB2 se corelează mai bine cu gradul de severitate al afectării hepatice.
4. *Prostaglandina* F_2 sintetizată în cantitate mare în SHR prin peroxidarea lipidică este un potent vasoconstrictor renal.

C. Alte mecanisme de protecție renală

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este activat la pacienții cu ciroză și ascită pentru a compensa statusul hipovolemic, dar în SHR activarea angiotensinei II protejează funcția renală prin vasoconstricția selectivă a arteriolei glomerulare eferente. În acest fel, deși fluxul sanguin renal este scăzut (acțiunea sistemului nervos simpatic și al reninei), rata de filtrare glomerulară este prezervată prin creșterea fracției de filtrare (9,35). Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în această situație determină hipotensiune sistemică și scăderea filtratului glomerular.

Hormonul antidiuretic (vasopresina) este crescut ca răspuns la creșterea activității simpatice și va determina retenție non-osmotică de apă prin stimularea receptorilor V2 de la nivelul ductelor colectoare din medulara renală (deși sodiul plasmatic este constant scăzut). Activarea receptorilor vasopresinei V1 determină vasoconstricție preferențial splanhnică și mai puțin renală (9,35).

Prostaglandina E_2 și *prostaciclina* sunt crescute în bolile hepatice, probabil secundar creșterii vasoconstrictoarelor plasmatiche care determină ischemie renală. Pacienții cu ciroză și ascită fără insuficiență renală au producție crescută de factori vasoconstrictori asociată cu o creștere de prostaglandine vasodilatatoare (9,35), în timp ce în SHR sinteza acestor prostaglandine este redusă (21,35). Administrarea de inhibitori de ciclooxygenază (AINS) afec-

tează funcția renală la pacienții cu ciroză pentru că este interferată sinteza de prostaglandine vasodilatatoare, efect reversibil la întreruperea acestora.

Managementul sindromului hepato-renal

Prevenirea SHR

Identificarea rapidă a infecției și antibioterapia adecvată a scăzut rata mortalității în peritonita bacteriană spontană de la 50% la aprox. 18-20% (3). Infecția bacteriană, prezentă la aprox. 50% din pacienții cu hemoragie variceală, este o cauză importantă de disfuncție renală la pacientul cu ciroză. La pacienții cu ciroză și SHR se recomandă paracenteza cu scopul evaluării precoce a prezenței peritonitei bacteriene spontane – recomandare A1.

Profilaxia antibiotică se recomandă în două situații clinice: hemoragia din varicele esofagiene și antecedente de peritonită bacteriană spontană (tabel nr. 5).

Prezența peritonitei bacteriene spontane va impune administrarea preventivă de albumină 20% 1 g/kg inițial, apoi 1,5 g/kg în ziua 3 (7,12,15)-recomandare A2. Albumina previne reducerea suplimentară a volumului sanguin circulant eficient, dar intervine și prin legarea oxidului nitric și a citokinelor eliberate în infecție care au efect inotrop negativ și vasodilatator sistemic.

Expansiunea volemică cu albumină umană în scopul prevenirii SHR se va face și în cazul paracentezei cu volume mari – peste 5 l (8 g/litrul de lichid de ascită evacuat) (3,7,9,12) – recomandare A2.

Utilizarea judicioasă a diureticelor (efectul nefrototoxic apare la aprox. 20-50% din pacienții cu ascită) înseamnă utilizarea dozelor minime eficiente care să evite ca diureza să depășească ritmul de reabsorbție al ascitei și să se ajungă la hipovolemie (9,35). Se va utiliza cea mai mică doză eficientă întrucât SHR poate fi precipitat prin acțiunea directă renală a drogului sau prin crearea unui dezechilibru volemic (diureza depășește rata de absorbție a lichidului de ascită).

Alegerea diureticului se poate face în funcție de concentrația sodiului urinar, scopul fiind să se realizeze un bilanț negativ al sodiului: restricția aportului la 50 mEq și diuretice pentru ca sodiul urinar să fie peste 80 mEq/l, concomitent cu restricție lichidiană (1500 ml/zi). Dacă excreție inițială a sodiului este de peste 30 mEq/l se va administra doar *spironolactonă*, între 10-30 mEq/l se va asocia și *furosemidul*, iar sub 10 mEq/l se va indica în plus și *paracenteza*. Furosemidul se va administra numai în asociere cu spironolactona în proporție de 40 mg:100 mg spironolactonă (doze maxime 160 mg furosemid : 400 mg spironolactonă – recomandare A1 (12,18). În afara

sodiului urinar se mai poate monitoriza pierderea ponderală care trebuie să fie până la 1 kg/zi la pacienții cu ascită și edeme periferice și 0,5 kg/zi la cei fără edeme periferice (5,35).

Hiponatremia sub 120-125 mEq/l va impune restricția de apă (< 1000 ml/zi), valori mai mari ale sodiului plasmatic fiind relativ bine tolerate de pacient (nivel de evidență III). Diagnosticul de SHR poate impune oprirea diureticelor dacă se consideră hipovolemia indusă de acestea ca factor precipitant și asocierea paracentezelor cu volume mari și infuzie de albumină (10).

Ciroza avansată cu ascită refractară la terapia diuretică se complică în aprox. 20% din cazuri cu sindrom hepato-renal, mortalitatea la 1 an fiind de aprox. 50% (6). Diagnosticul de „*ascită refractară*” la diuretice semnaleză conturarea viitoarei posibile complicații care este SHR, International Ascites Club definind astfel această situație terapeutică (7,21,34):

- *Ascită rezistentă* la diuretice: ascita care nu poate fi mobilizată (în decurs de 1 săptămână sau pierdere ponderala a 200g/zi timp de 4 zile) cu restricție sodică (50 mEq/zi) și tratament diuretic intensiv (spironolactonă 400 mg/zi plus furosemid 160 mg/zi), sau care se reface precoce după acest tratament
- *Ascita netratabilă cu diuretice*: ascita care nu poate fi tratată sau nu poate fi prevenită recurența datorită dezvoltării unor complicații legate de terapia diuretică, care nu permit utilizarea unui dozaj eficient (hiponatremie, hipopotasemie, disfuncție renală, encefalopatie hepatică).

În general cauza cea mai frecventă de rezistență la diuretice este aportul de sodiu prea mare, dar în condiții de restricție sodică se vor lua în considerare și alte cauze: agravarea funcției hepatice, peritonita bacteriană spontană, utilizarea de AINS sau aminoglicozide (21,35). În aceste condiții opțiunile terapeutice permise sunt paracenteza cu volume mari (14,34), cel mai vechi și frecvent tratament, sau alte opțiuni cu rezultate mai puțin satisfăcătoare (TIPS, șunt porto-sistemic chirurgical, șunt peritoneo-venos, filtrarea și reinfuzia lichidului de ascită) (tabel nr. 5). Administrarea de peptid natriuretic atrial în combinație cu terlipresina pentru a contracara efectul hipotensiv al acestuia cresc fluxul sanguin renal, filtratul glomerular și natriureza la pacienții cu ascită refractară (21). Pentoxifilina a fost studiată cu rezultate încurajatoare în hepatita acută alcoolică pentru prevenția SHR (36,37). Se vor evita antiinflamatoarele nesteroidiene și aminoglicozidele, ultimele având riscul de a precipita necroza tubulară acută în aprox. 33% din cazuri, în comparație cu populația generală în care riscul este de doar 3-5% (tabel nr. 5) (9,38).

Tabel nr. 5. Prevenirea sindromului hepato-renal – nivele de evidență și grade de recomandare

Prevenirea SHR

1. *Profilaxia infecției bacteriene ca factor precipitant al SHR* este recomandată în cazul hemoragiei din varicele esofagiene sau antecedente de peritonită bacteriană spontană
 - a. Paracenteza diagnostică este recomandată la pacienții cu ciroză și ascită pentru identificarea precoce a peritonitei bacteriene spontane (PBS) – A 1
 - b. Pacienții la care se identifică în lichidul de ascită leucocite peste 250/mm³ trebuie să primească antibioterapie empirică – A 1
 - c. Pacienții cu peritonită bacteriană spontană vor primi tratament cu cefalosporine gen. III – A 1
 - d. Pacienții care au supraviețuit unui episod de peritonită bacteriană spontană trebuie să primească profilaxie de lungă durată cu norfloxacin/ciprofloxacina sau trimetoprim/sulfametoxazol – A 1 (B 1¹⁸)
2. *Expansiunea volemică cu albumină 20%*
 - a. Pacienții cu peritonită bacteriană spontană și semne de disfuncție renală trebuie să primească albumină (1,5 g/Kg în primele 6 ore după detecție și 1 g/kg în ziua 3) – A 2 (B 2¹⁸)
 - b. În cazul paracentezei < 5 l nu se recomandă albumină – B 2¹⁸.
 - c. În paracenteza cu volume mari (>5 l) se vor administra 8 g albumină/litru de lichid de ascită evacuat – A 2¹⁸ (nivel de evidență II-2^{11,12}).
3. *Utilizarea judicioasă a diureticelor*: se va utiliza cea mai mică doză eficientă, furosemid în asocieră cu spironolactonă obligatoriu în proporție de 40 mg:100 mg – A 1. Hiponatremia sub 120-125 mEq/l va impune restricția de apă (< 1000 ml/zi), valori mai mari ale sodiului plasmatic fiind relativ bine tolerate de pacient – nivel de evidență III^{11,12}.
4. *Evitarea medicamentelor nefrotactice*: aminoglicozide, antiinflamatoare nesteroidiene
5. *Paracenteza terapeutică* este tratament de primă linie în ascită masivă/refractară – A1
6. *TIPS* va fi luat în considerare la pacienții cu ascită refractară care necesită paracenteze repetate sau ar putea beneficia de transplant hepatic – B 1
7. *Șuntul peritoneo-venos* va fi indicat la pacienții cu ascită refractară care nu sunt candidați pentru paracenteză, TIPS sau transplant hepatic – B 1

Tratamentul inițial al SHR

Riscul apariției SHR la pacienții cu boală hepatică avansată impune în primul rând un management lichidian optim pentru a evita hipovolemia: administrarea a 1500 ml albumină sau ser fiziologic poate fi eficientă la pacienții cu hipovolemie subclinică. Se va exclude astfel o insuficiență renală funcțională și se va diminua amploarea mecanismelor reactive vasoconstrictorii care deteriorează funcția renală până la recuperarea funcției hepatice. Repletia volemică se va face sub strictă monitorizare, deși se pare că acești pacienți au o complianță venoasă crescută care permite administrarea flu-

idelor test fără riscuri importante. Se vor trata, de asemenea, toți factorii precipitanți precum hemoragia sau sepsisul și se vor întrerupe drogurile nefrotoxice. Abordarea sepsisului se va face prin terapie antibacteriană precoce cu spectru larg și nonnefrotoxică, culturi din sânge, urină și lichidul de ascită și deescaladare ulterioară a antibioticului (tabel nr. 6).

Tabel nr. 6. Atitudinea terapeutică inițială în sindromul hepato-renal

Tratament inițial al SHR

1. Repleție volemică optimă: testul de încărcare volemică cu până la 1,5 l ser fiziologic sau albumină umană (B IV) (6)
2. Diagnosticul și tratamentul factorilor precipitanți (hipovolemia secundară hemoragiei gastro-intestinale sau diureticelor, sepsisul)
3. Întreruperea drogurilor nefrotoxice (AINS, aminoglicozide)

În timp ce monitorizarea pacienților cu SHR 1 se va face numai în spital, fiind necesar un cateter central pentru monitorizare și administrare de fluide, urmărirea pacienților cu SHR tip 2 se poate face în regim ambulator, acordându-se o atenție deosebită terapiei diuretice și sesizării precoce a apariției factorilor precipitanți cu scopul identificării momentului deteriorării spre SHR tip 1 (10,39,40).

Tratamentul SHR

În cazul pacienților cu *ciroză și SHR tip 2* transplantul hepatic ortotopic este singurul tratament în așteptarea căruia se poate justifica orice efort terapeutic (cauze reversibile sau tratabile de insuficiență renală). Dacă acești pacienți nu sunt candidați pentru transplant hepatic o terapie mai puțin agresivă este justificată. Atitudinea este puțin diferențiată în cazul SHR tip 1: dacă în insuficiența hepatică acută există posibilitatea recuperării funcției hepatice și atunci se justifică un efort terapeutic ridicat, în cazul acutizării insuficienței hepatice din ciroză de către un factor precipitant trebuie identificată și tratată cauza decompensării hepatice concomitent cu susținerea funcțiilor hepatice și renale (a nu se face confuzia cu faza avansată, terminală, a cirozei hepatice).

Optimizarea hemodinamicii

Tratamentul medical adresat indirect vasoconstricției renale prin creșterea rezistenței vasculare splanhnice a fost prima oară utilizat pentru SHR în 1998 (33): analogi de vasopresină (terlipresină, ornipresină), octreotid (ana-

log de somatostatină) și agoniști alfa-adrenergici (noradrenalină, midodrină) în combinație cu albumina ca plasma expander (tabel nr. 7). Dintre acestea ornipresina a fost abandonată pentru complicațiile sale ischemice (7,33), iar noradrenalina și agoniștii receptorilor de angiotensină I nu au demonstrat nici un beneficiu semnificativ în tratamentul SHR (34). Tratamentul va avea ca scop creșterea presiunii arteriale medii la aprox. 85-90 mm Hg sau ameliorarea debitului urinar cu normalizarea retenției azotate.

Utilizarea de vasoconstrictoare sistemice în asociere cu albumină 1 g/kg prima zi urmat de 20-40 g/zi a fost asociată cu rezultate satisfăcătoare în SHR tip 1 (recuperarea funcției renale în 40-60% din cazuri), dar nu sunt trialuri mari care să stabilească eficiența acestora, acțiunea vasoconstrictoare renală fiind posibilă și încă neevaluată. În SHR tip 2 procentul recuperării funcției renale este asemănător cu tipul 1, dar cu o rată a supraviețuirii la 3 luni de 100%, cifre încurajatoare, dar obținute prin studii mici nerandomizate (1,6,41,42,43,44,45,46,47,48).

Terlipresina (glypressin) este un analog sintetic al vasopresinei cu acțiune vasoconstrictoare la nivelul receptorilor V1 splanhnici. În comparație cu vasopresina are avantajul unui timp de înjumătățire mai lung care permite administrarea la 4 ore (0,5-2 mg la 4-12 ore) sau în infuzie continuă, maximum 12 mg/zi (1,40,48,49,50). Efectul posibil asupra excreției de potasiu la nivel tubular poate contribui la ameliorarea hiperpotasemiei asociate SHR (44). Analiza sistematică a literaturii apărută în Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3 care include 645 de pacienți și 6 trialuri randomizate sugerează că terlipresina poate ameliora funcția renală și reduce mortalitatea în SHR, dar co-intervențiile terapeutice și necesitatea efectuării unor studii pe loturi mari de pacienți nu a permis formularea unor recomandări de tratament (51). Recent, Fabrizi et al într-o meta-analiză a trialurilor clinice concluzionează eficiența și siguranța terlipresinei în SHR (52).

Octreotidul este un analog al somatostatinei cu acțiune prelungită și efect variabil pe circulația splanhnică în doză de 100-200 μg de trei ori pe zi s.c. Noradrenalina (0,5-3 mg/h) sau midodrina (7,5-12,5 mg de trei ori pe zi p.o.) sunt alternative alfa-agoniste (48). Prin administrarea de midodrină singură sau în asociere cu octreotidul s-au obținut rezultate încurajatoare în SHR (45,46) (grad de recomandare și nivel de evidență A3). Rezultate bune (recuperarea funcției renale în 60-80% din cazuri) au fost obținute în ultimii ani în SHR tip 1 prin asocierea între vasoconstrictoare și obligatoriu albumină pe o durată de 10-15 zile (nivel de evidență II-1^{11,12}). Rezultatele favorabile trebuie privite prin prisma prelungirii duratei de viață la aprox. 12 săptămâni în comparație cu 2 săptămâni la pacienții netratați sau tratați cu albumină și dopamină (3). De altfel, o funcție hepatică sever alterată (ex.

scor Child-Pugh > 11) alterează grav prognosticul pacientului cu SHR tip 1 independent de administrarea terapiei vasoconstrictoare.

Terlipresina și implantarea de TIPS au fost asociate cu cele mai bune rezultate (8,9). Mai multe studii recente au înregistrat rezultate promițătoare în terapia SHR: terlipresină în asociere cu albumină, numai albumină în asociere sau nu cu furosemid sub controlul presiunii venoase centrale și noradrenalină în asociere cu albumină și furosemid(7,53,54).

Perioada de urmărire a ameliorării funcției renale după administrarea de vasoconstrictoare ar fi trebuit prelungită în multe studii la 2-3 săptămâni, perioada de vindecare a injuriei tubulare acute și necrozei care poate apare în evoluția unui SHR, chiar dacă inițial disfuncția renală tipică din SHR s-a bazat pe vasoconstricția extremă reversibilă. Acest aspect nu a fost luat în considerare, majoritatea studiilor oprindu-se la observarea efectelor terapiei pe un interval de ordinul zilelor ceea ce limitează interpretarea rezultatelor (55).

Întrucât SHR este de fapt un indicator al deteriorării funcției hepatice, decizia de a utiliza un vasoconstrictor ar trebui să se bazeze pe posibilitatea reală de ameliorare a funcției hepatice, fie prin întreruperea consumului de alcool, fie ca o punte spre transplantul hepatic. Dacă pacientul nu îndeplinește aceste condiții este posibil ca tratamentul vasoconstrictor să aibă doar rolul de a prelungi evoluția fatală într-un moment când ar fi fost indicate tehnici de îngrijire paleativă (9). Această ultimă situație este mai des întâlnită în SHR tip 2 în care utilizarea de vasoconstrictoare a fost mai puțin studiată. Tratamentul farmacologic al SHR tip 1 prelungeste supraviețuirea nu întotdeauna ca punte spre transplantul hepatic, atitudinea terapeutică fiind justificată întrucât crește numărul candidaților pentru transplant la care costurile și rata de supraviețuire perioperatorie sunt mai bune.

Optimizarea vasoconstricției renale

Paracenteza poate ameliora tranzitor SHR la pacienții cu ascită în tensiune prin creșterea fluxului sanguin renal. Paracenteza cu volume mari (> 5 litri) este asociată cu alterare hemodinamică în 20% din cazuri, agravarea hiponatremiei și activarea suplimentară a catecolaminelor și reninei (6). Ameliorarea funcției renale prin paracenteză sau repleție volemică este tranzitorie, un efect mai susținut putând fi obținut prin utilizarea de vasoconstrictoare sistemice. Nu există un consens în recomandarea paracentezei cu volume mari plus administrare de albumină la pacienții cu SHR tip 1 (39,56).

Dopamina a fost primul drog utilizat în scop vasodilatator renal, dar rezultatele nu au fost convingătoare (38). Dopamina în doze mici are un efect vasodilatator renal tranzitor la aprox. 5% din pacienți, fiind recomandată de unii autori pentru utilizare limitată la 12 ore și oprirea acesteia în cazul în

care nu apare răspunsul de creștere a diurezei (9,41,57) – recomandare **B IV** (6). Dopamina nu mai este recomandată în tratamentul SHR datorită efectelor sale secundare și lipsei evidențelor care să sprijine utilizarea lor (7,34).

Antagoniștii de endoteline par să amelioreze funcția renală, fără ameliorarea prognosticului SHR (9). Pentru ameliorarea hemodinamicii intrarenale au mai fost studiate pe loturi mici de pacienți misoprostolul (analog sintetic de prostaglandina E1), antagoniștii de endoteline și N-acetilcisteina, dar sunt necesare studii ulterioare (recomandare **B IV** ⁽⁶⁾) (7,34).

Antagoniștii de endoteline și N-acetilcisteina nu au fost încă testate extensiv (7). Tratamentul cu losartan, un antagonist înalt selectiv de receptori tip I de angiotensină II a ameliorat funcția renală la pacienții cu ciroză, cu sau fără ascită, fiind necesare alte studii pentru a evalua rolul losartanului în tratamentul SHR (34).

Suportul artificial hepato-renal

Decizia de a institui suportul renal trebuie să se bazeze pe posibilități realiste de regenerare hepatică, recuperare a funcției hepatice sau transplant hepatic. Acesta este motivul pentru care un pacient cu SHR tip 2 va fi dializat doar dacă există posibilitatea unui transplant hepatic în viitorul apropiat, atitudinea terapeutică fiind orientată mai mult pe prevenirea apariției SHR printr-un tratament corect al sindromului ascitic (fig. nr. 1) (7,58). În cazul SHR tip 1 decizia este mai dificilă, evaluarea posibilității recuperării spontane a funcției hepatice cu tratament suportiv general fiind uneori imposibilă, dar rezultatele sunt superioare celor din SHR tip 2. Indicația de transplant hepatic în insuficiența hepatică acută cu SHR tip 1 poate justifica suportul artificial hepato-renal ca punte terapeutică spre transplant (8,9,35). În aceste situații este recomandată hemofiltrarea continuă și hemodializa continuă veno-venoasă, dializa convențională putând induce tulburări hemodinamice la unii pacienți. Asocierea albuminei la dializat („single pass albumin dialysis” – SPAD) poate fi o variantă la fel de eficientă și mai ieftină decât MARS (59).

Dializa hepatică adăugată tratamentului farmacologic și de suport renal poate ameliora prognosticul pacienților cu SHR: sistemul de recirculare cu absorbant molecular și dializat cu albumină MARS sau Prometheus sunt sistemele de suport artificial hepatic disponibile la noi în țară (60,61,62,63). Capacitatea albuminei de a lega molecule endogene toxice care sunt crescute în afectarea hepatică severă fac din aceasta un agent de dializă eficient, sistemul MARS fiind superior hemodializei și hemofiltrării în privința ratei supraviețuirii pacienților cu SHR (64,65,66).

Șuntul porto-sistemic intrahepatic tranjugular (TIPS) a înregistrat rezultate încurajatoare în special în SHR tip 2 prin ameliorarea hemodinamicii renale, a ratei filtratului glomerular și a natriurezei (reduce activitatea simpatică), scăderea nivelelor de renină și aldosteron (67), dar metoda necesită studii ulterioare prospective randomizate, rezultatele înregistrate până acum fiind pe loturi mici de pacienți (68,69). Raportul risc/beneficiu nu justifică utilizarea TIPS în comparație cu terlipresina (8,9,35), iar comparația cu paracenteza repetată în care TIPS este utilizată ca metodă alternativă are rezultate discutabile. S-a demonstrat în studiile comparative între paracenteza repetată și TIPS că ultima metodă este eficientă în controlul ascitei, dar riscul de encefalopatie este mai mare (30%) și nu pare să crească rata de supraviețuire. În plus, TIPS are o serie de contraindicații care reduc utilizarea metodei: scor Child-Pugh >11, bilirubina serică > 5 mg/dl, encefalopatia hepatică, vârsta > 70 ani, disfuncția cardiacă, tromboza venei porte (3). Pacienții cu rezervă funcțională hepatică scăzută, obiectivată prin bilirubină > 3 mg/dl, creatinină > 2 mg/dl și timp de protrombină > 20 sec., au o mortalitate de peste 90% în primele 3 luni de la efectuarea TIPS (6,70).

Eficiența TIPS în SHR tip 1 este limitată, în primul rând pentru că a fost evaluată în doar câteva studii pilot (recomandare **B IV**) (6). Aceste au respectat criteriile de excludere menționate și au obținut reversia SHR în 57-71% din cazuri, dar nu s-a demonstrat un avantaj prin prisma ratei de supraviețuire (1,7).

Dezavantajele prezentate ale utilizării TIPS fac ca această metodă să fie în prezent acceptată doar ca variantă temporară care precede transplantul hepatic, datele actuale nepermițând recomandarea TIPS ca metodă de tratament a SHR fără a urma un transplant hepatic (6,12,67,71).

Șuntul venos peritoneal previne creșterile de presiune abdominală, menține expansiunea volemică și crește producția de factor natriuretic atrial prin distensia atriului drept, ceea ce are un efect pozitiv în tratamentul SHR. Rata mare a complicațiilor (peste 40% din cazuri) limitează utilizarea metodei la pacienți care nu sunt candidați pentru transplantul hepatic, iar pentru ascita refractară, la pacienții care nu sunt candidați la paracenteză, TIPS sau transplant (nivel de evidență I) (6,11,12,14).

De asemenea, pe lângă șuntul peritoneo-venos și TIPS a fost studiată și simpatectomia ca opțiune chirurgicală paleativă de tratament a SHR, dar studiul a fost efectuat pe un lot mic de pacienți (recomandare **B VI**) (72).

Transplantul hepatic ortotopic reprezintă singura metodă de tratament permanentă și eficientă a sindromului hepato-renal (12). Pacienții cu ciro-

ză și ascită refractară sau ascită și SHR au indicație de transplant hepatic – recomandare A 3 (nivel de evidență II-3 (11,12) pentru SHR tip 1). Totuși, prezența SHR în momentul transplantului hepatic crește costurile și scade rata de supraviețuire. Declinul rapid al funcției renale în SHR tip 1 (2 săptămâni) face deseori imposibil transplantul hepatic într-un timp atât de scurt, acutizarea cirozei hepatice în acest caz putând beneficia de alte metode de tratament-punte spre transplant: TIPS, vasoconstrictoare + albumină sau dializă hepatică (tabel nr. 7)(3,8). Dacă se poate efectua transplantul la pacienții cu SHR tratați cu albumină și vasoconstrictoare supraviețuirea la 3 ani este similară cu cea a pacienților transplantați cu ciroză și fără SHR (33), dar la 5 ani rata supraviețuirii pare să fie mai mică (7).

La pacienții cu insuficiență severă hepatică și renală se poate impune transplantul combinat de ficat și rinichi (73) – nivel de evidență III. Doar diagnosticul de SHR nu reprezintă o indicație de transplant combinat de ficat și rinichi, iar biopsia renală poate fi utilă în identificarea cauzei insuficienței renale. Transplantul combinat ar trebui rezervat pacienților cu insuficiență renală ireversibilă, inclusiv pacienții cu SHR aflați pe dializă de peste 8 săptămâni și cei cu boală renală primară progresivă (7). United Network of Organ Sharing (UNOS) a raportat o supraviețuire la 5 ani de 62% pentru pacienții cu transplant combinat în comparație cu 50% la pacienții care asociau suferința renală și s-a efectuat numai transplantul hepatic (7,29). În concluzie, sunt necesare studii ulterioare pentru a putea decide dacă este indicat la un pacient transplantul combinat de ficat și rinichi sau numai transplant de ficat.

O parcurgere sistematică a literaturii pe tema impactului reversiei SHR pretransplant efectuată de Tandon P. et al în 2007 arată o reducere a ratei complicațiilor post-transplant, dar nu reușește să clarifice impactul final asupra morbidității și mortalității (74). Analiza subliniază designul defectuos al studiilor, nerandomizarea, puterea slabă a studiilor, populația heterogenă înrolată și obiectivele discutabile propuse. „*Goal-directed therapy*” în sindromul hepato-renal trebuie să țină cont că în acest domeniu există instrumente terapeutice, dar acestea au nevoie de trialuri randomizate pentru a fi validate (75).

O schemă simplificată de diagnostic diferențial al sindromului hepato-renal bazată pe fracția de excreție a sodiului (FE Na) poate ajuta în principal la separarea SHR de necroza tubulară acută de alte cauze (35). O fracție de excreție de < 1% pune problema diagnosticului diferențial între insuficiența renală prerenală reversibilă sub tratament și SHR, în timp ce FE Na > 1% nu înseamnă decât că avem necroză tubulară acută (insuficiență renală organică) care poate avea cauze inițiale multiple. Atitudinea terapeutică

este orientată în principal de posibilitatea realizării sau nu a transplantului hepatic (fig. nr. 1).

Tabel nr. 7. Tratamentul sindromului hepato-renal – nivele de evidență și grade de recomandare

Tratamentul SHR

1. Optimizarea tensiunii arteriale:

- repleție volemică (B IV), albumină (B III)(6)
- vasoconstrictoare sistemice: terlipresină (analog de vasopresină) – A 3, octreotid (analog de somatostatină) – A 3 și midodrină (agonist alfa-adrenergic) – A 3
- octreotid + midodrină – A 3
- albumină 10-15 zile + octreotid/midodrină – nivel de evidență II-1 (11,12)

2. Administrarea de vasodilatatoare renale directe: misoprostol, antagoniști de endoteline, N-acetilcisteină – sunt necesare studii ulterioare (B IV) (6)

3. Suportul artificial hepato-renal: ultrafiltrare continuă – B IV (6), dializă hepatică – B III (6) (MARS, Prometheus) – numai în cazurile în care sunt posibile regenerarea hepatică sau transplantul hepatic

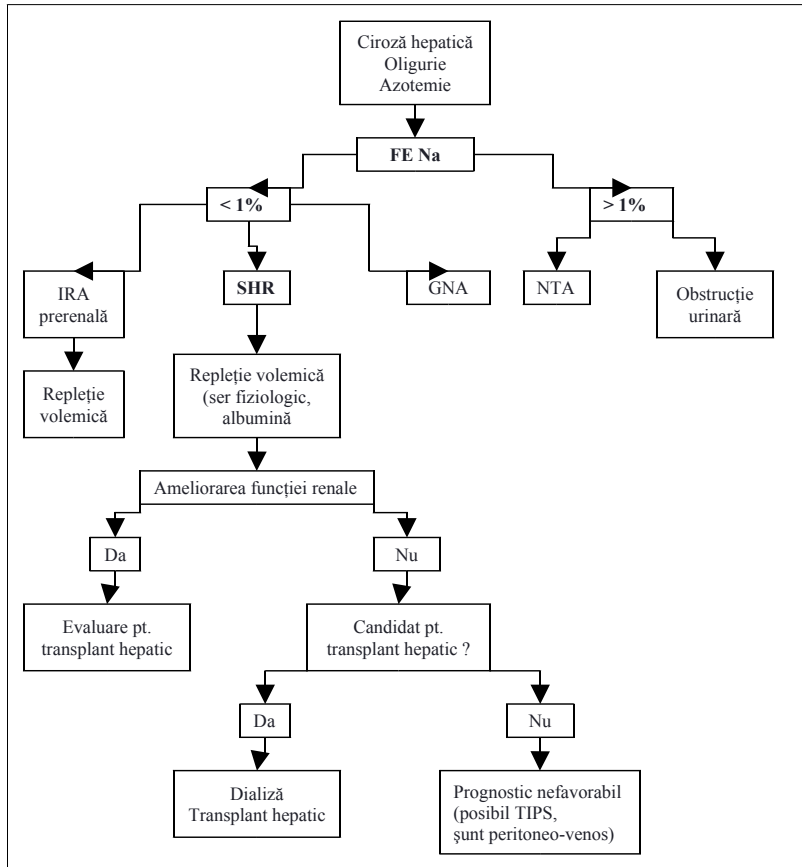
4. TIPS ca punte spre transplant hepatic – necesită studii ulterioare (B IV) (6)

5. Transplantul hepatic A 3 (nivel de evidență II-3)sau transplantul combinat de ficat și rinichi (nivel de evidență III) (11,12)

Terapii potențiale în SHR

Tratamentul adițional posibil în SHR include agenți care scad nivelul bilirubinei, translocația bacteriană sau consecințele endotoxemiei și inflamației. Acidul ursodeoxicolic scade toxicitatea acizilor biliari, nivelele de endotoxine, ICAM1, TNF- α și producția intestinală de oxid nitric. Dializa cu albumină și hemofiltrare (MARS) scade nivelul de TNF- α și IL-6. În limitarea injuriei renale par să fie interesanți inhibitorii complementului (anti C5, anti C1N) sau inactivarea acestuia prin infuzia de IgG (55). Toate aceste strategii antiinflamatorii în SHR necesită studii prospective controlate suplimentare.

Fig. nr. 1. Prezentarea schematică a diagnosticului diferențial și atitudinii terapeutice în sindromul hepato-renal tip 2 – după Menon și Roberts (5,35)
 (FE Na = fracția de excreție a sodiului; GNA = glomerulonefrită acută; NTA = necroză tubulară acută)



Concluzii

Recuperarea pacienților cu SHR este variabilă, raportările fiind diferite în funcție de centrul de studiu, ceea ce reflectă dificultățile de diagnostic al SHR, subutilizarea biopsiei renale și lipsa de consens în asocierea diferitelor metode terapeutice.

Având în vedere mortalitatea apropiată de 100% în absența transplantului hepatic și costurile ridicate pe care le presupun metodele de suport artificial hepatic, atitudinea cea mai indicată și adaptată condițiilor economice din

țara noastră trebuie axată în primul rând pe prevenirea apariției sindromului hepato-renal. Administrarea de vasoconstrictoare în asociere cu albumina, precum și utilizarea șuntului porto-sistemic transjugular nu sunt metode disponibile în toate unitățile spitalicești care se ocupă de pacienții cu ciroză hepatică decompensată. Din aceste motive prevenirea SHR prin repleție volemică optimă, utilizarea judicioasă a diureticelor, terapia promptă și adecvată a infecției lichidului de ascită și evitarea medicamentelor nefrotice reprezintă o atitudine medicală realistă și cu impact favorabil asupra ratei supraviețuirii pe termen scurt a pacienților cu afectare hepatică severă.

Diversitatea de opinii privind eficiența metodelor de tratament în SHR și lipsa de suport a acestora prin studii largi controlate și randomizate fac ca *acest material să se constituie în recomandări de bună practică medicală ale Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (SRATI) bazate pe cunoștințele actuale în domeniu și nu se poate substitui unor reglementări cu consecințe juridice.*

BIBLIOGRAFIE

1. Angeli P, Merkel Carlo. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 48 (2008): S93-S103.
2. Pham PT, Pham PC, Rastogi A, Wilkinson AH. Current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Apr 15;21(8):949-61.
3. Angeli P. Hepatorenal syndrome. In Vincent J-L „2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine”, Ed. Springer-Verlag Berlin 2006, 661-670.
4. Moreau R, Lebrec D. Hepatorenal syndrome—definitions and diagnosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004, 20(suppl. 3):24-28.
5. Menon KVN, Kamath PS. Managing the complications of cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2000, vol 75(5): 501-509.
6. Genzini T, Torricelli FC. Hepatorenal syndrome: an update. *Sao Paulo Med J*. 2007 Jan 4;125(1):50-6.
7. Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2007 Aug 14;13(30):4046-55.
8. Nietsch HH. Management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39(3): 232-236.
9. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001, 49: 729-737.
10. Wade HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1(5):1066-79.
11. *** National Guideline Clearinghouse (NGC). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. www.guideline.gov (accessed Oct 2009).
12. Runyon BA. Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis. *AASLD Practice Guideline. Hepatology*, Vol. 39, No. 3, 2004:1-16.
13. *** International Club of Ascites Guidelines. www.icascites.org (accessed Nov 2009).
14. *** WGO Practice Guideline: Condition: Management of Ascites Complicating Cirrhosis in Adults. guidelines@worldgastroenterology.org
15. Heidebaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006;74(5):767-76.
16. *** Strength-of-Recommendation-Taxonomy. *American Family Physician* www.aafp.org/afp
17. *** Position and policy statement: American Gastroenterological Association policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995;108: 925-926.
18. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:1-12.
19. Sladen RN. Anesthetic concerns for the patient with renal or hepatic disease. *ASA Refresher Courses* 2001, 29:213-228.

20. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2007 Nov 14;13(42):5552-9.
21. Suzuki H, Stanley AJ. Current management and novel therapeutic strategies for refractory ascites and hepatorenal syndrome. *Quarterly Journal of Medicine* 2001; 94(6):293-300.
22. Ginès P, Arroyo V. Hepatorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1833-1839.
23. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310-1318.
24. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepato-renal syndrome. *Lancet* 2003; 362:1819-1827.
25. Gerbes AL, Gulberg V. Progress in treatment of massive ascites and hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 2006;12(4):516-9.
26. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-229.
27. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernandez J, Martin-Llahi M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129:1944-1953.
28. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Alimentary Pharmacol Ther* 2006; 23:75-84.
29. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 8:viii2-viii4.
30. Appenrodt B, Zielinski J, Bensing KA, Heller J, Sauerbruch T, Schepke M. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis. *Eur Journal Gastroenterol Hepatol*. 2009, www.pubmed.gov
31. Angeli P. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome--has it changed with current practice? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 3:44-6; discussion 47-8.
32. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:15.
33. Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev* 2007; 28(1):11-7.
34. Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM* 2008;101(2):71-85.
35. Roberts LR, Kamath PS. Ascites and hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(9):874-881
36. Assimakopoulos SF, Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatzas C. Pentoxifylline: a first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome? *World J Gastroenterol* 2009; 15(25):3194-5.
37. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13): 1613-9
38. Møller S, Henriksen JH. Review article: pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome--is there scope for prevention? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Sep;20 Suppl 3:31-41; discussion 42-3.
39. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *Neth J Med* 2007; 65(8):283-8.
40. Volk ML, Marrero JA. Advances in critical care hepatology. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(5):269-81.
41. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30(4):870-5.
42. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29(4):565-70.
43. Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33(1):43-8.
44. Kalambokis G, Milionis H, Elisaf M, Tsiianos EV. Terlipressin avoids hemodialysis in the treatment of refractory hyperkalemia associated with renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Med* 2005; 118(9):1051-2.
45. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29(6):1690-7.
46. Angeli P, Volpin R, Piovani D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28(4):937-43.
47. Ginès P, Torre A, Terra C, Guevara M. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 3:57-62; discussion 63-4.
48. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo M, Rodés MJ. Management of Cirrhosis and Ascites. *N Engl J Med* 2004; 350:1646-54.
49. Kiser TH, Fish DN, Obritsch MD, Jung R, MacLaren R, Parikh CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(9):1813-20.

50. Burnham H. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 24(6): 935-944. DARE Abstract 2009
51. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
52. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(6):935-44.
53. Peron JM, Bureau C, Gonzalez L, et al. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure. *Am J Gastroenterol* 2006, 100(12): 2702-2707.
54. Martin-Llahi M, Pépin M-N, Guevara M, et al. TAHRS Investigators. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology* 2008; 5 (134): 1352-1359.
55. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Pathophysiology of Renal Disease Associated With Liver Disorders: Implications for Liver Transplantation. Part I. *Liver Transpl* 2002; 8:91-109.
56. Umgelter A, Reindl W, Wagner KS, Franzen M, Stock K, Schmid RM, Huber W. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Crit Care*. 2008; 12(1):R4.
57. Bennett WM, Keeffe E, Melyn C, Mahler D, Rosch J, Porter GA. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med* 1975; 135(7):964-71.
58. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294(7):813-8.
59. Rahman E, Al Suwaida AK, Askar A. Single pass albumin dialysis in hepatorenal syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(3):479-84.
60. Kaptanoglu L, Blei AT. Current status of liver support systems. *Clinics in liver disease* vol 4(3), Aug. 2000.
61. Voiculescu M. Sisteme suportive hepatice. In: Popescu I. *Chirurgia ficatului*. Editura Universitară "Carol Davila", București 2004, p. 981-991.
62. Adham M. Extracorporeal liver support: waiting for the deciding vote. *Am Soc Artif Intern Org Journ* 2003; 6(49): 621-632.
63. Maguire PJ, Stevens C, Humes HD, Shander A, Halpern NA, Pastores SM. Bioartificial organ support for hepatic, renal and hematologic failure. *Critical Care Clinics* 2000; 4 (16).
64. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000; 6(3):277-86.
65. Marrero J, Martinez FJ, Hyzy R. Advances in critical care hepatology. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(12):1421-6.
66. Sen S, Mookerjee RP, Davies NA, Williams R, Jalan R. Review article: the molecular adsorbents recirculating system (MARS) in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 5:32-8.
67. Rosado B, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: an update. *Liver Transpl* 2003; 9(3):207-17.
68. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent- shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47:288-95.
69. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28:416-22.
70. Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006;174(10):1433-43.
71. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2005; 9(4):715-32, viii.
72. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela V, et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1987; 5(2):167-73.
73. Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004; 4 (32) (Suppl.):106-115.
74. Tandon P, Bain VG, Tsuyuki RT, Klarenbach S. Systematic review: renal and other clinically relevant outcomes in hepatorenal syndrome trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(9):1017-28.
75. Mookerjee RP, Jalan R. Towards goal-directed therapy of hepatorenal syndrome: we have the tools but we need the trials. *Critical Care* 2008; 12:119.