

Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis

Vicente Arroyo and Javier Fernández

Nat. Rev. Nephrol. 7, 517–526 (2011); published online 9 August 2011

Alejandra Karl
Servicio de Nefrología
HB
2012

SHR

- El SHR se desarrolla como consecuencia de una severa reducción de la perfusión renal, de naturaleza funcional, en un paciente con cirrosis.
- Existe hipotensión arterial, activación del SRAA y del Sistema Nervioso Simpático.

Es un síndrome funcional porque..

- Histología renal normal
- Los riñones de los pacientes con cirrosis quienes desarrollan SHR funcionan normalmente cuando son trasplantados en pacientes con IRC.
- Potencialmente reversible con tratamiento.

Causas de SHR

- SHR Tipo 1:
- Caracterizado por la falla renal aguda y rápidamente progresiva (duplica la creatinina o $Cr > 221 \text{ uml/l}$ en < 2 semanas).
- Mediana de supervivencia 2-3 semanas
- Relación temporal con un evento precipitante (infecciones, hepatitis isquémica o tóxica o sangrado GI)
- El $>$ factor es la traslocación bacteriana durante la PBE.

- Patogenia del SHR tipo I:

- Ocurre en el curso de una rápida reducción de la resistencia vascular periférica y el gasto cardíaco, activación del sistema vasoconstrictor y caída en la perfusión de los órganos extraespláncnicos.
- Las pacientes con SHR tipo 2 tienen riesgo de desarrollar el SHR tipo1 luego de un evento precipitante.

Patogenia de SHR tipo 1

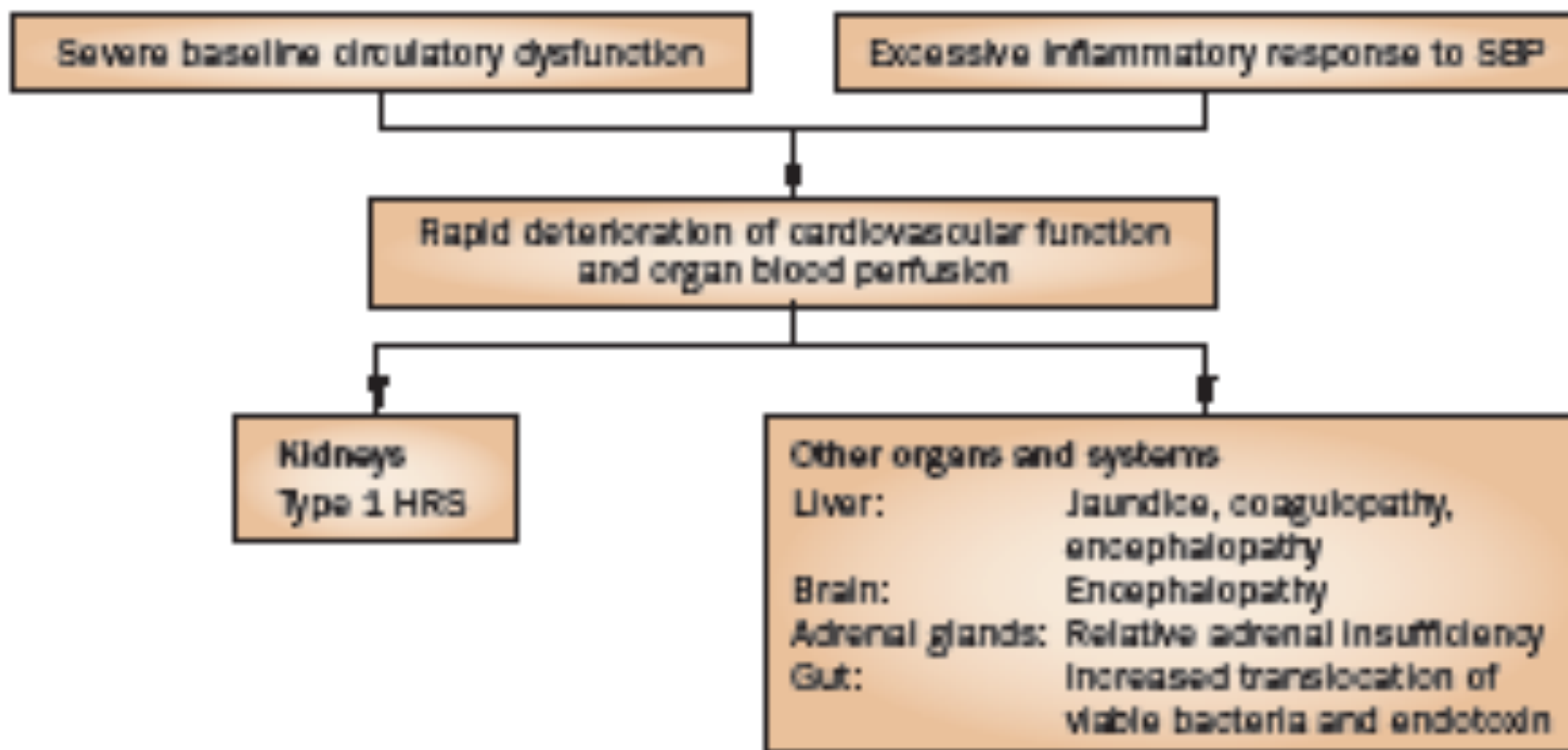


Table 2 | Functional parameters in patients who did and did not develop type 1 HRS following SBP¹⁰

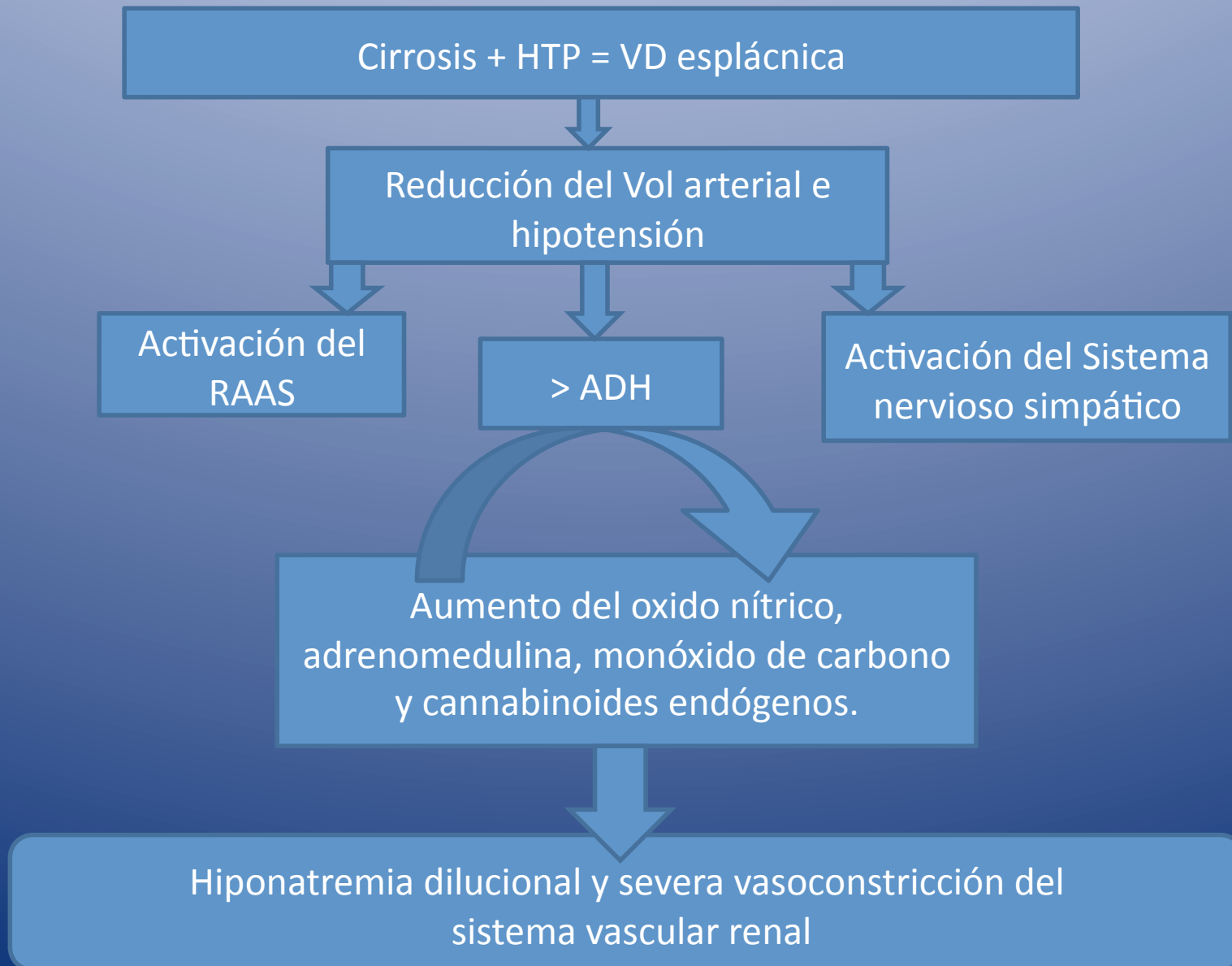
Parameter	Type 1 HRS (n = 8)		No type 1 HRS (n = 15)	
	At SBP diagnosis	At SBP resolution	At SBP diagnosis	At SBP resolution
Mean arterial pressure (mmHg)	83 ± 7	73 ± 8*	83 ± 10	83 ± 8
Plasma renin activity (ng/ml·h ⁻¹)	18.4 ± 11.2 [†]	28.3 ± 12.4*	3.9 ± 3.6	2.8 ± 3.6
Norepinephrine (pmol/l)	4,711 ± 1,336 [†]	7,625 ± 2,453*	1,862 ± 1,017	1,874 ± 1,153
Systemic vascular resistance (dyn·s/cm ⁵)	1,137 ± 220 [†]	1,268 ± 320	893 ± 195	968 ± 226
Cardiac output (l/min)	5.7 ± 0.9 [†]	4.6 ± 0.7*	7.4 ± 1.9	6.8 ± 2.0
Heart rate (bpm)	93 ± 13	87 ± 9	87 ± 16	79 ± 16

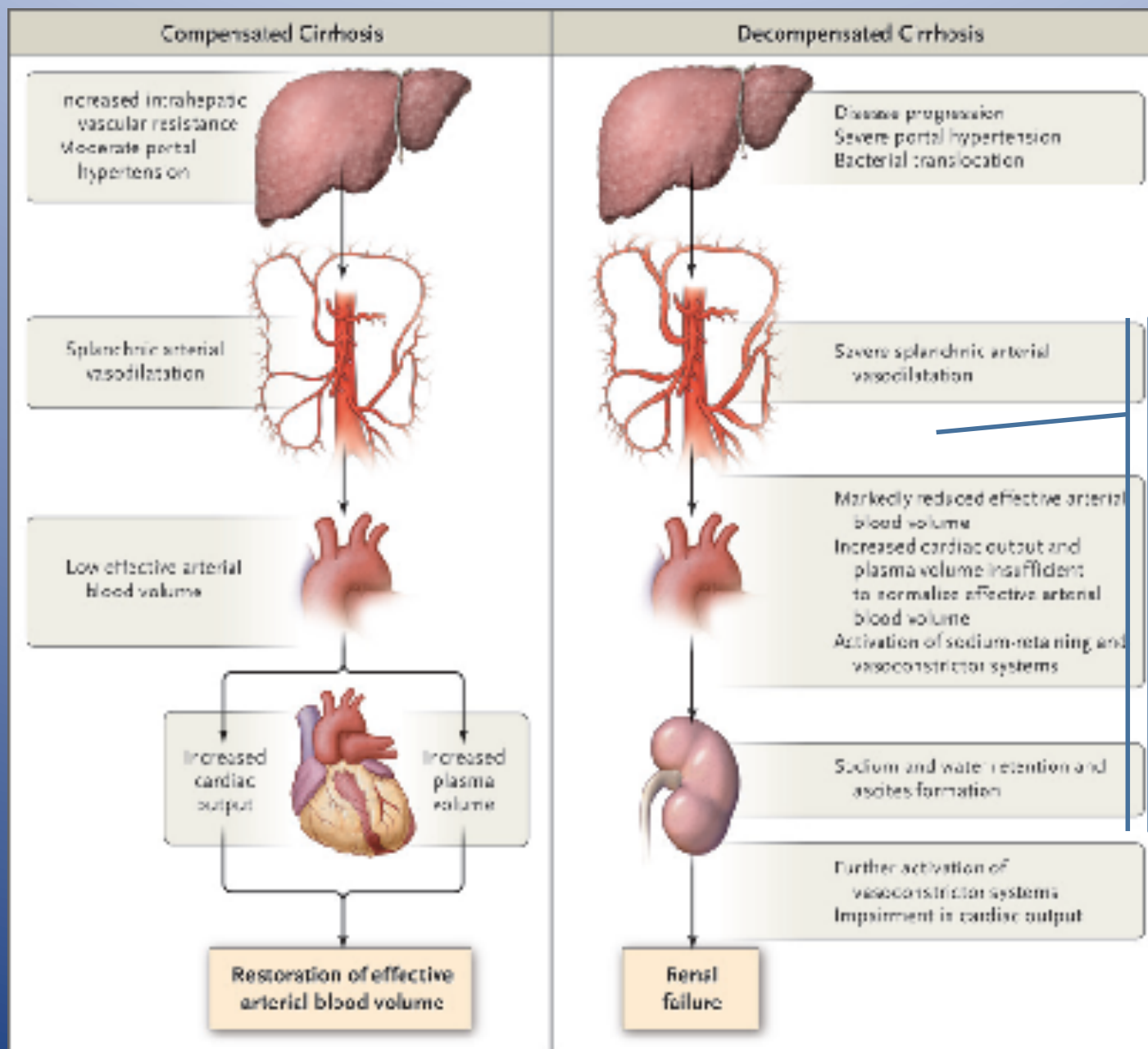
Two hemodynamic studies were performed; one at diagnosis of SBP and one after infection resolution. The time elapsed between studies was <7 days. Data are presented as mean ± 1 SD. [†]Significantly different compared to values at SBP diagnosis. *Significantly different compared to values at SBP diagnosis in the 'no type 1 HRS' group. Abbreviations: HRS, hepatorenal syndrome; SBP, spontaneous bacterial peritonitis. Adapted from Ruiz del Arbol, L. et al. *Hepatology* 38, 1210–1218 (2003).

- SHR tipo 2:

- Caracterizado por la lenta progresión de la falla renal (pico de creatinina al momento del diagnóstico es 177 μ mol/l).
- La principal característica es la ascitis refractaria debido a la pobre respuesta a los diuréticos.
- Mediana de supervivencia : 6 meses.

Patogenia del SHR tipo2:





La circulación esplácica es resistente a la acción VC de la ADH, catecolamina y Angiotensina II

Figure 1. Pathogenesis of Circulatory Abnormalities and Renal Failure in Cirrhosis.

In compensated cirrhosis, increases in cardiac output and plasma volume can restore effective arterial blood volume. In decompensated cirrhosis, the activation of vasoconstrictor systems to maintain effective arterial blood volume leads to ascites formation and eventually to renal failure.

Otras causas de injuria renal en pacientes con cirrosis

- 1) Pérdida de volumen intravascular:
- **Sangrado GI:** es causa de IRA en el 11% de los pacientes, la mayoría por un mecanismo prerrenal. Cuando la FR no se normaliza a pesar del tratamiento correcto, puede ser por daño tubular subyacente o SHR.
- **Diuréticos:** dos tipos de falla renal ocurren en los pacientes con diuréticos y ascitis:
 - 1. Uso continuo a pesar de la resolución de la ascitis → desh/hipovolemia.
 - 2. Mayor volumen de diuresis que ascitis reabsorbida (ostomas peritoneales absorben entre 250 a 4l/día)

- 2) Infecciones:

- 1/3 de los pacientes cirróticos con SBP desarrollan falla renal a pesar del tratamiento ATB.
- El 15% de los pacientes con pielonefritis y cirrosis → IRA. Pero no en otras infecciones como celulitis y neumonía.
- Mecanismo: SIRS → ENDOTOXINA → CITOQUINAS + HIPOTENSIÓN.

- 3) Enfermedad parenquimatosa renal:
- Por depósitos de complejos inmunes específicos para los antígenos virales de hepatitis C y B
- Nefropatía por IgA en pacientes con cirrosis alcohólica.
- Presencia de hematuria y proteinuria.

- 4) Drogas:
- AINES
- Aminoglucósidos
- Contraste.

Diagnóstico de SHR

- Se basa en la ausencia de otros tipos o causas de injuria renal.

Las diferencias entre NTA y SHR no están bien establecidas (EFNa, Sed orina, Marcadores de injuria renal), son inespecíficos.

Criteria

Box 1 | New diagnostic hepatorenal syndrome criteria in cirrhosis*

- Cirrhosis with ascites
- Serum creatinine $>133 \mu\text{mol/l}$ (1.5 mg/dl)
- No improvement of serum creatinine (decrease to a level of $\leq 133 \mu\text{mol/l}$) after at least 2 days with diuretic withdrawal and volume expansion with albumin; the recommended dose of albumin is 1 g/kg of body weight per day up to a maximum of 100 g/day
- Absence of shock
- No current or recent treatment with nephrotoxic drugs
- Absence of parenchymal kidney disease as indicated by proteinuria $>500 \text{ mg/day}$, microhematuria (>50 red blood cells per high power field) and/or abnormal renal ultrasonography

*Criteria have been developed by the International Ascites Club. Reproduced from [Gut, Salerno, F. et al. 56, 1310–1318, © 2007] with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

SHR

$$2 + 2 = 3$$

No siempre el diagnóstico es de exclusión y pueden coexistir shock o nefrotoxicidad por drogas y SHR.

Manejo del SHR

- 1) Paracentesis
- 2) Vasoconstrictores y albúmina
- 3) TIPs
- 4) TRR

Paracentesis

- Es el tratamiento de elección del SHR tipo2.
- La remoción de grandes volúmenes de ascitis (>5l) lleva a una VD del sistema esplácnico y el consecuente desarrollo del SHR tipo2, por lo que se debe reponer con **8g/l de albúmina**.
- Los expansores plasmáticos diferentes a la albúmina son menos efectivos para prevenir el SHR.

Vasodilatadores y albúmina

- Los datos sobre el uso de la terlipresina y albúmina en el SHR tipo 2 son escasos. Alta recurrencia después de la discontinuación del tratamiento. (Evidencia 1B)
- Es el tratamiento de elección en el SHR tipo 1 (nivel de evidencia 1 A), aunque no ha sido aprobada en Estados Unidos y Canadá.
- Moderado incremento de la supervivencia (40-60% de los pacientes)

- 2 estudios controlados han comparado terlipresina +albúmina vs albúmina sola(control).
- El 40 % de los pac del grupo terlipresina revirtió el SHR vs <20% del control.
- No se midió aumento de la supervivencia.
- En un meta análisis del 2010, confirmó > de la supervivencia a corto plazo (15 días) en pacientes con SHR tipos 1 tratados con terlipresina.

- **FACTORES** que predicen la reversión del SHR tratado con terlipresina:
 - **1) Bilirrubina sérica < 177umol/l**
 - **2) Incremento en la TAM > 5mmHg**

- DOSIS de INFUSION de la TERLIPRESINA:
- 0,5 mg c/4 hs. + albúmina 1g/kg seguido de 20-40 g/día
- Se duplica la dosis si la creatinina no disminuye > 30% en 3 días.
- Continuar el tratamiento a pesar de que la creatinina mejore.

- Complicaciones:

- Isquemia distal (falanges).
- Isquemia intestinal
- IAM

- Norepinefrina : efectivo en SHR tipo 1.
(evidencia grado B1)
- Midodrine + octeótride + albúmina en SHR tipo 1 mejoraría la función renal(B1), aunque este tratamiento es menos efectivo que la combinación de terlipresina + albúmina.

TIPS

- Shunt portosistémico transyugular intrahepático en pacientes con SHR tipo 1 y con un Child- pugh score < 12.
- Supervivencia a los tres meses del 50% de los pacientes.
- Indicación: en los pacientes con SHR tipo 1 quienes no responden al tratamiento con terlipresina.
- No hay ECC que demuestren la utilidad del TIPS en el SHR tipo 2.

TRR

- La hemodiálisis y la hemofiltración se han usado en los pacientes con cirrosis e IRA.
- El uso del MARS (sistema de recirculación adsorbente molecular) no demostró aumentar la sobrevida en los pacientes con SHR.

Prevención

- Uso de albúmina 1,5g/kg al momento del diagnóstico de PBE, y luego 1g/kg/d durante 48hs.
- Profilaxis con norfloxacin en los pacientes con severa falla hepática e Injuria Renal.

- Muchas gracias!!