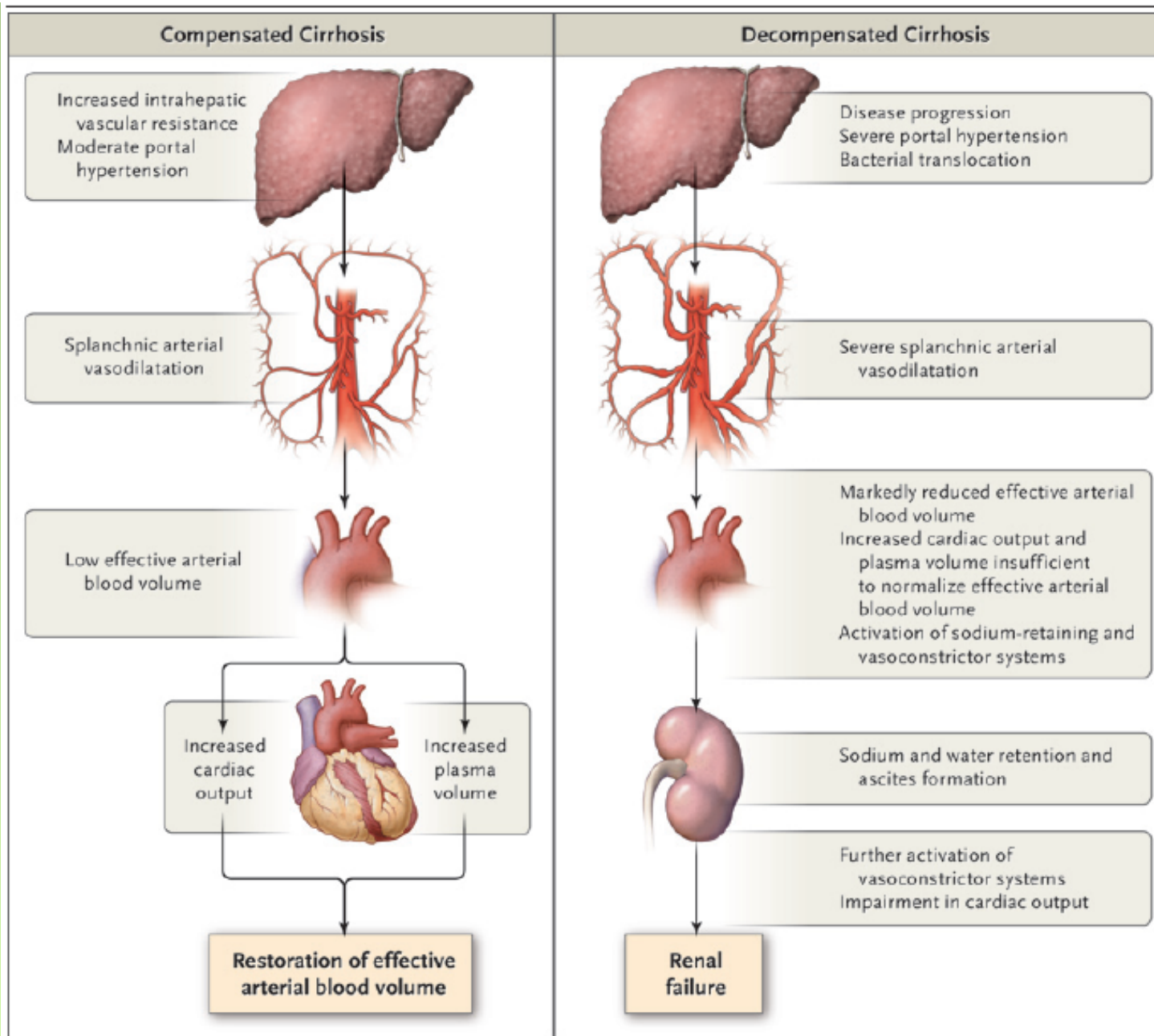


# Cirrosis y falla renal

- Falla renal es importante factor de riesgo en Tx hepático
- Cirrosis + AKI > riesgo de muerte esperando Tx, mayores complicaciones y < sobrevida postTx
- MELD: bilirrubina, TP, creatinina

# Fisiopatología

- Falla renal en cirrosis: relacionada con alt fx circulatoria, con disminución de R vascular por VD esplácnica, desencadenada por HT portal (aumento de ON, monóxido de carbono, cannabinoides endógenos)
- Al inicio aumenta output cardíaco para compensar VD. FPRE se mantiene.
- Luego gran VD, output no compensa con underfilling arterial luego gasto cardíaco disminuye
- En cirrosis avanzada para mantener TA aumentan VC: RAS, SNS, y en estadios terminales ADH (secreción no osmótica) esto mantiene FPRE, pero retención de Na y H<sub>2</sub>O libre, con ascitis y edema, y luego AKI por VC intrarenal e hipoperfusión

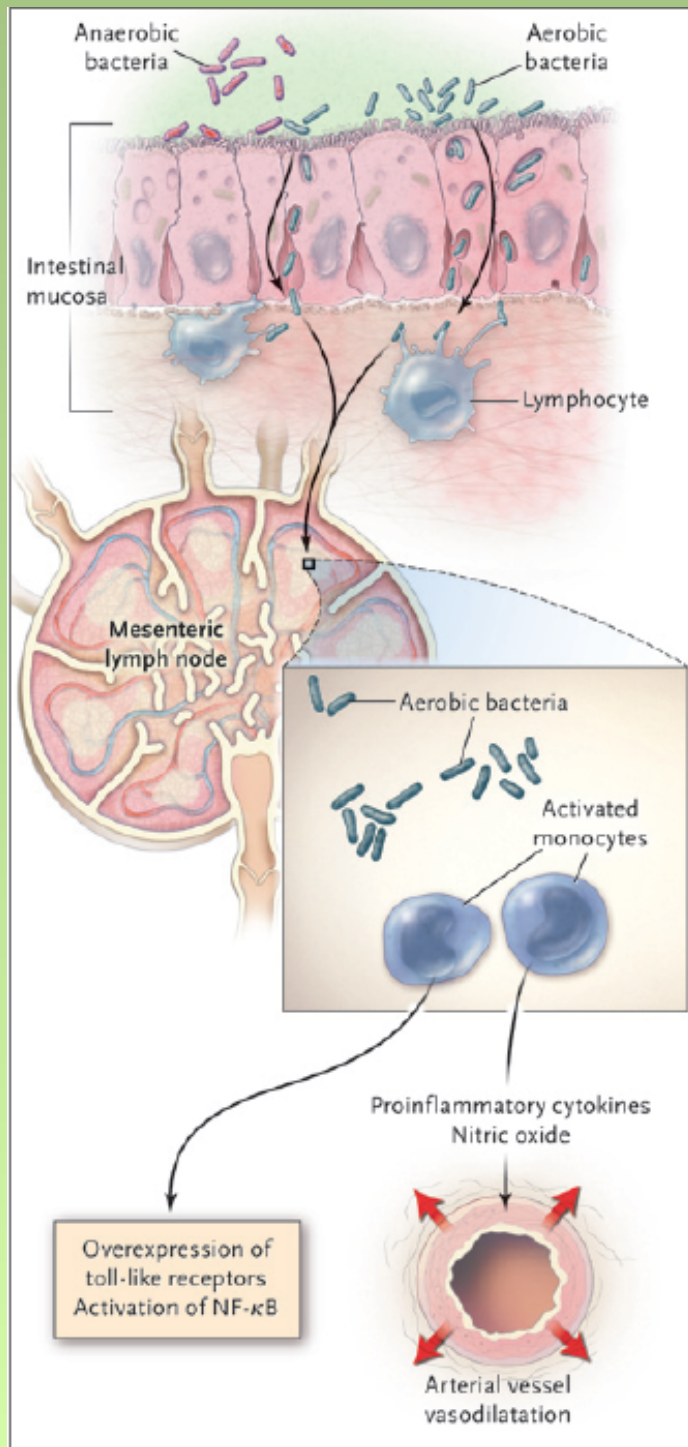


**Figure 1. Pathogenesis of Circulatory Abnormalities and Renal Failure in Cirrhosis.**

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.

# Translocación bacteriana

- Impide Fx circulatoria en cirrosis avanzada por rta inflamatoria, con aumento de citokinas (esp  $TNF\ \alpha$  e  $IL\ 6$ ) y VD (ON) en lecho esplácnico
- Norfloxacin reduce translocación y ameliora anomalidades hemodinámicas



**Figure 2. Potential Role of Bacterial Translocation and Cytokine Overproduction on Splanchnic Arterial Vasodilatation.**

A number of factors, such as intestinal bacterial overgrowth, impaired intestinal motility, alterations in gut permeability, and disturbances in local immune systems, can lead to passage of aerobic bacteria from the intestinal lumen to the mesenteric lymph nodes. This translocation results in activation of monocytes with overexpression of toll-like receptors, activation of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), and increased local production of proinflammatory cytokines and vasodilator factors, such as nitric oxide. These cytokines and vasodilator factors cause further vasodilatation of splanchnic arterial vessels. In general, anaerobic bacteria do not translocate.

- Hipovolemia: frec causa de AKI, pérdida renal o GI, infecciones bacterianas, HD, diarrea, diuréticos
- Falla renal común y severa en PBE (gram – por translocación bacteriana), severa reacción inflamatoria en peritoneo, con aumento de CK proinflamatorias y sust vasoactivas que causan AKI
- Too otras infecciones bacterianas, pero AKI menos severa
- AINES: la Fx renal depende de Sx de PG
- Otros pacintes: enf renal intrínseca (GN asociada a HVB o HVC o OH)

# Evaluación de Fx renal

- Monitorear Fx renal de rutina en todos los pac con cirrosis avanzada, esp con ascitis
- Lo más usado es con creatinina sérica
- Cockcroft–Gault o MDRD sobreestiman en filtrado y no se usan
- Clearance de creati también sobrestima el VFG y es poco práctico
- La mayoría de los estudios definen IR en cirrosis como creat > 1.5 mg/dl
- Creatinina baja por baja masa muscular subestima IR
- Faltan estudios para redefinir IR
- Pedir además electrolitos, ECO renal
- No hay estudios con nuevos biomarcadores



**Table 1. Evaluation of Patients with Cirrhosis and Renal Failure.**

**Evaluation of renal function**

Serum creatinine should be measured daily in patients with acute impairment of renal function; increases of 0.3 to 0.5 mg/dl (27 to 44  $\mu$ mol/liter) may indicate marked reductions in glomerular filtration rate.

Serum sodium and potassium concentrations should be monitored daily in patients with acute renal failure and monthly or every other month in patients with chronic renal failure; hyponatremia is common; potassium-sparing diuretics should be discontinued to prevent hyperkalemia.

Electrolytes and protein should be measured (preferably in 24-hr urine samples) in all patients with renal failure; significant proteinuria (>500 mg of protein/day) and urine-sediment abnormalities usually indicate parenchymal renal disease.

Renal ultrasonography rules out urinary tract obstruction, but the ultrasonographic appearance of the kidney is normal in most cases of cirrhosis with renal failure; abnormal renal ultrasonograms indicate chronic parenchymal renal disease.

A renal biopsy is helpful when parenchymal renal disease is suspected because of proteinuria, hematuria, or both and is also helpful in deciding on simultaneous kidney transplantation in candidates for liver transplantation; renal biopsy is contraindicated if severe coagulation abnormalities are present; there is little information on the use of transvenous renal biopsy.

**Evaluation of liver function**

Liver disease should be evaluated by means of standard liver-function tests and abdominal ultrasonography.

Liver biopsy should be performed if the diagnosis of liver disease is not clear and if biopsy is not contraindicated by the results of clotting studies.

Upper gastrointestinal endoscopy is helpful for detecting gastroesophageal varices; if large varices are present, prophylactic measures should be taken (i.e., beta-blocker therapy, variceal ligation, or both).

**Assessment of bacterial infection**

Bacterial infection should be ruled out in all patients with acute renal failure or worsening of renal function.

Leukocytosis may be absent owing to hypersplenism in patients with cirrhosis and infection.

In patients with ascites, cell count and culture should be performed to rule out infection of ascitic fluid.

Blood and urine cultures should be carried out even in the absence of obvious signs of infection.

Chest radiography should be performed to rule out lung infection.

# Dx diferenciales

- Sme Hepatorenal : causa frec de IR, VC renal funcional con severa reducción de VFG y mínimas alt histológicas
- Infecciones bacterianas, esp PBE
- Algunos pacientes consme hepatorenal cdo mejora la infección mejoran, mientras que otros no o progresan rápidamente
- 2 tipos de hepatorenal:
  - Tipo 1: duplicación de creat por encima de 2.5 mg/dl en < de 2 semanas. Severa disFx multiorgánica
  - Tipo 2: curso más estable, gralmente con ascitis refractaria
- Difícil Dx dif con NTA: cilindros granulosos en ambos, céls tubulares en NTA. Índices urinarios poco interpretables por diuréticos. FENA < 1% a favor de hepatorenal . Shock séptico o hipovolemico: NTA.

**Table 2. Main Types of Renal Failure in Patients with Cirrhosis.**

Disorder	Comments
Hepatorenal syndrome*	<p>The hepatorenal syndrome is diagnosed on the basis of a serum creatinine concentration of more than 1.5 mg/dl (133 <math>\mu</math>mol/liter), which is not reduced (to &lt;1.5 mg/dl) with the administration of albumin (1 g/kg of body weight) and after a minimum of 2 days off diuretics, along with the absence of current or recent treatment with potentially nephrotoxic drugs, the absence of shock, and the absence of findings suggestive of parenchymal renal disease (urinary excretion of &gt;500 mg of protein/day, &gt;50 red cells/high-power field, or abnormal kidneys on ultrasonography).</p> <p>The syndrome is classified into two types: type 1 is characterized by a doubling of the serum creatinine level to more than 2.5 mg/dl (221 <math>\mu</math>mol/liter) in less than 2 weeks; type 2 is characterized by a stable or less rapidly progressive course than in type 1.</p>
Hypovolemia-induced renal failure	<p>Hypovolemia is usually due to hemorrhage (in most cases gastrointestinal bleeding) or to fluid losses — either renal losses because of excessive diuretic therapy or gastrointestinal losses as a result of diarrhea from excessive lactulose administration or gastrointestinal infection. Renal failure occurs soon after the onset of hypovolemia.</p>
Parenchymal renal disease	<p>Parenchymal renal disease should be suspected as a cause of renal failure when proteinuria (&gt;500 mg of protein/day), hematuria (&gt;50 red cells/high-power field), or both are present and ideally should be confirmed by renal biopsy, if this procedure is not contraindicated.</p> <p>The differential diagnosis between acute tubular necrosis and the hepatorenal syndrome remains a difficult issue; the presence of renal tubular epithelial cells in the urine sediment favors the diagnosis of acute tubular necrosis.</p>
Drug-induced renal failure	<p>Current or recent treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs or aminoglycosides suggests drug-induced renal failure.</p>

# Manejo

- **Medidas generales:**

- IR severa en pac en lista de Tx: UTI
- Identificar y tratar precozmente complic asociadas (PBE, HD)
- Cefalosporinas de 3ra generación pa infecc bacterianas
- IR + sepsis severa: insuf adrenal relativa que se puede beneficiar con cortic
- Evitar sobrehidratación (sobrecarga de volumen, hipoNa, aumento de ascitis y edemas)
- CI ahorradores de K
- Diuréticos de asa pueden ser inefectivos, entonces para ascitis hacer paracentesis a repetición + albúmina (8 g por litro de ascitis)

- **Medidas específicas:**
- **IR:**
  - Identificar y tratar la causa (ej retirar AINES)
  - Antivirales para HCV: para algunos pacientes con GN asociada, pero baja eficacia en cirrosis avanzada
  - Hipovolemia: sangrado dar fluidos y hemoderivados + detener sangrado ej banding
  - Discontinuar diuréticos si IR por exceso de los mismos
  - Profilaxis standard para CIN

# Sme hepatorenal

- Drogas VC. Los VD como DA o PG son inefectivas
  - Análogos de ADH (terlipresina) efectivos en 40-50%
  - Alfa adrenérgicos agonistas (NA o midodrina): efectivos pero información limitada
  - Estudios en hepatorenal tipo 1, pocos en tipo 2
  - Imp evaluar complic CV isquémicas (12%)
- Albúmina: usada con VC, parecería mejorar pero faltan estudios
- TRR (HD o HVVC) puente al Tx o con condiciones agudas y potencialmente reversibles (ej hepatitis OH)
  - Común complic intradiálisis (hipoTA, sangrado, infec)
  - No clara la mejor estrategia de TRR
  - No estudios TRR vs VC, o estudios que evalúen pronóstico en pac no candidatos a Tx. Iniciar VC + albúmina a menos que indicación de TRR urgente (hiperK, acidosis metabólica o sobrecarga)
- Tto nofarmacológico: shunts, diálisis con adsorbentes (experimental x ahora)

**Table 3. Specific Therapies for the Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis.**

Therapy	Regimen and Comments
Vasoconstrictor drugs	
Terlipressin*	0.5–1 mg every 4–6 hr intravenously, with an increase up to 2 mg every 4–6 hr until serum creatinine decreases to 1–1.2 mg/dl (88–106 $\mu$ mol/liter); usual duration of therapy, 5 to 15 days.
Norepinephrine†	0.5–3 mg/hr given as continuous intravenous infusion with the aim of increasing mean arterial pressure by 10 mm Hg; treatment is maintained until serum creatinine decreases to 1–1.2 mg/dl (88–106 $\mu$ mol/liter).
Midodrine‡	7.5 mg given orally 3 times daily, with an increase to 12.5 mg 3 times daily if needed, in association with octreotide (100 $\mu$ g given subcutaneously 3 times daily, with an increase to 200 $\mu$ g 3 times daily if needed).
Albumin§	Intravenous administration of albumin together with vasoconstrictor drugs (1 g of albumin/kg of body weight on day 1, followed by 20–40 g/day).
Other therapies	Transjugular intrahepatic portosystemic shunts may be effective in selected patients, but available data are very limited. Renal-replacement therapy should be considered in patients who do not have a response to vasoconstrictor drugs.

# Pronóstico

- Cirrosis + IR: pobre
- Sobrevida 50% al mes y 20% a 6 meses
- Peor para hepatorenal, a menos que Tx hepático
- > mort en tipo 1 ( 1 mes vs 6 meses)
- VC no mejoran sobrevida en tipo 1, pero si revierte el sme viven +. Faltan estudios de pronóstico con VC



# Prevención

- > riesgo de hepatorenal si PBE, pero puede reducirse con albúmina EV (1.5 g por kg al Dx y 1 g/Kg a las 48 hs)
- Albúmina: propiedades circulatorias y antioxidantes
- Estudio con norfloxacin: ascitis con  $< 15$  g de prot/L + insuf hepática, IR, o ambas (bili  $> 3$ , Child–Pugh  $> 10$ , Na  $< 130$  mmol/L o creat  $> 1.2$  mg/d si norfloxa (400 mg/día) reduce riesgo de hepatorenal y mejora sobrevida
- Uso juicioso de diuréticos
- Reversión rápida de hipovolemia
- Evitar AINES o aminoglucósidos

# Tx hepático e IR

- Considerarlo en todo pac sin CI y hacerlo lo antes posible
- Tto preTx de hepatorenal con albúmina + terlipresina puede mejorar el pronóstico post Tx
- MELD (2002) y pronóstico post tx:
  - Fue desarrollado para darle prioridad a candidatos con IR
  - Sobrevida: desde el MELD aumentó el nr de pac con Tx hepático. Tx con creat > 2 = 7.9% pre MELD y 10% con MELD. Tx en pac con TRR: 3.7% a 5.3%. Sin embargo la sobrevida a 3 años no disminuyó

- Función renal:
- VFG preTx > 80, necesidad de diálisis post Tx < 10%
- Cirrosis antes del hepatorenal pero R a diuréticos (norta a 200 to 400 mg de espironolactona y 80 to 160 mg y furosemida), si tx buen pronóstico renal a 6 meses
- 60% con GFR < 40 ml pretx mejoran VFG al año
- A mejor Fx renal preTx mejor en post Tx
- Nefropatía crónica del injerto tanto para hr. Nevertheless,
- it should be noted that chronic allograft nephropathy
- occurring in recipients of livigado, corazón, pulmón y riñón es la 3ra causa de lista de espera para Tx renal
- MELD no modificó IRA o IRC post Tx

# Tx hepatorenal

- MELD aumentó Tx combinado (2.6% vs 4.4%)
- Supuestamente debe hacerse para pac con alt renal severa e irreversible, pero no hay marcadores
- Marcada disFx renal pretx mostró ser útil en algunos estudios, pero no en otros
- Hepatorenal sme: no indicación absoluta debido a que sobrevida similar en pac con tx hepático que combinado (recuperan fx renal psot Tx)
- Duración de TRR: 8 a 12 semanas mejor sobrevida con Tx combinado
- Reporte de UNOS:

- Pacientes con diálisis > 3 meses mejor sobrevivida con Tx combinado (87.2% vs. 74.5%, P = 0.02), con < riesgo de falla del injerto hepático (84.5% vs. 70.8%, P = 0.008).
- La sobrevivida del injerto renal al año es < que en Tx renal solo (77.2% vs. 89.3%, P<0.001).
- Tx combinado da protección contra el rechazo del injerto renal el altamente sensibilizados
- Guías: IRC + cirrosis con HTP aSx o gradiente venoso hepático >10, AKI o hepatorenal con creat > 2.0 mg/dl y diálisis > 8 semanas, y falla hepática + IRC con GFR < 30 ml o más de 30% de esclerosis glomerular o fibrosis en Bx