

IN DEPTH REVIEW

La sindrome epato-renale: una revisione della letteratura



Mayoor V Prabhu¹, Sukanya B², B.H Santosh Pai³, Sreedhar Reddy⁴

(1) Assistant Professor of Nephrology, Kasturba Medical College, Mangalore, India and Consultant Nephrologist, KMC Hospital, Mangalore, India

(2) Assistant Professor of Gastroenterology, Nizams Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India

(3) Assistant Professor of Nephrology, Yenepoya Medical College, Mangalore, India

(4) Consultant Nephrologist, Krishna Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India

Corrispondenza a: Dr Mayoor V Prabhu, MD,DNB(Neph); Kasturba Medical College, Light House Hill Road, Mangalore 575003,India.; Tel:91-9740360720 Fax:91-8242421140 Mail: drprabhunephro@gmail.com

Abstract

La Sindrome Epato-Renale (SER) rimane un enigma dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Permangono, infatti, numerose controversie riguardanti la definizione, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici, la diagnosi e la terapia della disfunzione renale che complica il decorso dell'insufficienza epatica terminale (End Stage Liver Disease-ESLD). Mentre l'ESLD è complicata da una disfunzione multiorgano, la malattia renale è caratterizzata da un particolare comportamento sugli outcomes a lungo termine. Il trapianto di rene è la terapia di scelta dell'ESLD e la coesistenza di insufficienza renale ne rende la gestione più complicata ed impegnativa. Visto che una minoranza di pazienti con ESLD riceve alla fine un trapianto di fegato, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, la comparsa di insufficienza renale può lasciar prevedere una morte precoce in molti di questi pazienti. Inoltre, è fondamentale riconoscere che la SER non è l'unica causa di insufficienza renale nell'ESLD. Quindi, il riconoscimento precoce e la terapia può prolungare l'aspettativa di vita anche in quei pazienti che non ricevono un trapianto epatico per una serie di ragioni. Inoltre, la terapia sostitutiva renale è una sfida in questa popolazione, per motivi legati all'emodinamica, all'accesso vascolare e alla terapia anticoagulante. Il nostro lavoro consiste in una revisione della letteratura recente focalizzandoci sui progressi nella comprensione della fisiopatologia di questa particolare condizione clinica, della sua diagnosi e gestione.

Parole chiave: cirrosi, disfunzione epatica nella malattia epatica, insufficienza epatica acuta, insufficienza renale acuta, sindrome epatorenale, terapia renale sostitutiva, trapianto epatico

Introduzione

L'ESLD è complicata da un'insufficienza multiorgano. L'alterazione della funzione renale è una delle più comuni complicanze nei pazienti con cirrosi. Essa può essere dovuta a malattie renali quali la nefropatia da IgA, la glomerulonefrite membranosa, la crioglobulinemia e così via, ma soprattutto ad una disfunzione renale senza alterazioni strutturali significative come la SER. La prevalenza di insufficienza renale da tutte le cause è di circa il 20% nei pazienti con cirrosi avanzata [1]. L'elevata morbilità e mortalità della cirrosi avanzata è principalmente dovuta all'insufficienza renale, sia come unica complicanza sia associata ad insufficienza di altri organi. Il peso elevato della disfunzione renale nella malattia epatica si può comprendere osservando i dati dell' Organ Procurement and Transplantation Network.

Dei 4700 trapianti di fegato fatti negli Stati Uniti nel 2012, l'8% era stato fatto contemporaneamente ad un trapianto di rene rispetto al 7% nel 2011 e 2010 e al 6% nel 2009 e 2008 [2]. Con il peso crescente dell'insufficienza epatica questi dati sono destinati solo ad aumentare. Il trapianto di fegato rimane l'unica strategia curativa dell'ESLD e gli outcomes sono comunque influenzati dalla coesistenza di insufficienza renale. Inoltre, siccome il trapianto di fegato rimane un intervento tecnicamente impegnativo e costoso, l'accesso a tale trattamento rimane limitato soprattutto laddove le risorse sono limitate. Anche nei paesi sviluppati, la disponibilità di organi limita il numero dei trapianti di fegato effettivamente possibili. Il riconoscimento precoce e la gestione della SER possono sia prolungare la vita sia migliorare le prospettive di trapianto e gli outcomes.

Valutazione della funzione renale nella cirrosi

La valutazione della funzione renale nei pazienti cirrotici è molto complicata a causa di diversi fattori confondenti. Il criterio più comunemente utilizzato per definire la presenza di insufficienza renale nella cirrosi è una creatinina sierica >1.5 mg/dl [3]. Comunque, questo è un valore arbitrario e non è mai stato validato. La creatinina sierica sovrastima la funzione renale nella cirrosi per la ridotta produzione di creatinina da parte del fegato, la malnutrizione proteico-calorica ed il depauperamento muscolare. È stato anche riportato che l'iperbilirubinemia riduce in maniera artificiosa il valore di creatininemia quando esso viene stimato con il metodo di Jaffe [4] che è quello più comunemente utilizzato negli Stati Uniti. Diversi altri parametri sono stati presi in considerazione per valutare al meglio la funzione renale nei cirrotici. Il valore sierico di Cistatina C è uno dei markers più studiato come indicatore di funzione renale in questa popolazione [5] (full text) [6] (full text) [7]. Esso ha molti vantaggi rispetto alla creatininemia nella cirrosi. La Cistatina C non dipende dalla funzione degli epatociti intatti e non vi è un incremento della secrezione tubulare in corso di cirrosi epatica. I livelli di Cistatina C non sono influenzati o lo sono in misura minore rispetto alla creatinina dalle masse muscolari, dal sesso, razza, dieta ipo-proteica ed altri fattori. Comunque, recenti studi hanno mostrato che anche la Cistatina C sovrastima la funzione renale nei pazienti cirrotici [8] (full text). La velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è considerata la migliore stima della funzione renale. Le tecniche di clearance che utilizzano markers esogeni come i mezzi di contrasto radiologici, l'inulina o i radioisotopi forniscono una misurazione accurata della VFG, ma si tratta di metodi dispendiosi, costosi e che risentono di una clearance extra-renale, sovrastimando così la VFG di almeno 20 ml/min/1.73 m². Anche per i pazienti con cirrosi avanzata, nessuno dei markers esogeni per misurare la clearance renale è stato valutato in maniera esaustiva.

La raccolta delle urine consente di superare alcuni di questi limiti, ma essa tende a sovrastimare la VFG per un incremento della secrezione tubulare di creatinina [9] (full text). Le equazioni derivate per il calcolo della VFG come la Cockcroft Gault e la Modified Diet in Renal Disease (MDRD) che si basano sulla quantità di massa magra dovrebbero essere usate con cautela nei cirrotici poiché anche esse tendono a sovrastimare la VFG in presenza di abbondanti edemi ed ascite [10] [11] [12]. Un'equazione basata sulla combinazione di creatinina e Cistatina C si è rivelata essere una stima più accurata della VFG misurata in soggetti con insufficienza renale cronica rispetto ad un'equazione basata solo sulla Cistatina C o sulla creatinina [13]. Una nuova equazione basata su creatinina e Cistatina C chiamata 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine-Cystatin C equation' (2012), si è dimostrata essere più accurata rispetto alle equazioni convenzionali basate sulla creatinina nei soggetti non cirrotici [14] (full text). Successivamente, un altro studio ha validato la sua superiorità rispetto ad altri parametri convenzionali nei cirrotici [15]. Considerando l'assenza di un marker sensibile di disfunzione renale nella cirrosi

avanzata, il Gruppo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) all' 8° Congresso Internazionale ha raccomandato l'utilizzo della creatinina sierica per valutare la funzione renale nei pazienti con cirrosi avanzata fino a quando saranno disponibili metodiche più affidabili di misurazione della funzione renale. Inoltre, sono stati raccomandati anche ulteriori studi per valutare altri biomarkers di danno renale quale ad esempio l'NGAL (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin), IL-18 e KIM-1 (Kidney-Injury Molecule) nell'ambito dell'Insufficienza Renale Acuta (IRA) e dei disordini epato-renali [16] ([full text](#)).

Sindrome epato-renale – Aspetti storici e Prevalenza

La SER comprende lo stadio più avanzato dell'alterazione emodinamica che inizia precocemente nel corso della malattia epatica anche prima che l'ascite sia clinicamente evidente. Tali alterazioni emodinamiche progrediscono man mano che il paziente cirrotico passa dallo stadio pre-ascitico a quello sensibile ai diuretici, poi allo stadio di ascite refrattaria ai diuretici e quindi alla sindrome epato-renale. La SER è la forma più severa di alterazione della funzione renale di tipo funzionale. L'incidenza è riportata tra il 18% al primo anno ed il 39% al quinto anno dopo la comparsa di ascite [17].

Nel 1959, Papper e coll hanno descritto la presenza di un vasocostrizione renale intensa in un rene per altri aspetti normale, in alcuni pazienti con cirrosi avanzata, aprendo la strada alla comprensione della patogenesi della SER [18]. Epstein e coll hanno confermato la natura funzionale della vasocostrizione renale utilizzando l'angiografia in un paziente deceduto a causa dell'insufficienza renale ed hanno dimostrato il riempimento vascolare post-mortem dei vasi renali fino alla zona periferica della corteccia renale [19]. Rodes e coll hanno identificato 3 diversi outcomes in pazienti con disfunzione renale: 1) un decorso rapidamente progressivo solitamente associato ad altre complicanze della cirrosi contemporaneamente alla comparsa di insufficienza renale (SER successivamente denominata di tipo 1); 2) pazienti con insufficienza renale stabile durante l'ospedalizzazione senza cause ovvie di insufficienza renale (SER di tipo 2); 3) pazienti con un decorso iniziale simile a quello del tipo 2 fino alla comparsa di complicanze che fanno precipitare la funzione renale [20] ([full text](#)).

Fisiopatologia

La patogenesi della SER è multifattoriale, essendovi diversi fattori che contribuiscono al graduale deterioramento della funzione renale man mano che la cirrosi avanza, fino allo sviluppo della SER di tipo 2. Ogni evento acuto che altera l'emodinamica sistemica e renale può indurre un rapido declino della funzione renale, portando alla comparsa di SER di tipo 1.

Nel 1988, Schrier e coll hanno proposto "l'ipotesi della vasodilatazione arteriosa periferica" come spiegazione dell'anomala ritenzione di sodio ed acqua nei pazienti con cirrosi [21]. La cirrosi è accompagnata dalla distorsione, compressione ed anche obliterazione della rete vascolare epatica. Inoltre, vi è una ridotta produzione intraepatica di vasodilatatori e cellule stellate ipercontrattili attivate [22] che conduce all'ostruzione del flusso portale, determinando un aumento dello stress della parete dei vasi portali, con un conseguente incremento della produzione di sostanze vasodilatatrici quali ossido nitrico (NO), monossido di carbonio (CO) e cannabinoidi endogeni nella circolazione portale [22] [23] [24] [25] [26]. Conseguentemente all'aumentata produzione di agenti vasodilatatori, il flusso portale aumenta con ulteriore aumento dello stress vascolare dei vasi splanchnici, causando così un ulteriore incremento della produzione di vasodilatatori. Tale vasodilatazione portale viene trasferita conseguentemente alla circolazione connessa, determinando una vasodilatazione dell'intero

letto vascolare splancnico. Altri fattori quali un'aumentata attività batterica determinano una maggiore produzione di tumour necrosis factor (TNF), IL-6 che attiva le sintetasi endoteliale ed inducibile dell'ossido nitrico, gli enzimi responsabili della produzione dell'ossido nitrico contribuendo quindi alla vasodilatazione splancnica [27] [28]. In aggiunta, un aumento dell'angiogenesi mesenterica dovuto ad un incremento dei livelli ematici del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) [29] [30] e l'iporesponsività dei vasi splancnici ai vasocostrittori contribuiscono alla vasodilatazione splancnica. Il risultato finale è la compartimentalizzazione del sangue nel distretto vascolare splancnico, cosiddetta "sindrome da furto splancnico". Lo sviluppo di ipertensione portale determina anche l'apertura di shunt vascolari porto-sistemici, che dirottano parte del sangue splancnico alla circolazione sistemica determinando una vasodilatazione sistemica [31] (full text) [32]. L'effetto combinato della sindrome da furto splancnico e la vasodilatazione sistemica risulta in una riduzione del volume di sangue arterioso effettivo. Per mantenere la stabilità emodinamica vengono attivati molti meccanismi compensatori in particolare a livello dei reni e del cuore.

Alterazioni cardiocircolatorie

Per compensare la riduzione del volume di sangue arterioso effettivo, la gittata cardiaca aumenta determinando una circolazione iperdinamica. L'aumentata gittata cardiaca nella circolazione iperdinamica della cirrosi scompensata significa che vi è un riserva cardiaca limitata in questi pazienti, ed ulteriori riduzioni delle resistenze vascolari sistemiche non sono possibili determinando una relativa riduzione della gittata cardiaca. Le ragioni per cui la gittata cardiaca diminuisce nello stadio finale dell'insufficienza epatica non sono note, ma l'insieme di diverse specifiche anomalie cardiache, come una ridotta risposta sistolica e diastolica allo stress, alterazioni della ripolarizzazione della membrana cellulare cardiaca, dilatazione delle camere cardiache, è stato riconosciuto ed etichettato come "cardiomiopatia cirrotica" [33]. Inoltre, altri fattori come il rilascio di endotossine e sostanze biologicamente attive (citochine infiammatorie, NO, CO ed altri) possono ulteriormente alterare la funzione cardiaca in pazienti con insufficienza epatica terminale. È stato riscontrato che tale stato di bassa gittata cardiaca predice lo sviluppo di SER e la sopravvivenza [34].

Alterazioni emodinamiche dovute alla riduzione del volume di sangue arterioso effettivo

Una riduzione del volume di sangue arterioso effettivo risulta in una attivazione compensatoria dei sistemi vasocostrittori quali il sistema nervoso simpatico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, il sistema arginino-vasopressina. Una riduzione del volume di sangue arterioso effettivo induce anche una riduzione della perfusione renale con conseguente riduzione del flusso ematico e della VFG [35]. Tale ipoperfusione renale aumenta ulteriormente la produzione di diversi vasocostrittori intrarenali come l'angiotensina II e l'endotelina, causando un ulteriore peggioramento dell'emodinamica e della funzione renale [36]. [Tabella 1]

Alterazione dell'Autoregolazione Renale

L'autoregolazione renale è l'insieme dei meccanismi regolatori che assicurano che i reni ricevano una quantità costante ed adeguata di sangue indipendentemente dalle alterazioni giornaliere della pressione arteriosa. Nei soggetti sani, questo avviene per valori di pres-

sione arteriosa media ≥ 60 mmHg. Comunque, nei pazienti con cirrosi, la relazione tra il flusso ematico renale e la pressione di perfusione è alterata dall'attivazione del sistema nervoso simpatico e dalla presenza di altri stimoli vasocostrittori facendo slittare la curva dell'autoregolazione verso destra. Tale slittamento diventa più evidente quando la cirrosi è più avanzata [37]. Ciò significa che un paziente con cirrosi avanzata ha una maggiore probabilità di sviluppare insufficienza renale per la semplice ragione che ha una cirrosi avanzata. La pressione di perfusione renale diventa sempre più dipendente dalla pressione arteriosa ed ogni evento che riduce la pressione arteriosa si traduce in un crollo maggiore del flusso ematico renale che può indurre a sua volta una intensa vasocostrizione renale ed una SER. Gli eventi in grado di scatenare ciò sono l'utilizzo aggressivo dei diuretici, la sindrome post-paracentesi, la peritonite batterica spontanea (PBS), le infezioni delle vie urinarie e l'epatite alcolica acuta [38] [39] [40] (full text) [41].

Nuovi concetti nell'Emodinamica Renale

Mentre il meccanismo che porta alla riduzione del flusso ematico renale è spiegato da una eccessiva produzione di NO, è stato anche riscontrato che vi è una insufficiente produzione di NO nel rene, e ciò contribuisce alla riduzione del flusso ematico renale. L'accumulo di dimetil-arginina simmetrica (SDMA) ed asimmetrica (ADMA) gioca un ruolo chiave nell'insufficienza di NO [42] [43]. Nella cirrosi, si osserva un accumulo di ADMA perché l'enzima dimetilarginina dimetilamminoidrolasi che idrolizza l'ADMA richiede una funzione epatica intatta [44] [45]. Inoltre, i livelli plasmatici di SDMA sono aumentati anche a causa dell'alterata funzione epatica e per la ridotta clearance renale [46]. La SDMA compete con la L-arginina per il trasporto endoteliale poiché i livelli di L-arginina si riducono [46]. La generazione di NO si ottiene dalla L-arginina grazie alla NO sintetasi, quindi la riduzione dei livelli di L-arginina determina un'ulteriore riduzione della produzione di NO e quindi del flusso ematico renale [47] (full text). [Figura 1]

Definizione e classificazione della Sindrome Epato-Renale

Nel 1996, l'International Ascites Club (IAC) ha definito la SER come una sindrome che si osserva nei pazienti con cirrosi, ipertensione portale ed insufficienza epatica avanzata, caratterizzata da alterata funzione renale con marcate anomalie della circolazione arteriosa e dell'attività dei sistemi endogeni vasoattivi. Clinicamente, la SER è stata divisa in due tipi: tipo 1 o SER acuta, caratterizzata da una riduzione rapidamente progressiva della funzione renale definita dal raddoppio della creatinina sierica iniziale fino ad un valore >220 $\mu\text{mol/l}$ (2,5 mg/dl) o da una riduzione del 50% della clearance della creatinina iniziale fino ad un valore <20 ml/min in 2 settimane; tipo 2 o SER cronica, definita come insufficienza renale

Tabella 1. Alterazioni emodinamiche nella Cirrosi

Circolazione splancnica

- Vasodilatazione
- Neoangiogenesi
- Ipertensione Portale ed aperture di shunt porto-sistemici
- Compartimentalizzazione del sangue nella circolazione splancnica

Circolazione Sistemica

- Riduzione del Volume di Sangue Arterioso Effettivo
- Circolazione Iperdinamica
- Riduzione della pressione arteriosa sistemica
- Aumento della gittata cardiaca, Cardiomiopatia cirrotica (negli stadi più avanzati)
- Vasocostrizione Renale

moderata che progredisce gradualmente nel corso di settimane o mesi con una creatinina sierica di 133-220 mmol/l (1.5-2.5 mg/dl) [48].

L'IAC ha aggiornato la definizione ed i criteri diagnostici per la SER nel 2005 [Tabella 2] e ciò grazie a miglioramenti nella comprensione della fisiopatologia della SER, al riconoscimento che essa frequentemente segue un'infezione batterica (soprattutto una peritonite batterica spontanea), allo sviluppo di terapie efficaci e ad una migliore sopravvivenza dei pazienti con SER, soprattutto nel tipo 1. Questa nuova definizione di SER consiste nel fatto che è una sindrome potenzialmente reversibile che si verifica nei pazienti con cirrosi, ascite ed insuf-

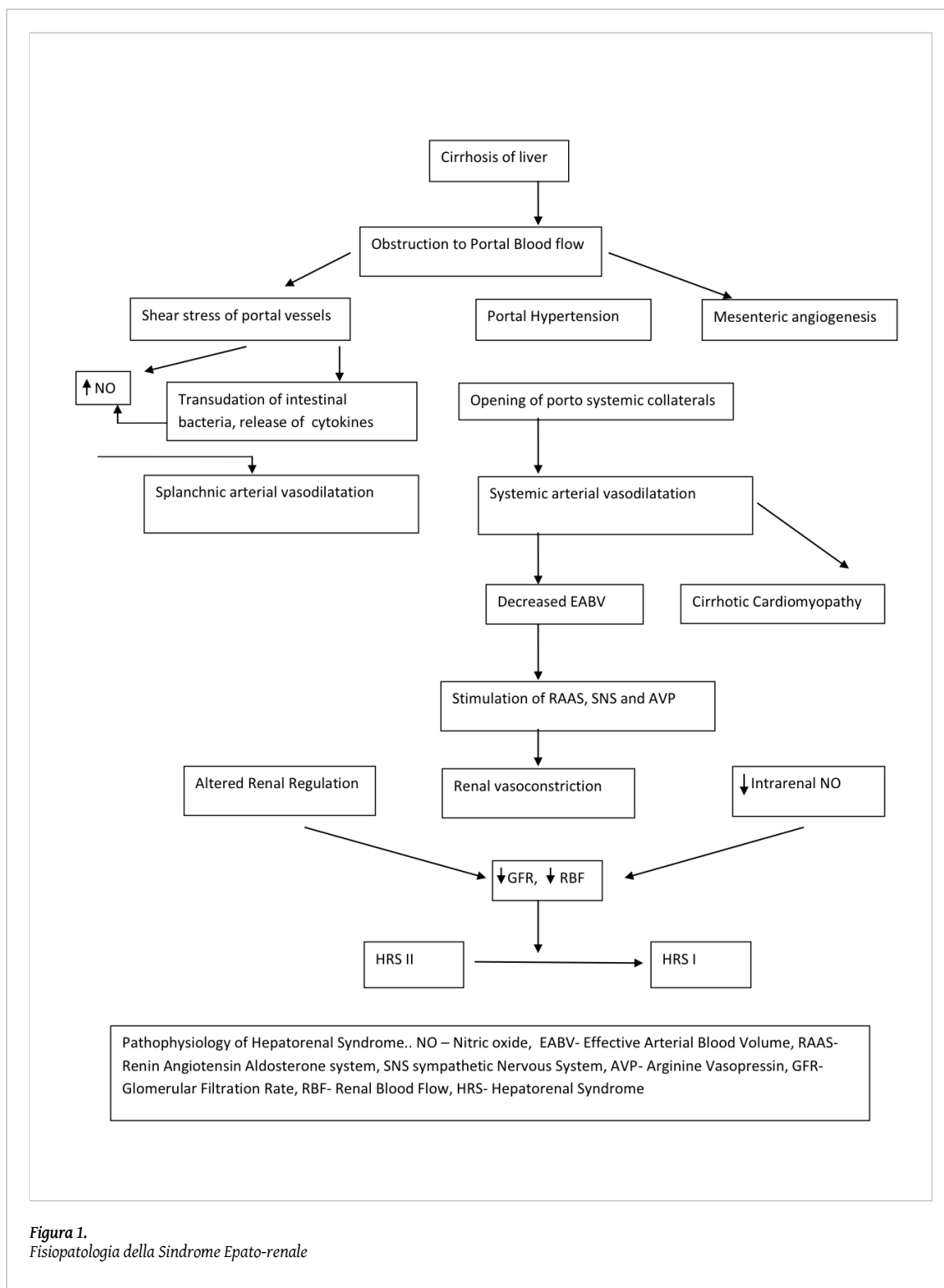


Figura 1.
Fisiopatologia della Sindrome Epato-renale

ficienza epatica, ma anche con insufficienza epatica acuta o epatite alcolica. Essa è caratterizzata da alterata funzione renale, marcate alterazioni della funzione cardiovascolare ed iperattività del sistema nervosa simpatico e del sistema renina-angiotensina. Una severa vasostrizione renale porta alla riduzione della VFG [49].

Criteri diagnostici attuali per la Sindrome epato-renale – Vantaggi e svantaggi

I criteri diagnostici attualmente utilizzati per la SER dipendono essenzialmente dal valore di creatinina sierica. Gli svantaggi dell'utilizzo di della creatininemia, come discusso prima, sono ovvi. Il rigido cut-off del livello di creatinina di 133 mmol/l (1.5 mg/dl) potrebbe limitare il trattamento ai pazienti con livelli più severo di insufficienza renale. Per migliorare la diagnosi e la classificazione dell'insufficienza renale nella cirrosi, si è istituito un gruppo di lavoro di specialisti in diversi ambiti medici. Tale gruppo di lavoro ha notato che le variazioni che predispongono allo sviluppo di SER non sono fenomeni del tipo "tutto o nulla", ma piuttosto evolvono progressivamente con la storia naturale della cirrosi. Non è chiaro se anche i pazienti con gradi più lievi di insufficienza renale possano avere outcomes sfavorevoli. Se così fosse, questa tipologia di pazienti dovrebbe iniziare il trattamento più precocemente piuttosto che aspettare che i criteri necessari per la diagnosi siano presenti [50]. [Figura 2]

Tabella 2. Nuovi criteri diagnostici della Sindrome epato-renale

L'International Ascites Club (IAC) ha proposto i criteri diagnostici della sindrome epato-renale (3)

- Cirrosi con ascite.
- Creatinina sierica >133 mmol/l (1.5 mg/dl).
- Nessun miglioramento della creatinina sierica (riduzione fino ad un livello ≤ 133 mmol/l) dopo almeno 2 giorni di sospensione del diuretico ed espansione del volume con albumina. La dose raccomandata di albumina è 1 g/kg di peso corporeo/die fino ad un massimo di 100 g/die.
- Assenza di shock.
- Assenza di terapie nefrotossiche recenti o in atto.
- Assenza di alterazione del parenchima renale indicata da presenza di proteinuria (500 mg/die), microematuria (>50 emazie/campo) e/o alterazioni all'ecografia renale

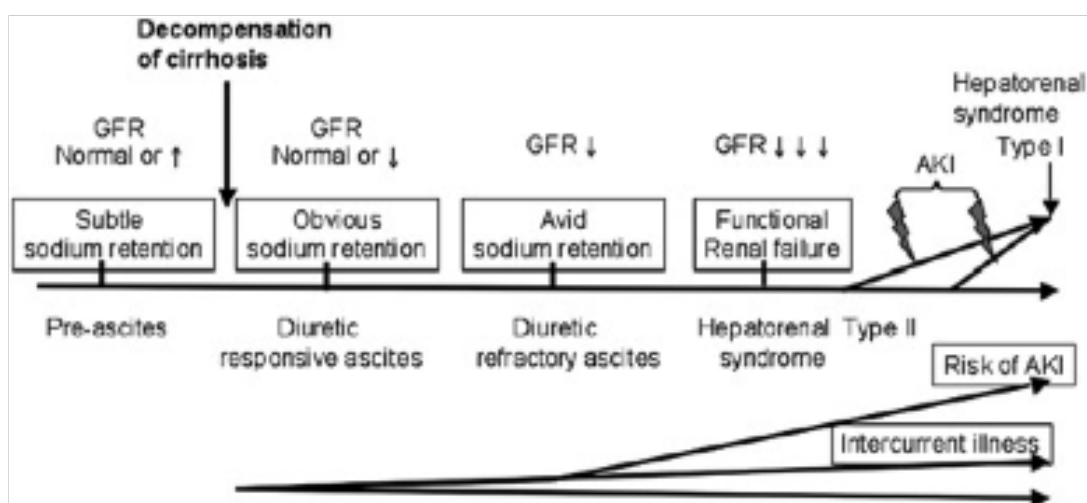


Figura 2. Storia naturale della cirrosi: ? evento acuto. AKI-acute kidney injury (Insufficienza renale acuta); GFR-glomerular filtration rate (Velocità di filtrazione glomerulare)

Nel 2004 il Gruppo di lavoro ADQI ha sviluppato una definizione e classificazione per l'insufficienza renale acuta (IRA) nota come 'criteri RIFLE' [Figura 3] (R: renal risk, I: injury, F: failure, L: loss of kidney function, E: end stage renal disease) che stratifica la disfunzione renale acuta in gradi di severità crescente in base alle variazioni della creatininemia e/o della quantità di diuresi [51] (full text). I criteri RIFLE sono stati validati in più di 500 000 pazienti con insufficienza renale acuta e hanno mostrato di avere una predittività degli outcomes clinici con un incremento progressivo della mortalità al peggiorare della classe RIFLE [52] [53] [54]. Il Network dell'insufficienza renale acuta (Acute Kidney Injury Network-AKIN), un network indipendente, ha ampliato la definizione di IRA [Tabella 3] includendo un incremento assoluto della creatinina sierica ≥ 26 mmol/l (≥ 0.3 mg/dl) se documentato entro 48 ore [55] (full text), poiché è stato mostrato che incrementi più piccoli della creatinina sierica rispetto a quelli presi in considerazione nella classificazione RIFLE sono associati ad un outcome avverso [56] (full text).

Tabella 3. Criteri AKIN (Acute Kidney Injury Network) per la definizione e classificazione dell'Insufficienza Renale Acuta (50)

Stadio IRA	Criteri secondo la creatinina sierica	Criterio secondo il volume di urine
1 (Rischio)	Incremento della creatinina sierica >26.4 mmol/l (≥ 0.3 mg/dl) entro 48 ore oppure un incremento ≥ 150 - 200% (1.5-2 volte) dal valore basale	<0.5 ml/kg/ora per >6 ore
2 (Danno)	Incremento della creatinina sierica di 200 - 299% (>2 - 3 volte) dal valore basale	<0.5 ml/kg/ora per >12 ore
3 (Insufficienza)	Incremento della creatinina sierica fino a $\geq 300\%$ (>3 volte) dal valore basale oppure creatinina sierica ≥ 354 mmol/l (≥ 4.0 mg/dl) con un incremento acuto ≥ 44 mmol/l (≥ 0.5 mg/dl) oppure inizio della terapia sostitutiva renale	<0.3 ml/kg/ora per 24 ore oppure anuria per 12 ore

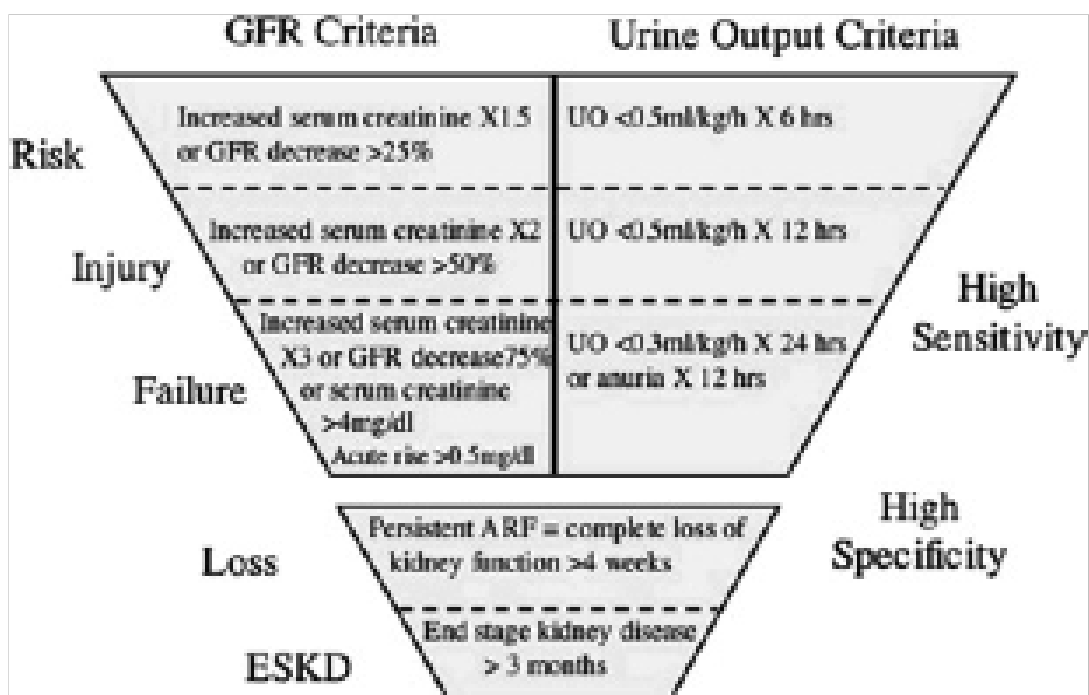


Figura 3. Criteri diagnostici RIFLE (R: renal risk -rischio renale, I: injury -danno, F: failure -insufficienza, L: loss of kidney function -perdita di funzione renale, E: end-stage renal disease -insufficienza renale terminale). ARF, acute renal failure (IRA); GFR, glomerular filtration rate (VFG); UO, urine output (escrezione urinaria)

Il ADQI-IAC ha proposto che il termine ‘disordini epato-renali’ venga usato per descrivere ogni alterazione della funzione renale, in concomitanza di una insufficienza epatica avanzata, sia essa di natura funzionale che strutturale, che soddisfi i criteri diagnostici per l’insufficienza renale acuta, cronica o sindrome epato-renale. Tale definizione non ha l’intenzione di sostituire l’attuale definizione di SER, piuttosto quella di includere tutti i pazienti con alterata funzione renale così da avere una migliore classificazione dell’insufficienza renale e da poter condurre studi appropriati per definire la prognosi e per pianificare interventi terapeutici. La proposta finale del Working Party è quella di accettare la definizione di IRA nella cirrosi come un incremento della creatinina sierica >50% del valore basale oppure un incremento della creatinina ≥ 26.4 mmol/l (≥ 0.3 mg/dl) in <48 ore, indipendentemente dalla natura funzionale o strutturale dell’alterazione della funzione renale. La SER di tipo 1 può essere considerata una forma specifica di IRA [Tabella 4]. Si era d’accordo che questi nuovi criteri diagnostici empirici per la diagnosi di IRA nella cirrosi venissero validati per determinare se i più piccoli incrementi di creatinina sierica fossero associati ad outcomes negativi [50]. Due studi che includevano pazienti critici con cirrosi hanno già mostrato che i criteri RIFLE per l’IRA erano buoni predittori di sopravvivenza in ospedale [57] [58].

È stato anche raccomandato di rivedere la soglia della creatinina sierica per la diagnosi di SER di tipo 1, stabilendo un valore target più basso tale da consentire ai pazienti con un minore incremento della creatinina sierica di beneficiare dei trattamenti attualmente riservati ai pazienti con SER classicamente definita [50]. [Tabella 4]

Il Working party ha proposto anche delle raccomandazioni per l’insufficienza renale acuta e cronica che non saranno discusse qui.

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; KD, kidney disease; HRS, hepatorenal syndrome [Figura 4]

Gestione della sindrome epato-renale

Management generale: I pazienti con ascite sono a rischio di sviluppare una SER e quindi devono essere attentamente valutati e sorvegliati ed i fattori precipitanti devono essere attentamente esclusi e appropriatamente trattati, poiché la SER più comunemente si sviluppa in pazienti con una maggiore risposta infiammatoria sistemica [59]. È stato riportato che i farmaci che riducono la perfusione renale e quelli nefrotossici [Tabella 5] possono far precipitare una SER e dovrebbero essere evitati [60] [61] [62] [63]. Invece, non è ancora ben chiaro se i mezzi di contrasto radiologici possano scatenare una SER.

Monitoraggio dell’emodinamica

Il punto chiave per evitare lo sviluppo di una SER è la prevenzione della ipoperfusione renale mantenendo il volume di sangue circolante effettivo e la pressione di perfusione renale. I metodi tradizionali basati sull’esame clinico e sulla misurazione statica della pressione atriale destra e polmonare hanno un’accuratezza discutibile [64] [65]. L’espansione di volume con albumina al 20% causa un sostanziale incremento del volume di sangue centrale

Tabella 4. Definizione di IRA proposta dal Working Party per un sistema di classificazione revisionato in pazienti con cirrosi (ADQI-IAC) (50)

Diagnosi	Definizione
Insufficienza renale acuta	Incremento della creatinina sierica >50% dal valore basale o incremento della creatinina sierica ≥ 26.4 mmol/l (>0.3 mg/dl) in

e dell'indice cardiaco, senza conseguenti variazioni della pressione venosa centrale rispetto ad altri cristalloidi/colloidi che inizialmente espandono lo spazio intravascolare, ma successivamente espandono il terzo spazio [66] (full text). Quindi l'ADQI raccomanda un monitoraggio emodinamico della gestione dei fluidi [16] (full text). Il monitoraggio emodinamico funzionale con l'utilizzo delle pressioni venose centrali o con misure indirette degli indici cardiaci, dovrebbe essere utilizzato, quando possibile, per valutare la risposta alla somministrazione di fluidi. Sebbene la variazione della pressione di polso (pulse pressure variation -PPV), derivata dall'analisi dell'onda arteriosa, e la variazione del volume di stroke (stroke volume variation -SVV) siano predittivi dei fluidi [67], essi non sono affidabili nei pazienti settici e in quelli trattati con supporti ventilatori [68] [69]. L'ecocardiografia seriata può essere usata per valutare le variazioni del volume intravascolare, misurando il diametro della vena cava inferiore, il volume telediastolico del ventricolo destro, l'area telediastolica del ventricolo sinistro e il volume globale telediastolico, ma questi indici non sono accurati quanto PPV e SVV; essi sono infatti, operatore-dipendente e non sono stati valutati nei pazienti con cirrosi [70] [71] (full text)

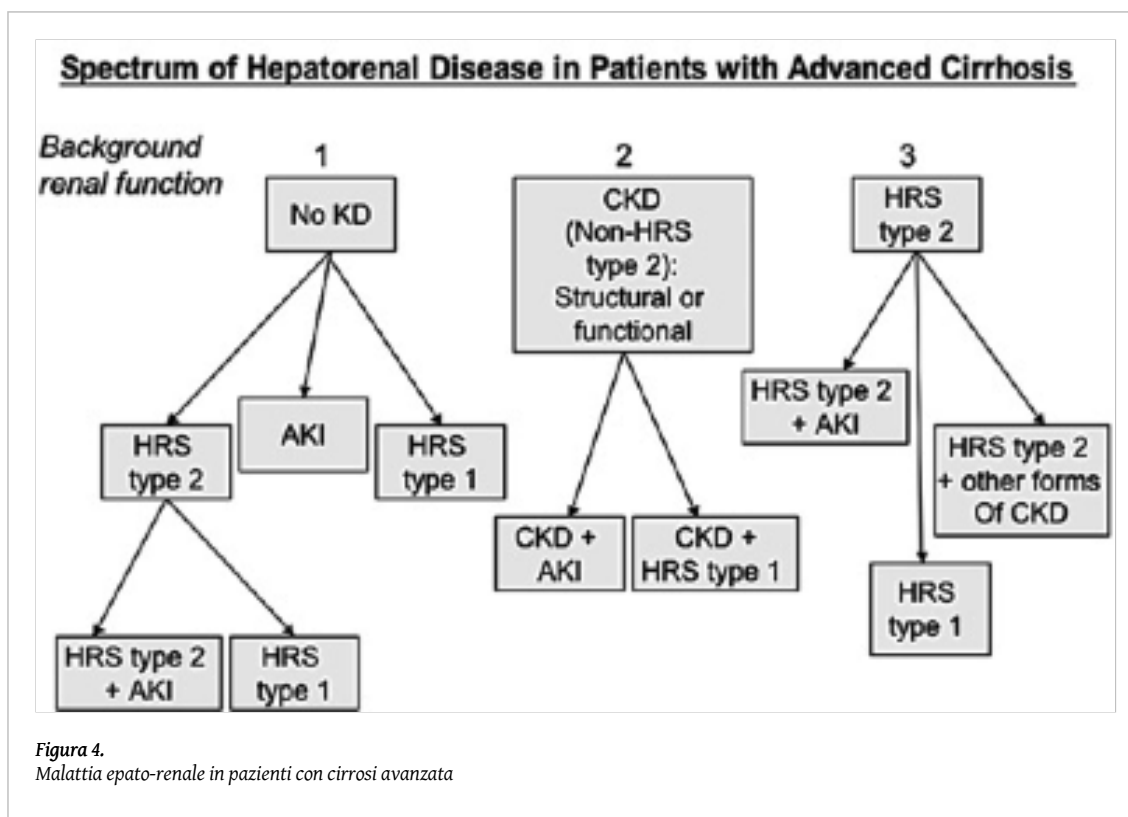


Tabella 5. Farmaci che possono scatenare SER

Insulto Renale	Meccanismo	Farmaco
Ridotta pressione arteriosa sistemica	Ridotta pressione di perfusione intra-renale	Alfa bloccanti Inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina
Ridotta perfusione glomerulare	Inibizione dei prostanoidi vasodilatatori renali Vasocostrizione glomerulare	Anti-infiammatori non-steroidi Inibitori delle COX 2 Dipiridamolo
Nefrotossicità	Tossicità tubulare renale	Aminoglicosidi Amfotericina

Trattamento dell'evento scatenante

L'evento scatenante più comune della SER di tipo 1 è un episodio di infezione batterica, ed in particolare la PBS è l'evento più frequente. Un terzo dei pazienti con PBS sviluppa una SER di tipo 1 nonostante la risoluzione dell'infezione [39]. In una serie di pazienti con SER di tipo 1 negli ultimi 10 anni, le infezioni batteriche sono state responsabili di più del 70% dei casi di SER di tipo 1, e le PBS e le infezioni delle vie urinarie sono state le cause scatenanti più frequenti [72]. Gli altri eventi scatenanti includono sanguinamenti del tratto gastrointestinale da varici, paracentesi troppo spinte, diuresi eccessiva ed insufficienza epatica [39]. È necessario prendere misure di prevenzione dello sviluppo di una SER. L'uso di albumina nei pazienti con PBS, che sono ad alto rischio di sviluppare una SER di tipo 1, -come quelli con un'alterazione basale della funzione renale con creatinina sierica $>88 \mu\text{mol/l}$ o un'azotemia $>10.7 \mu\text{mol/l}$, ed insufficienza epatica con un valore di bilirubinemia $>68 \mu\text{mol/l}$ o un tempo di protrombina $<60\%$ [73]-riduce la probabilità di sviluppare una SER di tipo 1 con riduzione della mortalità [40] (full text). Allo stesso modo, [40] (full text) l'utilizzo profilattico di antibiotici in pazienti che hanno avuto un episodio di sanguinamento del tratto gastrointestinale può ridurre l'incidenza di infezioni batteriche e quindi la possibilità di sviluppare una SER di tipo 1 [74]. Dopo una paracentesi di un elevato volume di liquido ascitico ($>5 \text{ l}$), la replezione di volume con albumina è superiore ad altri plasma expanders nel prevenire una disfunzione circolatoria post-paracentesi e della funzione renale [75] [76]. Nell'epatite alcolica, l'uso di pentossifillina per 28 giorni era associato ad un rischio inferiore di SER e ad una mortalità più bassa [41]. Si pensa che il meccanismo protettivo della pentossifillina sia connesso alla sua attività anti-TNF. C'è anche evidenza che una paracentesi fatta precocemente nei pazienti con ascite tesa migliori la funzione renale riducendo la pressione intra-addominale [77] [78] [66] (full text).

Vasocostrittori nella SER

Il razionale [66] (full text) per l'utilizzo di vasocostrittori è quello di ridurre la vasodilatazione splancnica e sistemica e quindi migliorare il volume di sangue arterioso effettivo. Ciò attenua i meccanismi di vasocostrizione renale migliorando così la perfusione renale e la VFG. I vasocostrittori in uso si possono dividere in 1) analoghi della Vasopressina 2) agonisti alfa-adrenergici e 3) analoghi dell'Octreotide. La Vasopressina, insieme all'albumina, è il trattamento di scelta della SER. Gli analoghi della Vasopressina, Terlipressina e Orlipressina agiscono selettivamente sui recettori V1 che sono abbondanti sui vasi splancnici e causano contrazione delle cellule muscolari lisce; tali farmaci causano un minor numero di complicanze sistemiche rispetto alla Vasopressina e possono essere somministrati come iniezioni a boli intermittenti, quindi sono il trattamento di scelta per la SER. Gli studi sugli analoghi della Vasopressina sono stati fatti utilizzando l'Orlipressina [79] [80] nonostante il farmaco più studiato sia la Terlipressina, soprattutto nella SER di tipo 1. La Terlipressina è un pro-farmaco ed il suo metabolita attivo viene lentamente rilasciato così da ottenere una somministrazione di tipo intermittente. Non esiste una dose precisa prescritta perché non vi sono studi che abbiano valutato diversi dosaggi del farmaco. Studi preliminari hanno mostrato che la Terlipressina data in infusione può avere effetti migliori nel far regredire una SER rispetto ai boli intermittenti a causa della pressione portale sostenuta che riduce l'effetto dell'infusione [81] [82]. Molti piccoli studi [83] [84] [85] [86] e 2 grandi trial randomizzati controllati [87] [88] hanno mostrato il beneficio della Terlipressina nel migliorare i parametri clinici e le anomalie ormonali [89]. Comunque, entrambi i trial hanno mostrato solo una riduzione della mortalità a 14 giorni senza effetti sulla sopravvivenza a 3 e 6 mesi. La Terlipressina è solitamente somministrata per un massimo di 14 giorni con una riduzione graduale della dose di 2 mg ogni 4-6 ore, se la risposta è sub-ottimale. Con tale te-

rapia, circa il 40-60% dei pazienti raggiunge una 'risposta completa' (RC: riduzione della creatinina sierica fino ad un valore <1.5 mg/dl). Quando la creatinina sierica si riduce del 50% rispetto al valore basale ma non raggiunge un valore di 1,5 mg/dl, siamo di fronte ad una 'risposta parziale' (RP). L'assenza di risposta è definita, invece, dall'assenza di riduzione o da una riduzione <50% della creatinina rispetto al valore pre-trattamento. La recidiva è la ricomparsa dell'insufficienza renale (creatinina sierica >1.5 mg/dl) dopo l'interruzione della terapia. Sono stati identificati alcuni parametri che predicono la risposta alla terapia con vasocostrittori. Essi sono: a) creatinina al di sotto di 3 mg/dl (risposta del 50%), creatinina tra 3 e 5 mg/dl (risposta del 30%) e creatinina >5 (risposta del 10%) [90], b) incremento della pressione arteriosa media di 5 mmHg al 3° giorno [91] and c) bilirubina sierica al di sotto di 10 mg/dL. Oltre ad un ridotto volume di sangue arterioso effettivo, anche una ridotta gittata cardiaca contribuisce alla SER e la Terlipressina non ha effetti sulla gittata cardiaca. Inoltre, essa può anche ridurre la gittata, abbassando la frequenza cardiaca e la motilità del ventricolo sinistro, incrementando il post-carico cardiaco ed il volume diastolico, il che spiega il limitato successo della Terlipressina. Essa è solitamente somministrata insieme all'albumina e il beneficio della stessa è stato ben mostrato in 2 studi che confrontavano Terlipressina e albumina con Terlipressina da sola e hanno trovato un più lento miglioramento della funzione renale con la sola Terlipressina [84] [92]. Si pensa che l'albumina contribuisca a migliorare la gittata cardiaca ed inibisca il rilascio di NO in pazienti con PBS. Una recente metanalisi della Cochrane Collaboration concludeva che la Terlipressina riduce la mortalità e migliora la funzione renale in pazienti con SER di tipo 1. E' dubbio se tale evidenza sia forte abbastanza da supportare l'utilizzo dell'intervento nella pratica clinica [93]. Le implicazioni di tali evidenze hanno portato i ricercatori del Club Internazionale dell'Ascite a raccomandare, tra i criteri diagnostici, l'abbassamento della creatinina sierica per la diagnosi di SER e a considerare se la pressione arteriosa media debba essere usata per il monitoraggio della risposta clinica piuttosto che la creatinina sierica [94].

Agonisti alfa adrenergici

La Noradrenalina e la Midodrina sono 2 agenti alfa-adrenergici che rappresentano una buona alternativa alla Terlipressina. La Midodrina è l'agente alfa-adrenergico più comunemente usato negli Stati Uniti a causa della ridotta disponibilità della Terlipressina.

Il principale effetto della Midodrina è il miglioramento della circolazione sistemica, l'incremento della resistenza vascolare sistemica e quindi della pressione arteriosa media. La Midodrina, quando utilizzata da sola, non ha un grande effetto sulla SER. Quando, invece, viene usata insieme all'Octreotide sembra avere effetti positivi sulla funzione renale. Alcuni studi hanno riportato una regressione della SER nel 49% dei pazienti quando una combinazione dei due farmaci veniva somministrata per un periodo mediano di 17 giorni [95] [96]. La dose di Midodrina è un determinante importante della reversibilità della SER. Quando la Midodrina veniva somministrata alla dose di 15 mg 3 volte al giorno, l'88% dei pazienti aveva una remissione della SER di tipo 1 rispetto al 33% dei pazienti che ricevevano meno di 12.5 mg 3 volte al giorno [96]. Gli effetti collaterali della Midodrina includono diarrea e formicolio senza complicanze cardiovascolari.

La Noradrenalina (alla dose di 0.5-3 mg/ora) è un altro agonista recettoriale adrenergico che è stato somministrato ai pazienti con SER per la sua potente azione vasocostrittrice sia sui vasi venosi sia su quelli arteriosi. La Noradrenalina è stata confrontata con la Terlipressina in pochi trial ed è stato trovato che è ugualmente efficace nel migliorare la funzione renale [97] [98]. Ma al momento, i dati disponibili non sono sufficienti a formulare alcuna raccomandazione.

L'Octreotide quando viene usata da sola non ha mostrato alcun effetto positivo sulla funzione renale e deve essere usata insieme alla Midodrina, come descritto prima.

Una meta-analisi ha concluso che in generale, i vasocostrittori usati da soli o con l'albumina riducevano la mortalità a breve termine rispetto a nessun intervento o all'albumina usata da sola (74% vs 58%, RR: 0.82, IC al 95%: 0.70 - 0.96). Nelle analisi di sottogruppo, il beneficio di sopravvivenza era evidente al giorno 15° giorno di terapia (RR: 0.60, IC al 95%: 0.37 - 0.97), ma non ai giorni 30, 60, 90 e 180 [99].

Shunt Transgiugulare Intraepatico Porto-Sistemico (TIPS)

Il TIPS agisce riducendo la pressione sinusoidale che è l'iniziatore di tutte le alterazioni emodinamiche che si osservano nella cirrosi. Lo shunt riporta un sostanziale volume di sangue splanchnico alla circolazione sistemica, incrementando quindi il volume di sangue arterioso effettivo e riducendo l'attività dei vasocostrittori sistemici, il che induce un miglioramento dell'emodinamica renale e della funzione renale. Molti studi hanno valutato gli effetti dello shunt sulla funzione renale. Gli effetti sui parametri di funzione renale sembrano essere ritardati fino a 4 settimane. Le variazioni includono un aumento della natriuresi, una riduzione della creatinina sierica ed un incremento della clearance della creatinina. Due studi in pazienti con SER di tipo 1 eleggibili per l'apposizione di un TIPS hanno mostrato una regressione della SER nel 50% dei pazienti, un miglioramento dal punto di vista ormonale ed il 71% di sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti che venivano sottoposti ad intervento di TIPS [100], [101] (full text). Anche due studi in pazienti con SER di tipo 2 hanno mostrato risultati simili col 70% di sopravvivenza ad un anno [101] (full text), [85]. Un piccolo studio di Wong e coll ha mostrato che l'uso di TIPS dopo un periodo di trattamento con un vasocostrittore sembrava migliorare ulteriormente la funzione renale, portando col tempo alla normalizzazione dei livelli sierici di creatinina dopo un periodo di alcuni mesi, oltre che alla eliminazione dell'ascite. Gli autori riportavano una sopravvivenza del 100% a 30 e 90 giorni [102]. Sfortunatamente, comunque, questa procedura non è attuabile in molti pazienti con SER a causa dell'insufficienza epatica avanzata, dell'encefalopatia epatica o dei livelli molto alti di bilirubina sierica (>5mg/dl).

Terapia Renale Sostitutiva

Le indicazioni alla terapia renale sostitutiva nei pazienti con SER sono le stesse che si osservano nei pazienti non cirrotici con IRA ed includono: sovraccarico di volume, acidosi metabolica intrattabile ed iperpotassiemia. Data la scarsa prognosi dei pazienti con SER, la maggior parte dei nefrologi tende ad intraprendere la terapia renale sostitutiva solo nei pazienti candidati al trapianto di fegato. La decisione di iniziare la dialisi nei pazienti con SER è ulteriormente complicata dalla presenza di encefalopatia epatica, ipotensione arteriosa e coagulopatia, complicanze associate ad un incremento del 2-8% della mortalità. [103]. Nei pazienti con SER che non sono candidati ad un trapianto epatico, l'inizio del trattamento renale sostitutivo è controverso e può essere intrapreso solo in un gruppo selezionato di pazienti che hanno una possibilità di recupero della funzione renale dopo un breve periodo di dialisi.

Supporto Epatico Extracorporeo

La terapia renale sostitutiva convenzionale rimuove solamente le tossine idrosolubili. La maggior parte delle scorie metaboliche derivanti dall'insufficienza epatica sono legate all'albumina e non sono quindi eliminate dalla dialisi. Per tale motivo, sono state sviluppate

nuove metodiche che aumentano l'eliminazione delle tossine idrosolubili e di quelle legate alle proteine. Le metodiche MARS (Molecular Adsorbent Recirculatory System MARS), SPAD (single-pass albumin dialysis) e FPSA o Prometheus (Fractionated Plasma Separation and Adsorption) sono state introdotte nella pratica clinica. Sono disponibili solo pochi dati sugli effetti di questi trattamenti nei pazienti con SER. Un piccolo trial randomizzato ha mostrato che la tecnica MARS migliorava la funzione renale e prolungava la sopravvivenza nei pazienti con insufficienza epatica acuta e SER di tipo 1 [104] (full text). Anche un'analisi di sottogruppo dello studio multicentrico HELIOS ha riportato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con SER di tipo 1 che venivano trattati con una combinazione di terlipressina/albumina e Prometheus [105]. In ogni caso, la mortalità globale è ancora alta, con una sopravvivenza a 7 giorni del 37% e a 30 giorni del 25% [104] (full text). Studi più recenti non sono riusciti a confermare tali dati in quanto vi è stata una inversione del trend del miglioramento clinico dopo la cessazione della terapia. Quindi, al momento, non si possono fare raccomandazioni per il supporto epatico extracorporeo che può al più essere considerato un ponte fino al trapianto epatico nei pazienti con insufficienza epatica acuta su una preesistente insufficienza epatica cronica.

Trapianto di fegato e fegato-rene

Il trapianto di fegato è l'ultimo trattamento nei pazienti con SER. L'escrezione renale di sodio, i livelli sierici di creatinina e di neuro-ormoni si normalizzano entro un mese dal trapianto di fegato nella maggior parte dei pazienti. [106] Comunque, un recupero completo della funzione renale dopo il trapianto epatico non è universale, infatti il 25% dei pazienti non recupera mai la funzione renale [107] (full text). Un importante predittore della necessità di dialisi dopo trapianto epatico nei casi di SER è un prolungamento della terapia renale sostitutiva per più di 8 settimane prima del trapianto. Quindi, nonostante non vi sia un vantaggio di sopravvivenza col trapianto fegato-rene rispetto al trapianto di fegato da solo nei pazienti con SER, il trapianto fegato-rene è raccomandato nei pazienti con SER che sono stati sottoposti al trattamento dialitico per 8 settimane o più [108] (full text).

La SER influenza gli outcomes dopo il trapianto di fegato. I pazienti con SER hanno una più bassa sopravvivenza dopo il trapianto epatico e un maggiore rischio di complicanze post-operatorie rispetto a quelli che non sviluppano una SER [109] (full text). I pazienti che non hanno un recupero della funzione renale e rimangono in dialisi dopo il trapianto epatico hanno una mortalità ad un anno di circa il 70% [110] (full text). Quelli invece che mostrano un recupero della funzione renale rimangono ad alto rischio di sviluppare un'insufficienza renale cronica rispetto a quelli con normale funzione renale al tempo del trapianto epatico [109] (full text). I risultati di una gestione positiva della SER prima del trapianto epatico sono equivoci, quindi non è possibile al momento fare raccomandazioni.

Conclusioni

La SER rimane un evento critico per la prognosi a lungo termine e la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza epatica terminale. Sono stati formulati nuovi criteri diagnostici nel tentativo di semplificare l'approccio a questo importante problema consentendo una diagnosi e un trattamento più precoci. Comunque, persistono molte difficoltà nel management ottimale di questa patologia. Pietra miliare della terapia rimane il riconoscimento precoce, la prevenzione degli eventi scatenanti come infezioni/farmaci, l'uso di vasocostrittori, il TIPS, la terapia epatica extracorporea e la terapia renale sostitutiva. Anche con le terapie più nuove ed avanzate, la sopravvivenza del trapianto epatico rimane scarsa e quindi anche il vantaggio di una precoce diagnosi e trattamento scema. Gruppi di specialisti polidisci-

plinari, come ADQI-IAC, hanno reso possibile una migliore comprensione di questa condizione, rendendo così possibile anche disegnare in maniera appropriata trials randomizzati e controllati che abbiano come oggetto di studio interventi terapeutici specifici. Si spera che nuovi studi possano fare luce su migliori strategie terapeutiche nel futuro.

Bibliografia

- [1] Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A et al. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2008 Dec;48(6):2064-77
- [2] US Department of Health and Human Services: Organ Procurement and Transplantation Network data. <http://optn.Transplant.Hrsa.Gov/latestdata/rptdata.Asp>
- [3] Salerno F, Gerbes A, Ginès P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007 Sep;56(9):1310-8
- [4] Knapp ML, Hadid O Investigations into negative interference by jaundiced plasma in kinetic Jaffé methods for plasma creatinine determination. *Annals of clinical biochemistry* 1987 Jan;24 (Pt 1):85-97
- [5] Orlando R, Mussap M, Plebani M et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clinical chemistry* 2002 Jun;48(6 Pt 1):850-8 (full text)
- [6] Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M et al. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002 Jan;50(1):106-10 (full text)
- [7] Seo YS, Jung ES, An H et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009 Nov;29(10):1521-7
- [8] Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jan;6(1):84-92 (full text)
- [9] Proulx NL, Akbari A, Garg AX et al. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Aug;20(8):1617-22 (full text)
- [10] Orlando R, Floreani M, Padrini R et al. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clinical nephrology* 1999 Jun;51(6):341-7
- [11] Caregaro L, Menon F, Angeli P et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Archives of internal medicine* 1994 Jan 24;154(2):201-5
- [12] Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G et al. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clinical nephrology* 1998 Dec;50(6):342-6
- [13] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Mar;51(3):395-406
- [14] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine* 2012 Jul 5;367(1):20-9 (full text)
- [15] Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR et al. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2014 Apr;59(4):1532-42
- [16] Nadim MK, Kellum JA, Davenport A et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* 2012 Feb 9;16(1):R23 (full text)
- [17] Ginès A, Escorsell A, Ginès P et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993 Jul;105(1):229-36
- [18] PAPPER S, BELSKY JL, BLEIFER KH et al. Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Annals of internal medicine* 1959 Oct;51:759-73
- [19] Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *The American journal of medicine* 1970 Aug;49(2):175-85
- [20] Rodés J, Bosch J, Arroyo V et al. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgraduate medical journal* 1975 Aug;51(598):492-7 (full text)
- [21] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7
- [22] Laleman W Role of vasoactive substances and cellular effectors in the pathophysiology of cirrhotic portal hypertension: the past, the present and the future--Georges Brohé Lecture. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2009 Jan-Mar;72(1):9-16
- [23] Martin PY, Ginès P, Schrier RW et al. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *The New England journal of medicine* 1998 Aug 20;339(8):533-41
- [24] Van Landeghem L, Laleman W, Vander Elst I et al. Carbon monoxide produced by intrasinusoidally located haem-oxygenase-1 regulates the vascular tone in cirrhotic rat liver. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009 May;29(5):650-60
- [25] Ros J, Clària J, To-Figueras J et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in

experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002 Jan;122(1):85-93

[26] Bátkai S, Járai Z, Wagner JA et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nature medicine* 2001 Jul;7(7):827-32

[27] Heller J, Sogni P, Barrière E et al. Effects of lipopolysaccharide on TNF-alpha production, hepatic NOS2 activity, and hepatic toxicity in rats with cirrhosis. *Journal of hepatology* 2000 Sep;33(3):376-81

[28] Wiest R, Das S, Cadelina G et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *The Journal of clinical investigation* 1999 Nov;104(9):1223-33

[29] Cejudo-Martín P, Ros J, Navasa M et al. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2001 Sep;34(3):487-93

[30] Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2007 Oct;46(4):1208-17

[31] Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C et al. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)* 2008 Jun;291(6):699-713 (full text)

[32] Cazzaniga M, Salerno F, Visentin S et al. Increased flow-mediated vasodilation in cirrhotic patients with ascites: relationship with renal resistive index. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2008 Dec;28(10):1396-401

[33] Møller S, Henriksen JH Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology* 2010 Jul;53(1):179-90

[34] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010 Jan;59(1):105-10

[35] Ginès P, Schrier RW Renal failure in cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2009 Sep 24;361(13):1279-90

[36] Oliver JA, Verna EC Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Kidney international* 2010 Apr;77(8):669-80

[37] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008 Jan;134(1):111-9

[38] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 Aug;113(2):579-86

[39] Follo A, Llovet JM, Navasa M et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1994 Dec;20(6):1495-501

[40] Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *The New England journal of medicine* 1999 Aug 5;341(6):403-9 (full text)

[41] Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000 Dec;119(6):1637-48

[42] Lluch P, Mauricio MD, Vila JM et al. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 2006 Jan;231(1):70-5

[43] Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992 Mar 7;339(8793):572-5

[44] Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MP et al. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2003 Feb;22(1):17-22

[45] Richir MC, Bouwman RH, Teerlink T et al. The prominent role of the liver in the elimination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the consequences of impaired hepatic function. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2008 Nov-Dec;32(6):613-21

[46] Siroen MP, van der Sijp JR, Teerlink T et al. The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2005 Mar;41(3):559-65

[47] Mindikoglu AL, Weir MR Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *American journal of nephrology* 2013;38(4):345-54 (full text)

[48] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md.)* 1996 Jan;23(1):164-76

[49] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2005 Jun;41(6):1282-9

[50] Wong F, Nadim MK, Kellum JA et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011 May;60(5):702-9

[51] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* 2004 Aug;8(4):R204-12 (full text)

[52] Hoste EA, Kellum JA, Katz NM et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Contributions to nephrology* 2010;165:1-8

[53] Cruz DN, Bagshaw SM, Ronco C et al. Acute kidney injury: classification and staging. *Contributions to nephrology* 2010;164:24-32

[54] Ricci Z, Cruz D, Ronco C et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney international* 2008 Mar;73(5):538-46

[55] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2007;11(2):R31 (full text)

[56] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Jun;15(6):1597-605 (full text)

- [57] Jenq CC, Tsai MH, Tian YC et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive care medicine* 2007 Nov;33(11):1921-30
- [58] Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009 Oct;24(10):1639-47
- [59] Thabut D, Massard J, Gangloff A et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2007 Dec;46(6):1872-82
- [60] Boyer TD, Zia P, Reynolds TB et al. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979 Aug;77(2):215-22
- [61] Albillos A, Lledó JL, Rossi I et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995 Oct;109(4):1257-65
- [62] Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993 Feb;104(2):588-94
- [63] Llach J, Ginès P, Arroyo V et al. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1993 Jan;17(1):59-64
- [64] Marik PE, Baram M, Vahid B et al. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008 Jul;134(1):172-8
- [65] Osman D, Ridel C, Ray P et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical care medicine* 2007 Jan;35(1):64-8
- [66] Umgeltinger A, Reindl W, Wagner KS et al. 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. *Critical care (London, England)* 2008;12(1):R4 (full text)
- [67] Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical care medicine* 2009 Sep;37(9):2642-7
- [68] Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine* 2003 Mar;29(3):476-80
- [69] Perner A, Faber T Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2006 Oct;50(9):1068-73
- [70] Charron C, Caille V, Jardin F et al. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Current opinion in critical care* 2006 Jun;12(3):249-54
- [71] Umgeltinger A, Wagner K, Reindl W et al. Haemodynamic effects of plasma-expansion with hyperoncotic albumin in cirrhotic patients with renal failure: a prospective interventional study. *BMC gastroenterology* 2008 Aug 27;8:39 (full text)
- [72] Leung, W., Al Beshir, M., Marquez, M., Renner, E. & Wong, F. Is type 1 hepatorenal syndrome reversible after liver transplantation? [abstract 653]. *J. Hepatol.* 56 (Suppl. 2), S258–S259 (2012)
- [73] Terg R, Gadano A, Cartier M et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009 Mar;29(3):415-9
- [74] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011 Sep;34(5):509-18
- [75] Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996 Oct;111(4):1002-10
- [76] García-Compeán D, Blanc P, Larrey D et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Annals of hepatology* 2002 Jan-Mar;1(1):29-35
- [77] Cade R, Wagemaker H, Vogel S et al. Hepatorenal syndrome. Studies of the effect of vascular volume and intraperitoneal pressure on renal and hepatic function. *The American journal of medicine* 1987 Mar;82(3):427-38
- [78] Umgeltinger A, Reindl W, Franzen M et al. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive care medicine* 2009 Jan;35(1):152-6
- [79] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1998 Jan;27(1):35-41
- [80] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL et al. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1999 Oct;30(4):870-5
- [81] Arroyo V, Fernández J Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nature reviews. Nephrology* 2011 Aug 9;7(9):517-26
- [82] Gerbes AL, Huber E, Gülberg V et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009 Sep;137(3):1179; author reply 1179-81
- [83] Ortega R, Ginès P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002 Oct;36(4 Pt 1):941-8
- [84] Uriz J, Ginès P, Cárdenas A et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *Journal of hepatology* 2000 Jul;33(1):43-8
- [85] Alessandria C, Venon WD, Marzano A et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002 Dec;14(12):1363-8
- [86] Solanki P, Chawla A, Garg R et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003 Feb;18(2):152-6
- [87] Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1352-9

- [88] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1360-8
- [89] Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009 Nov;24(11):1791-7
- [90] Nazar A, Pereira GH, Guevara M et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010 Jan;51(1):219-26
- [91] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *Journal of hepatology* 2011 Aug;55(2):315-21
- [92] Moreau R, Durand F, Poynard T et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002 Apr;122(4):923-30
- [93] Gluud LL, Christensen K, Christensen E et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012 Sep 12;9:CD005162
- [94] Angeli P, Sanyal A, Moller S et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013 Jan;33(1):16-23
- [95] Angeli P, Volpin R, Gerunda G et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1999 Jun;29(6):1690-7
- [96] Esraïlian E, Pantangco ER, Kyulo NL et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Digestive diseases and sciences* 2007 Mar;52(3):742-8
- [97] Sharma P, Kumar A, Shrama BC et al. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *The American journal of gastroenterology* 2008 Jul;103(7):1689-97
- [98] Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *Journal of hepatology* 2007 Oct;47(4):499-505
- [99] Gluud LL, Christensen K, Christensen E et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010 Feb;51(2):576-84
- [100] Guevara M, Ginès P, Bandi JC et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1998 Aug;28(2):416-22
- [101] Brensing KA, Textor J, Perz J et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000 Aug;47(2):288-95 (full text)
- [102] Wong F, Pantea L, Sniderman K et al. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2004 Jul;40(1):55-64
- [103] Keller F, Heinze H, Jochimsen F et al. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Renal failure* 1995 Mar;17(2):135-46
- [104] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2000 May;6(3):277-86 (full text)
- [105] Rifai K, Kribben A, Gerken G, Haag S. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and absorption (Prometheuss) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010
- [106] Wong F, Raina N, Richardson R et al. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010 Mar;59(3):381-6
- [107] Marik PE, Wood K, Starzl TE et al. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Feb;21(2):478-82 (full text)
- [108] Eason JD, Gonwa TA, Davis CL et al. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008 Nov;8(11):2243-51 (full text)
- [109] Lee JP, Heo NJ, Joo KW et al. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Aug;25(8):2772-85 (full text)
- [110] Ruiz R, Barri YM, Jennings LW et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation (KALT). *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2007 Jun;13(6):838-43 (full text)

IN DEPTH REVIEW

The Hepatorenal Syndrome-A Review



Mayoor V Prabhu¹, Sukanya B², B.H Santosh Pai³, Sreedhar Reddy⁴

(1) Assistant Professor of Nephrology, Kasturba Medical College, Mangalore, India and Consultant Nephrologist ,KMC Hospital, Mangalore, India

(2) Assistant Professor of Gastroenterology, Nizams Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India

(3) Assistant Professor of Nephrology, Yenepoya Medical College, Mangalore, India

(4) Consultant Nephrologist, Krishna Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India

Corrispondenza a: Dr Mayoor V Prabhu, MD,DNB(Neph); Kasturba Medical College, Light House Hill Road, Mangalore 575003,India.; Tel:91-9740360720 Fax:91-8242421140 Mail: drprabhunephro@gmail.com

Abstract

The Hepato Renal Syndrome (HRS) remains a diagnostic and therapeutic conundrum. Controversies persist in the definition, understanding of pathophysiological mechanisms, diagnosis, and therapy of renal dysfunction complicating End Stage Liver Disease (ESLD). While ESLD is complicated by dysfunction in multiple organs, renal disease holds particular bearing on long term outcomes. Liver transplantation is the therapy of choice for ESLD and co existing renal dysfunction makes it more difficult and challenging. Given that a bare minimum of patients with ESLD will ultimately receive a liver transplant, especially in the developing world, renal dysfunction may ultimately portend untimely death in a many of these patients. It is also critical to recognize the fact that HRS is not the sole cause of renal failure in ESLD. Hence, early recognition and therapy may prolong life even in those who will not receive a transplant for multitude of reasons. Renal Replacement Therapy (RRT) is also a challenge in this patient population, leading to issues with hemodynamics, vascular access and anticoagulation. We take a look at recent literature and advances in the understanding of the pathophysiology of this particularly difficult condition, and its diagnosis and management.

Key words: acute kidney injury, End Stage Liver Disease, Liver transplantation, Renal dysfunction in liver disease, Renal Replacement Therapy

Introduction

ESLD is complicated by multi organ failure. Renal dysfunction is one of the most common complications in patients with cirrhosis. These may include structural renal diseases such as IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy, Cryoglobulinaemia etc and more importantly renal dysfunction without significant structural changes such as HRS. The prevalence of all cause renal dysfunction is reported to be 20% amongst patients with advanced cirrhosis [1]. The high morbidity and mortality of advanced cirrhosis is mainly due to renal dysfunction; either alone or more so in association with other organ dysfunction. The high burden of renal dysfunction in liver disease is evident from the figures of Organ Procurement and Transplantation Network. Of the 4700 liver transplantations done in the US in 2012, 8% were simultaneous liver and kidney transplant when compared to 7% in 2011 and 2010 and 6% in 2009 and 2008 [2]. With the increasing burden of liver disease these figures are only bound to increase. Liver transplantation remains the only curative treatment for ESLD and the

outcomes are altered by coexisting renal dysfunction. Also, with liver transplantation remaining technically demanding and expensive, access to such treatment remains limited especially in resource poor settings. Even in the developed world, availability of organs limits the number of liver transplants actually possible to the affected patients. Thus early recognition and management of HRS can both prolong life and also improve transplant prospects and outcomes.

Assessment of Renal Function in Cirrhosis

Assessment of renal function in cirrhotics is very complicated due to various confounding factors. The most commonly used criterion for defining renal dysfunction in cirrhosis is Serum Creatinine ≥ 1.5 mg/dL [3]. However this is an arbitrary value and has never been substantiated. Serum Creatinine overestimates renal function in cirrhotics due to decreased creatine production by the liver, protein calorie malnutrition and muscle wasting. Hyperbilirubinemia has also been reported to artificially lower the Serum Creatinine values when estimated by the Jaffe's method [4] which is the commonest method of estimation in the US. Various other parameters have been evaluated to assess renal function better in cirrhotics. Serum Cystatin C is one such marker which has been extensively evaluated as a marker of renal function in this population [5] (full text) [6] (full text) [7]. It has several advantages over Serum Creatinine in cirrhosis. Cystatin C is not dependent on an intact hepatic function and there is no increased tubular secretion of Cystatin C in cirrhosis. Cystatin C levels are not affected or are less affected than creatinine by muscle mass, gender, race, protein-restricted diet and other factors. However, recent studies have shown that Serum Cystatin C also overestimates renal function in patients with cirrhosis [8] (full text). Glomerular filtration rate (GFR) is considered the best estimate of renal function. Clearance techniques using exogenous markers like radiocontrast media, inulin or radioisotopes provide an accurate measurement of GFR, but are labor intensive, expensive and are susceptible to extra-renal clearance thereby overestimating GFR by as much as 20 mL/min/1.73 m². Also for patients with advanced cirrhosis, none of the exogenous clearance markers have been well evaluated. Timed urinary collection of creatinine overcomes some of these limitations but due to increased renal tubular creatinine secretion in cirrhotics, it tends to overestimate GFR [9] (full text). GFR derived equations like the Cockcroft Gault equation and Modified Diet in Renal Disease (MDRD) equation which rely on lean body mass should be used cautiously for assessment of kidney function in cirrhosis since they also tend to overestimate GFR due to presence of substantial edema and ascites [10] [11] [12]. A combined creatinine-Cystatin C-based equation showed that the creatinine-Cystatin C-based GFR-estimating equation was more accurate in estimating measured GFR in subjects with CKD compared to an equation based solely on Cystatin C or Creatinine [13]. A new creatinine-Cystatin C equation called 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine-Cystatin C equation (2012)' has been found to be more accurate than conventional creatinine-based equations in noncirrhotics [14] (full text). Subsequently another study validated its superiority over other conventional parameters in cirrhotics [15]. Keeping in view, the absence of a sensitive marker of renal dysfunction in advanced cirrhosis the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group has recommended that Serum creatinine measurements be used to evaluate renal function in patients with advanced cirrhosis until more reliable methods of measuring renal function become generally available. Further they also recommend future studies to evaluate the value of renal injury biomarkers such as NGAL (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin), IL-18 and KIM-1 (Kidney-Injury Molecule) in the setting of AKI within the spectrum of hepatorenal disorders [16] (full text).

HRS – Historical Perspective and Prevalence

HRS comprises the most advanced stage of hemodynamic dysfunction that starts early in the course of liver disease even before ascites is clinically detectable. These hemodynamic changes continue to progress as cirrhotic patients progress from the preascitic stage to diuretic-sensitive then diuretic-resistant ascites and finally HRS. Hepatorenal syndrome is the most severe form of functional renal disorder. The incidence of HRS is reported to be 18% at 1 year and 39% at 5 years after onset of ascites [17].

In 1959, Papper et al reported intense renal vasoconstriction in an otherwise normal kidney in some patients with advanced cirrhosis, paving the way for understanding of the pathogenesis of HRS [18]. Epstein et al confirmed the functional nature of renal vasoconstriction using renal angiography in a patient dying from renal failure and demonstrated post-mortem filling of all renal vessels up to the periphery of the cortex [19]. Rodes et al identified three different outcomes in patients with renal dysfunction (1) a rapidly progressive course usually associated with some other complication of cirrhosis around the same time as onset of renal failure (later called type 1 HRS); (2) patients with stable renal dysfunction during hospitalisation with no obvious cause for renal failure (type 2 HRS); and (3) patients with an initial similar course as those in group 2 until some complication occurred that hastened the course of renal failure [20] (full text).

Pathophysiology

The pathogenesis of HRS is multifactorial, with several factors contributing to the gradual deterioration in renal function as cirrhosis advances, leading to the development of HRS-2. Any acute event that perturbs the systemic and renal hemodynamics can lead to a rapid decline in renal function, precipitating HRS-1.

In 1988, Schrier and colleagues proposed the “Peripheral Arterial Vasodilatation Hypothesis” as an explanation for the abnormal renal sodium and water retention in patients with cirrhosis [21]. Cirrhosis is accompanied by the distortion, compression and even obliteration of liver vasculature. Also, there is decreased intrahepatic production of vasodilators and activated hypercontractile stellate cells [22] leading to obstruction to portal flow which leads to increase in shear stress of the portal vessel wall, resulting in the production of various vasodilators such as nitric oxide, carbon monoxide and endogenous cannabinoids in the portal circulation [22] [23] [24] [25] [26]. As a result of increased vasodilators portal blood flow increases which further increases the shear stress on the splanchnic vasculature, causing further increased production of vasodilators. This portal venous dilatation is subsequently transferred to all its tributaries, leading to vasodilatation of entire splanchnic vascular bed. Other factors like increased bacterial translocation lead to increased production of tumour necrosis factor (TNF), IL-6 which activate endothelial and inducible nitric oxide synthases, the enzymes responsible for the production of nitric oxide thereby contributing to splanchnic vasodilatation [27] [28]. Increased mesenteric angiogenesis due to increased blood levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) [29] [30] and hyporesponsiveness of the splanchnic vessels to vasoconstrictors also contribute to the splanchnic vasodilatation. The end result is pooling of blood in the splanchnic vascular bed leading to ‘splanchnic steal syndrome’. The development of portal hypertension also leads to the opening of portal-systemic shunts, which divert some of the splanchnic blood to the systemic circulation resulting in systemic vasodilatation [31] (full text) [32]. The combined effect of splanchnic steal syndrome and systemic vasodilatation results in reduction of ‘Ef-

fective Arterial Blood Volume' (EABV). To maintain hemodynamic stability several compensatory mechanism particularly in the kidneys and heart are activated.

Cardiocirculatory Changes

To overcome this decreased EABV, the cardiac output (CO) increases resulting in a hyperdynamic circulation. The high cardiac output state of the hyperdynamic circulation

in decompensated cirrhosis means that there is limited cardiac reserve in these patients, and further reductions in systemic vascular resistance cannot be met leading to relative decrease in CO. The reasons why cardiac output decreases in end-stage liver disease is still unknown, but several specific cardiac abnormalities, such as a reduced systolic and diastolic responses to stress stimuli, electrophysiological repolarization changes, and enlargement of cardiac chambers, have been recognized and labelled 'cirrhotic cardiomyopathy' [33]. In addition, other factors such as the release of endotoxins and biologically active substances such as inflammatory cytokines, nitric oxide, carbon monoxide and others as a result of a bacterial infection may further impair cardiac function in patients with ESLD. This low cardiac output state has been found to predict the development of HRS and survival [34].

Hemodynamic changes due to reduction in EABV

A reduced EABV results in the compensatory activation of various vasoconstrictor systems, like the Sympathetic Nervous System (SNS), Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), and Arginine Vasopressin (AVP). Reduced EABV also results in decreased renal perfusion pressure, leading to reduced blood flow and reduction in the GFR [35]. This renal hypoperfusion further increases the production of various intrarenal vasoconstrictors, including angiotensin II and endothelin, causing further deterioration of renal hemodynamics and renal function [36]. [Tabella 1]

Abnormal Renal Autoregulation

Renal autoregulation is the process whereby regulatory mechanisms ensure that the kidneys receive a constant blood supply regardless of the day-to-day fluctuations in blood pressure. In healthy individuals, this happens at a mean arterial pressure of ≥ 60 mmHg. However, in patients with cirrhosis, the relationship between renal blood flow and perfusion pressure is altered due to the activation of the SNS and other vasoconstrictor stimuli leading to a shift of the autoregulation curve to the right. This shift becomes more pronounced as cirrhosis becomes more advanced [37]. This means that a patient with advanced cirrhosis has higher chances of renal failure for the simple reason of having advanced cir-

Tabella 1. Alterazioni emodinamiche nella Cirrosi

Circolazione splancnica

- Vasodilatazione
- Neoangiogenesi
- Ipertensione Portale ed aperture di shunt porto-sistemici
- Compartimentalizzazione del sangue nella circolazione splancnica

Circolazione Sistemica

- Riduzione del Volume di Sangue Arterioso Effettivo
- Circolazione Iperdinamica
- Riduzione della pressione arteriosa sistemica
- Aumento della gittata cardiaca, Cardiomiopatia cirrotica (negli stadi più avanzati)
- Vasocostrizione Renale

rhosis. The renal perfusion pressure becomes more and more dependent on the arterial pressure and any event which reduces the arterial pressure translates into major drops in renal blood flow that might precipitate intense renal vasoconstriction and HRS. Events known to cause this are aggressive diuretic use, post paracentesis syndrome, SBP, UTI and acute alcoholic hepatitis [38] [39] [40] (full text) [41].

Newer Concepts in Renal Hemodynamics

While the mechanism of reduced renal blood flow has been explained by excessive NO production, it has also been found that there is also insufficient NO production in the kidney, contributing to reduced renal blood flow. Accumulation of dimethylarginines including symmetric (SDMA) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) play a key role in the NO insufficiency [42] [43]. In cirrhosis, accumulation of ADMA level occurs because

dimethylarginine dimethylaminohydrolase that hydrolyzes ADMA requires intact liver function [44] [45]. In addition, plasma SDMA levels are also increased due to impaired hepatic and renal clearance [46]. SDMA competes with L-arginine for endothelial transport hence L-arginine levels decrease [46]. NO generation occurs from L-arginine by NOS hence reduction in L-arginine levels further reduces NO production, thereby further reducing renal blood flow [47] (full text). [Figura 1]

Definition and Classification of HRS

In 1996, the International Ascites Club (IAC) defined HRS as a syndrome that occurs in patients with cirrhosis, portal hypertension and advanced liver failure, characterised by impaired renal function with marked abnormalities in the arterial circulation and activity of endogenous vasoactive systems. Clinically, HRS was divided into two types: type 1 or acute HRS; characterised by a rapidly progressive reduction of renal function as defined by a doubling of the initial serum creatinine to >220 mmol/l (2.5 mg/dl) or a 50% reduction in the initial 24 h creatinine clearance to <20 ml/min in <2 weeks; type 2 or chronic HRS; defined as moderate renal failure that progressed gradually over weeks to months with a serum creatinine of 133-220 mmol/l (1.5-2.5 mg/dl) [48].

The IAC updated the definition and diagnostic criteria for HRS in 2005 (Table 2). This came about because of an improved understanding of the pathophysiology of HRS, the recognition that it frequently follows bacterial infections (especially spontaneous bacterial peritonitis), the development of effective treatments and improved survival for patients with HRS, especially type 1. The new definition of HRS is that it is a potentially reversible syndrome that occurs in patients with cirrhosis, ascites and liver failure, as well as in patients with acute liver failure or alcoholic hepatitis. It is characterized by impaired renal function, marked alterations in cardiovascular function and overactivity of the sympathetic nervous and renin-angiotensin systems. Severe renal vasoconstriction leads to a decrease of GFR [49].

Current diagnostic criteria for HRS-Advantages and Disadvantages

The current diagnostic criteria heavily depend of serum creatinine to define HRS. The disadvantages of relying on Serum Creatinine as discussed earlier in this article are obvious.

The rigid cut-off value of a serum creatinine level of 133 mmol/l (1.5 mg/dl) may limit treatment to patients with the most severe degree of renal dysfunction. To improve the di-

agnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis, a working party of specialists from various fields was constituted. This working party noted that the changes that predispose to the development of HRS are not an ‘all-or-none’ phenomenon, but rather evolve progressively with the natural history of cirrhosis. It is unclear whether patients who have milder degrees of renal dysfunction will also experience adverse outcomes. If so, they should also be offered treatment early rather than waiting until the diagnostic criteria of HRS are reached [50]. [Figura 2]

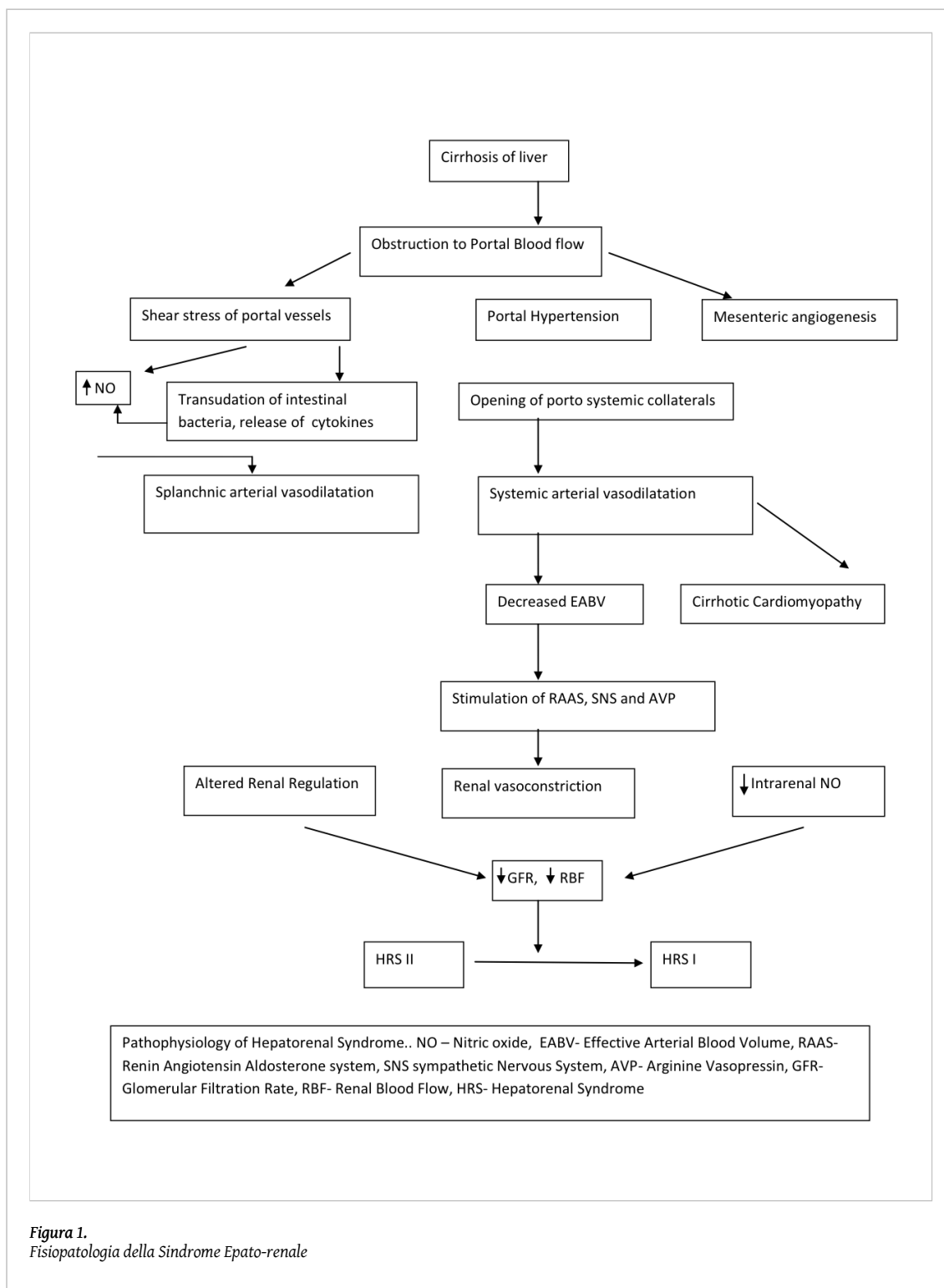


Figura 1.
Fisiopatologia della Sindrome Epato-renale

In 2004 the ADQI Working Group developed a consensus definition and classification for AKI known as the RIFLE criteria [Figura 3] (R: renal risk, I: injury, F: failure, L: loss of kidney function, E: end stage renal disease) which stratified acute renal dysfunction into grades of increasing severity based on changes in serum creatinine and/or urine output [51] (full text). The RIFLE criteria has been validated in over 500 000 patients with AKI and has been shown to predict clinical outcomes with a progressive increase in mortality with worsening RIFLE class [52] [53] [54]. The Acute Kidney Injury Network (AKIN), an independent collaborative network broadened the definition of AKI (Table 3) to include an absolute increase in serum creatinine of ≥ 26 mmol/l (≥ 0.3 mg/dl) when documented to occur within 48 hours [55] (full text), since smaller increases in serum creatinine than those considered in the RIFLE classification have been shown to be associated with an adverse outcome [56] (full text).

The ADQI-IAC proposed that the term 'hepatorenal disorders' (HRD) be used to describe all concurrent kidney dysfunction in patients with advanced liver disease whether functional or

structural in nature which fulfils the diagnostic criteria of AKI or CKD or HRS. They said 'Such a definition is not meant to replace the current definition of HRS, but rather to be inclusive of all patients with renal dysfunction so that a proper classification of renal dysfunction and appropriate studies can be conducted to define their prognosis and to devise treatment options'. The final consensus proposal of the Working Party was to accept the definition of AKI in cirrhosis as an increase in serum creatinine of $>50\%$ from baseline or a rise

Tabella 2. Nuovi criteri diagnostici della Sindrome epato-renale

L'International Ascites Club (IAC) ha proposto i criteri diagnostici della sindrome epato-renale (3)

- Cirrosi con ascite.
- Creatinina sierica >133 mmol/l (1.5 mg/dl).
- Nessun miglioramento della creatinina sierica (riduzione fino ad un livello ≤ 133 mmol/l) dopo almeno 2 giorni di sospensione del diuretico ed espansione del volume con albumina. La dose raccomandata di albumina è 1 g/kg di peso corporeo/die fino ad un massimo di 100 g/die.
- Assenza di shock.
- Assenza di terapie nefrotossiche recenti o in atto.
- Assenza di alterazione del parenchima renale indicata da presenza di proteinuria (500 mg/die), microematuria (>50 emazie/campo) e/o alterazioni all'ecografia renale

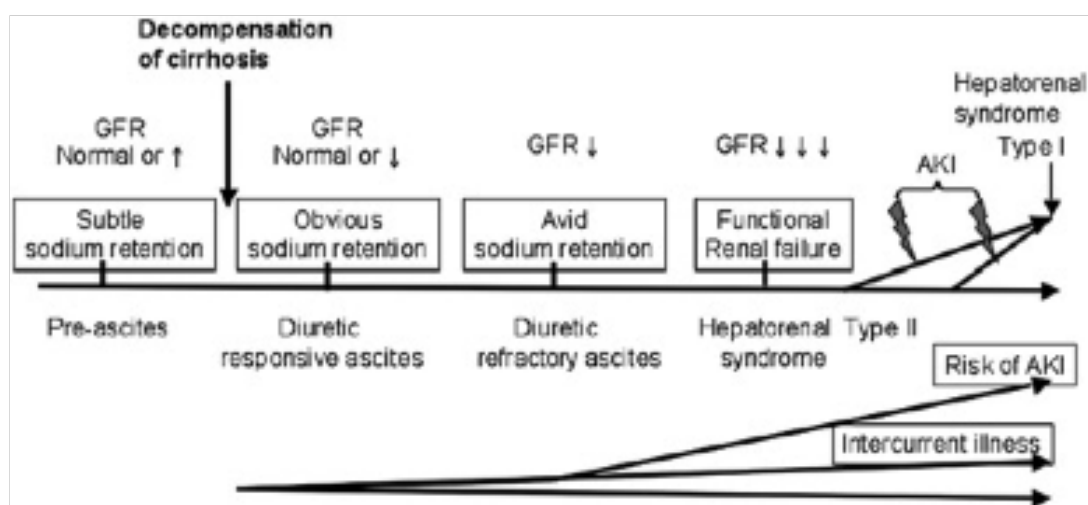


Figura 2. Storia naturale della cirrosi: ? evento acuto. AKI-acute kidney injury (Insufficienza renale acuta); GFR-glomerular filtration rate (Velocità di filtrazione glomerulare)

in serum creatinine of ≥ 26.4 mmol/l (≥ 0.3 mg/dl) in <48 h, irrespective of whether the cause of the acute deterioration in renal function is related to a functional or structural disorder. Type 1 HRS can be regarded as a specific form of AKI (Table 4). It was agreed that these empirical new diagnostic criteria of AKI for cirrhosis will be validated to determine whether these smaller increases in serum creatinine are associated with poor outcomes [50]. Two studies involving critically ill patients with cirrhosis have already showed that the RIFLE criteria for AKI was a good predictor of hospital survival [57] [58].

Tabella 3. Criteri AKIN (Acute Kidney Injury Network) per la definizione e classificazione dell'Insufficienza Renale Acuta (50)

Stadio IRA	Criteri secondo la creatinina sierica	Criterio secondo il volume di urine
1 (Rischio)	Incremento della creatinina sierica >26.4 mmol/l (≥ 0.3 mg/dl) entro 48 ore oppure un incremento ≥ 150 -200% (1.5-2 volte) dal valore basale	<0.5 ml/kg/ora per >6 ore
2 (Danno)	Incremento della creatinina sierica di 200-299% (>2 -3 volte) dal valore basale	<0.5 ml/kg/ora per >12 ore
3 (Insufficienza)	Incremento della creatinina sierica fino a $\geq 300\%$ (>3 volte) dal valore basale oppure creatinina sierica ≥ 354 mmol/l (≥ 4.0 mg/dl) con un incremento acuto ≥ 44 mmol/l (≥ 0.5 mg/dl) oppure inizio della terapia sostitutiva renale	<0.3 ml/kg/ora per 24 ore oppure anuria per 12 ore

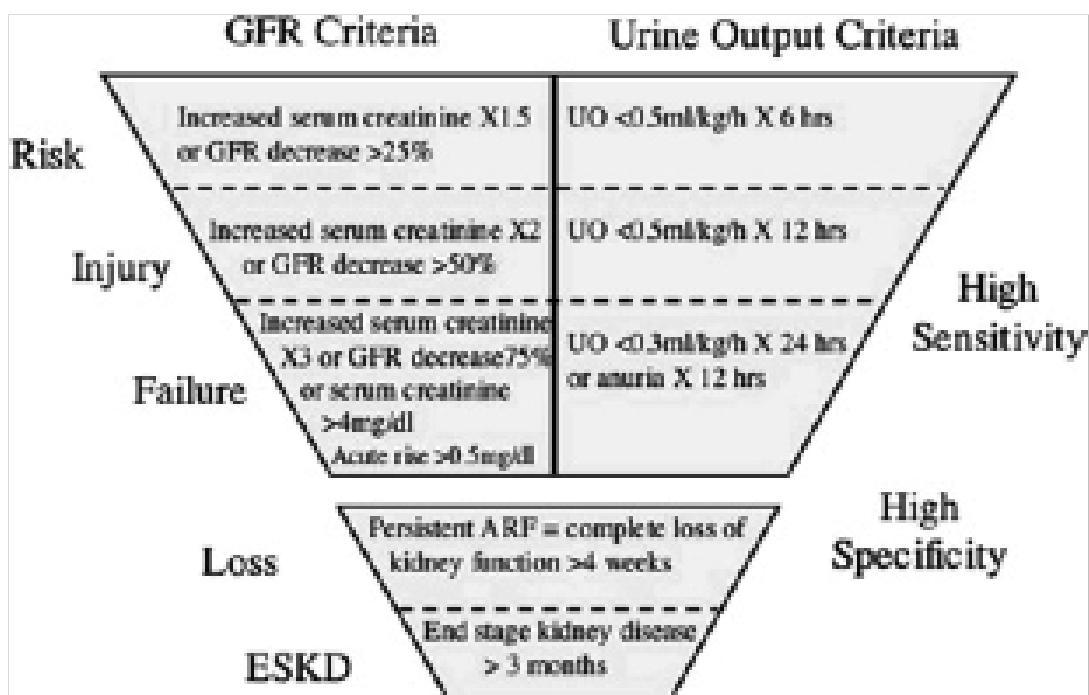


Figura 3. Criteri diagnostici RIFLE (R: renal risk -rischio renale, I: injury -danno, F: failure -insufficienza, L: loss of kidney function -perdita di funzione renale, E: end-stage renal disease -insufficienza renale terminale). ARF, acute renal failure (IRA); GFR, glomerular filtration rate (VFG); UO, urine output (escrezione urinaria)

Tabella 4. Definizione di IRA proposta dal Working Party per un sistema di classificazione revisionato in pazienti con cirrosi (ADQI-IAC) (50)

Diagnosi	Definizione
Insufficienza renale acuta	Incremento della creatinina sierica $>50\%$ dal valore basale o incremento della creatinina sierica ≥ 26.4 mmol/l (>0.3 mg/dl) in

It also recommends that the serum creatinine threshold for the diagnosis of type 1 HRS may need to be revised to a lower target value to allow patients with a smaller rise in creatinine to benefit from treatments currently reserved for patients with classical HRS [50]. [Tabella 4]

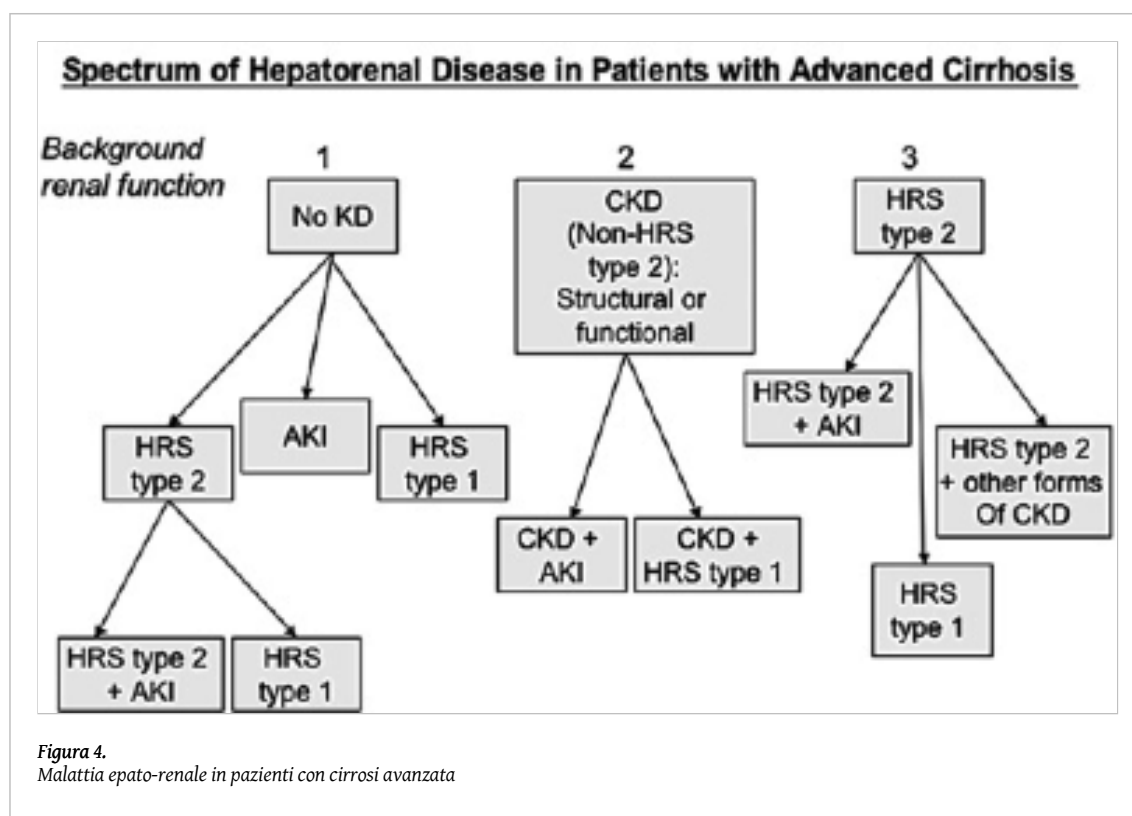
The working party also made recommendations for Chronic Kidney Disease and Acute on Chronic Kidney Disease which will not be discussed here. [Figura 4]

Management of Hepatorenal Syndrome

General Management: Patients with ascites are at risk of developing HRS hence should be carefully assessed, monitored and precipitating factors actively excluded and appropriately treated as HRS more commonly develops in patients with greater systemic inflammatory response [59]. Drugs which reduce renal perfusion and those which cause nephrotoxicity [Tabella 5] have been reported to precipitate HRS and should be avoided [60] [61] [62] [63]. Radiocontrast media has not been well identified as precipitating HRS.

Hemodynamic Monitoring

The key to avoid HRS is by preventing renal hypoperfusion by maintaining an effective circulating volume and renal perfusion pressure. Traditional methods based on clinical examination and static measurements of right atrial and pulmonary artery pressures are of questionable accuracy in predicting volume responsiveness [64] [64] [65]. Volume expansion with 20% albumin caused sustained increase central blood volume and cardiac index, without subsequent changes in central venous pressure as against other fluids both crystalloids/ colloids which initially expand the intravascular space, but subsequently



expand the 'third space' [66] (full text). Hence ADQI recommends hemodynamic monitoring of fluid management [16] (full text). Functional hemodynamic monitoring, using continuous central venous pressures or indirect measurements of cardiac indices, should be used when possible to assess response to a fluid bolus. Although pulse pressure variation (PPV) derived from analysis of the arterial waveform and the stroke volume variation (SVV) derived from pulse contour analysis are predictive of fluid [67], they are not as reliable in septic patients and those on pressure support ventilation [68] [69]. Serial echocardiography can be used to assess changes in intravascular volume by measuring inferior vena caval diameter, right ventricular end-diastolic volume index, left ventricular end-diastolic area index, and the global end-diastolic volume index, but these are not as accurate as using PPV and SVV; are operator dependent and have not been evaluated in patients with cirrhosis [70] [71] (full text)

Treatment of the precipitating event

The most common precipitating event for type 1 HRS is an episode of bacterial infection, with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) being the most frequent precipitant. An estimated one-third of patients with SBP will develop type 1 HRS despite resolution of the bacterial infection [39]. In a series of patients with type 1 HRS over the past 10 years, bacterial infections account for >70% of cases of type 1 HRS, with SBP and urinary tract infections being the most common precipitants. The remaining precipitating events include gastrointestinal bleeding from varices, excessive paracentesis, over diuresis and liver failure [39]. Measures to prevent HRS developing in patients who have a precipitating event need to be taken. The use of albumin in patients with SBP and who are at high risk of the development of HRS -such as those with baseline renal dysfunction indicated either by a baseline serum level of creatinine that is >88 µmol/l or blood urea level of nitrogen that is >10.7 µmol/l, and liver dysfunction reflected by a serum level of bilirubin >68 µmol/l or a prothrombin time of <60% of control [73]-has been shown to reduce the likelihood of developing type 1 HRS with decreased mortality [40] (full text). Similarly, the use of prophylactic antibiotics in patients who have an episode of gastrointestinal bleeding can reduce the incidence of bacterial infections and therefore the likelihood of developing type 1 HRS [74]. Following large-volume paracentesis (> 5 L), volume replenishment with albumin is superior to other plasma expanders in preventing postparacentesis circulatory dysfunction and renal impairment [75] [76]. In alcoholic hepatitis pentoxifylline use for 28 days was associated with lower risk of HRS development and lower mortality [41]. The mechanism of the protective effect of pentoxifylline is believed to be related to its anti-TNF activity. There is also evidence that early paracentesis in patients with tense ascites improves renal function by reduction in intra abdominal pressure [77] [78] [66] (full text).

Tabella 5. Farmaci che possono scatenare SER

Insulto Renale	Meccanismo	Farmaco
Ridotta pressione arteriosa sistemica	Ridotta pressione di perfusione intra-renale	Alfa bloccanti Inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina
Ridotta perfusione glomerulare	Inibizione dei prostanoidei vasodilatatori renali Vasocostrizione glomerulare	Anti-infiammatori non-steroidi Inibitori delle COX 2 Dipiridamolo
Nefrotossicità	Tossicità tubulare renale	Aminoglicosidi Amfotericina

Vasoconstrictors in HRS

The rationale [66] (full text) for using vasoconstrictors is to reduce the splanchnic and systemic arterial vasodilatation thereby improving EABV. This attenuates the renal vasoconstrictive mechanisms thereby improving renal perfusion and GFR. Vasoconstrictors in use can be broadly divided into 1) Vasopressin analogues 2) Alpha adrenergic agonists and 3) Octreotide. Vasopressin analogues along with albumin is the treatment of choice for HRS. Vasopressin analogues Terlipressin and Orlipressin preferentially act on V1 receptors which are seen abundantly in the splanchnic vessels and cause smooth muscle contraction; they have less systemic complications when compared to Vasopressin and can be given as intermittent bolus injections hence are the treatment of choice for HRS. The proof of concept studies on vasopressin analogues was done using Orlipressin [79] [80] though the most studied drug is Terlipressin especially in Type 1 HRS. Terlipressin is a pro drug and its active metabolite is slowly released making it feasible to give intermittent doses. There is no prescribed dose because no dosage finding studies have been done. Preliminary studies have shown that Terlipressin given as infusion may be more beneficial in reversing HRS when compared to intermittent boluses due to sustained portal pressure reducing effect of infusion [81] [82]. Several small studies [83] [84] [85] [86] and 2 large RCTs [87] [88] have shown the benefit of Terlipressin by way of improvement in clinical parameters and amelioration of neurohumoral abnormalities [89]. However both these RCTs only showed decreased Day 14 mortality with no effect on 3 month or 6 month survival. Terlipressin is usually given for a maximum duration of 14 days with dose escalation of upto 2 mg every 4-6 hours if response is suboptimal. With this therapy about 40-60% of patients achieve 'complete response'(CR) i.e drop in serum creatinine to < 1.5 mg%. When creatinine decreases by 50% of baseline but does not touch 1.5 mg it is called "partial response" (PR). Non response is defined as no decrease or <50% decrease of pre treatment value. Relapse is recurrence of renal failure (Creat>1.5) after discontinuation of therapy. Certain parameters which predict response to vasoconstrictive therapy have been identified. These are baseline a) creatinine below 3 mg% (response of 50%), creatinine between 3-5 mg/dL (response 30%) and creatinine >5 (response 10%) [90] b) increment in mean arterial pressure (MAP) by 5 mm on Day 3 [91] and c) serum bilirubin below 10 mg/dL. Apart from reduced EABV, reduced CO also contributes to HRS and Terlipressin has no effect on CO. Further it may even reduce CO by reducing the heart rate and reducing left ventricular wall motion by increasing after-load and end diastolic volume which explains the limited success of Terlipressin. Terlipressin is usually given with albumin and the benefit of the same was well shown in 2 studies which compared Terlipressin and albumin with Terlipressin alone and found slower rate of improvement of renal function with Terlipressin alone [84] [92]. Albumin is believed to contribute by improving CO and inhibiting the release of NO in patients with SBP. A recent Cochrane Meta analyses concluded that Terlipressin may reduce mortality and improve renal function in patients with type 1 hepatorenal syndrome. Whether the evidence is strong enough to support the intervention for clinical practice could be debated a [93]. The implications of these findings led to the researchers at the International Club of Ascites to recommend lowering the serum creatinine criteria for the diagnosis of HRS and whether MAP should be used for monitoring of response rather than serum creatinine [94].

Alpha adrenergic agonists

Nor adrenaline and Midodrine are two alpha adrenergic agents which are good alternative for Terlipressin. Midodrine is the most commonly used alpha adrenergic in the US owing to the non availability of Terlipressin.

The main effect of Midodrine is improving the systemic circulation, increasing the systemic vascular resistance, and hence the mean arterial pressure. Midodrine when used alone does not have much effect on HRS. However when used in combination with Octreotide seems to have beneficial effect on renal function. Studies have reported HRS reversal in 49% of patients when the combination was given for a median period of 17 days [95] [96]. The dose of midodrine is an important determinant of whether type 1 HRS can be reversed. When midodrine was given at 15 mg three times daily, 88% of patients had reversal of type 1 HRS compared with 33% of those receiving <12.5 mg three times daily [96]. Adverse effects of midodrine include diarrhea and tingling without cardiovascular complications.

Nor adrenaline NE (at 0.5–3 mg/h) is another adrenergic receptor agonist that has been administered to patients with HRS because of its potent vasoconstrictive effects on both the venous and arterial vasculature. Nor adrenaline has been compared to Terlipressin in few trials and has been found to be equally effective in improving renal function [97] [98]. But sufficient data are not available at present for a recommendation.

Octreotide when used alone has not shown any beneficial effect on renal function and must be used in combination with Midodrine as described before.

A meta-analysis concluded that overall, vasoconstrictors used alone or with albumin reduced short-term mortality compared with no intervention or albumin alone (74% vs 58%, RR: 0.82, 95% CI: 0.70 to 0.96). In subgroup analyses, the survival benefit was apparent at day 15 of therapy (RR: 0.60, 95% CI: 0.37 to 0.97), but not at 30, 60, 90, and 180 days [99].

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)

TIPS acts by reducing the sinusoidal pressure which is the initiator of all the hemodynamic changes occurring in cirrhosis. TIPS returns a substantial splanchnic volume to the central circulation, thereby increasing the EABV and dampening the vasoconstrictor systems, which helps improving renal haemodynamics and renal function. Several studies have assessed the effects of TIPS on renal function. The effects of TIPS on the renal parameters seem to be delayed by up to 4 weeks. The changes include increased natriuresis, decrease in serum

creatinine and an increase in creatinine clearance. Two studies in patients with Type I HRS eligible for TIPS showed reversal of HRS in 50%, improvement in hormonal parameters and 71% survival at 30 days in patients who underwent TIPS [100], [101] (full text). Two studies in Type 2 HRS also showed similar results with 70% one year survival [101] (full text), [85]. A small study by Wong et al showed that the use of TIPS following a period of treatment with a vasoconstrictor seemed to further improve renal function, eventually normalizing serum levels of creatinine after a period of several months, together with elimination of ascites. They reported a 100% survival at 30 and 90 days [102]. Unfortunately, however, this procedure is not feasible in most patients of HRS ! due to advanced liver disease because of restrictions such as hepatic encephalopathy

or strongly elevated serum bilirubin (>5mg/dl).

Renal Replacement Therapy

The indications for RRT initiation in HRS patients are same as in noncirrhotic patients with AKI and include volume overload, intractable metabolic acidosis, and hyperkalemia. Given the dismal prognosis of HRS patients, most nephrologists will offer RRT only to liver transplant candidates. The decision to initiate RRT in HRS patients is further complicated by the

presence of hepatic encephalopathy, hypotension, and coagulopathy, which have been associated with 2-8% increased mortality [103]. In HRS patients who are not candidates for liver transplantation, initiation of RRT is controversial and can be offered only to a selected group of patients who have the potential of recovering kidney function after a short duration of dialysis.

Extracorporeal Liver Support

Conventional renal replacement therapy only removes water soluble toxins. The majority of metabolic waste products of liver failure are albumin bound and therefore not eliminated by RRT. For this reason, new techniques have been developed that enable the elimination of both water-soluble and protein-bound compounds. The Molecular Adsorbent Recirculatory System (MARS), single-pass albumin dialysis (SPAD) and the Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA or Prometheus) have been introduced into clinical practice. Only

limited data are available regarding the effect of these treatments in patients with HRS. A small randomized trial showed that MARS treatment improved renal function and prolonged survival in patients with acute liver failure and HRS type-1 [104] (full text). A subgroup analysis of the recent multicentre HELIOS study also reported improved survival in patients with HRS type I who were treated with a combination of terlipressin/albumin and Prometheus [105]. However the overall survival is still low, with 7-day survival of 37% and 30-day survival of 25% [104] (full text). More recent studies have failed to substantiate this data with reversal of improvement on cessation of therapy. Hence as of now no recommendations can be made for ELS and at the most can only be a bridge to liver transplant in patients with acute on chronic liver failure.

Liver and Liver-Kidney Transplant

Liver transplantation is the ultimate treatment of HRS patients. Renal sodium excretion, serum creatinine and neurohormonal levels normalize within 1 month of liver transplantation

in majority of patients. [106] However, complete recovery of renal function following liver transplantation is not universal with 25% patients never recovering their renal function [107] (full text). One important predictor of post-liver transplant dialysis requirement in HRS cases is prolonged RRT for more than 8 weeks prior to liver transplant. Therefore, although there is no survival advantage of liver-kidney transplantation compared with liver transplant alone in patients with HRS, Liver-kidney transplantation is recommended in HRS patients who have been on RRT for 8 weeks or more [108] (full text).

HRS affects post-liver transplant outcomes. HRS patients have lower post-liver transplant survival and a higher risk of postoperative complications compared with those without

HRS [109] (full text). HRS patients who do not recover kidney function and remain on RRT post-liver transplant have a 1-year mortality rate of around 70% [110] (full text). Those who recover kidney function remain at high risk of developing chronic kidney disease compared with those with normal kidney function at the time of liver transplant [109] (full text). The result of successful management of HRS prior to liver transplant are ambiguous hence no recommendations can be made for the same now.

Conclusions

HRS remains a critical event in the long term prognosis and survival of patients with ESLD. Newer diagnostic criteria have been formulated in an attempt to simplify the approach to this important problem and help in earlier detection and treatment. However, several difficulties persist in the optimum management of this condition. Cornerstone of therapy remains early recognition, prevention of precipitating events like infection/drugs, vasoconstrictors, TIPS, extracorporeal liver therapy and RRT. Even with most advanced therapy, survival remains poor short of liver transplantation and therefore the premium on early recognition and diagnosis. Multi specialty groups like the ADQI-IAC have enabled a better understanding of this condition and should enable better design of RCTs aimed at specific therapeutic interventions. Hopefully more RCTs will shed light on better therapeutic strategies for the future.

References

- [1] Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A et al. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2008 Dec;48(6):2064-77
- [2] US Department of Health and Human Services: Organ Procurement and Transplantation Network data. <http://optn.Transplant.Hrsa.Gov/latestdata/rptdata.Asp>
- [3] Salerno F, Gerbes A, Ginès P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007 Sep;56(9):1310-8
- [4] Knapp ML, Hadid O Investigations into negative interference by jaundiced plasma in kinetic Jaffé methods for plasma creatinine determination. *Annals of clinical biochemistry* 1987 Jan;24 (Pt 1):85-97
- [5] Orlando R, Mussap M, Plebani M et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clinical chemistry* 2002 Jun;48(6 Pt 1):850-8 (full text)
- [6] Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M et al. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002 Jan;50(1):106-10 (full text)
- [7] Seo YS, Jung ES, An H et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009 Nov;29(10):1521-7
- [8] Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jan;6(1):84-92 (full text)
- [9] Proulx NL, Akbari A, Garg AX et al. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Aug;20(8):1617-22 (full text)
- [10] Orlando R, Floreani M, Padrini R et al. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clinical nephrology* 1999 Jun;51(6):341-7
- [11] Caregaro L, Menon F, Angeli P et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Archives of internal medicine* 1994 Jan 24;154(2):201-5
- [12] Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G et al. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clinical nephrology* 1998 Dec;50(6):342-6
- [13] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Mar;51(3):395-406
- [14] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine* 2012 Jul 5;367(1):20-9 (full text)
- [15] Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR et al. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2014 Apr;59(4):1532-42
- [16] Nadim MK, Kellum JA, Davenport A et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care* (London, England) 2012 Feb 9;16(1):R23 (full text)
- [17] Ginès A, Escorsell A, Ginès P et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993 Jul;105(1):229-36
- [18] PAPPER S, BELSKY JL, BLEIFER KH et al. Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Annals of internal medicine* 1959 Oct;51:759-73
- [19] Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *The American journal of medicine* 1970 Aug;49(2):175-85

- [20] Rodés J, Bosch J, Arroyo V et al. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgraduate medical journal* 1975 Aug;51(598):492-7 (full text)
- [21] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7
- [22] Laleman W Role of vasoactive substances and cellular effectors in the pathophysiology of cirrhotic portal hypertension: the past, the present and the future--Georges Brohé Lecture. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2009 Jan-Mar;72(1):9-16
- [23] Martin PY, Ginès P, Schrier RW et al. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *The New England journal of medicine* 1998 Aug 20;339(8):533-41
- [24] Van Landeghem L, Laleman W, Vander Elst I et al. Carbon monoxide produced by intrasinusoidally located haem-oxygenase-1 regulates the vascular tone in cirrhotic rat liver. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009 May;29(5):650-60
- [25] Ros J, Clària J, To-Figueras J et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002 Jan;122(1):85-93
- [26] Bátkai S, Járjai Z, Wagner JA et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nature medicine* 2001 Jul;7(7):827-32
- [27] Heller J, Sogni P, Barrière E et al. Effects of lipopolysaccharide on TNF-alpha production, hepatic NOS2 activity, and hepatic toxicity in rats with cirrhosis. *Journal of hepatology* 2000 Sep;33(3):376-81
- [28] Wiest R, Das S, Cadelina G et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *The Journal of clinical investigation* 1999 Nov;104(9):1223-33
- [29] Cejudo-Martín P, Ros J, Navasa M et al. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2001 Sep;34(3):487-93
- [30] Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2007 Oct;46(4):1208-17
- [31] Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C et al. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)* 2008 Jun;291(6):699-713 (full text)
- [32] Cazzaniga M, Salerno F, Visentin S et al. Increased flow-mediated vasodilation in cirrhotic patients with ascites: relationship with renal resistive index. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2008 Dec;28(10):1396-401
- [33] Møller S, Henriksen JH Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology* 2010 Jul;53(1):179-90
- [34] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010 Jan;59(1):105-10
- [35] Ginès P, Schrier RW Renal failure in cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2009 Sep 24;361(13):1279-90
- [36] Oliver JA, Verna EC Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Kidney international* 2010 Apr;77(8):669-80
- [37] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008 Jan;134(1):111-9
- [38] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 Aug;113(2):579-86
- [39] Follo A, Llovet JM, Navasa M et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1994 Dec;20(6):1495-501
- [40] Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *The New England journal of medicine* 1999 Aug 5;341(6):403-9 (full text)
- [41] Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000 Dec;119(6):1637-48
- [42] Lluch P, Mauricio MD, Vila JM et al. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 2006 Jan;231(1):70-5
- [43] Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992 Mar 7;339(8793):572-5
- [44] Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MP et al. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2003 Feb;22(1):17-22
- [45] Richir MC, Bouwman RH, Teerlink T et al. The prominent role of the liver in the elimination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the consequences of impaired hepatic function. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2008 Nov-Dec;32(6):613-21
- [46] Siroen MP, van der Sijp JR, Teerlink T et al. The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2005 Mar;41(3):559-65
- [47] Mindikoglu AL, Weir MR Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *American journal of nephrology* 2013;38(4):345-54 (full text)
- [48] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md.)* 1996 Jan;23(1):164-76
- [49] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2005 Jun;41(6):1282-9
- [50] Wong F, Nadim MK, Kellum JA et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011 May;60(5):702-9

- [51] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* 2004 Aug;8(4):R204-12 (full text)
- [52] Hoste EA, Kellum JA, Katz NM et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Contributions to nephrology* 2010;165:1-8
- [53] Cruz DN, Bagshaw SM, Ronco C et al. Acute kidney injury: classification and staging. *Contributions to nephrology* 2010;164:24-32
- [54] Ricci Z, Cruz D, Ronco C et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney international* 2008 Mar;73(5):538-46
- [55] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2007;11(2):R31 (full text)
- [56] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Jun;15(6):1597-605 (full text)
- [57] Jenq CC, Tsai MH, Tian YC et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive care medicine* 2007 Nov;33(11):1921-30
- [58] Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009 Oct;24(10):1639-47
- [59] Thabut D, Massard J, Gangloff A et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2007 Dec;46(6):1872-82
- [60] Boyer TD, Zia P, Reynolds TB et al. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979 Aug;77(2):215-22
- [61] Albillos A, Lledó JL, Rossi I et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995 Oct;109(4):1257-65
- [62] Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993 Feb;104(2):588-94
- [63] Llach J, Ginès P, Arroyo V et al. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1993 Jan;17(1):59-64
- [64] Marik PE, Baram M, Vahid B et al. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven maids. *Chest* 2008 Jul;134(1):172-8
- [65] Osman D, Ridel C, Ray P et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical care medicine* 2007 Jan;35(1):64-8
- [66] Umgelter A, Reindl W, Wagner KS et al. 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. *Critical care (London, England)* 2008;12(1):R4 (full text)
- [67] Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical care medicine* 2009 Sep;37(9):2642-7
- [68] Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine* 2003 Mar;29(3):476-80
- [69] Perner A, Faber T Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2006 Oct;50(9):1068-73
- [70] Charron C, Caille V, Jardin F et al. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Current opinion in critical care* 2006 Jun;12(3):249-54
- [71] Umgelter A, Wagner K, Reindl W et al. Haemodynamic effects of plasma-expansion with hyperoncotic albumin in cirrhotic patients with renal failure: a prospective interventional study. *BMC gastroenterology* 2008 Aug 27;8:39 (full text)
- [72] Leung, W., Al Beshir, M., Marquez, M., Renner, E. & Wong, F. Is type 1 hepatorenal syndrome reversible after liver transplantation? [abstract 653]. *J. Hepatol.* 56 (Suppl. 2), S258–S259 (2012)
- [73] Terg R, Gadano A, Cartier M et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009 Mar;29(3):415-9
- [74] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011 Sep;34(5):509-18
- [75] Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996 Oct;111(4):1002-10
- [76] García-Compeán D, Blanc P, Larrey D et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Annals of hepatology* 2002 Jan-Mar;1(1):29-35
- [77] Cade R, Wagemaker H, Vogel S et al. Hepatorenal syndrome. Studies of the effect of vascular volume and intraperitoneal pressure on renal and hepatic function. *The American journal of medicine* 1987 Mar;82(3):427-38
- [78] Umgelter A, Reindl W, Franzen M et al. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive care medicine* 2009 Jan;35(1):152-6
- [79] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1998 Jan;27(1):35-41
- [80] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL et al. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1999 Oct;30(4):870-5
- [81] Arroyo V, Fernández J Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nature reviews. Nephrology* 2011 Aug 9;7(9):517-26

- [82] Gerbes AL, Huber E, Gülberg V et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009 Sep;137(3):1179; author reply 1179-81
- [83] Ortega R, Ginès P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2002 Oct;36(4 Pt 1):941-8
- [84] Uriz J, Ginès P, Cárdenas A et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *Journal of hepatology* 2000 Jul;33(1):43-8
- [85] Alessandria C, Venon WD, Marzano A et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002 Dec;14(12):1363-8
- [86] Solanki P, Chawla A, Garg R et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003 Feb;18(2):152-6
- [87] Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1352-9
- [88] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1360-8
- [89] Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009 Nov;24(11):1791-7
- [90] Nazar A, Pereira GH, Guevara M et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2010 Jan;51(1):219-26
- [91] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *Journal of hepatology* 2011 Aug;55(2):315-21
- [92] Moreau R, Durand F, Poynard T et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002 Apr;122(4):923-30
- [93] Gluud LL, Christensen K, Christensen E et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012 Sep 12;9:CD005162
- [94] Angeli P, Sanyal A, Moller S et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013 Jan;33(1):16-23
- [95] Angeli P, Volpin R, Gerunda G et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 1999 Jun;29(6):1690-7
- [96] Esraillan E, Pantangco ER, Kyulo NL et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Digestive diseases and sciences* 2007 Mar;52(3):742-8
- [97] Sharma P, Kumar A, Shrama BC et al. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *The American journal of gastroenterology* 2008 Jul;103(7):1689-97
- [98] Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *Journal of hepatology* 2007 Oct;47(4):499-505
- [99] Gluud LL, Christensen K, Christensen E et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2010 Feb;51(2):576-84
- [100] Guevara M, Ginès P, Bandi JC et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 1998 Aug;28(2):416-22
- [101] Brensing KA, Textor J, Perz J et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000 Aug;47(2):288-95 (full text)
- [102] Wong F, Pantea L, Sniderman K et al. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2004 Jul;40(1):55-64
- [103] Keller F, Heinze H, Jochimsen F et al. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Renal failure* 1995 Mar;17(2):135-46
- [104] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2000 May;6(3):277-86 (full text)
- [105] Rifai K, Kribben A, Gerken G, Haag S. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and absorption (Prometheuss) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010
- [106] Wong F, Raina N, Richardson R et al. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010 Mar;59(3):381-6
- [107] Marik PE, Wood K, Starzl TE et al. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Feb;21(2):478-82 (full text)
- [108] Eason JD, Gonwa TA, Davis CL et al. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008 Nov;8(11):2243-51 (full text)
- [109] Lee JP, Heo NJ, Joo KW et al. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Aug;25(8):2772-85 (full text)

[110] Ruiz R, Barri YM, Jennings LW et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation (KALT). Liver transplantation : official publication of the American Association for

the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2007 Jun;13(6):838-43 (full text)