

# SINDROME EPATORENALE

Elena Mancini

U.O.C. Nefrologia Dialisi Ipertensione Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna



## Hepatorenal syndrome

*Hepatorenal syndrome (HRS) is defined by progressive changes in the splanchnic and systemic circulation of cirrhosis patients. It is usually secondary to triggering events, inducing a complex multiorgan dysfunction syndrome, also including renal failure with a reduction in urinary output. The progression rate of the renal dysfunction discriminates between HRS type 1, where the worsening is more rapid, i.e. 1-2 weeks, and type 2, where instead it has a slower progression. The sympathetic nervous system, the renin-angiotensin system, antidiuretic hormone, cytokines and endothelial factors are all involved at the same time and are mutually interactive. Sodium and water retention, with ascites, edema and dilutional hyponatremia on the one hand and glomerular filtration inhibition due to intrarenal vasoconstriction on the other, are the main clinical manifestations. In the past, HRS resolution was dependent on the possibility of a liver transplant, which is usually followed by the restoration of normal renal function. Nowadays, pharmacological therapy based on the use of vasoconstrictors adds new steps to HRS treatment. Terlipressin, an analogue of vasopressin, in combination with albumin may lead to renal recovery in 40-60% of patients. Moreover, in the bridge phase to transplantation, the new systems for the extracorporeal depuration of the renal failure solutes and protein-bound solutes typical of liver failure could increase the short-term patient survival. HRS alone should not be considered an indication for combined kidney-liver transplant. In patients with advanced cirrhosis, the prevention of complications possibly triggering HRS is based on prophylactic antibiotics in order to avoid contamination of the ascitic fluid and albumin to increase the plasma volume.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

## KEY WORDS:

Cirrhosis,  
Renal failure,  
Hepato-renal  
syndrome,  
Extracorporeal  
liver support,  
Terlipressin

## PAROLE CHIAVE:

Cirrosi,  
Insufficienza  
renale,  
Sindrome  
epatorenale,  
Supporto epatico  
extracorporeo,  
Terlipressina

## Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Elena Mancini  
U.O.C. Nefrologia Dialisi  
Ipertensione  
Policlinico S. Orsola-Malpighi  
Via P. Palagi 9  
40138 Bologna  
e-mail: elena.mancini@osp.bo.it

## PREMESSA

Come dimostra l'enorme mole di lavori scientifici pubblicati, la sindrome epatorenale resta un argomento estremamente complesso, in tutti i suoi aspetti, primo fra tutti il meccanismo patogenetico, da cui dipende, poi, anche l'approccio clinico.

In questa rassegna si è, però, volutamente dato maggiore spazio agli aspetti prettamente clinici, con particolare riguardo agli approcci terapeutici più attuali, sia farmacologici che di tipo depurativo extracorporeo, dove i progressi degli ultimi anni sono stati

rilevanti. Vengono fornite indicazioni, con i rispettivi livelli di evidenza secondo il sistema GRADE (Tab. I), relative a interventi terapeutici e profilattici, molti dei quali consolidati da tempo in ambiente gastroenterologico, con un forte impatto anche sulla funzione renale. Analogamente, verranno descritti i sistemi depurativi extracorporei che oggi possono essere utilmente impiegati per mantenere il paziente con sindrome epatorenale tipo 1 in equilibrio metabolico, fungendo da bridge al trapianto di fegato, che resta la sola terapia causale di questa drammatica condizione.

TABELLA I - LIVELLI DI EVIDENZA E DI RACCOMANDAZIONE (ADATTATO DAL SISTEMA GRADE)

Grado di evidenza	Descrizione	Livello
Qualità di alto livello	È improbabile che ulteriori ricerche possano modificare la nostra fiducia nella stima dell'effetto	A
Qualità moderata	È probabile che ulteriori ricerche abbiano un importante effetto sulla nostra fiducia e sulla stima dell'effetto e che possano cambiare la stima	B
Qualità bassa/molto bassa	Ulteriori ricerche molto probabilmente faranno modificare la fiducia nella stima degli effetti ed è probabile che modifichino la stima. Ogni stima sull'effetto è incerta	C
<b>Grado di raccomandazione</b>		
Forte	I fattori che influenzano la qualità della raccomandazione includono la qualità dell'evidenza, l'importanza degli esiti correlati al paziente e i costi	1
Debole	La raccomandazione si fonda su meno certezze: alti costi e impegno di risorse	2

GRADE: *Grading of Recommendation Assessment Development and Evaluation* (27).

## PRESENTAZIONE E DIAGNOSI

La disfunzione renale è un evento molto comune nella storia di un paziente cirrotico, con una frequenza che arriva fino al 75% dei casi nel corso delle varie fasi della malattia; la severità della cirrosi stessa è stata identificata come un fattore favorente l'insorgenza di disfunzione renale.

Si distinguono una sindrome epatorenale (HRS, *hepatorenal syndrome*) tipo 1 e una HRS tipo 2, che non sono, in realtà, due livelli di gravità diversi di un comune disordine, ma sindromi differenti (1). Mentre il tipo 1 è una forma a insorgenza acuta e a rapido decorso, in genere successiva a un evento precipitante, il tipo 2 è una sorta di conseguenza cronica della disfunzione circolatoria che si manifesta nel corso della cirrosi. Tuttavia, infezioni batteriche e altri eventi precipitanti possono presentarsi anche nel corso di una HRS tipo 2, pertanto non è sulla presenza o meno di un evento precipitante che si pone la diagnosi differenziale fra HRS tipo 1 e tipo 2, bensì sulla *velocità di progressione della disfunzione circolatoria e renale*. Peraltro la stessa HRS tipo 2 rappresenta un fattore di rischio per insorgenza di una HRS tipo 1 (1).

La **sindrome epatorenale tipo 1** è una complessa sindrome che si realizza nel contesto di una disfunzione multi-organica secondaria all'insufficienza epatica, che coinvolge circolo sistemico, mesenterico e cardiaco, con vasodilatazione arteriosa sistemica e splancnica e disfunzione diastolica, associate alla presenza di una massiva vasocostrizione intrarenale (Fig. 1).

Complica il decorso della cirrosi in una percentuale di casi che va dal 18% al 40%, rispettivamente a 1 e a 5 anni. Non trattata, la mortalità è quasi del 100% e la sopravvivenza mediana è inferiore a 2 settimane (2). Al momento, l'unica terapia efficace è la sostituzione dell'organo malato, il fegato, tramite trapianto ortotopico (evidenza di livello 1A), a cui fa seguito la ripresa della funzione renale.

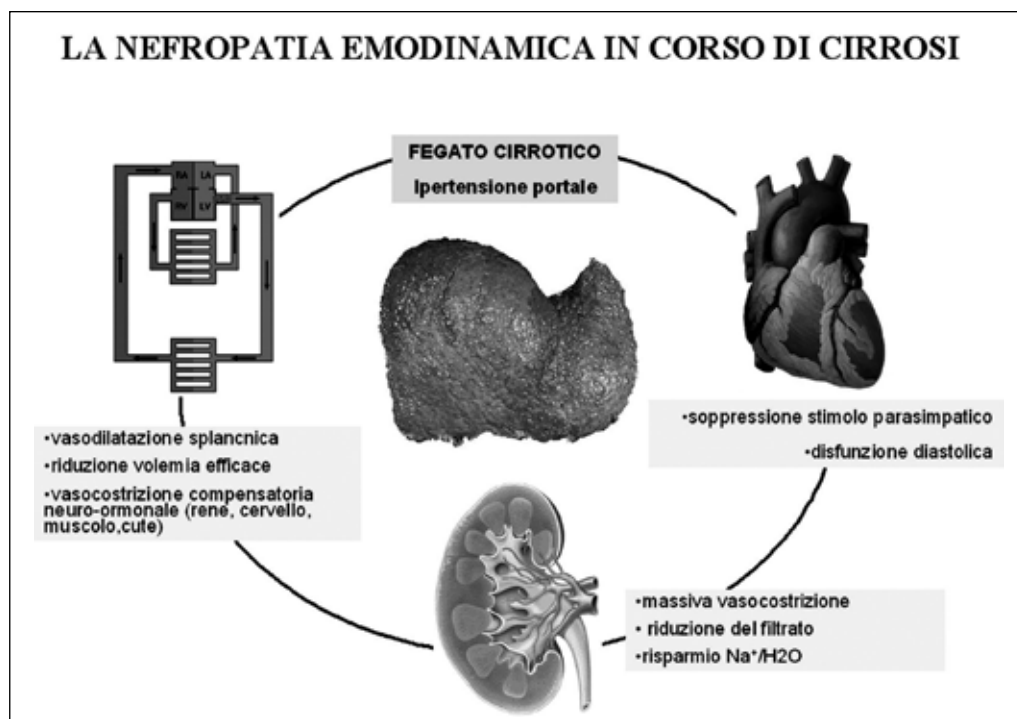
Esistono evidenze sufficienti a sostenere la natura funzionale della HRS:

- o almeno inizialmente, l'istologia renale risulta o normale o con alterazioni che non giustificano la riduzione del filtrato (3);
- o i reni di pazienti con HRS, trapiantati in pazienti con insufficienza renale cronica, riprendono una funzione normale (4);
- o l'HRS può regredire dopo terapia con vasocostrittori e albumina o con il trapianto di fegato (5, 6).

Spesso, ma non sempre, si può identificare un evento scatenante, più frequentemente una peritonite batterica spontanea (PBS). Altri eventi infettivi e non (abuso alcolico, sanguinamento, procedure chirurgiche) possono essere, meno frequentemente, legati all'insorgenza di HRS. A volte, tuttavia, nessun evento può essere chiaramente ricostruito. È probabile, però, che transitori episodi paucisintomatici di PBS dovuta a traslocazione di batteri o endotossine dal lume intestinale al circolo sistemico agiscano da fattori precipitanti (7).

I criteri per definire la HRS sono stati proposti dall'*International Ascites Club* (IAC) nel 1994 e rivisti nell'incontro del 2006 (Tab. II) alla luce dell'introduzione dei

**Fig. 1** - Rappresentazione schematica delle interrelazioni tra fegato, circolo, cuore e reni che concorrono a generare il quadro clinico definito sindrome epatorenale, ascrivibile a una nefropatia su base puramente emodinamica.



**TABELLA II** - CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME EPATORENALE IN CORSO DI CIRROSI

- Cirrosi con ascite
- Creatininemia >1.5 mg/dL
- Nessun miglioramento della creatininemia (riduzione a un livello inferiore a 1.5 mg/dL) dopo almeno 2 giorni di sospensione del diuretico e di espansione del volume circolante con albumina; la dose raccomandata di albumina è di 1 g/Kg di peso corporeo al giorno, fino a un massimo di 100 g/die
- Assenza di *shock*
- Nessun trattamento in atto o recente con farmaci nefrotossici
- Assenza di malattia parenchimale renale indicata da una proteinuria >500 mg/die, microematuria (>50 eritrociti per campo) e/o anomalie ecografiche dei reni

Criteria definiti dall'International Ascites Club (Salerno F et al. (8)).

vasocostrittori in terapia e del loro provato beneficio, così come alla luce dei riscontri sull'esistenza di una cardiomiopatia cirrotica (8). In questo contesto il livello soglia di creatininemia per parlare di HRS è stato definito a 1.5 mg/dL, ma ciò che è più tipico è la *rapida velocità di progressione dell'insufficienza renale*, espressa tramite il raggiungimento di livelli >2.5 mg/dL (o almeno del raddoppio del valore basale), in un tempo inferiore alle due settimane.

I criteri dello IAC sono largamente di *esclusione*, ba-

sati cioè sull'esclusione di altri tipi di malattia renale. Si tratta comunque di una diagnosi complessa perché potrebbero associarsi entrambi i quadri, un danno organico da farmaci o da *shock*, per esempio, e su questo potrebbe svilupparsi poi la HRS. Un altro aspetto è legato all'impostazione dei criteri sull'uso della creatinina (>1.5 mg/dL), nonostante pazienti con valori inferiori a questo *cut-off* possano avere in realtà un filtrato marcatamente ridotto.

Il punto più difficile resta comunque quello della

diagnosi differenziale con la necrosi tubulare acuta (NTA), entrambe condizioni cliniche gravi ma con necessità farmacologiche diverse. I parametri tradizionalmente impiegati per distinguere il danno cronico da quello acuto (sodio urinario, rapporto osmolare urine/plasma) non hanno valore nei pazienti con cirrosi e ascite (8) e la presenza di cilindri granulari non è specificamente diagnostica per NTA, potendosi reperire anche in corso di HRS. Il potere diagnostico, in termini di esclusione, dei tipici *marker* di danno renale,  $\beta$ 2microglobulina,  $\gamma$ GT, NGAL, IL18 e altri nella diagnosi differenziale fra NTA e HRS non è ancora stato sufficientemente documentato.

La diagnosi differenziale con la NTA acquisisce un'importanza critica anche nei casi di mancata risposta alla terapia farmacologica: in questa circostanza, la perdurante vasocostrizione intrarenale, mantenendo il danno ischemico locale, può trasformare un quadro inizialmente emodinamico/funzionale in un vero e proprio danno organico. I tempi che conducono a questa possibile evoluzione non sono noti e sono, comunque, verosimilmente, diversi da paziente a paziente. La misurazione del livello urinario di NGAL sembra possa fornire un valido aiuto alla discriminazione diagnostica, secondo quanto documentato da alcuni Autori (9).

In questo ambito si inserisce anche la complessa relazione fra PBS e HRS. Se, infatti, è noto che la prima, evento infettivo per eccellenza della storia clinica del cirrotico, è spesso un evento scatenante per la HRS, è altrettanto vero che la PBS può generare di per sé insufficienza renale tramite l'attivazione della reazione flogistica sistemica. È noto che i pazienti con cirrosi presentano in caso di sepsi un livello circolante di citokine quali il TNF- $\alpha$  e l'IL-6 di oltre 20 volte quello documentabile in soggetti senza cirrosi e molto più persistente nel tempo. Una compromissione ingravesciente della funzione renale con le caratteristiche della HRS tipo 1 (assenza di segni di danno tubulare e assenza di proteinuria) può, però, essere precipitata non solo da una PBS, ma anche da infezioni delle vie biliari, del tratto gastro-intestinale e in misura minore anche da infezioni urinarie. Un MELD elevato e la mancata risoluzione dell'infezione sembrano favorire questo tipo di evoluzione (10).

Le alterazioni emodinamiche sistemiche e renali dei soggetti cirrotici con ascite predispongono a un ulteriore deterioramento della funzione circolatoria e renale. Infatti, l'attivazione simpatica e neuro-ormonale che si instaura, documentata dalla presenza di iponatriemia, non fa altro che accentuare la vasocostrizione intrarenale a fronte della vasodilatazione sistemica. Lo stesso fenomeno accade nei soggetti cirrotici con alti livelli di polimorfonucleati e di citokine nel liquido ascitico (11).

La *biopsia renale* solitamente non è indicata. Tuttavia, è stato descritto con casistiche bioptiche che

un'elevata percentuale di soggetti con cirrosi ha una pre-esistente nefropatia (12). Non è noto, al momento, se una cronica riduzione del filtrato sostenuta da una malattia renale intrinseca possa predisporre i pazienti a sviluppare HRS. Pertanto, in casi selezionati di peggioramento funzionale che non risponde ai criteri IAC, con sedimento attivo, o nei casi di non-risposta alla terapia specifica, la biopsia renale può essere necessaria per la diagnosi (13). Ciò vale soprattutto per la selezione dei candidati a un eventuale trapianto combinato. In questo caso, la biopsia epatica transgiugulare rappresenta la metodologia a minor rischio (14).

La **HRS tipo 2** si presenta con una lenta e progressiva insufficienza renale; più spesso i soggetti che sviluppano HRS tipo 2 hanno una storia di ascite refrattaria, dovuta a una scarsa risposta ai diuretici (spironolattone e furosemide). La sopravvivenza mediana dopo l'insorgenza di HRS 2 è dell'ordine di 6 mesi (1, 8).

### TEST DI VERIFICA

#### 1) Quale delle seguenti condizioni caratterizza maggiormente la HRS tipo 1 rispetto alla HRS tipo 2?

- Si associa alla presenza di proteinuria
- La proteinuria è sempre assente
- Si associa sempre un elevato valore di sodio urinario
- Il *deficit* funzionale renale è rapidamente ingravescente
- Il *deficit* funzionale renale procede lentamente.

#### 2) Quale dei seguenti eventi può agire da fattore scatenante la HRS?

- Un intervento chirurgico
- Un sanguinamento profuso
- Un'infezione urinaria
- Un'infezione peritoneale
- Tutte le precedenti.

### PATOGENESI

L'*ipertensione portale*, conseguente al realizzarsi di una fibrosi, con ostacolo sempre maggiore al deflusso venoso tra spazi portalì e vene centrolobulari, è il *primum movens* di una serie di conseguenze che interessano circolo splancnico, sistemico, cardiaco e renale. All'ipertensione portale conseguono vasodilatazione e *pooling* di sangue nel letto splancnico, con riduzione del volume circolante effettivo, riduzione della pressione arteriosa media (PAM) e incremento compensatorio della portata cardiaca.

La vasodilatazione in area splancnica è sostenuta da un'aumentata produzione di fattori vasodilatanti, tra cui monossido di carbonio, cannabinoidi e ossi-

do nitrico (NO), che è ampiamente ritenuto uno dei principali imputati (15). Una sovrapproduzione di NO è possibile nei pazienti cirrotici in conseguenza dell'alterata permeabilità della mucosa intestinale, che favorisce il *transfer* di batteri e/o endotossine verso la circolazione sistemica. I macrofagi, stimolati dai batteri, inducono la NOS (*nitric oxide synthase*), che catalizza la conversione della L-arginina in NO. Delle tre isoforme della NOS, acquista qui un ruolo determinante la eNOS (*endothelial-NOS*) che si trova prevalentemente sulle cellule endoteliali sia del letto arterioso che di quello venoso, e che è stato dimostrato essere elevata in corso di HRS e coinvolta nella genesi della vasodilatazione arteriosa (16).

Si realizza così, in corso di cirrosi, una circolazione iperdinamica che attiva il sistema renina-angiotensina per mantenere la pressione arteriosa. Nel tempo la stabilità emodinamica si fa sempre più dipendente dalla vasocostrizione dei territori vascolari extra-splancnici, primo fra tutti il rene, ma anche cervello, muscolo, cute. La riduzione della PAM sposta a destra la curva di autoregolazione renale, rendendo così la perfusione fortemente dipendente dalla pressione (17). Inizialmente, il rene risponde infatti *autonomamente* con una maggiore contrazione delle cellule muscolari lisce del circolo intrarenale (*risposta miogenica*), per mantenere la pressione di perfusione. Successivamente interviene però anche una vasocostrizione *secondaria*, in risposta all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema simpatico. In particolare, renina, angiotensinogeno, angiotensina I e II, aldosterone e numerosi enzimi si comportano come effettori del sistema baro-recettoriale intra-renale, in grado di percepire variazioni anche estremamente piccole della pressione di perfusione. Si attiverebbe, inoltre, un baro-riflesso epatorenale, a partenza da sensori intraepatici coinvolti nel controllo dei volumi idrici, in grado di aumentare l'efferenza simpatica al rene (18) e di modularne quindi le funzioni.

La vasocostrizione intrarenale è però sostenuta anche dallo squilibrio fra fattori vasoattivi, quali endotelina, leucotrieni, prostaglandine, F2-isoprostani, prostaciclina, glucagone e ossido nitrico. Lo squilibrio circolatorio fra letto splancnico vasodilatato e circoli sistemico, renale, muscolare e cerebrale costretti è stato dimostrato con studi Doppler (19). Il ruolo patogenetico di tali mediatori nella genesi della HRS è stato documentato da studi che hanno valutato l'effetto di alcuni antagonisti: il bosentan, antagonista dell'endotelina, ha dimostrato di migliorare la perfusione renale in pazienti con HRS, suggerendo quindi che l'endotelina possa svolgere un ruolo patogenetico nella vasocostrizione intrarenale. L'attivazione dei sistemi di compenso al circolo e alla pressione arteriosa ha importanti conseguenze sulla funzione renale, con una

riduzione del filtrato, a cui consegue l'incremento dei livelli circolanti di creatinina (1, 17) e, soprattutto, una ritenzione di sodio e una ridotta escrezione di acqua libera, che generano ascite ed edema.

Fra i meccanismi di risposta alla riduzione della volemia effettiva (cosiddetto *arterial underfilling*, secondario all'aumento della capacità vascolare) e della PAM, rientra infatti anche il *release* non-osmotico della vasopressina, che giustifica l'avidità sodica, che risulta in ascite e in risparmio di acqua, con lo sviluppo di iponatriemia diluizionale. In caso di eccessiva produzione di vasopressina si ha una grave compromissione dell'escrezione di acqua libera fino a configurare un quadro di iponatriemia ipervolemica.

Studi più recenti hanno poi evidenziato che le alterazioni anatomo-funzionali del cuore cirrotico (20) contribuiscono anch'esse in modo rilevante alla disfunzione circolatoria che caratterizza la HRS conclamata; a differenza di quanto accade in corso di cirrosi con funzione renale normale, la portata cardiaca in molti casi di HRS è normale o addirittura subnormale (21), contribuendo così all'*arterial underfilling*. Questo è il risultato funzionale di una cardiopatia con disfunzione di tipo diastolico, associata a ipertrofia ventricolare e settale in particolare e allo squilibrio fra volume e pressione telediastolica.

Infine va considerato il ruolo che l'aumento di volume dell'ascite può svolgere a livello circolatorio renale, generando un quadro di ipertensione endo-addominale che riduce localmente l'afflusso arterioso al rene (non tanto tramite la riduzione della portata cardiaca) e aumenta la pressione nella vena renale (22). Va però sottolineato che questo meccanismo, di per sé in grado di generare danno ischemico renale, può clinicamente associarsi agli eventi che conducono alla HRS, ma non ne condivide i meccanismi patogenetici.

## TEST DI VERIFICA

### 3) Quale delle seguenti condizioni caratterizza la fisiopatologia della HRS?

- Pooling ematico splancnico
- Vasocostrizione intrarenale
- Iperattività simpatica
- Riduzione della volemia efficace
- Tutte le precedenti.

## TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA HRS

L'approccio terapeutico patogenetico (Fig. 2) è basato sull'uso di **farmaci vasocostrittori**, al fine di ottimizzare l'emodinamica, migliorando la pressione arteriosa e modificando le alterazioni circolatorie tipiche del

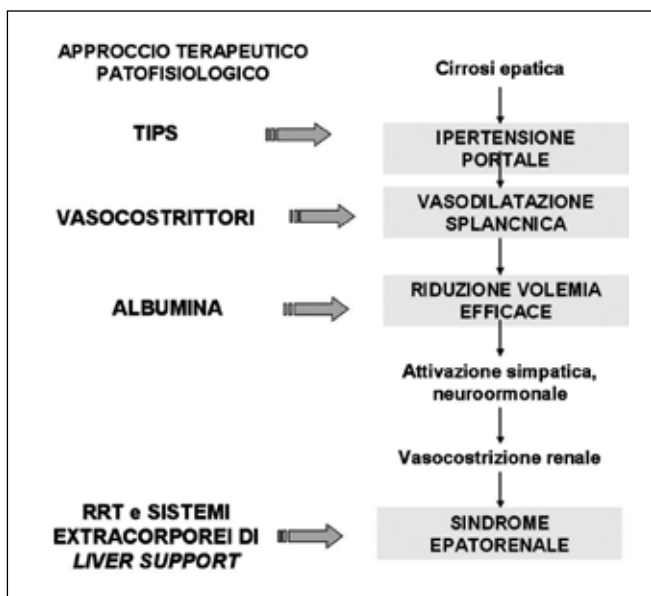


Fig. 2 - Data la complessa patogenesi della sindrome, anche l'approccio terapeutico è articolato su diversi piani di intervento, che sono di tipo farmacologico e non: farmaci vasocostrittori e supporto alla volemia da un lato, riduzione dell'ipertensione portale, correzione dell'ascite e trattamenti extracorporei per insufficienza epatorenale dall'altro.

circolo ipercinetico, favorendo così, secondariamente, la perfusione renale.

La somministrazione endovenosa di terlipressina e albumina è, oggi, il trattamento di scelta per i pazienti con HRS tipo 1 (evidenza di livello A1) (9). In associazione all'albumina si è dimostrata in grado di ridurre la mortalità a breve termine (23). Oggi il *goal* principale della terapia con terlipressina è la risoluzione della disfunzione renale, al fine di ridurre la morbilità e la mortalità pre- e post-trapianto epatico.

La **terlipressina** è un agonista dei recettori V1 della vasopressina, distribuiti sull'intero letto vascolare arterioso, ma preferenzialmente espressi sulla muscolatura vascolare liscia del letto splancnico. È inattiva nella sua forma nativa ed è enzimaticamente trasformata nella sua forma biologicamente attiva (lisin-vasopressina), caratterizzata da un'emivita prolungata, soprattutto a confronto con altri analoghi della vasopressina come l'ornipressina. Questa caratteristica rappresenta il razionale per la sua iniziale utilizzazione a boli e.v. (24), oggi superata dall'infusione continua.

I principali effetti emodinamici della terlipressina si traducono in un aumento della pressione arteriosa media e delle resistenze vascolari, con riduzione della frequenza e della portata cardiaca (25).

La terlipressina è, perciò, in grado di invertire il quadro di iperattività simpatica che caratterizza la disfunzione circolatoria dello stadio terminale della malattia epatica, riducendo la vasocostrizione nel letto vasco-

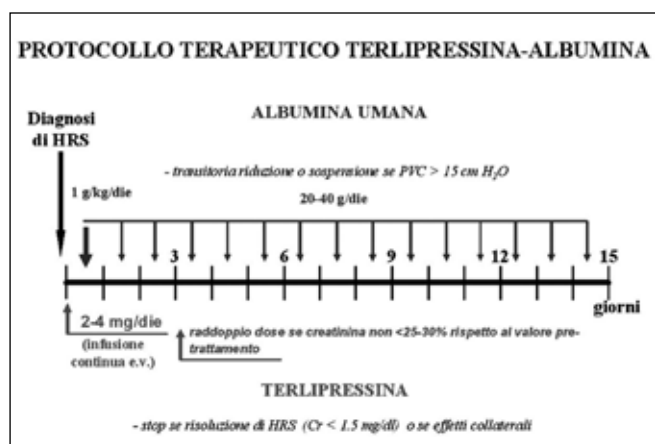
lare renale, con riduzione consensuale di renina, noradrenalina e creatinina. A livello intrarenale, infatti, l'aumento, anche se modesto, della MAP, associato alla riduzione dello stimolo reninico e simpatico, porta alla riduzione delle resistenze arteriose e aumenta il flusso ematico. Di conseguenza, il rene ritorna nella condizione di funzionalità del sistema di autoregolazione. Poiché l'attivazione del sistema simpatico in corso di HRS sposta la curva di autoregolazione renale a destra, è necessaria una MAP di circa 90 mmHg per ottimizzare al massimo il flusso ematico in questa condizione.

Il farmaco ha anche effetti significativi sulla circolazione portale, riducendo il flusso venoso portale e il gradiente di pressione venosa porto-sistemica, contemporaneamente, però, a un aumento della velocità di flusso in arteria epatica. Quindi, in contrasto con gli effetti sui vasi mesenterici, non causa vasocostrizione arteriosa epatica, mantenendo, così, l'ossigenazione epatocitaria a fronte della simultanea caduta della pressione portale (26).

Le linee di tendenza più attuali sull'uso della terlipressina si basano sull'uso dell'infusione continua, per la stabilizzazione del livello circolante, il miglior controllo degli effetti collaterali e un incremento delle possibilità di successo terapeutico rispetto all'impiego dei boli (27, 28). La dose globale giornaliera è di 2-4 mg/die per i primi 3 giorni. Non esiste ancora una standardizzazione sulla dose di farmaco da utilizzare, data la mancanza di studi dedicati a questo specifico aspetto (29). Se al terzo giorno di terapia la creatinina sierica non si è ridotta di almeno il 25% rispetto al valore di partenza, si può raddoppiare la dose fino a un massimo, da non superare, di 12 mg al giorno.

Alla terlipressina va associata l'albumina, a una dose carico di 1 g/Kg/die il primo giorno, seguita da 20-40 grammi giornalmente (Fig. 3). L'impiego dell'albumina umana è qui finalizzato all'espansione del volume circolante. Vale però la pena ricordare che l'albumina è anche un importante anti-ossidante e che la larga parte del potere anti-ossidante del plasma è attribuibile all'albumina stessa, che ha infatti capacità leganti nei confronti di sostanze ossidanti e che è in grado di intrappolare radicali liberi (30). Non possiamo escludere quindi che l'effetto della albumina vada ben oltre quello di tipo meccanicistico sui volumi circolanti e che svolga invece un ruolo protettivo sui sistemi cellulari e/o sull'endotelio vascolare legato proprio alla funzione antiossidante.

La risposta a questo schema terapeutico è clinicamente caratterizzata da un aumento della pressione arteriosa e da una riduzione progressiva e sostenuta della creatininemia, del volume urinario e della natriemia. La mediana del tempo di risposta risulta essere di 7 giorni, ma ciò dipende dai livelli pre-trattamento di



**Fig. 3** - Protocollo terapeutico terlipressina-albumina, che è oggi il trattamento di scelta per la sindrome epatorenale tipo 1, con livello di evidenza 1A (HRS, sindrome epatorenale; PVC, pressione venosa centrale).

funzione renale: il recupero funzionale è più facile in pazienti con livelli inferiori di creatinina.

Il recupero è di lunga durata nei pazienti *responder*, anche se la HRS può recidivare; se il paziente è stato *responder* al primo trattamento, solitamente lo è anche nelle evenienze successive (11).

A fronte della forte correlazione fra aumento della MAP e recupero della funzione renale, le variazioni della diuresi non sempre si correlano con il miglioramento emodinamico. Dato che nella cirrosi si realizza uno stato di "avidità" sodica, è possibile che gli effetti emodinamici abbiano conseguenze discordanti sulla filtrazione glomerulare e sulla natriuresi. Inoltre, la terapia vasocostrittiva potenzialmente può portare a effetti tubulari che limitano la diuresi, una sorta di antidiuresi da agonisti di recettori della vasopressina (31), e a sodio ritenzione in caso di agonisti alfa1-adrenergici.

In conclusione, l'aumento della MAP in corso di terapia con vasocostrittori è associato a una riduzione della creatinina sierica a una tendenza all'aumento della diuresi che è indipendente dai livelli basali della MAP. È verosimile che, indipendentemente dal tipo di vasocostrittore impiegato, una terapia mirata a indurre un aumento di 10-15 mmHg possa favorire il recupero renale.

Poche *review* riassumono l'ampiezza e la consistenza dell'effetto della terlipressina sulla funzione renale. La metanalisi di Fabrizi, pubblicata nel 2006 (32), è stata condotta su 10 *trial*, per un totale di 154 pazienti, ma solo 2 erano *trial* randomizzati e controllati. La risposta al farmaco in termini di ripresa della funzione renale dopo terlipressina è stata documentata nel 52% dei pazienti ma nel 55% di questi la sindrome recidivava alla sospensione del farmaco. La non-risposta

alla terapia aumentava in modo marcatissimo la probabilità di morte (*pooled odds ratio* per mortalità = 5.746). Non venivano identificati, in questa metanalisi, fattori predittivi di risposta alla terapia, che venivano, invece, ben documentati in un lavoro di Nazar (33). In questo lavoro, 39 pazienti affetti da cirrosi e HRS tipo 1 venivano trattati prospetticamente con terlipressina e albumina. La risposta alla terapia è stata osservata nel 46% dei casi, similmente a quanto riportato da Fabrizi, ed è risultata associata a un miglioramento della funzione circolatoria, documentato da un aumento della pressione arteriosa alla fine del periodo di trattamento e da una marcata soppressione della attività renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico. Viceversa, nessun miglioramento pressorio si rilevava nei pazienti *non responder*. Nell'analisi multivariata, le variabili che risultavano fattori predittivi indipendenti di risposta alla terapia risultavano:

- la bilirubina (*odds ratio* 0.93;  $p=0.01$ ), con un livello di *cut-off*, calcolato con le curve ROC, a 10 mg/dL (AUC 0.77;  $p<0.0001$ ; sensibilità 89%; specificità 61%)
- un incremento di almeno 5 mmHg nella pressione arteriosa media al terzo giorno di infusione (*odds ratio* 9.482;  $p=0.049$ )
- il valore di riduzione della creatinina al terzo giorno (*odds ratio* 6.5;  $p=0.047$ )

Importante segnalazione di questo lavoro è che circa un terzo dei pazienti che non hanno mostrato un rapido miglioramento dell'emodinamica ha, tuttavia, mostrato un recupero della funzione renale alla fine della terapia, anche se va sottolineato che il protocollo impiegato prevedeva un aumento delle dosi in caso di mancata risposta iniziale. La possibilità di una risposta terapeutica ritardata, descritta anche nel lavoro di un altro gruppo (6) suggerisce che il trattamento con terlipressina non dovrebbe essere sospeso dopo 3 giorni se non c'è un miglioramento immediato della pressione arteriosa.

Diverse esperienze hanno dimostrato che i pazienti con HRS tipo 1 che rispondono al trattamento con terlipressina e albumina hanno una sopravvivenza più lunga, anche se a breve termine, rispetto a quella di soggetti *non responder*, dato confermato dalla recente revisione sistematica di Gluud (23).

Diversi aspetti relativi all'impiego della terlipressina rimangono però irrisolti. Primo fra tutti l'elevata percentuale di soggetti che non presentano risposta al farmaco o che vanno incontro a una rapida recidiva dopo la sospensione. Le ragioni della non-risposta, che si traducono nell'assenza di miglioramento dell'emodinamica, sono sconosciute, ma possono verosimilmente essere ricercate in fattori quali l'elevato livello di citokine vasodilatanti, infezioni latenti con produzione di prodotti batterici e una concomitante insufficienza

surrenalica. Tuttavia, alcuni aspetti relativi alle modalità del suo impiego vanno però considerati in particolare. L'infusione continua sembra aumentare la probabilità di risposta fino al 75% (27), suggerendo che la modalità di somministrazione può giocare un ruolo importante, oltre che ridurre le complicanze (28). La tempistica dell'intervento farmacologico è un altro aspetto rilevante: in un lavoro recente di Boyer (34), il livello di creatinina <5 mg/dL è risultato il più importante predittore di risposta. L'inizio precoce della somministrazione di terlipressina e albumina potrebbe pertanto essere un altro aspetto che favorisce la risposta terapeutica. Strettamente legata a questo aspetto è poi la possibilità che i soggetti che non rispondono alla terlipressina abbiano in realtà un quadro renale non più di tipo funzionale ma organico, da necrosi tubulare acuta.

La durata stessa dell'infusione e la sua eventuale sospensione dopo alcuni giorni in caso di mancata risposta iniziale sono tuttora oggetto di controversia.

Va riportato infine che, poiché nel lavoro di Boyer la terlipressina si è dimostrata utile anche in casi di pazienti con cirrosi e insufficienza renale senza i criteri della sindrome epatorenale, l'indicazione all'uso della terlipressina potrebbe forse essere ampliata.

Le complicanze legate all'uso della terlipressina non sono frequenti, ma sono legate all'effetto di vasocostrizione. Si tratta di sintomi e segni di ischemia tissutale che possono svilupparsi a carico delle dita, con comparsa di acrocianosi, della lingua, dell'intestino e del cuore, con possibile comparsa anche di infarto miocardico. La comparsa è però anche in funzione del dosaggio impiegato e la frequenza riportata in letteratura varia infatti dal 10 al 40% dei pazienti trattati, in base alla dose impiegata (26, 28). La somministrazione endovenosa continua, piuttosto che a boli, sembra essere gravata da una minore incidenza di tali effetti collaterali (28). Ciò consegue alla maggiore stabilità nel tempo degli effetti farmacologici-emodinamici sul circolo portale consentendo, perciò, anche una riduzione della dose giornaliera (28). La comparsa di sintomi e segni di ischemia impone la riduzione del dosaggio se non la sospensione stessa del trattamento. Allo stesso modo i pazienti con anamnesi di cardiopatia ischemica dovrebbero essere esclusi da questo approccio terapeutico.

L'impiego della terlipressina in corso di HRS tipo 2 o di vasocostrittori diversi, associati all'albumina, è stato descritto in piccoli studi pilota e ha indotto risultati positivi in percentuali che hanno raggiunto l'80% dei casi trattati, ma con elevate percentuali di recidiva.

**Altri vasocostrittori.** Esperienze cliniche su piccoli numeri di pazienti sono disponibili anche con farmaci diversi dalla terlipressina. La noradrenalina si è dimostrata efficace quanto la terlipressina in pazienti con HRS tipo 1 (livello di evidenza B1) in due picco-

li *trial* randomizzati e controllati. Anche la midodrina (vasocostrittore con proprietà alfa-adrenergiche), che si può assumere oralmente, in associazione a octreotide (analogo della somatostatina) e ad albumina, migliora la funzione renale in pazienti con HRS tipo 1 (evidenza livello B1) (35). Tuttavia, la scarsità del numero dei pazienti non consente di raccogliere informazioni sufficienti o di raccomandare l'uso di tali schemi terapeutici.

I **diuretici** non dovrebbero essere impiegati in corso di terapia con terlipressina e albumina, anche se possono divenire indispensabili per il controllo della pressione venosa centrale.

Negli ultimi anni, una nuova generazione di farmaci, i vaptani, antagonisti selettivi dei recettori V2 per la vasopressina presenti sui tubuli renali, hanno trovato un ruolo nei soggetti cirrotici scompensati. Sono stati approvati dalla FDA per i casi di iponatremia severa (125 mmol/L) associata a cirrosi e scompenso cardiaco e nella sindrome da inappropriata secrezione di ADH. Al momento ci sono poche esperienze nei pazienti con cirrosi e ne viene suggerito l'uso in casi selezionati, per esempio in fase pre-chirurgica, soprattutto pre-trapianto e, comunque, solo per un intervento a breve termine (massimo un mese) nei casi di iponatremia severa, con risentimento neurologico, dove hanno dimostrato un notevole miglioramento dei segni clinici e della qualità della vita (36).

## TEST DI VERIFICA

### 4) Terlipressina: una delle seguenti informazioni non è vera, indicare quale:

- La risposta al farmaco avviene in circa la metà dei casi
- Dilata il letto vascolare renale
- Agisce prevalentemente sul letto splancnico
- Riduce il flusso portale ma non il flusso in arteria epatica
- È un vasocostrittore.

### 5) La dose di albumina da somministrare dopo la dose di carico è dell'ordine di:

- 5-10 grammi al giorno
- 10-20 grammi al giorno
- 20-40 grammi al giorno
- 40-50 grammi al giorno
- Non c'è una dose consigliata, ma viene decisa in base ai valori di pressione arteriosa.

## INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

**Paracentesi:** la paracentesi totale (rimozione completa di tutto il liquido ascitico) è un metodo rapido ed efficace per il trattamento dell'ascite tesa. Attualmente



è considerata il trattamento di scelta della HRS tipo 2 (29). È obbligatoria la contemporanea somministrazione di albumina, alle dosi di 8 grammi per litro di liquido ascitico rimosso, per la prevenzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi, la cui insorgenza è più probabile per le paracentesi di maggior volume (16% dei casi di paracentesi <5 litri e 21% dei casi di paracentesi >9 litri). I plasma *expander* sintetici non si sono dimostrati altrettanto efficaci (29).

**Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS):** il posizionamento di uno *shunt* porto-sistemico per controllare l'ipertensione portale è stato descritto fra gli approcci terapeutici per la HRS, come alternativa terapeutica, nei pazienti che non possono essere trattati con o non sono risultati responsivi alla terlipressina (evidenza livello B1) (11). Non sempre è praticabile, per la gravità della malattia epatica o per la presenza di encefalopatia. In soggetti non già encefalopatici, l'insorgenza di questa complicanza, provocata dal diretto passaggio nel circolo sistemico di soluti responsabili della compromissione neurologica, è una conseguenza possibile, ma generalmente risponde bene alla terapia medica. Nei pochi studi in letteratura vengono riportati una risoluzione della HRS e un prolungamento di sopravvivenza superiore ai 3 mesi in circa il 50% dei pazienti che erano stati trattati.

Nei pazienti con HRS tipo 2 e ascite refrattaria, questa procedura può rappresentare un'alternativa alla paracentesi rispetto alla quale può anche migliorare il quadro emodinamico e la funzione renale.

## TRATTAMENTI EXTRACORPOREI PER L'INSUFFICIENZA RENALE

Come ogni paziente con insufficienza renale progressiva, i pazienti con HRS sono a rischio di sovraccarico idrico, iperkaliemia, acidosi metabolica e altre complicanze uremiche, che, peraltro, possono essere aggravate dalle alterazioni metaboliche indotte dall'insufficienza epatica, configurando una sindrome metabolica di estrema gravità. Proprio per questo, il trattamento extracorporeo è gravato da elevati rischi, primo fra tutti il rischio emorragico, che grava sia sulla cateterizzazione sia sulla conduzione del trattamento stesso, imponendo l'impiego di strategie anticoagulative dedicate e personalizzate, che vanno dall'assenza completa di anticoagulazione all'uso di schemi eparinici minimi con controllo continuo dei tempi di coagulazione, all'impiego del citrato con schemi a dosi minime che non conducono a effetti collaterali. Gli *shift* dei fluidi conseguenti alle variazioni acute della concentrazione dei soluti possono poi generare quadri tipo edema cerebrale. La tolleranza emodinamica all'ultrafiltrazione è scarsissima, sia per la contrazione

del volume circolante effettivo sia per l'*imbalance* del tono vascolare sistemico. Per queste ragioni, per il trattamento extracorporeo della complicanza uremica, i trattamenti continui o comunque prolungati (emo(dia)filtrazione, 24/24 ore o 10-12 ore/24) appaiono i più adatti perché meno destabilizzanti rispetto a un trattamento acuto della durata di poche ore. Il *timing* di inizio, in questo caso ancora di più che nell'insufficienza renale acuta non legata all'insufficienza epatica, è influenzato dal fatto che la creatinina sierica e l'urea non sono parametri adeguati per riflettere il grado di uremia in pazienti con malattia epatica avanzata. Pertanto, la decisione della possibilità di iniziare un trattamento extracorporeo depurativo e di quando iniziarlo è più che mai fondata su criteri di individualizzazione dell'approccio terapeutico, tra i quali l'entità del sovraccarico idrico ha un ruolo critico, data la presenza quasi costante di ipotensione che impone l'applicazione di bassi valori di ultrafiltrazione oraria.

## Trattamento extracorporeo dell'insufficienza epatica - Liver Support (LS)

Poiché il trapianto epatico resta l'unica terapia causale per la HRS, il trattamento dell'insufficienza epatica è un imprescindibile passo nell'attesa dell'evento di trapianto.

La terapia medica non è però in grado di sostituirsi, così come per la malattia renale, alla funzione detossificante del fegato. Sono perciò necessarie opzioni terapeutiche complesse, che prevedono l'utilizzo di sistemi extracorporei, che si configurano come un *liver support* e che vanno ad affiancarsi ai noti presidi farmacologici.

Oggi esiste una crescente evidenza su una natura tossica dell'encefalopatia epatica: ammonio, endotossine e glutammina intracellulare sono indicate come le tossine più dannose (37). L'ammonio e la glutammina, idrosolubili, vengono effettivamente rimosse da una seduta di emodialisi *standard*, e studi eseguiti su pazienti con insufficienza epatica acuta trattati con dialisi ad alta permeabilità hanno mostrato riduzioni fino al 60% e un recupero neurologico (37). Su questo aspetto, quindi, il *liver support* può svolgere un'azione "terapeutica" determinante.

Tuttavia, il *goal* degli attuali sistemi di LS è molto più arduo: essi si propongono infatti di correggere l'encefalopatia, di migliorare la disfunzione multi-organo e, contemporaneamente, di fornire un supporto depurativo renale extracorporeo a quei pazienti che non hanno risposto ai trattamenti convenzionali. Nel contesto della HRS, in particolare, i sistemi di LS hanno essenzialmente una funzione di *bridge al trapianto*. La possibilità di mantenere il paziente affetto da insufficienza epatica terminale in condizioni metaboliche corrette fino al ricevimento dell'organo o al superamento della complicanza costituisce il razionale per il

LS. Al di fuori di queste condizioni (previsione di trapianto o di guarigione) i trattamenti di LS non trovano indicazione.

I sistemi di LS possono essere:

- basati su cellule
- non basati su cellule

I primi sono formulati per fornire le funzioni escretorie, sintetiche e metaboliche del fegato usando cellule epatiche vive; i secondi non comprendono elementi cellulari e sono, perciò, ideati per fornire un'attività di detossificazione tramite membrane e adsorbenti.

#### Liver Support basato su cellule

Si tratta di sistemi bio-artificiali dove il biocomponente è rappresentato da epatociti viventi. Vi sono però diverse problematiche legate alla loro fonte e alla vitalità. Gli epatociti umani crescono difficilmente in colture e perdono rapidamente le loro funzioni specifiche. Le cellule di trapianti scartati sono di difficile reperimento e, comunque, hanno vitalità breve. Cellule provenienti da epatomi hanno il rischio della tumorigenesi e le cellule di origine animale possono causare trasmissione di malattie o indurre reazioni immunologiche (38).

Al momento nessuno dei sistemi basati su cellule ha ottenuto l'approvazione della FDA e nessuna raccomandazione può essere fatta relativamente al loro impiego (39).

#### Liver Support non basato su cellule

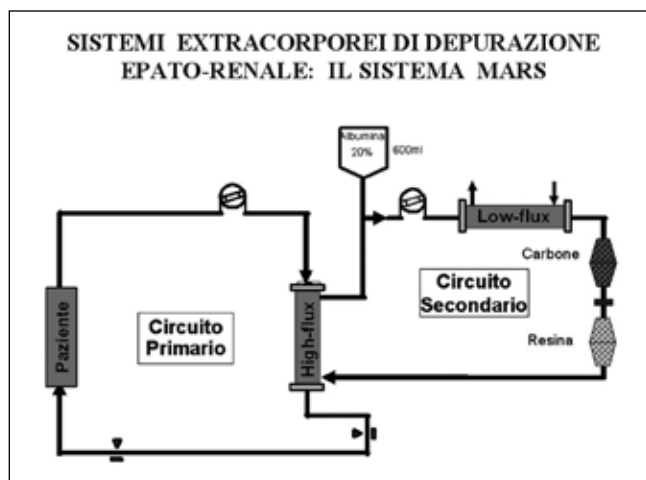
Il supporto extracorporeo senza impiego di cellule ha funzioni unicamente depurative e di detossificazione, nei riguardi di soluti che si accumulano nel corso delle fasi terminali della malattia epatica e che non vengono rimossi dai classici trattamenti dialitici perché non idrosolubili o legati a proteine plasmatiche.

Negli anni passati emoperfusione e *plasmaexchange* sono stati impiegati isolatamente o in associazione alla dialisi, al fine di rimuovere i soluti legati a proteine. Nonostante un documentato miglioramento delle funzioni neurologiche, nessuna di queste tecniche si è dimostrata capace di fornire un vantaggio in termini di sopravvivenza del paziente, in particolare nel paziente con HRS (39).

#### Sistema MARS e sistema Prometheus

Questi sistemi sono tutti in grado di rimuovere tossine di basso peso molecolare e di ridurre i livelli della bilirubina e di altre sostanze legate a proteine.

Nel sistema MARS (Fig. 4) vi è una membrana, impermeabile all'albumina, che separa il sangue da una soluzione dializzante contenente albumina che circola in controcorrente. Le tossine vengono attratte dall'albumina della soluzione dializzante, che viene poi fatta circolare



**Fig. 4** - La Figura riporta lo schema del circuito extracorporeo di uno dei due principali sistemi depurativi per insufficienza epatorenale: il sistema MARS, dove un sistema a ricircolo di un bagno dialisi arricchito in albumina depura l'organismo dei soluti tossici prodotti dall'insufficienza epatica. Una delle differenze fondamentali con il sistema Prometheus risiede nel primo filtro, che non è permeabile all'albumina del paziente in MARS, mentre lo è in Prometheus. Ciò condiziona la necessità di albumina esogena, che viene aggiunta al dialisato in MARS, dove ha lo scopo di favorire il passaggio delle tossine legate alle proteine dal sangue al bagno dialisi stesso; in Prometheus non occorre albumina perché è l'albumina stessa del paziente, carica di soluti, che viene depurata. Entrambi i sistemi sfruttano il principio dell'adsorbimento: per purificare il dialisato contenente albumina e tossine nel primo sistema e per purificare l'albumina stessa nel secondo sistema. Il filtro per dialisi, presente in entrambi per la rimozione delle tossine idro-solubili legate all'insufficienza renale ed epatica, è del tipo low-flux in MARS e high-flux in Prometheus.

una resina a scambio anionico e su carbone attivato <sup>SU</sup> per distaccare i tossici rimossi dal paziente e veicolati dall'albumina. La stessa soluzione entra poi in un filtro con membrane ad alta permeabilità e sottoposta a dialisi. L'albumina, purificata dai tossici, viene ricircolata fino a essere nuovamente recettiva per altri soluti (40).

Il sistema *Prometheus* (Fig. 5) prevede la separazione del plasma dal sangue tramite una membrana ad altissimo *cut-off* (250 KDa), pertanto permeabile all'albumina. Il plasma, con le tossine legate all'albumina, perfonde due cartucce contenenti resine ad adsorbimento (una resina neutra e una resina a scambio anionico) che trattengono in larga misura le tossine epatiche legate all'albumina (bilirubina, acidi biliari, benzodiazepine, fenoli, mercaptani, ecc.). Il plasma purificato viene reimpresso nella linea ematica. In seguito, il sangue intero passa in un dializzatore ad alta efficienza per la depurazione delle tossine epatiche idrosolubili (ammonio, creatinina, urea, ecc.), subendo una vera e propria dialisi. Il sistema non necessita, quindi, di albumina esogena, in quanto processa direttamente l'albumina del paziente in un circuito extracorporeo chiuso (41-43).

Al momento vi sono solo tre *trial* randomizzati e controllati. Nel primo (44), nel quale la maggioranza dei pazienti era affetta da HRS, il sistema MARS si

**Fig. 5** - Circuito extracorporeo del sistema Prometheus in-vivo. Le due resine adsorbenti sono in primo piano, mentre posteriormente si identificano, in basso l'Albuflow, il filtro per separazione del plasma in grado di far passare l'albumina del paziente grazie al suo elevatissimo cut-off (250 KDa) e, in alto, il filtro high-flux per emodialisi, dove entra il sangue intero del paziente dopo che l'albumina è stata purificata e fatta rientrare nella linea venosa del circuito.



è mostrato sicuro e più efficace della terapia medica *standard* nei riguardi della risoluzione dell'encefalopatia epatica di grado III-IV (34% vs 18.9%,  $p=0.044$ ).

Altri due *trial* hanno confrontato il diverso effetto sulla sopravvivenza di due approcci terapeutici: terapia medica *standard* (con albumina e terlipressina) *versus* terapia medica *standard* + trattamento extracorporeo di liver support, con sistema MARS in uno (RELIEF trial) e con sistema Prometheus nell'altro (HELIOS Study). Nel RELIEF trial (45) è emerso un effetto benefico sull'encefalopatia da parte del sistema MARS nei pazienti con HRS tipo 1, mentre non è stato documentato un effetto significativo sulla sopravvivenza.

Nel *trial* HELIOS, multicentrico e internazionale, al quale il nostro gruppo ha partecipato, non è emerso un effetto significativo da parte del trattamento extracorporeo sulla sopravvivenza globale della popolazione in studio, ma, se si analizzava il solo sottogruppo con HRS tipo 1, emergeva un significativo incremento della sopravvivenza ( $p=0.04$ ; evidenza di livello B1) (46).

L'incertezza perdurante sulla patofisiologia della HRS è stata ed è tuttora la principale limitazione alla definizione del corretto schema terapeutico e del migliore approccio depurativo extracorporeo. In passato la scarsa biocompatibilità dei materiali per i circuiti dialitici, che si rende responsabile di trombogenicità, piastrinopenia e ipotensione, può aver limitato l'efficacia dei sistemi depurativi. I grandi sviluppi tecnologici di questi anni

e l'aumento delle conoscenze fisiopatogenetiche sulla HRS hanno condotto alla realizzazione di sistemi complessi, con membrane altamente biocompatibili, con ridotto volume extracorporeo, con sistemi modulari in grado di rimuovere soluti di classi diverse. L'impiego di tali sistemi in associazione ai presidi farmacologici è verosimile diventi sempre più stringente, in considerazione della carenza di organi per il trapianto.

#### TEST DI VERIFICA

**6) Una sola delle seguenti affermazioni sul trattamento extracorporeo per insufficienza epatica è vera: quale?**

- L'ammonio è liposolubile e può essere rimosso tramite adsorbimento su resine
- La bilirubina è legata all'albumina e può essere rimossa solo tramite *plasmaexchange*
- I sistemi di depurazione extracorporea attualmente in uso comprendono cellule epatiche in modo da fornire anche le funzioni sintetiche
- Tutti i sistemi extracorporei per insufficienza epatica richiedono albumina
- Per rimuovere i soluti non-idrosolubili e legati a proteine si può utilizzare il processo di adsorbimento su resine.

## DISFUNZIONE RENALE, MELD SCORE E TRAPIANTO EPATICO PER HRS

La stadiazione della malattia epatica cronica è oggi eseguita tramite il **MELD score** (47):

$$9.6 \times \log_e (\text{creatinina mg/dL}) + 3.8 \times \log_e (\text{bilirubina mg/dL}) + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 6.4$$

che predice la mortalità a breve termine nei pazienti cirrotici in attesa di trapianto.

Questo score ha rimpiazzato nel tempo la classificazione secondo Child-Turcotte-Pugh che non includeva la funzione renale. Il MELD è oggi impiegato da Eurotransplant, dall'UNOS (*United Network of Organ Sharing*) e da diverse altre associazioni in Paesi asiatici e sudamericani per stabilire la priorità dei pazienti in lista di attesa per trapianto e per ridurre la mortalità generale dei pazienti in HRS che con il Child-Pugh erano invece penalizzati. Il MELD va da 6 a 40; se il paziente riceve dialisi, il punteggio per la creatinina è fissato a 4; se il punteggio finale supera 40, lo score viene comunque riportato a 40. Per un punteggio >20 si ha la priorità nell'assegnazione dell'organo.

L'uso dello score evita i *bias* soggettivi nella definizione della gravità clinica perché si basa esclusivamente su dati documentabili di laboratorio. Tuttavia, anche l'uso di questo score apre diverse problematiche, tra cui quella relativa all'impatto che la determinazione della funzione renale tramite la creatininemia ha sullo score stesso e quella relativa al peso che questa ha nel determinare il valore complessivo del MELD, perciò sul destino del paziente.

La sintesi della creatinina è ridotta nei soggetti cirrotici; questo fatto, associato alla degradazione muscolare e alla riduzione dell'*intake* proteico, fa sì che i metodi di stima della funzione renale basati sulla creatinina sierica tendano a sovrastimare il filtrato nei soggetti cirrotici (48). Elevati valori di bilirubina interferiscono con la misurazione della creatinina soprattutto se questa è eseguita con il metodo colorimetrico di Jaffe non modificato, con ripercussioni sul MELD score che possono arrivare fino a 7 punti di differenza (49, 50). Va inoltre considerato il problema della mancanza di uno *standard* internazionale per la misurazione laboratoristica della creatinina sierica (51).

Una delle conseguenze pratiche è, per esempio, che, in ragione della differenza dei valori di creatinina fra i due sessi, l'uso del MELD score ha portato a un relativo incremento del numero di uomini che hanno ricevuto un trapianto epatico rispetto alle donne (43). Sotto questo aspetto sembra quindi che la creatinina possa pesare in modo sbilanciato all'interno del MELD score (52). A questo scopo, uno score corretto per il sesso femminile è stato suggerito ma

non adottato nella pratica clinica.

Più in generale, pazienti con lo stesso livello di funzionalità renale possono avere diversi livelli di creatinina sierica e conseguentemente differenti MELD score, cambiando quindi la priorità per il trapianto e anche la selezione per il trattamento della HRS.

Va inoltre segnalato che la completa risposta terapeutica alla terlipressina, con ricomparsa della diuresi e riduzione della creatininemia, porta a una riduzione del MELD e perciò del grado di priorità nella lista di attesa per trapianto epatico, con livelli diversi in base al valore di creatininemia raggiunto. Il riaggiornamento del MELD ad ogni variazione della funzione renale, così come degli altri parametri, garantisce comunque al paziente di riacquisire urgenza in caso di recidiva della sindrome.

Altri *biomarker*, come la Cistatina C, sono comunque gravati da errori (53) e la *clearance* dell'inulina o gli studi con radioisotopi sono impraticabili nella pratica clinica. Resta quindi il problema se i modelli basati sulla creatinina possano essere migliorati (l'aggiustamento per la massa muscolare, per esempio, migliora l'affidabilità dei metodi basati sulla creatinina isolata) e/o se altri parametri possano essere esplorati e utilmente impiegati.

### TEST DI VERIFICA

#### 7) Quale delle seguenti affermazioni è vera?

- Il MELD score è un sistema di classificazione della gravità della sindrome epatorenale
- Il MELD score è usato solo in Europa
- L'allocazione del fegato nella lista di attesa per trapianto, oltre alla bilirubina, oggi considera la presenza di ascite, l'encefalopatia e la coagulazione
- L'allocazione del fegato nella lista di attesa per trapianto, oltre alla bilirubina, oggi considera la coagulazione e la funzione renale
- Il MELD score non prevede la situazione dell'insufficienza renale in trattamento di dialisi.

### TRAPIANTO ED EVOLUZIONE DELLA FUNZIONE RENALE DOPO TRAPIANTO

L'introduzione del MELD score, pur nei limiti descritti, ha sicuramente rappresentato un aiuto per i soggetti con HRS a guadagnare priorità nella lista di attesa per trapianto di fegato, dove governa il concetto del *the sicker the first*. Molti pazienti, tuttavia, non arrivano al trapianto, non solo per irreperibilità dell'organo,

ma anche perché spesso evoluti verso lo stadio finale della sindrome da insufficienza multiorganica. La presenza di HRS conclamata e non trattata all'epoca del trapianto è associata a un effetto negativo sull'*outcome* in termini sia di sopravvivenza che di recupero renale, necessità di dialisi cronica, qualità della vita e rapporto costo-efficacia (54). Da questo punto di vista, però, i nuovi protocolli terapeutici stanno modificando questa prospettiva.

L'effetto del trapianto sul sistema vasoattivo e sulla funzione renale è stato studiato da Cassinello in 22 pazienti con cirrosi (55). Gli Autori hanno documentato un aumento significativo della *clearance* della creatinina e una riduzione significativa della noradrenalina sierica, dell'attività reninica e dei livelli di endotelina, indicativi di superamento dell'attivazione simpatica.

Si ritiene infatti generalmente che, dopo trapianto di fegato, la funzione renale si normalizzi, secondariamente e in associazione con la ripresa di una funzione epatica, e che aver presentato un evento di HRS non abbia alcun impatto sulla sopravvivenza post-trapianto (56). Il decorso della funzione renale dopo trapianto e i fattori che predicano il recupero renale sono stati tuttavia poco descritti, ma, in realtà, essi hanno un ruolo critico su alcune fasi decisionali concernenti la gestione pre-trapianto, il *timing* del trapianto e la discussione sul ruolo di un trapianto combinato fegato-rene.

L'analisi di Marik PE (57) su 28 casi di HRS (secondo la definizione IAC) trattati con trapianto e seguiti per 4 mesi post-trapianto o fino all'eventuale decesso ha documentato una risoluzione della sindrome, intesa come fuoriuscita dalla necessità dialitica e creatinemia <1.5 mg/dL, solo in 16/28 pazienti (58%). Circa una metà di questi pazienti, nella fase pre-operatoria, eseguiva un trattamento dialitico. Il tempo medio di risoluzione risultò di 21+27 giorni, più lungo in coloro che erano stati sottoposti a dialisi. Solo due fattori risultarono fattori predittivi negativi: la cirrosi di tipo alcolico, dove peraltro la HRS ha un'incidenza maggiore rispetto ad altre eziologie, e la dialisi post-trapianto.

I motivi della non risoluzione nel caso della cirrosi alcolica non sono del tutto chiari; si ipotizza un ruolo patogenetico del *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), i cui livelli sono elevati nei pazienti con epatopatia alcolica e che è implicato nella genesi dell'insufficienza renale in corso di sepsi. Inoltre, l'abuso cronico di alcool sembra ridurre la sintesi intrarenale di prostaglandine e arrecare danno ai tubuli contorti prossimali.

Al di là di questa situazione non si è riusciti a identificare bene le cause o i fattori favorevoli alla non-risoluzione, che possono essere comunque molteplici. Organi provenienti da donatori anziani ed elevate quantità di trasfusioni intra-operatorie sono situazioni che si accompagnano a un ritardo di recupero funzionale del

fegato, che, nel paziente con HRS, può tradursi poi in un non-recupero della funzione renale.

Un aspetto che sembra avere un ruolo rilevante nei confronti dell'*outcome* della funzione renale post-trapianto, anche se a breve termine, è rappresentato dalla terapia della stessa HRS nella fase precedente il trapianto. La metanalisi di Sagi et al. (58) ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza a 90 giorni dal trapianto nei pazienti precedentemente trattati con terlipressina e con risposta terapeutica. La sopravvivenza dopo trapianto dei soggetti con HRS responsiva alla terlipressina e albumina risulta sovrapponibile a quella di pazienti senza questa condizione (59). Pertanto, la HRS dovrebbe essere trattata farmacologicamente prima del trapianto renale perché ciò migliora l'*outcome* (evidenza di livello 1A) (29).

Alcune considerazioni pratiche da applicare alla pratica clinica possono essere:

- la sindrome epatorenale non dovrebbe essere considerata un'indicazione a un trapianto combinato fegato-rene;
- il trattamento dialitico pre-OLT e/o un lungo tempo di attesa del trapianto non dovrebbero precludere l'esecuzione del trapianto; tutti i pazienti con sindrome epatorenale dovrebbero essere valutati per l'idoneità al trapianto;
- l'uso di organi marginali dovrebbe essere, pur con le limitazioni inevitabili, evitato nei casi di HRS.

## TEST DI VERIFICA

**8) Una delle seguenti affermazioni è sbagliata, indicare quale:**

1. Con il trapianto di fegato la completa normalizzazione della funzione renale avviene nel 50-60% dei casi
2. La necessità di trattamento farmacologico pre-trapianto con vasocostrittori e albumina non modifica la possibilità di ripresa funzionale renale né di sopravvivenza
3. Dopo il trapianto i livelli di renina si riducono
4. Il trapianto combinato fegato-rene non è un'indicazione a priori per la HRS
5. La necessità di dialisi per HRS con anuria nella fase pre-trapianto non controindica il trapianto di fegato.

## PREVENZIONE FARMACOLOGICA DELLA HRS

**Albumina:** i pazienti che presentano peritonite batterica spontanea dovrebbero essere trattati con albumina e.v. (1.5 g/Kg alla diagnosi di infezione, seguita, dopo 48 ore, da infusione di 1 g/Kg). È dimostrato

che questa riduce l'incidenza di HRS e migliora la sopravvivenza intra-ospedaliera e a tre mesi rispetto alla terapia *standard* senza albumina (livello A1) (60).

**Pentossifillina:** alcuni dati suggeriscono che il trattamento preventivo con pentossifillina, che ha attività anti-TNF- $\alpha$ , alle dosi di 400 mg tre volte al giorno, riduce l'incidenza di HRS in pazienti con cirrosi alcolica (livello B2) (61).

**Norfloxacina/ciprofloxacina:** in pazienti con peritonite batterica spontanea e severa insufficienza epatica, l'uso di questi antibiotici è stato associato a una riduzione di incidenza di HRS a un anno rispetto ai pazienti che non avevano assunto il farmaco; anche la sopravvivenza risultava significativamente migliore sia a tre mesi che a un anno (evidenza livello A1) (62).

## CONCLUSIONI

I pazienti cirrotici che sviluppano la HRS sono nella fase più critica del loro percorso clinico: l'insufficienza renale che si sovrappone all'insufficienza epatica, come risultato delle alterazioni cardio-circolatorie tipiche della cirrosi, modifica rapidamente l'evoluzione clinica. Il quadro complessivo, infatti, è quello di una sindrome da insufficienza multi-organica. Fino a pochi anni fa il trapianto ortotopico di fegato era l'unica via di salvezza. Negli ultimi due decenni l'introduzione di nuovi schemi terapeutici ha cambiato però profondamente l'evoluzione della HRS, offrendo buone possibilità di uscita da questa complicanza.

Gli aspetti ancora da approfondire sono tanti: i criteri stessi per la definizione della HRS, l'identificazione dei fattori di rischio associati, il ruolo della disfunzione cardiaca, i *marker* funzionali renali più appropriati per un paziente cirrotico e, soprattutto: dopo quanto tempo di vasocostrizione intrarenale subentra il danno tipo necrosi tubulare acuta su base ischemica?

Sul fronte terapeutico, studi di evidenza sono già disponibili e confermano che l'associazione terlipressina-albumina è sicura, relativamente ben tollerata ed efficace nel far regredire la sindrome epatorenale. La percentuale dei *non responder* è, però, ancora elevata (40% circa). Andranno identificati i fattori che predicono la risposta o meno alla terapia, così come si dovrebbero identificare eventuali altre combinazioni terapeutiche. L'associazione di sistemi di depurazione extracorporea è ancora supportata da pochi studi tipo *trial* randomizzato, ma le prime esperienze cliniche hanno dimostrato un buon risultato sul controllo di sintomi quali l'encefalopatia e anche una migliore sopravvivenza rispetto ai soggetti che ricevono la sola terapia medica *standard*. Questi risultati supportano l'affermazione che i sistemi di *liver support* possano essere utilmente impiegati nei soggetti con HRS come

*bridge* al trapianto di fegato o in attesa di valutare la risposta alla terapia farmacologica.

La sindrome epatorenale di per sé non deve essere considerata un'indicazione al trapianto combinato fegato-rene.

## TEST DI VERIFICA

**9) In presenza di HRS tipo 1 che non risponde al trattamento con terlipressina e che richiede un trattamento dialitico:**

- Si deve sempre procedere al trapianto epatorenale
- Non si deve mai procedere al trapianto epatorenale
- Si può procedere al trapianto di solo fegato purché questo avvenga in tempi relativamente brevi, per evitare che il danno renale diventi definitivo
- Si può procedere al trapianto di solo fegato indipendentemente dalla durata della fase di insufficienza renale anurica
- Non si può eseguire il trapianto finché il paziente non riprende la diuresi.

## RIASSUNTO

*Nella storia naturale della cirrosi epatica si realizzano progressive alterazioni anatomo-funzionali a carico del circolo splancnico e sistemico, che, in seguito a eventi precipitanti, possono generare un complesso quadro di disfunzione multi-organo, che comprende anche un'insufficienza renale con contrazione della diuresi fino all'anuria, definita sindrome epatorenale (hepatorenal syndrome, HRS). La velocità di progressione dell'insufficienza renale discrimina fra la HRS tipo 1, dove il peggioramento è rapidissimo, 1-2 settimane, e la HRS tipo 2, che ha, invece, un andamento molto più lento.*

*Il sistema nervoso simpatico, il sistema renina-angiotensina, l'ormone antidiuretico, le citokine e i fattori endoteliali sono coinvolti contemporaneamente e interagiscono fra loro. Ritenzione di sodio e acqua con sviluppo di ascite, edema e iponatriemia diluizionale da un lato e blocco della filtrazione glomerulare da vasocostrizione intrarenale dall'altro sono le principali manifestazioni cliniche.*

*La risoluzione della HRS in passato era legata solo alla possibilità di ricevere un trapianto di fegato, che solitamente si accompagna a una ripresa della normale funzione renale. Oggi c'è una possibilità di terapia farmacologica fondata sugli aspetti patogenetici della condizione e basata sull'uso di vasocostrittori. La terlipressina, analogo della vasopressina, associata all'albumina, è in grado di favorire il recupero nel 40-60%*

dei casi. Nella fase di bridge verso il trapianto si dimostrano utili i nuovi sistemi di depurazione extracorporea, in grado di rimuovere sia i soluti legati all'insufficienza renale che i soluti legati a proteine tipici dell'insufficienza epatica.

La HRS tipo 1 non deve essere considerata in quanto tale un'indicazione al trapianto combinato fegato-rene.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

#### CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

#### FIGURE O TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Nessuna.

#### BIBLIOGRAFIA

- Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl. 1): S69-89.
- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362 (9398): 1819-27.
- Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 271: 1121-5.
- Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1367-71.
- Martin-Llahi M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-9.
- 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; 134: 1360-8.
- Francés R, González-Navajas JM, Zapater P, et al. Translocation of bacterial DNA from Gram-positive microorganisms is associated with a species-specific inflammatory response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2007; 150: 230-7.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of international ascites club. *Gut* 2007; 56: 1310-8.
- Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 267-73.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-9.
- Arroyo V, Fernandez J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 517-26.
- McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, et al. Brief communication: glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144: 735-41.
- Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 605-13.
- Jouet P, Meyrier A, Mal F, et al. Transjugular renal biopsy in the treatment of patients with cirrhosis and renal abnormalities. *Hepatology* 1996; 24: 1143-7.
- Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-41.
- Pollock JS, Nakane M, Buttery LD, et al. Characterisation and localisation of endothelial nitric oxide synthase using specific monoclonal antibodies. *Am J Physiol* 1993; 265: C1379-87.
- Wadei HM, Mai ML, Ashan N, et al. Hepato-renal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1066-79.
- Kostreva DR, Cataner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic renal activity. *Am J Physiol* 1980; 238: R390-4.
- Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1998; 28: 1235-40.
- Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 842-7.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439-47.
- Wauters J, Claus P, Brosens N, et al. Pathophysiology of renal hemodynamics and renal cortical microcirculation in a porcine model of elevated intrabdominal pressure. *J Trauma* 2009; 66: 713-9.
- Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictors drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2012; 51: 576-84.
- Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M, et al. Pharmacokinetics of terlipressin after single i.v. doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 307-14.
- Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1791-7.
- Testro A, Angus PW. Targeting circulatory dysfunction in cirrhosis: terlipressin and the hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1707-9.
- Angeli P, Fasolato S, Cavallin M, et al. Terlipressin given as continuous intravenous infusion versus terlipressin given

- as intravenous boluses in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis (abstract). *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl. 1): S73.
28. Gerbes AL, Huber E, Gulberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009; 137: 1179.
  29. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
  30. Roche M, Rondeau P, Singh NR, et al. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582 (13): 1783-7.
  31. Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 2006; 109: 73-9.
  32. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 935-44.
  33. 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* 2010; 51: 219-26.
  34. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011; 55: 315-21.
  35. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-7.
  36. O'Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2009; 15: 1325-9.
  37. Kramer L, Kodras K. Detoxification as a treatment goal in hepatic failure. *Liver Int* 2011; 31(Suppl. 3): 1-4.
  38. Santoro A, Mancini E, Buttiglieri S, et al. Extracorporeal support of liver function. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 176-85.
  39. Cerda J, Tolwani A, Gibney N, Tiranathanagul K. Renal Replacement Therapy in special settings: extracorporeal support devices in liver failure. *Sem Dial* 2011; 24: 197-202.
  40. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (Suppl. 17): S75-82.
  41. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al. Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; 39: 984-90.
  42. Santoro A, Faenza S, Mancini E, et al. Prometheus system: a technological support in liver failure. *Transpl Proc* 2006; 38: 1078-82.
  43. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza F. Liver support systems. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 396-404.
  44. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853-62.
  45. Banares L, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure (AOC-LF). The RELIEF trial (abstract 1184). *J Hepatol* 2010; 52 (Suppl.) 1: S459-60.
  46. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma-separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 782-9.
  47. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage renal disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
  48. Davenport A, Cholongitas E, Xirouchakis E, Burroughs AK. Pitfalls in assessing renal function in patients with cirrhosis – potential inequity for access to treatment of hepatorenal failure and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 22: 2735-42.
  49. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD score. *Liver Transpl* 2006; 13: 523-9.
  50. Lisman T, van Leeuwen Y, Adelmeyer J, et al. Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver Int* 2008; 28: 1344-51.
  51. Séronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC, et al. Impact of standardized calibration on the inter-assay variation of 14 automated assays for the measurement of creatinine in human serum. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1227-33.
  52. Sharma P, Schaubel DE, Sima CS, et al. Re-weighting the model for end-stage-liver-disease components. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1575-81.
  53. Wong F, Nadin MK, Kellum JA, Salerno F. A working party's proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 702-9.
  54. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003; 9: 741-7.
  55. Cassinello C, Moreno E, Gozalo A, et al. Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 179-86.
  56. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al. Long term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepato-renal syndrome: experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428-30.
  57. Marik PE, Wood K, Starzi T. The course of type 1 hepatorenal syndrome post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 478-82.
  58. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 880-5.
  59. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140-4.
  60. 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. *N Engl J Med* 1999; 34: 403-9.
  61. Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-48.
  62. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis on spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008; 48: 774-9.