

# PROFILAXIA SINDROMULUI HEPATORENAL – METODE DE OPTIMIZARE A DISPENSARIZĂRII PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ

## *Profilaxia sindromului hepatorenal – metode de optimizare a dispensarizării pacienților cu ciroză hepatică*

Dr. Andrei Niculae, Prof. Dr. Ionel-Alexandru Checheriță, Prof. Dr. Cristiana David,  
Prof. Dr. Alexandru Ciocâlțeu

*Nephrology Department, St John Emergency Clinical Hospital, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București*

### REZUMAT

Diagnosticul de sindrom hepatorenal trebuie suspectat la pacienții cu boală hepatică acută sau cronică și decompensare vasculară la care se decelează creșteri ale valorilor creatininei serice. Diferențierea de alte tipuri de afectare renală acută sau cronică fiind extrem de dificilă și opțiunile terapeutice limitate, conduita profilactică este cea mai potrivită în cazul pacienților cu afectare hepatică severă și factori de risc pentru instalarea unui sindrom hepatorenal. Evidențierea tuturor factorilor precipitanți ai instalării insuficienței renale acute și modalitățile terapeutice prin care le putem evita efectul patologic constituie un demers important în optimizarea dispensarizării bolnavilor cu ciroză hepatică.

### Cuvinte cheie:

### ABSTRACT

The hepatorenal syndrome diagnosis is usually suspected in patients with acute or chronic hepatic failure, vascular decompensation, and high values of seric creatinine. The differentiation between other types of acute or chronic renal failure being extremely difficult and the therapeutical options limited, the profilactic approach is the most appropriate in patients with severe hepatic failure and risk factors for the developing of hepatorenal syndrome. Highlighting all precipitating factors of acute renal failure onset and the therapeutical ways by which their pathological effect can be avoided, represent a very important step in improving the medical observation of patients with hepatic cirrhosis.

### Key words:

Diagnosticul sindromului hepatorenal este în general un diagnostic de excludere; el trebuie suspectat la orice pacient cu boală hepatică cronică sau acută, în prezența insuficienței hepatice și a hipertensiunii portale, care dezvoltă progresiv creștere a produșilor retenției azotate (1). Insuficiența renală poate fi prezentă chiar când valorile ureei și creatininei sunt normale, deoarece acești pacienți sunt malnutriți, cu o masă musculară redusă și au, frec-

vent, o rată de generare a ureei scăzută datorită bolii hepatice și a consumului alimentar scăzut de proteine. În caz de incertitudine, rata de filtrare glomerulară poate fi măsurată folosind nivelul seric al cistatinei C, <sup>125</sup>I-iothalamat, <sup>51</sup>Cr – EDTA sau clearance-ul la inulina (40). Criteriile de diagnostic pentru sindromul hepatorenal au fost stabilite de International Ascites Club în 1996, revizuite în 2007, fiind acum general folosite:

1. Prezența cirozei și a ascitei.

Adresă de corespondență:

Dr. Andrei Niculae, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, B-dul Eroilor Sanitari, Nr. 8, București

2. Rata de filtrare glomerulară scăzută, evidențiată prin creșterea creatininei > de 1,5 mg/dl, sau clearance-ul creatininei <40 ml/min.
3. Nici o ameliorare a creatininei serice (scăderea acesteia la 1,5 mg/dl sau mai puțin de atât), după cel puțin două zile de la oprirea tratamentului cu diuretic și expansiunea volumului plasmatic prin administrarea de albumină (doza recomandată de albumină este 1g/kg corp/zi până la maximum 100g/zi).
4. Absența șocului.
5. Lipsa administrării recente de medicamente nefrotoxice.
6. Absența unei boli renale parenchimoase indicată prin proteinurie >500 mg/zi, microhematurie și ultrasonografie renală anormală.
7. Absența pierderilor gastrointestinale (vărsături repetate sau diaree intensă) (36).

Criteriile adiționale nu sunt necesare pentru diagnosticul sindromului hepatorenal, dar pot aduce dovezi în plus în sprijinirea acestui diagnostic:

- Volumul urinar < 500 ml/zi
- Sodiul urinar < 10 mmol/l
- Osmolaritatea urinară > osmolaritatea plasmatică
- Hematii urinare < 50/câmp microscopic
- Concentrația sodiului seric < 130mmol/l (39).

Diagnosticul diferential între sindromul hepatorenal și alte cauze de insuficiență renală acută la pacienții cu boala hepatică, în special necroza tubulară acută, este, în general, dificil.

Azotemia prerenală trebuie exclusă prin eliminarea diureticelor din medicație și prin încărcarea volemică (1,5 l de ser fiziologic 0,9%) sau 100g de albumină în 500 ml ser fiziologic. Prezența oliguriei < 500 ml, sodiu urinar < 10mmol/l, osmolaritatea urinara crescută față de osmolaritatea plasmatică, proteinurie < 500 mg/l sunt criterii care ajută la excluderea unei afectări renale, glomerulare sau tubulointerstițiale. (6).

În cadrul Clinicii de Nefrologie a Spitalului „Sfântul Ioan“ București, secție care asigură urgențele în ceea ce privește tratamentul insuficienței renale acute de diverse etiologii din sectoarele 3 și 4 ale Bucureștiului și din județele Giurgiu, Călărași, precum și cazurile deosebite care ne sunt adresate din județe precum Brăila, Constanța, Gorj etc., am efectuat un studiu care a avut ca obiectiv investigarea etiologiei, factorilor precipitanți, evoluției și prognosticului sindroamelor hepato-renale care au fost trimise către secția noastră în intervalul de timp ianuarie 2008 – ianuarie 2010. Au fost internați Clinica de Nefrologie în decursul celor 2 ani de studiu un număr de 94 pacienți cu ciroză hepatică

decompensată vascular și creșteri ale valorilor creatininei serice.

Pentru începutul studiului am efectuat o analiză atentă a cauzelor precipitante care au dus la creșteri ale creatininei serice la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată în lotul studiat. Acestea au fost centralizate și evidențiate într-un tabel, considerând expunerea și studierea lor ca fiind extrem de importantă, ca prim pas pentru o atitudine profilactică în cadrul sindromului hepatorenal (tabelul 1). Este evident, dacă privim tabelul cu cauzele de creștere a produșilor retenției azotate, că majoritatea cauzelor sunt iatrogenii! Am considerat că publicarea datelor obținute ar putea constitui un semnal de alarmă, atât pentru specialiștii de medicină internă cât și, mai ales, pentru medicii de familie, categorii de specialiști care dispensează și tratează cel mai frecvent pacienții cu boli cronice de ficat.

**TABELUL 1.** Factori precipitanți ai creșterii creatininei la pacienții lotului

Cauza creșterii creatininei	Nr. pacienți
Exces diuretic	17
Paracenteza	12
Peritonită bacteriană spontană (PBS)	11
Administrare de AINS+IECA	12
Administrare de Nefrotoxice	10
Sângerări varice esofagiene, gastrice	15
Fără factori identificabili	7

Cei mai mulți pacienții cu ciroză (17 cazuri) au prezentat creșteri ale creatininei datorită *terapii în exces cu diuretice* (furosemid, spironolactonă sau asociate). Este necesară identificarea dozei eficiente de diuretic pentru fiecare pacient în parte, deoarece diureticul induce insuficiența renală la 20% dintre pacienții cu ascită. Aceasta apare când diureza depășește rata de absorbție a ascitei, ducând la scăderea volumului intravascular. Pentru evitarea acestei situații, spironolactona este prescrisă în doze crescânde: inițial 100 mg/zi, în patru zile doza se poate crește la 200 mg/zi; dacă lipsa răspunsului persistă, administrăm 400 mg de spironolactona/zi. Furosemidul este adăugat în doze crescânde la fiecare două zile (40-160 mg/zi) în caz că nu există răspuns la dozele mari de spironolactonă.

12 dintre bolnavii studiați au prezentat creșteri ale produșilor de retenție azotată datorită administrării *AINS sau/și IECA*, prin acțiunea acestora pe arteriola aferentă (vasoconstricție) sau arteriolă eferentă (vasodilatație), ducând astfel la scăderea ratei de filtrare glomerulară. Combinarea acestor două droguri ar trebui evitată la majoritatea pacienților (chiar fără nici o patologie cronică evidentă), dar în special la bolnavi vârstnici, solitari,

renali, hepatici – potențialul nefrototoxic și pericolul creșterii kaliemiei, cu risc de aritmii letale, fiind extrem de mare după utilizarea combinației terapeutice menționate. De reținut că simpla prescriere a unui AINS pentru artralgiile banale, fără o anamneză completă care să evidențieze patologie renală cronică, patologie hepatică sau tratament cronic cu IEC pentru HTA, ne poate pune în situația de risca o iatrogenie.

*Hemoragia gastrointestinală* a dus la apariția insuficienței renale acute la aproximativ 15 pacienți din lotul studiat; de obicei apare la cei cu șoc hipovolemic, ducând astfel la producerea necrozei tubulare acute.

*Paracenteza* cu evacuarea unor cantități crescute de ascită, fără a fi completată de expansiune volemică imediată cu albumină, a produs creșteri de creatinină serică la 12 dintre bolnavii studiați. Cantități mari de ascită extrase (mai mult de 5-6l) induc sindrom hepatorenal prin agravarea disfuncției circulatorii, deoarece renina plasmatică crește aproximativ la o săptămână după paracenteză. Administrarea de albumină (8g/l de ascită extras) pare a fi eficientă în prevenirea disfuncției circulatorii,

*Peritonita bacteriană spontană* este o altă cauză de apariție a insuficienței renale la cirofici (11 dintre pacienți). Conduita recomandată este, în aceste situații, administrarea de albumină (1,5 g/kg corp în momentul diagnosticului și 1g/kg corp 48 ore

mai târziu) asociată cu antibiotice cu spectru larg. Cefotaximul este antibioticul recomandat.

Prescrierea *medicamentelor nefrot toxice* pentru afecțiuni intercurrente sau a unor substanțe toxice renale pentru investigații poate duce la agravarea funcției renale, în cadrul studiului nostru fiind consemnată la un număr de 10 pacienți.

La 7 pacienți nu s-a putut identifica factorul precipitant, în ciuda unei anamneze foarte amănunțite; majoritatea acestor pacienți erau bolnavi solitari – cazuri sociale – la care ne-a fost greu să determinăm factorul trigger al decompensării funcției renale. Am putea incrimina în etiologia episodului acut lipsa hidratării corespunzătoare, ingestia de mari cantități de etanol sau a unor toxice nedeterminate.

Efectul tuturor agenților terapeutici – vasodilatatori și vasoconstrictori – care au fost utilizați în decursul timpului în încercarea de terapie a sindromului hepatorenal, este iluzoriu. TIPS (Suntul transjugular portosistemic intrahepatic) poate reprezenta o altă soluție, atât pentru pacienții care așteaptă transplantul renal, cât și pentru cei care nu au această perspectivă (95). Terapia de suplere renală continuă – hemofiltrarea venovenoză continuă – reprezintă o opțiune pentru pacienții care prezintă hipervolemie, acidoză metabolică severă sau hiperkaliemie, până se poate efectua transplantul hepatic. Acesta este singurul tratament definitiv la pacienții cu diagnostic de sindrom hepatorenal.

## BIBLIOGRAFIE

1. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al – Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–176
2. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, et al – Diagnostic value of serum cistatine C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2001; 311: 81-89.
3. Schepke M – Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. *Nephrol Dial Transplant*. Sep 2007;22 Suppl 8:viii2-viii4.
4. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V – Diagnosis, prevention and treatment of teh hepatorenal syndrome in cirrhosis: a consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007; 56:1310-1318.
5. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ – Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 68 :362–370,2005
6. Andrei Niculae, Ionel-Alexandru Checherită, Ileana Peride, Cristiana David, Alexandru Ciocâlțeu – Profilaxy and treatment of Hepatorenal syndrome; acceptat spre publicare in revista *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, nr.2/2010.