

## SINDROME HEPATORRENAL

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo de los Dres. Juan Uriz, Ramón Batalle y Vicente Arroyo, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cirrosis hepática y ascitis pueden desarrollar un trastorno de la función renal caracterizado por una intensa disminución del flujo sanguíneo renal (FSR) y del filtrado glomerular (FG), en ausencia de lesiones histológicas renales y de otras causas conocidas de insuficiencia renal. Esta condición clínica se denomina síndrome hepatorenal (SHR). El SHR habitualmente se produce en pacientes con cirrosis alcohólica, pero puede complicar la insuficiencia hepática fulminante, la hepatitis aguda y los tumores hepáticos.

La primera descripción del SHR se remonta al siglo XIX, cuando Frerich en Europa y Flint en EE.UU. sugirieron la asociación entre las enfermedades del hígado y las anomalías de la función renal, haciendo un hincapié especial en el carácter funcional de este trastorno y en su relación con diversas alteraciones de la circulación sistémica. Sin embargo, no se realizó una descripción detallada del SHR hasta mediados del siglo XX, cuando Hecker y Sherlock por una parte y Papper, Belsky y Bleifer por otra analizaron dos series de pacientes cirróticos afectados de insuficiencia renal. Estos autores describieron el carácter progresivo del SHR, la ausencia de anomalías histológicas en los riñones, su relación con alteraciones en la circulación sistémica (ej: hipotensión arterial) y su mal pronóstico (la mayor parte de los pacientes murieron en el primer mes de seguimiento). La naturaleza funcional del SHR se confirmó con posterioridad, al demostrar que los riñones de los pacientes afectados de SHR recobran su función normal cuando los enfermos son sometidos a un trasplante hepático o cuando estos riñones son trasplantados a otros enfermos sin enfermedad hepática. Investigaciones realizadas en los años sesenta y setenta demostraron que la insuficiencia renal en el SHR es debida a una intensa vasoconstricción de la circulación renal. Desde entonces, la mayoría de los estudios sobre la patogenia del SHR han estado orientados hacia la búsqueda de los factores vasoactivos intra o extrarrenales responsables de esta vasoconstricción renal. En la actualidad no se conoce con exactitud la fisiopatología de este trastorno. Como consecuencia de ello, existen pocos avances en el manejo y tratamiento de los pacientes con SHR.

La incidencia de SHR en pacientes con cirrosis hepática y ascitis es del 18% en el primer año y 30% al quinto año. Luego del inicio del SHR, los pacientes tienen una chance mínima de recuperación de una función renal normal y presentan un pronóstico extremadamente grave sin trasplante hepático. El 90% de los pacientes con SHR avanzado mueren dentro de las 10 semanas, la mayoría dentro del primer mes luego del diagnóstico. La única terapéutica establecida que mejora la función renal en este síndrome es el trasplante hepático.

## DEFINICIÓN

Debido a la confusión existente alrededor del concepto de SHR, el Club Internacional de Ascitis organizó en 1996 una conferencia cuyo propósito fue definir el SHR, haciendo especial hincapié en los cambios de la circulación renal y sistémica que acompañan a este trastorno (Arroyo y colaboradores, *Hepatology* 23:164-1996). El SHR se define como una entidad clínica que se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica y avanzado grado de insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal, caracterizado por un deterioro de la función renal con importantes alteraciones en la circulación arterial y en la actividad de los sistemas vasoactivos endógenos. En el riñón se observa una marcada vasoconstricción con la consiguiente disminución del FG. En la circulación sistémica existe una vasodilatación arteriolar que produce una disminución de las resistencias vasculares sistémicas e hipotensión arterial. Aunque el SHR es más frecuente en pacientes con cirrosis hepática en estadio avanzado, también se puede observar en enfermos con insuficiencia hepática grave o hepatitis alcohólica.

## FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con cirrosis hepática presentan con frecuencia una alteración en la capacidad de mantener constante el volumen extracelular, observándose en algunos de ellos la acumulación de grandes cantidades de líquido en las cavidades peritoneal y pleural y en el tejido intersticial. Todo ello se relaciona con marcadas alteraciones en la circulación sistémica y en la función renal. En la mayoría de los casos la anomalía predominante de la función renal consiste en una retención excesiva de sodio, cuya manifestación clínica es la aparición de ascitis, edema y/o derrame pleural. En etapas más avanzadas, el deterioro de la función renal es más importante y se caracteriza por una incapacidad de excretar agua libre y una intensa vasoconstricción renal. Las consecuencias clínicas de estas anomalías son el desarrollo de hiponatremia dilucional y del SHR.

La disminución del FSR caracteriza de manera constante al SHR. La existencia de una intensa vasoconstricción renal en estos pacientes ha sido demostrada con diferentes pruebas diagnósticas (arteriografía renal, <sup>133</sup>Xenon, aclaramiento de ácido para-aminohipúrico y ecografía Doppler). Los pacientes cirróticos con ascitis presentan una vasoconstricción renal progresiva, siendo el SHR la manifestación final de este espectro. Estos pacientes presentan, de manera característica, una circulación hiperdinámica con un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas. Estas alteraciones se producen en el contexto de una marcada activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, que tienden a mantener constante el volumen arterial efectivo, lo que hace suponer que el deterioro hemodinámico sería aún mayor si estos sistemas no estuvieran activados. Por tanto, el SHR se caracteriza por la presencia de una vasoconstricción renal en el contexto de una vasodilatación sistémica. A ello se asociaría, según estudios recientes, un deterioro de la función cardíaca con disminución del volumen minuto cardíaco (Ruiz del Arbol y col).

**Factores vasoconstrictores.** Diversas sustancias con acción vasoconstrictora han sido implicadas en la patogenia del SHR. Es bien sabido que diversos sistemas con acción

antinatriurética y vasoconstrictora, como el sistema renina-angiotensina (SRA) y el sistema nervioso simpático (SNS), están activados en los pacientes con cirrosis y ascitis. Dichos sistemas, junto con la hormona antidiurética o vasopresina, participan en la vasoconstricción renal que caracteriza al SHR. Recientemente se ha implicado a la endotelina, un potente vasoconstrictor cuya síntesis está aumentada en pacientes con cirrosis y ascitis, en la patogenia del SHR. De hecho, la administración de un antagonista del receptor A de la endotelina produce una mejoría de la perfusión renal en pacientes con SHR. Finalmente, algunos trabajos encuentran un incremento en la producción renal de derivados eicosanoides (cisteín-leucotrienos) en pacientes con SHR, lo que sugiere que estas sustancias también podrían participar en la vasoconstricción renal.

El glomérulo renal es una estructura dinámica, invaginado por células mesangiales que pueden contraerse en respuesta a varios agonistas y por tanto reducir la superficie disponible para la filtración glomerular. Muchos estudios han demostrado que existe un aumento en la síntesis de varios mediadores vasoactivos, que además de su acción vasoconstrictora renal, también ejercen efectos sobre la estructura mesangial, disminuyendo el coeficiente de ultrafiltración capilar glomerular y por tanto la fracción de filtración. Los factores involucrados incluyen la endotelina, los cisteinil leucotrienos, el tromboxano A y los isoprostanos F<sub>2</sub>.

**Factores vasodilatadores.** Diversos estudios realizados en pacientes cirróticos y en animales de experimentación han demostrado la existencia de sustancias de origen renal con potente acción vasodilatadora, como las prostaglandinas (PG) y el óxido nítrico (ON). Estas sustancias desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la circulación renal en pacientes con cirrosis y ascitis al evitar el desarrollo de vasoconstricción renal secundaria a la acción de los sistemas vasoconstrictores endógenos. De hecho, la administración a pacientes con cirrosis y ascitis de sustancias que inhiben la síntesis renal de prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroideos, provoca una disminución marcada del FG y del FSR, remedando la patogenia del SHR. Por otra parte, se cree que el óxido nítrico podría participar en el mantenimiento de una adecuada perfusión renal en los pacientes cirróticos con ascitis, debido a que su producción renal está aumentada en animales de experimentación con ascitis. Estudios experimentales en ratas cirróticas sugieren una interacción importante entre las PG y el óxido nítrico en el mantenimiento de la perfusión renal.

Otras sustancias involucradas en el mantenimiento de la perfusión renal en sujetos cirróticos con ascitis son los péptidos natriuréticos (factor natriurético atrial, factor natriurético cerebral y urodilatina). Así, la inhibición de los receptores A y B del péptido natriurético atrial se asocia con una intensa vasoconstricción renal en ratas cirróticas con ascitis.

**Patogenia del SHR.** Para explicar la disminución de la perfusión renal que existe en pacientes con SHR se han propuesto dos teorías. La primera de ellas relaciona el deterioro de la perfusión renal con la propia enfermedad hepática, sin considerar las alteraciones en la hemodinamia sistémica que acompañan a este trastorno. Así, la disminución de la síntesis o liberación de una sustancia hepática con acción vasodilatadora (glomerulopresina) sería responsable de la vasoconstricción renal. Actualmente no existen datos que sugieran la participación de esta sustancia en la patogénesis del SHR. Otro posible mecanismo que explicaría el papel central del hígado en la patogenia del SHR es la existencia, demostrada en animales de experimentación, de un “reflejo hepatorenal” que regularía la función renal. De hecho, la inhibición mediante anestesia de la innervación simpática renal en pacientes cirróticos con SHR produce un aumento rápido del FG.

La segunda teoría sobre la patogenia del SHR, basada en la “hipótesis de la vasodilatación arterial”, es la actualmente aceptada (Fig. 1). Según esta teoría, existe una desproporción entre el volumen intravascular, aumentado en pacientes cirróticos, y la resistencia vascular sistémica, muy disminuida debido a la existencia de una vasodilatación arteriolar predominantemente en el territorio esplácnico. Como consecuencia, existe una disminución del volumen arterial efectivo que da lugar a una activación, mediada por baroreceptores, de los sistemas vasoconstrictores endógenos, que serían a su vez los responsables del deterioro progresivo de la perfusión renal y de la vasoconstricción en otros territorios vasculares. El territorio esplácnico escapa a esta vasoconstricción, probablemente debido a una hiperproducción local de óxido nítrico.

En las fases iniciales, tras la aparición de la ascitis, la perfusión renal se mantiene a pesar de la hiperactividad de los sistemas vasoconstrictores, debido al aumento de la síntesis renal de factores vasodilatadores. En fases posteriores, la intensa activación de los sistemas vasoconstrictores extra o intrarrenales no puede ser contrarrestada por factores vasodilatadores renales y conduce a una hipoperfusión renal y al desarrollo del SHR. Varias líneas de investigación apoyan esta secuencia de eventos:

1. La administración combinada de vasoconstrictores y expansores del plasma se asocia con una supresión de la actividad aumentada de los sistemas vasoconstrictores endógenos en pacientes afectados de un SHR, lo que indica que la disminución del volumen arterial efectivo es el responsable de la activación de los mismos.

La administración de fármacos vasodilatadores empeora la circulación hiperdinámica existente en estos pacientes, favoreciendo una mayor vasoconstricción renal y una mayor retención renal de sodio y agua.

2. Los pacientes cirróticos que presentan un mayor deterioro en la hemodinamia sistémica (menor presión arterial, mayor actividad de los sistemas vasoconstrictores) y una reducción moderada del FG y FSR, presentan un mayor riesgo de desarrollar un SHR. Queda por determinar cuál es el desencadenante último que da origen al SHR: una disminución de la síntesis/actividad de los factores vasodilatadores renales, un aumento de la actividad de los vasoconstrictores renales o extrarrenales, o bien ambos.

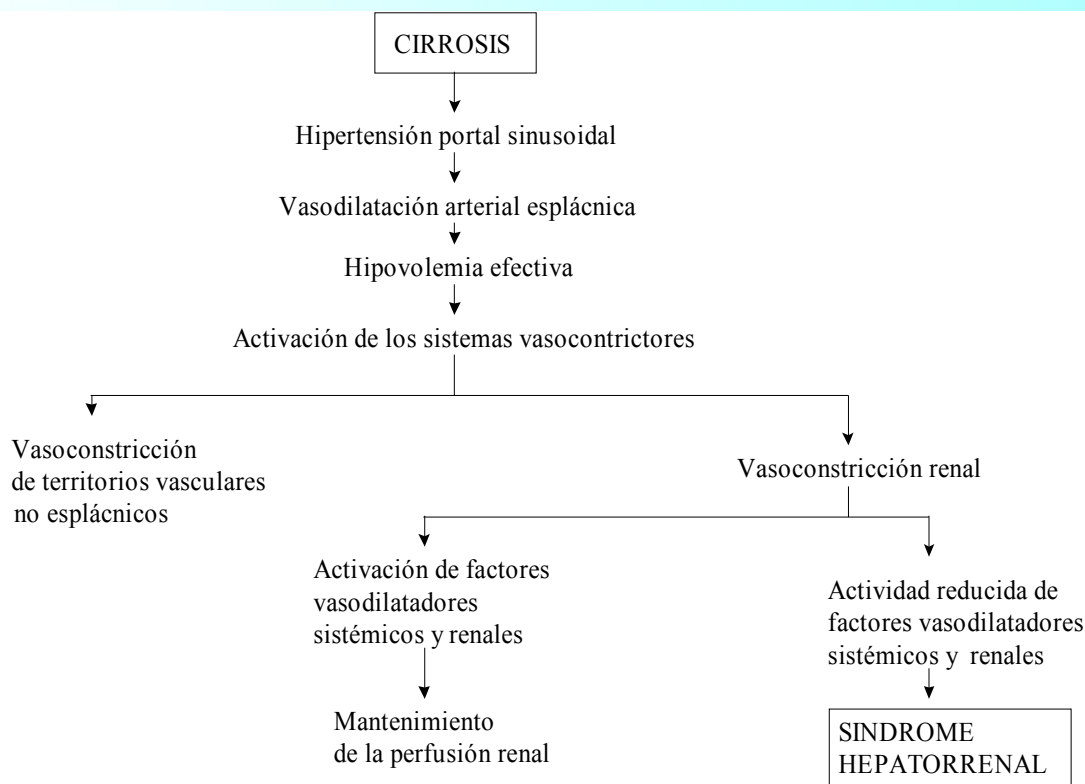


Fig 1: Patogenia del síndrome heparorenal según la hipótesis de la vasodilatación arterial.

## FACTORES PRECIPITANTES

En algunos pacientes, el SHR se desarrolla en forma espontánea sin ningún evento desencadenante, mientras que en otros se produce en estrecha relación cronológica con algunos factores precipitantes que pueden producir disfunción circulatoria y subsecuente hipoperfusión renal. Los factores precipitantes más conocidos incluyen infecciones bacterianas, grandes paracentesis sin expansión plasmática concomitante, y hemorragia gastrointestinal. Dentro de los tipos de infecciones bacterianas que ocurren en cirróticos, existe una clara relación patogénica entre el SHR y la peritonitis bacteriana espontánea. La depleción de volumen intravascular inducida por diuréticos o por otras pérdidas extrarenales se ha considerado un factor desencadenante de SHR, pero no existen evidencias definitivas de esta relación.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La historia natural de los pacientes cirróticos con ascitis, en especial la probabilidad de desarrollar un SHR, ha sido estudiada en una serie de 234 pacientes con ascitis sin insuficiencia renal previa (Gines P., y colaboradores: Gastroenterology 105:229-1993). La probabilidad de desarrollar un SHR es del 18% y 39% al primer y quinto año de seguimiento, respectivamente. En

este estudio se determinan también los factores predictivos de desarrollar un SHR (Tabla 1). Los enfermos con una importante retención renal de sodio y agua (baja excreción urinaria de sodio, descenso en la capacidad de excretar agua libre e hiponatremia), presentan un mayor riesgo de desarrollar un SHR. Asimismo, el grado de severidad de las alteraciones hemodinámicas (presión arterial baja, marcada activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos) se asocia también con la aparición del SHR. Sin embargo, los clásicos parámetros que estiman el grado de insuficiencia hepatocelular (bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, estadio de Child Pugh) no se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar el SHR.

Tabla 1: Parámetros asociados con un mayor riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal en pacientes cirróticos con ascitis (Reproducido con el permiso de P. Ginès y col.)

---

Episodios previos de ascitis
Ausencia de hepatomegalia
Pobre estado nutricional
Moderado descenso del filtrado glomerular <sup>a</sup>
Incremento moderado del BUN <sup>a</sup>
Incremento moderado de la creatinina sérica <sup>a</sup>
Sodio sérico bajo
Potasio en suero elevado
Disminuida excreción urinaria de sodio
Osmolalidad plasmática baja
Osmolalidad urinaria baja
Actividad renina plasmática elevada
Presión arterial baja
Disminuida excreción de agua libre tras la sobrecarga acuosa
Niveles plasmáticos de norepinefrina elevados
Presencia de várices esofágicas

---

Todas las medidas fueron obtenidas después de un mínimo de 5 días con dieta baja en sal (50 mEq de sodio/24h) y sin diuréticos.

<sup>a</sup>Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un filtrado glomerular mayor de 50 ml/min y un BUN y una creatinina inferiores a 30 mg/dl y 1,5 mg/dl respectivamente.

El hallazgo dominante del SHR es la falla renal, aunque muchos pacientes tienen otras manifestaciones tales como desordenes electrolíticos, complicaciones cardiovasculares e infecciosas, y manifestaciones relacionadas con la enfermedad hepática. Muchos de estos pacientes muestran oligoanuria progresiva. En otros pacientes, el aumento de la creatinina sérica y de la urea en la sangre son moderados, con poca tendencia a progresar en el tiempo, por lo menos en el corto término. Estas dos patentes de progresión de la insuficiencia renal definen dos tipos clínicos del SHR.

En el Tipo 1 de SHR se ha definido una velocidad de progresión en forma arbitraria como un 100% de aumento en la creatinina sérica alcanzando un valor mayor de 225  $\mu$ mol/L (2,5 mg/dL)

o una reducción del 50% en el clearance de creatinina inicial a un nivel menor de 20 ml/min. en dos semanas. Los pacientes que no cumplen con este criterio de progresión se admite que tienen un SHR tipo 2. Algunos pacientes con el tipo 2 eventualmente desarrollan una progresión súbita de la falla renal luego de semanas o meses de mantener una concentración estable de creatinina, pasando en este caso a la categoría de tipo 1.

En los pacientes con SHR tipo 1, el filtrado glomerular es muy bajo, comúnmente menor de 20 mL/min, y la concentración de creatinina sérica muy elevada, en general por encima de 2,5 mg/dL. Por el contrario, muchos pacientes con SHR tipo 2 tienen un filtrado glomerular mayor y un valor de creatinina sérica de alrededor de 2 mg/dL. La característica clínica predominante de los pacientes con tipo 1 es una severa falla renal, y la de los pacientes con tipo 2 es la presencia de ascitis recurrente debido a que existe una respuesta muy escasa a los diuréticos, atribuible a la combinación de un bajo filtrado glomerular y una pronunciada activación del sistema antinatriurético. Una diferencia clínica importante entre los dos tipos de SHR es que los pacientes con tipo 1 tienen un pronóstico a corto plazo muy malo, en comparación con los pacientes con tipo 2.

El SHR tipo 1 se observa más frecuentemente en la falla hepática aguda o en la hepatitis alcohólica, o siguiendo la descompensación aguda de una cirrosis. Estos pacientes habitualmente están ictericos con una coagulopatía significativa. La muerte habitualmente resulta de una combinación de fallo hepático y renal o por sangrado variceal.

Además de insuficiencia renal, los pacientes con SHR tiene retención de sodio con manifestaciones de sobrecarga de agua y sal. En muchos, la retención de sodio está presente y es pronunciada antes del desarrollo del SHR, pero la excreción renal de sodio puede deteriorarse aún más cuando se desarrolla la insuficiencia renal. La hiponatremia está siempre presente en el SHR, de modo que si la concentración de sodio sérico en un paciente con cirrosis e insuficiencia renal es normal, se debe investigar otra causa de fallo renal. La hiperkalemia también es frecuente pero moderada en la mayoría de los casos. La concentración de potasio debe ser determinada en forma frecuente y la hiperkalemia tratada en forma agresiva, para evitar complicaciones cardíacas. Es infrecuente la presencia de acidosis metabólica severa en el SHR, excepto en pacientes que presentan infecciones graves.

La función cardiovascular está severamente afectada en pacientes con SHR. La resistencia vascular sistémica total está muy reducida, y la presión arterial es baja en la mayoría de los casos a pesar de la pronunciada activación de los mecanismos vasoconstrictores mayores, tales como el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático. El volumen minuto cardíaco está aumentado en la mayoría de los pacientes, mientras que la presión arterial es baja pero estable. Recientemente se han descrito un número creciente de pacientes que presentan un descenso del volumen minuto cardíaco a medida que la enfermedad progresa. El edema pulmonar, que es una complicación común y severa en la insuficiencia renal aguda en ausencia de enfermedad hepática, es muy raro en pacientes con SHR, excepto que se realice una agresiva expansión plasmática.

Las infecciones son una complicación común del SHR, especialmente sepsis, peritonitis bacteriana espontánea y neumonía. Constituyen una causa mayor de muerte.

Muchos pacientes con SHR tienen signos y síntomas de enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal, en particular ictericia, coagulopatía, malnutrición y encefalopatía hepática. La presencia de ascitis es universal en los pacientes con SHR. La ausencia de ascitis en un paciente hepatópata con falla renal debe plantear otros diagnósticos, en particular una falla prerenal debida a depleción de volumen por excesiva diuresis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SHR se ha basado, durante muchos años, en la demostración de un descenso del FG en ausencia de otras causas potenciales de insuficiencia renal. Recientemente, el Club Internacional de Ascitis ha propuesto nuevos criterios para el diagnóstico de SHR (Tabla 2).

Tabla 2.- Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal propuestos por el Club Internacional de Ascitis (Reproducido con permiso de Arroyo V. y colaboradores)

### *Criterios mayores*

1. Filtrado glomerular disminuido, indicado por una creatinina mayor de 1,5 mg/dl y/o un aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 ml/min
2. Ausencia de shock; infección bacteriana activa; tratamiento actual o reciente con drogas nefrotóxicas; ausencia de pérdidas gastrointestinales de fluidos (vómitos repetidos o diarrea intensa) o pérdidas renales de fluidos (pérdida de peso mayor de 500 g/día por varios días en pacientes con ascitis sin edemas periféricos o 1.000 g/día en pacientes con edemas periféricos)
3. Ausencia de mejoría sustancial de la función renal (creatinina menor o igual a 1,5 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 24 horas mayor o igual a 40 ml/min) tras la suspensión de diuréticos y la expansión plasmática con 1,5 litros de suero salino isotónico
4. Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de evidencia ecográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa

### *Criterios adicionales (no indispensables pero apoyan el diagnóstico)*

1. Volumen urinario menor de 500 ml/24 h
2. Sodio urinario menor de 10 mEq/L
3. Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática
4. Menos de 50 hematies por campo en el sedimento urinario
5. Concentración sérica de sodio menor de 130 mEq/L

El primer requerimiento para el diagnóstico de un SHR es la demostración de la existencia de una disminución del FG. La determinación de la creatinina sérica es un parámetro bastante específico pero poco sensible para valorar el FG en pacientes cirróticos con ascitis. La disminución de la síntesis hepática de creatina, el precursor de la creatinina; la malnutrición y la reducción de la masa muscular; y el aumento de la secreción tubular renal de creatinina producen valores falsamente bajos de creatinina sérica, con poca correlación con el FG. En adición, la creatinina sérica puede ser subestimada por ciertos analizadores debido a la interferencia con la bilirrubina. Asimismo, el BUN tampoco es un parámetro totalmente fiable en la determinación del FG. Sus niveles pueden estar más bajos de lo esperado debido a una disminución de la síntesis hepática de urea o por la ingesta de una dieta pobre en proteínas. Por otra parte, el BUN puede estar aumentado por razones diferentes al descenso del FG como la presencia de una hemorragia digestiva. Por último, el cálculo del aclaramiento de creatinina puede sobreestimar el grado de deterioro del FG en los pacientes cirróticos con ascitis y requiere una recogida estricta de la orina de 24 horas. Los valores límite elegidos por el Club Internacional de Ascitis para definir el SHR son una creatinina sérica mayor de 133  $\mu\text{mol/L}$  (1,5 mg/dL) y un aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 ml/min.

En pacientes con concentración de creatinina sérica elevada que se encuentran recibiendo diuréticos, la creatinina debe ser medida luego de la suspensión de los diuréticos, puesto que el empleo de estas drogas puede asociarse con un aumento moderado y reversible en la concentración de creatinina sérica.

Investigaciones recientes han demostrado que el índice de resistencia renal medido por Eco Doppler es más sensible que la creatinina sérica para la determinación del FG en pacientes cirróticos con ascitis. La determinación de este parámetro podría ser útil en el diagnóstico del SHR.

El segundo paso para el diagnóstico de SHR es descartar otras causas de insuficiencia renal frecuentes en pacientes cirróticos (insuficiencia renal prerenal secundaria a una depleción del volumen intravascular, infecciones, uso de drogas nefrotóxicas, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, etcétera). Para descartar una disminución del volumen intravascular como causante del fallo renal, se debe estudiar la función renal de los pacientes después de expandir el plasma con 1,5 litros de suero salino y tras suspender previamente la toma de diuréticos. La existencia de shock excluye en un principio la posibilidad de un SHR, debido a que estos enfermos desarrollan con frecuencia una necrosis tubular aguda. Por otra parte, algunos pacientes con infecciones bacterianas, especialmente con peritonitis bacteriana espontánea, pueden desarrollar una insuficiencia renal reversible, por lo que el diagnóstico de SHR en estos enfermos sólo puede realizarse tras haberse resuelto la infección. Finalmente, la existencia de una proteinuria mayor de 500 mg/día o de anomalías en la ecografía renal (signos de enfermedad parenquimatosa o de uropatía obstructiva) excluye el diagnóstico de SHR. En estos casos la realización de una biopsia renal puede ser de utilidad en la identificación de la enfermedad orgánica renal subyacente.

Los pacientes cirróticos presentan un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia renal durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o aminoglucósidos. Por lo tanto, el tratamiento con estas drogas en los días o semanas que preceden al desarrollo de insuficiencia renal

siempre debe ser descartado. También se puede producir insuficiencia renal luego de la administración de agentes de contraste radiológico.

Como el SHR es una forma de insuficiencia renal funcional, las características de la orina son similares a la de los pacientes con insuficiencia renal prerenal: 1) orina relativamente hiperosmolar con respecto al plasma, 2) una relación creatinina urinaria/creatinina plasmática elevada (habitualmente >30), y 3) concentración urinaria de sodio muy baja (<10 mEq/L) y excreción fraccional de sodio <1% aun en presencia de diuréticos. La excreción baja de sodio en la orina no es específica del SHR, puesto que la glomerulonefritis aguda, la nefropatía por contraste y la insuficiencia renal mioglobinúrica también pueden ser acompañadas de un sodio urinario bajo. Aunque una reducción de la concentración de sodio en la orina es considerada como patognomónica del SHR, el síndrome se puede asociar con un elevado sodio urinario. Se deben medir tanto el sodio como el cloruro en la orina, puesto que el primero puede estar aumentado con la excreción urinaria de aniones no reabsorbibles (derivados penicilínicos, cuerpos cetónicos) o con la excreción de bicarbonato.

No existe información publicada sobre la frecuencia comparativa de diferentes causas de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis. En un estudio prospectivo de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis llevado a cabo en la unidad de los autores, que incluyó 142 episodios de fallo renal diagnosticados en un año, la frecuencia de las diferentes causas de insuficiencia renal fue: 32% insuficiencia renal inducida por infecciones; 24% enfermedad renal parenquimatosa; 22% fallo prerenal; 11% necrosis tubular aguda; 8% SHR, y 3% insuficiencia renal nefrotóxica.

## PRONÓSTICO

De todas las complicaciones de la cirrosis, el SHR es el de peor pronóstico, La expectativa de vida es muy baja, y la recuperación espontánea es rara. El determinante principal de la sobrevida es el tipo de SHR. En el tipo 1, la sobrevida en el hospital es menos del 10%, con una mortalidad del 80% a las dos semanas. En contraste, los pacientes con tipo 2 tienen una sobrevida mucho más larga, de alrededor de seis meses (Fig. 2). El segundo determinante de la sobrevida es la severidad de la enfermedad hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) tienen un pronóstico mucho peor que los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Estudios recientes han sugerido que la falla renal es un determinante importante de la evolución, puesto que pacientes en los que la función renal mejora sobreviven más que aquellos sin tal mejoría.

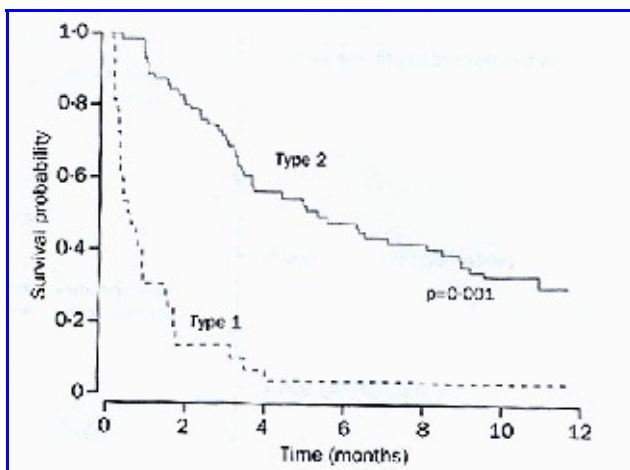


Fig. 2.- Sobrevida de pacientes con cirrosis luego del diagnóstico del SHR tipo 1 o 2.

## PREVENCIÓN

En el tratamiento del SHR se han utilizado diferentes modalidades terapéuticas, todas ellas con escasa o nula eficacia. La ausencia de estudios controlados hace que la aplicación de las mismas sea controvertida. Es por ello aconsejable identificar a los pacientes cirróticos con mayor riesgo de desarrollar SRH, con el fin de intentar prevenir el desarrollo de esta grave complicación. Hasta recientemente no se disponía de ningún método efectivo para prevenir el SHR. Sin embargo, dos estudios recientes han demostrado que el síndrome puede ser prevenido en forma efectiva en dos condiciones clínicas específicas, la peritonitis bacteriana espontánea y la hepatitis alcohólica. En la peritonitis bacteriana espontánea, Sort y colaboradores comprobaron que la administración intravenosa de albúmina (1,5 g/kg en el momento del diagnóstico de la infección y luego 1 g/kg durante 48 horas) conjuntamente con antibióticos disminuye significativamente el riesgo de SHR comparado con el tratamiento estándar con antibióticos exclusivamente (10% en el grupo de la albúmina vs 33% en el grupo sin albúmina). La mortalidad también disminuye en el grupo tratado con albúmina. El efecto beneficioso de la albúmina probablemente se relacione con su capacidad de prevenir la hipovolemia relativa y la subsecuente activación del sistema de vasoconstrictores durante la infección.

En pacientes con hepatitis alcohólica, la administración de pentoxifilina (400 mg tres veces por día) disminuye la incidencia de SHR y la mortalidad (8% y 24% respectivamente). El efecto beneficioso de la pentoxifilina probablemente esté relacionado con su capacidad de inhibir la producción de factor de necrosis tumoral.

La relación existente entre la prevención del SHR y la mejoría de la sobrevida apoya el concepto que la presencia de insuficiencia renal afecta en forma desfavorable la sobrevida en los pacientes con enfermedad hepática avanzada.

## TRATAMIENTO

### Manejo del SHR Tipo 1

Los pacientes con sospecha de SHR tipo 1 deben ser manejados internados, para llevar a cabo las investigaciones diagnósticas y el tratamiento. Los signos vitales, el volumen minuto urinario y la bioquímica sanguínea deben ser estrechamente monitorizados. Debido a que la mayoría de los pacientes presentan hiponatremia dilucional, el ingreso total de fluidos debe ser restringido para evitar un balance positivo, que puede conducir a una mayor reducción en la concentración de sodio sérico. En la mayoría de los casos, el ingreso fluido total debe estar alrededor de los 1.000 ml diarios. Los diuréticos ahorradores de potasio deben ser eliminados debido al riesgo de inducir hiperkalemia severa. Es probable también que la administración profiláctica de antibióticos en pacientes con alto riesgo para desarrollar peritonitis bacteriana espontánea reduzca el desarrollo de SHR asociado a esta complicación.

El tratamiento de elección para los pacientes con cirrosis y SHR tipo I que son candidatos para el procedimiento es el trasplante de hígado, debido a que permite curar la enfermedad hepática y la asociada falla renal funcional. El problema principal en el empleo del trasplante de hígado para el SHR tipo 1 es que la mayoría de los pacientes mueren antes de que el trasplante sea posible, debido a la corta expectativa de vida y la larga lista de espera en la mayoría de los centros de trasplante. Los pacientes trasplantados por SHR presentan un mayor número de complicaciones postoperatorias, una mayor estancia en las unidades de cuidados intensivos y una mayor mortalidad que los pacientes cirróticos trasplantados por otras causas. La evolución de los pacientes trasplantados por SHR ha sido estudiada por Gonwa y colaboradores. Estos pacientes pueden presentar un deterioro de la función renal en fases precoces tras el trasplante hepático, por lo que un tercio de ellos necesitan ser tratados con hemodiálisis. El tratamiento con ciclosporina puede contribuir a este deterioro postoperatorio de la función renal, por lo que actualmente no se recomienda el uso de este inmunosupresor hasta que la función renal quede reestablecida. Posteriormente, se observa una lenta mejoría del FG hasta alcanzar una media de 30-40 ml/min a las seis semanas del trasplante. Un reducido porcentaje de estos pacientes (entre un 1% y 7%) evolucionan hacia una enfermedad renal orgánica, requiriendo diálisis a largo plazo. A pesar de esta elevada morbimortalidad, la supervivencia de los pacientes trasplantados por SHR es buena: 60% a los tres años, cifra ligeramente inferior al de los enfermos trasplantados por otras causas.

La única terapéutica médica efectiva disponible para el manejo del SHR es la administración de vasoconstrictores. Estas drogas mejoran la función circulatoria produciendo vasoconstricción del lecho arterial esplácnico extremadamente dilatado, lo que subsecuentemente suprime la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y producen un aumento en la perfusión renal. Se utilizan dos tipos de drogas para este fin: los análogos de la vasopresina (ornipresina y terlipresina) y los agonistas  $\alpha$ adrenérgicos (norepinefrina y midodrina), que actúan sobre los receptores V1 de la vasopresina y los receptores  $\alpha_1$ adrenérgicos, respectivamente, presentes en las células musculares lisas vasculares. En muchos estudios estas drogas se administraron en combinación con albúmina intravenosa para mejorar la eficacia. La terlipresina es el vasoconstrictor que ha sido utilizado más frecuentemente en el SHR. La administración de esta droga (0,5-2,0 mg cada 4 a 6 horas IV) se asocia con una respuesta renal completa en el 50 al 75% de los pacientes. La recurrencia del SHR luego de la suspensión del tratamiento en los respondedores es infrecuente, y un nuevo tratamiento es efectivo en la mayoría de los casos. Los

respondedores tienen mejor sobrevida que los no respondedores, lo que sugiere un efecto de la droga sobre la sobrevida. En un estudio randomizado de Chawla y col., la administración de terlipresina en dosis de 0,5 mg cada cuatro horas, más albúmina en una dosis de 1 g/kg el primer día y 20-40 g/día en los días siguientes, se asoció con una marcada reducción en la creatinina sérica, con sobrevida y reversión del síndrome hepatorenal en cinco de 12 pacientes tratados. El tiempo estimado de tratamiento no debe ser inferior a siete días. La falta de respuesta a la terlipresina es un buen examen para diferenciar la insuficiencia renal funcional de la insuficiencia renal orgánica.

Los agonistas  $\alpha$ adrenérgicos son una alternativa atractiva a la terlipresina debido a que son menos costosos y aparentemente tan efectivos como la terlipresina. Los regímenes recomendados son norepinefrina (0,5-3,0 mg/h intravenoso) o midodrine (2,5-37,5 mg/día por vía oral) en combinación con octreótido (25-600  $\mu$ g SC por día). Sin embargo, la información respecto a su eficacia en el SHR tipo 1 es muy limitada. En algunos pacientes fue necesario suspender este tipo de medicación por la aparición de complicaciones isquémicas.

Se han descrito casos aislados de mejoría del SHR tras la realización de un shunt portocava. Sin embargo, la alta morbimortalidad de esta técnica quirúrgica en pacientes con insuficiencia hepática avanzada ha hecho que los shunts portosistémicos término-terminal o término-lateral no se utilicen habitualmente en el tratamiento del SHR.

La derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) es una modalidad de shunt porto-sistémico no quirúrgico introducido recientemente para el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal. Esta modalidad terapéutica, que consiste en la introducción por vía transyugular de una prótesis expandible que comunica la vena hepática con la vena porta, reduce la presión portal en pacientes cirróticos y se acompaña de una escasa morbimortalidad. Sus complicaciones más frecuentes son la aparición de encefalopatía hepática y la obstrucción recidivante del shunt. La DPPI se utiliza en el tratamiento de la hemorragia por várices esofagogástricas, especialmente si existe un fracaso previo con el tratamiento médico convencional. Actualmente se está valorando su utilización en el control de la ascitis refractaria. Existe poca información sobre el uso de la DPPI en el tratamiento del SHR. La mayor parte de los estudios, que incluyen un reducido número de enfermos, observan una mejoría de la función renal tras su colocación. No existen estudios que comparen la DPPI con el empleo de vasoconstrictores en el SHR tipo 1. En la medida en que no se realicen estos estudios, los vasoconstrictores parecen ser el tratamiento de elección en esta patología, debido a su aparente similar eficacia, amplia disponibilidad y menor costo que la DPPI. En caso de repetirse el SHR, y si se ha comprobado una buena respuesta al tratamiento con vasoconstrictores, puede anticiparse que el empleo de la DPPI será efectivo.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son dos modalidades terapéuticas que han sido utilizadas en el tratamiento del SHR. Los escasos estudios no controlados existentes sugieren que ambas técnicas son poco eficaces, debido especialmente a la elevada morbimortalidad que conllevan (hipotensión arterial, coagulopatía, hemorragia gastrointestinal, etcétera). Aún así, algunos centros utilizan la hemodiálisis como medida de soporte en los enfermos con SHR en espera de un trasplante hepático. Las técnicas de reemplazo renal continuo se consideran las preferidas en los escasos pacientes en los cuales puede ser de utilidad el empleo de una metodología de depuración extracorporea.

Un estudio prospectivo randomizado muy pequeño que evaluó el impacto de la diálisis contra un dializado enriquecido en albúmina a fin de remover compuestos y toxinas unidos a albúmina, tales como bilirrubina, ácidos biliares, indoles y fenoles, en adición a las moléculas pequeñas tales como el  $\text{NH}_4$ , confirmó que todos los pacientes en el grupo control estaban muertos al día 7, mientras que dos de ocho pacientes sujetos a terapia de soporte con MARS (*molecular absorbent recirculation system*) sobrevivieron al periodo de observación de 30 días.

## Manejo del SHR Tipo 2

A diferencia de los pacientes con SHR tipo 1, los portadores del tipo 2 pueden ser manejados sin internación, excepto que desarrollen otras complicaciones de la cirrosis que necesiten una admisión al hospital. El hallazgo clínico más común en estos pacientes es la ascitis refractaria. Sólo se deben administrar diuréticos si estos son capaces de producir una significativa natriuresis (excreción de sodio urinario de más de 30 mmoles diarios). En estos pacientes es necesario tener una gran precaución con la administración de espirolactona por el riesgo de hiperkalemia. La restricción del sodio en la dieta es importante para disminuir la formación de ascitis, puesto que la excreción de sodio está severamente disminuida y muchos pacientes responden escasa o nulamente a todos los diuréticos. La paracentesis repetida con administración de albúmina probablemente sea el método de elección para el tratamiento de los episodios de ascitis de gran volumen en estos pacientes. Si se presenta hiponatremia dilucional, el ingreso total de fluidos debe restringirse a alrededor de 1.000 ml/día.

En contraste con los estudios que demuestran una mejoría permanente en el SHR tipo 1 con el empleo de terlipresina, los pacientes con SHR tipo 2 habitualmente recurren uno a tres días después de la discontinuación de la terapéutica con esta droga. El SHR tipo 2 habitualmente no presenta un evento precipitante, sino que se caracteriza por el deterioro progresivo de la función renal en relación directa con el grado de hipertensión portal. En este contexto de disfunción renal crónica, los mecanismos vasoactivos están activados en forma continua en respuesta a la hipertensión portal, de modo que la inhibición por la terlipresina sólo es temporaria y la actividad vasopresora se reanuda prontamente luego de la discontinuación de la droga.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes adecuados. La corta sobrevivencia de los pacientes con SHR tipo 2 (media de seis meses) debe ser tenida en cuenta cuando estos pacientes son evaluados para trasplante hepático. Si el trasplante se demora, se puede considerar el empleo de vasoconstrictores o una DPPI.

## BIBLIOGRAFÍA

- Akriviadis E., Botla R., Briggs W.: Pentoxifylline improves short term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119:1637-2000
- Alessandria C., Veno W., Marzano A.: Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:1363-2002
- Angeli P., Jiménez W., Arroyo V.: Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 20:948-1994
- Ariyan S., Sweeney T., Kerstein M.: The hepatorenal syndrome: recovery after portacaval shunt. *Ann Surg* 181: 847-1975
- Arroyo V., Planas R., Gayá J.: Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water

excretion. *Eur J Clin Invest* 13:271-1983

Arroyo V., Ginès P., Jiménez W., Rodés J.: Ascites, renal failure and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. En: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, et al (Eds): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford, Oxford Medical Publications, 1991

Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23:164-1996

Arroyo V., Guevara M., Gines P.: Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 122:1658-2002

Bataller R., Ginès P., Guevara M., Arroyo V.: Hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 17: 233-1997

Bataller R., Gines P., Arroyo V.: Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int Suppl* 66:S47-1998

Barnardo D., Baldus W., Maher F.: Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 58: 524-1970

Bauer M., Winning J., Kortgen A.: Liver failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:111-2005

Bernardi M., Blendis L., Burroughs A.: Hepatorenal syndrome and ascites: questions and answers. *Liver* 19:15-1999

Breising K., Textor J., Strunk H.: Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 349: 697-1997

Briglia A., Anani F.: Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology and intervention. *Crit Care Clin* 18:345-2002

Cabrera J., Arroyo V., Ballesta A.: Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta-2 microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 82:97-1982

Cardenas A., Gines P.: Pathogenesis and treatment of fluid and electrolyte imbalance in cirrhosis. *Sem Nephrol* 21:308-2001

Chawla A., Garg R., Gupta R.: Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 18:152-2003

Clewell J., Walker-Renard P.: Prostaglandins for the treatment of hepatorenal syndrome. *Ann Pharmacother* 28: 54-1994

Dagher L., Moore K.: The hepatorenal syndrome. *Gut* 49:729-2001

Daskalopoulos G., Jordan D., Reynolds T.: Randomized trial of peritoneovenous shunt (PVS) in the treatment of hepatorenal syndrome (HRS) [abstract]. *Gastroenterology* 88: 88, 1995

Davis C., Gonwa T., Wilkinson A.: Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation, part I. *Liver Transplant* 8:91-2002

Duvoux C., Zanthenas D., Hezode C.: Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 36:374-2002

Eckardt K.: Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med* 25:5-1999

Fullen W.: Hepatorenal syndrome: reversal by peritoneovenous shunt. *Surgery* 82: 337-1977

Follo A., Llovet J., Navasa M.: Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20: 1495-1994

Freedman A., Sanyal A.: Complications of transjugular portosystemic shunts. *Semin Intervent Radiol* 11:161-177,1994

Ganne-Carrie N., Hadengue A., Mathurin P.: Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 41: 1054-1996

Garcia-Estañ J., Atucha N., Mario J.: Increased endothelium-dependent renal vasodilation in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 267:R549- 1994

Garcia Tsao G.: Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 120:726-2001

Gines P., Schrier R.: Hepatorrenal syndrome and renal dysfunction associated with liver disease. In Schrier R. and Gottschalk C. (Edit.). *Diseases of the kidney* (6th ed.) Boston : Little Brown and Company, 1997

- Gines P., Titó L., Arroyo V., Rodés J.: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94: 1493- 1988
- Gines P., Escorsell A., Ginès P.: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105: 229-1993
- Gines P., Arroyo V.: Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10:1833-1999
- Gines P., Guevara M., Arroyo V.: Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362:1819-2003
- Gines P., Cardenas A., Arroyo V.: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646-2004
- Gonwa T., Morris C., Goldstein R.: Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 1991: 428-1991
- Grange J., Amiot X.: Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:567-2004
- Guevara M., Ginès P., Bandí J., Rodés J.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Hepatorenal syndrome: Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 28:416-1998
- Guevara M., Ginès P., Fernández-Esparrach G.: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1:35-1998
- Guevara M., Gines P.: A multifaceted approach to renal failure in cirrhosis. En Arroyo V., Navasa M., Forns X. (Edit.): Update in treatment of liver disease. *Ars Medica*, Barcelona 2005
- Hecker R., Sherlock S.: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 2:1121-1956
- Koppel M., Coburn J., Mims M.: 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* 289: 1155-1969
- Levicki J., Protter A.: Physiological studies of the natriuretic peptide family. En: Laragh JH, Brenner BH, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York, Raven, 1995
- Levey A.: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. En: Laragh J., Brenner B. (Edit.) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York, Raven, 1995
- Levy M., Wexler M.: Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis. *Am J Physiol* 253:F664- 1987
- Mai M., Gonwa T.: Renal dysfunction and orthotopic liver transplantation: management strategies and indications for combined liver and kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 9:116-2004
- Maroto A., Gines A., Saló J.: Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 20: 839-1994
- Mitzner S., Stange J., Klammt S.: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis, MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6:277-2000
- Moore K., Taylos G., Maltby N.: Increased production of cysteinyl leukotrienes in hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 11: 263-1990
- Moore K., Wendon J., Frazer M.: Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 327:1774-1992
- Moore K.: Endothelin and vascular function in liver disease. *Gut* 53:159-2004
- Moreau R., Durand F., Poynard T.: Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122:923-2002
- Ochs A., Rössle M., Haag K.: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 332: 1192-1995
- Ortega R., Gines P., Uriz J.: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36:941-2002
- Papper S., Belsky J., Bleifer K.: Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver: I. Description of clinical and laboratory features. *Ann Int Med* 51:759, 1959



- Quintero E., Ginès P., Arroyo V.: Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascites. *Nephron* 42:298-1986
- Rimola A., Gavaler J., Schade R.: Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 93: 148-1987
- Ros J., Clària J., Jiménez W.: Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 21: 915-1995
- Rössle M., Haag K., Ochs A.: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 330:165-1994
- Ruiz del Arbol L., Urman J., Fernandez J.: Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 38:1210-2003
- Ruiz del Arbol L., Monescillo A., Arocena C.: Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42:439-2005
- Sacerdoti D., Bolognesi M., Merkel C.: Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by Duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 17:219-1993
- Salmerón J., Ruíz del Arbol L., Ginès A.: Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 17: 800-1993
- Saló J., Ginès A., Quer J.: Renal and neurohumoral changes following simultaneous administration of systemic vasoconstrictors and renal vasodilators in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 25: 916-1996
- Saner F., Fruhauf N., Schaffers R.: Terlipressin plus hydroxyethyl starch infusion: an effective treatment for hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15:925-2003
- Schrier R., Arroyo V., Bernardi M.: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8:1151- 1988
- Solís-Herruzo J., Duran A., Favela V.: Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 5: 167-1987
- Soper P., Latif A., Bending M.: Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist. *Lancet* 347: 1842-1996
- Sort P., Navasa M., Arroyo V.: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403-1999
- Strand V., Mayor G., Ristow G.: Concomitant renal and hepatic failure treated by polyacrylonitrile membrane hemodialysis. *Int J Artif Organs* 4: 136-1981
- Uriz J., Gines P., Cardenas A.: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33:43-2000
- Wong F., Pantea L., Sniderman K.: Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 40:55-2004

