

Síndrome hepatorenal

Revisión de la literatura y análisis crítico de los criterios diagnósticos

Ignacio Villanueva

Resumen

El síndrome hepatorenal es una falla renal funcional que ocurre en pacientes con enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal. Su fisiopatología es hoy en día materia de numerosos estudios. Se propone en esta revisión unos nuevos criterios diagnósticos y se revisa la fisiopatología y numerosas modalidades de tratamiento.

Palabras claves: *síndrome hepatorenal, vasodilatación, vasoconstricción, falla renal, trasplante.*

Summary

Hepatorenal syndrome a review of literature and critique analysis of diagnostic criteria. The hepatorenal syndrome is a functional renal failure that occurs in patients with severe liver disease and portal hypertension. Its pathophysiology is not clear and theme of several studies. New diagnostic criteria, pathophysiology and treatments are reviewed in this article.

Key words: *hepatorenal syndrome, vasoconstriction, vasodilatation, transplantation liver.*

Lo que creemos que sabemos es lo
que nos priva de aprender
Claude Bernard

Introducción y marco histórico

La insuficiencia renal aguda (IRA) ocurre con relativa frecuencia en pacientes con falla hepática sea aguda o crónica. Aunque la elevación de los azoados en forma aguda puede representar frecuentemente la IRA clásica, los pacientes cirróticos a veces desarrollan una forma única de falla renal denominada síndrome hepatorenal, (SHR) cuya etiología clara no se ha establecido.

El término síndrome hepatorenal (SHR) fue originalmente creado para describir la ocurrencia de falla renal después de cirugía biliar o trauma hepático (1,2). Esta condición ha recibido otros nombres como: falla renal funcional y falla renal de la cirrosis.

EL SHR se define como la insuficiencia renal que ocurre en pacientes con enfermedad hepática ya sea aguda o crónica con hipertensión portal, en ausencia de evidencia clínica, de laboratorio y anatómica de otras causas conocidas de falla renal (3).

En 1863, Austin Flint describió por primera vez que los exámenes histológicos de riñones son completamente normales en pacientes con cirrosis, ascitis y oliguria, demostrando de esta forma la naturaleza funcional de esta anomalía (4).

Sin embargo, la existencia del auténtico SHR fue reconocido por primera vez por Hecker y Sherlock en 1956 en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática quienes desarrollaron azoemia y oliguria progresiva; todos los pacientes murieron durante su estancia hospitalaria y el examen postmortem de los riñones demostró resultados histológicos normales (5).

La naturaleza funcional de la falla renal fue posteriormente demostrada por estudios que demostraban que los riñones de pacientes cirróticos con SHR recuperaban una función renal normal cuando eran trasplantados a pacientes con insuficiencia renal terminal sin enfermedad hepática (6) y que el SHR es reversible después de trasplante hepático (7).

Etiología y patogénesis

A pesar de los numerosos estudios, la precisa patogénesis del SHR permanece por resolver. Varias líneas de evidencia soportan que la falla renal del SHR es de naturaleza funcional. A pesar del daño severo de la función renal, las anomalías patológicas son

Ignacio Villanueva Bendek, M.D., Médico Internista, gastroenterólogo, nefrólogo. Universidad Militar Nueva Granada. Universidad Nacional de Colombia. Correspondencia: mompitrover@hotmail.com
Rev Colomb Gastroenterol 2004;19:195-204.

mínimas e inconsistentes (8,9); además, la integridad funcional tubular es mantenida durante la falla renal manifestada por relativa capacidad para concentrar y para reabsorber sodio.

Algunos estudios mediante técnicas hemodinámicas, han documentado una significativa reducción de la perfusión renal, preferentemente a nivel de la corteza renal. Arteriografía pre y postmortem en pacientes con SHR revelan la desaparición marcada de los vasos renales con completa desaparición hacia la corteza y reversión de todos estos fenómenos cuando la arteriografía era realizada en los riñones extraídos de los pacientes en la autopsia (Figura 1), lo que soporta la evidencia de la naturaleza funcional de este síndrome, el cual ocurre a través de una vasoconstricción renal activa.

El SHR ocurre en el sitio de una profunda disfunción circulatoria sistémica caracterizada por una hipotensión arterial, gasto cardíaco alto, resistencia vascular sistémica disminuida, marcada actividad del sistema renina angiotensina y del sistema nervioso simpático, con altos niveles plasmáticos circulantes de vasopresina y endotelina (10-12).

Numerosas son las hipótesis que se han implicado en la fisiopatología del SHR:

La teoría del “sobre flujo” (*overflow*), la teoría del subllenado (*underfilling*), la de la vasodilatación periférica y la más reciente habla de un mecanismo de contracción de las células mesangiales (13). Al parecer, todas ellas comparten diferentes componentes de cada una y las observaciones soportan la hipótesis de que el SHR representa el punto final de un espectro de anomalías homeostáticas y vasculares que ocurren como consecuencia de la falla hepática y de la hipertensión portal.

La teoría del subllenado (*underfilling*) fue la primera en postularse y se refiere a que el mecanismo de disfunción renal en pacientes cirróticos se relaciona con la formación de la ascitis. Por lo tanto, la acumulación de líquido en la cavidad abdominal (tercer espacio) secundario a la hipertensión portal e hipoalbuminemia llevaría a una disminución del volumen intravascular efectivo, desarrollándose un estado de azoemia prerrenal por la hipoperfusión renal, lo cual a su vez estimularía retención renal de sodio y agua mediante la activación de mecanismos neurohormonales (renina, angiotensina II, aldosterona y vasoconstrictores), todos ellos tratando de mantener la función renal (14,15); sin embargo, la demostración por Perera, que el volumen plasmático se encontraba incre-

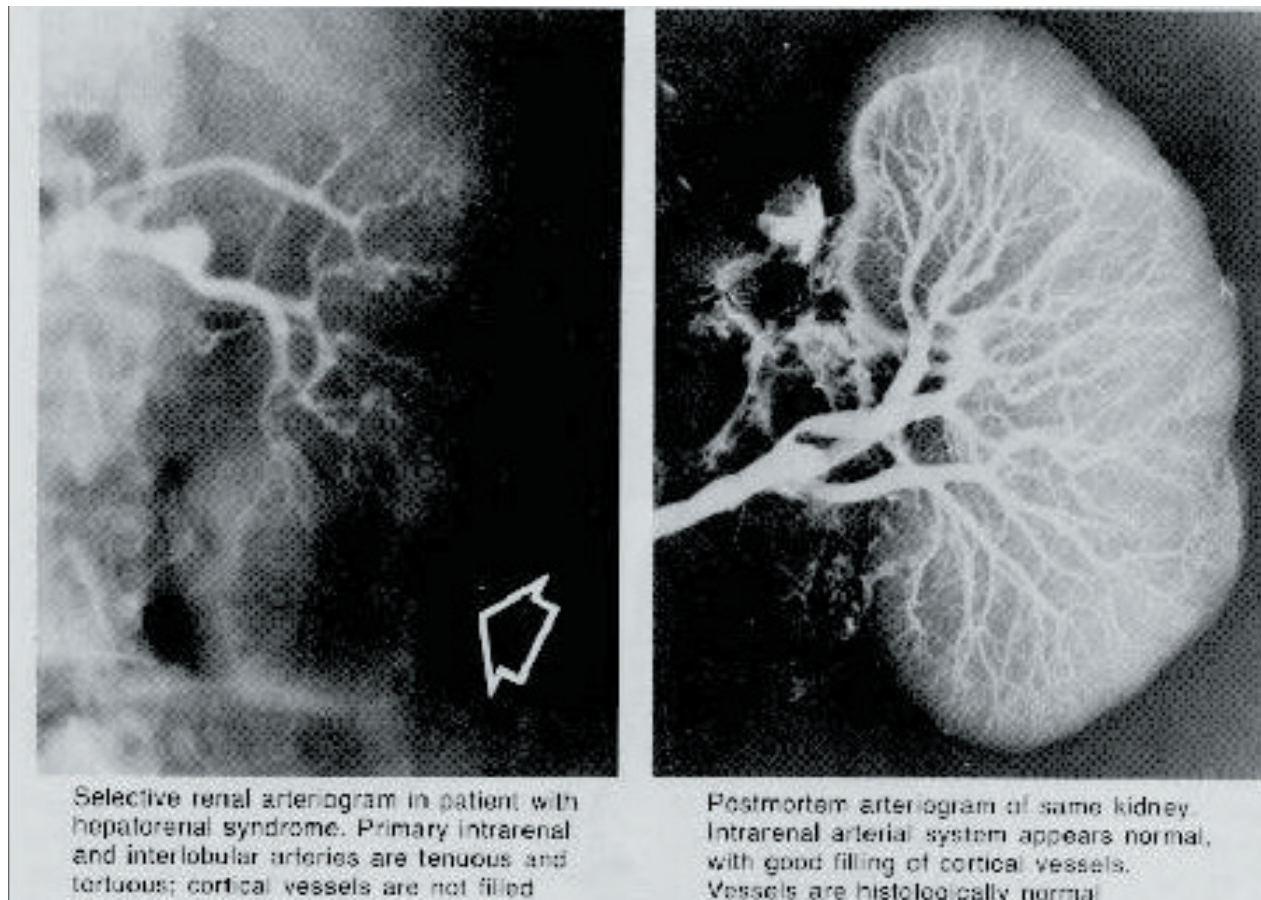


Figura 1. Arteriografía pre y post mortem en pacientes con síndrome hepatorenal. Tomado de: Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patients with cirrhosis: The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970 ; 49: 175 .

mentado en pacientes cirróticos fue el primer argumento importante en contra de esta hipótesis (16).

Posteriormente, Lieberman y colaboradores propusieron en 1970 una hipótesis alternativa que se ha conocido como la teoría del sobreflujo (*overflow*) (17). Ellos sugerían que en los pacientes con cirrosis avanzada se disparaba una señal retenedora de sodio a nivel de los túbulos renales. Posterior a esta retención de sodio y agua se presentaría una expansión del volumen plasmático y cambios adaptativos circulatorios (gasto cardíaco alto y resistencia vascular sistémica baja). El punto de encuentro entre la hipertensión portal y la hipervolemia circulante es lo que llevaría finalmente a un “sobreflujo” de ascitis. Subsecuentemente, una disminución en el aclaramiento hepático de sustancias retenedoras de sodio, sumado a una disminuida síntesis hepática de sustancias natriuréticas o a la existencia de un reflejo hepatorenal que llevaría finalmente a la retención de sodio fueron propuestos como una relación entre enfermedad hepática y renal. Sin embargo, esta teoría es la que menos satisface hoy en día a muchos investigadores en este campo debido a que no ofrece una explicación lógica de la disfunción renal.

La más aceptada teoría para explicar los complejos eventos fisiopatológicos que ocurren en el SHR fue propuesta por Schrier y Arroyo en 1988 (18) y se conoce como la teoría de la vasodilatación periférica (Figura 2).

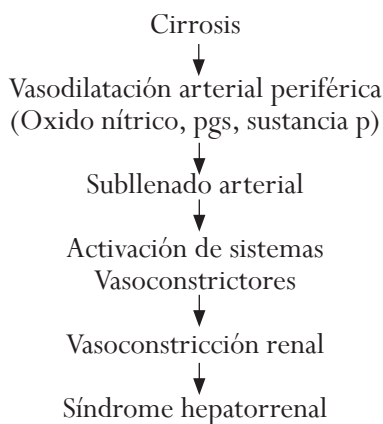
De acuerdo con esta teoría la hipertensión portal es el evento inicial, lo cual lleva vasodilatación arterial esplénica ocasionando un subllenado (*underfilling*) de la circulación arterial. Ellos postulan nuevamente que la retención de sodio y agua son secundarias a anomalías circulatorias; sin embargo, en contraste a la teoría del subllenado (*underfilling*), esta nueva

hipótesis postula que las anomalías circulatorias causantes de la disfunción renal en los pacientes con cirrosis están en el compartimiento vascular arterial. La vasodilatación periférica es el resultado de una variedad de sustancias que están incrementadas como resultado de la falla hepática y de la hipertensión portal: óxido nítrico (ON), glucagón, prostaglandinas (PG), sustancia P, endotoxinas, produciendo una disminución del volumen circulante efectivo y por ende disminución de la perfusión renal llevando al riñón a activar mecanismos adaptativos: sistema renina angiotensina, sistema nervioso simpático, vasopresina, endotelinas y en general una variedad de mecanismos vasoconstrictores.

Por lo tanto en el SHR se presenta una disminución progresiva del flujo sanguíneo renal debido a una disminución del volumen circulante efectivo y al incremento progresivo de la vasoconstricción neurohumoral que está ocurriendo a nivel renal (Figura 3) (19).

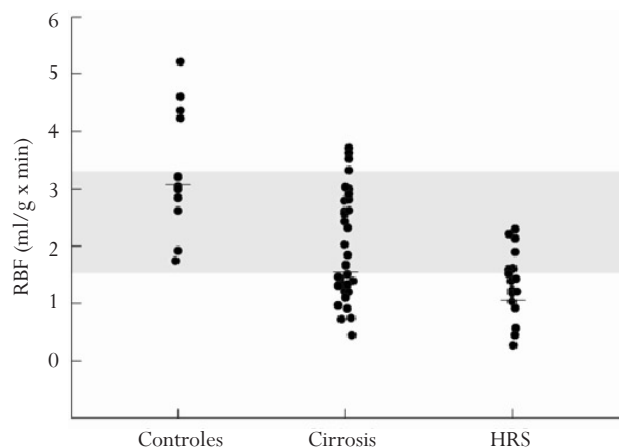
En los pacientes con cirrosis pero sin ascitis los niveles de renina, catecolaminas y hormona antidiurética (ADH) son relativamente bajos y estables, sin embargo a medida que se va desarrollando la hipertensión portal y la ascitis en estos pacientes se inicia un incremento progresivo de estas sustancias a nivel plasmático probablemente porque el riñón interpreta una disminución del volumen circulante efectivo (Figura 4) (20). Por lo tanto en el SHR que viene a ser el punto final de esta situación, se tiene una vasoconstricción magnificada de estos mecanismos compensadores que han sido estimulados en una forma continua.

Finalmente, se ha postulado por parte de los nefrólogos la teoría de la contracción de las células mesangiales a nivel glomerular por diferentes sustancias como endotelinas, leucotrienos, tromboxano



Arroyo V, Ginés P, Rodés J. Pathophysiology, complications and treatment of ascitis. In: Labrecque DR, ed. Clinics in liver disease. Portal hypertension. Philadelphia: WB Saunders; 1997: 129-156.

Figura 2. Patogénesis del síndrome hepatorenal según la teoría de la vasodilatación arterial.



Ring-Larsen H, et al. *Scand J Clin Lab Invest* 1977;37:635-421.

Figura 3. Comparación del flujo sanguíneo renal en pacientes controles, con cirrosis y con síndrome hepatorenal.

A2, isoprostano F2, catecolaminas, adenosina, produciendo una disminución de la fracción de filtración y del área efectiva de ultrafiltración y por consiguiente de la tasa de filtración glomerular (Figura 5) (13).

Los riñones tienen unos fuertes sistemas autorregulatorios para mantener el flujo sanguíneo. Por lo tanto, durante la fase inicial de la cirrosis descompensada estos sistemas están habilitados para contrarrestar el efecto renal de las sustancias vasoconstrictoras endógenas y así poder mantener la perfusión renal y la rata de filtración glomerular dentro de límites normales o casi normales (21, 22). Sin embargo, si la disfunción circulatoria progresa la activación de los sistemas vasoconstrictores supera los mecanismos renales autorregulatorios, llevando finalmente a vasoconstricción renal y SHR.

El óxido nítrico (ON) y las prostaglandinas (PG) son los dos mecanismos vasodilatadores renales más importantes que contribuyen a la perfusión renal y a la rata de filtración glomerular en pacientes cirróticos con ascitis (23, 24); probablemente la síntesis de estas dos sustancias estaría comprometida en este sín-

drome. Un cuadro similar al SHR puede ser producido por la inhibición de las prostaglandinas mediante el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (25,26) por lo tanto se debe evitar el uso de estas drogas en pacientes con cirrosis.

Finalmente, se puede decir que todas estas teorías, más que excluyentes, son complementarias, dando a entender que tanto los eventos hemodinámicos que suceden en el árbol vascular y las anomalías neurohumorales y bioquímicas secundarias a la activación de los diferentes sistemas en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica con hipertensión portal configuran un arco reflejo neural hepatorenal que tiene por efecto final la vasoconstricción renal progresiva que finalmente producirá el síndrome hepatorenal. Se puede postular que esta patología se desarrolla cuando el balance entre los sistemas vasodilatadores y vasoconstrictores a nivel del riñón se rompe a favor de este último.

Cuadro clínico y clasificación

Los hallazgos clínicos del SHR han sido detallados en varias revisiones (8, 27). Usualmente ocurre en pacientes cirróticos con ascitis e hipertensión portal, aunque la cirrosis no es una condición sine qua non para el desarrollo del SHR; esta patología puede presentarse en otras enfermedades hepáticas como hepatitis aguda, falla hepática fulminante y neoplasias hepáticas extensas (28, 29).

Típicamente no es una enfermedad que ocurre en pacientes ambulatorios, usualmente se presenta en pacientes que han sido hospitalizados. Por eso la pregunta: ¿Es un evento iatrogénico? ¿Estamos los médicos induciendo el SHR?. Probablemente sí, aunque en aproximadamente 50% de los casos el SHR se desarrolla sin un factor precipitante en el resto de los pacientes hay un evento precipitante: paracentesis de grandes volúmenes sin reposición plasmática; altas dosis de diuréticos; restricción marcada de agua y sodio; proceso infeccioso, más frecuentemente peritonitis bacteriana espontánea, sangrado gastrointestinal; procedimiento quirúrgico mayor, uso de antiinflamatorios no esteroideos (27).

Por lo general, todos los pacientes con SHR tienen un escenario clásico marcado por 5 elementos básicos: todos están hipotensos, tienen circulación hiperdinámica, su resistencia vascular sistémica se encuentra disminuida, tienen marcada ascitis y algún tipo de manifestación de hipertensión portal y paraclínicamente (a no ser que tengan intervención farmacológica previa) tienen un estado de avidez por el sodio.

Se han propuesto dos tipos diferentes de SHR fueron propuestos (30) los cuales probablemente representan diferentes expresiones de la misma enfermedad. El SHR tipo 1 o tipo agudo es el espectro final de los cambios como consecuencia de la alteración de

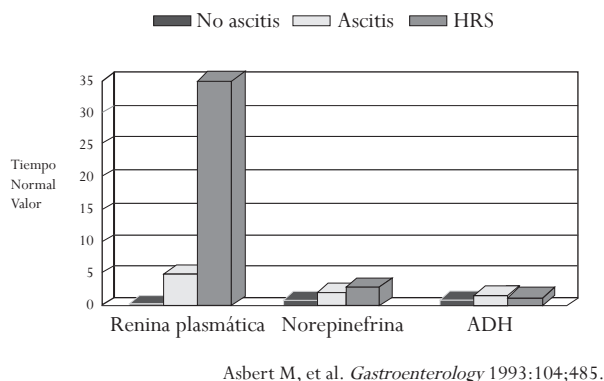


Figura 4. Respuesta humoral de la cirrosis.

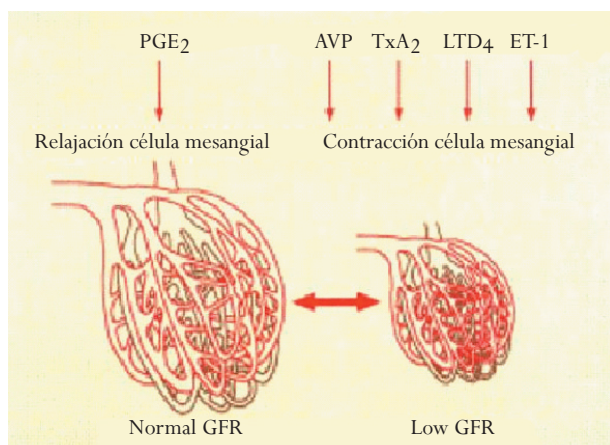


Figura 5. Disminución de la tasa de filtración glomerular en pacientes con síndrome hepatorenal. Tomado de: Cupin W. *Diagnosis and pathophysiology of hepatorenal syndrome*. Available from: URL: [http://internet.links \(http:// www.hdcn.com /symp/02asnb/kup/kup.htm](http://internet.links/www.hdcn.com/symp/02asnb/kup/kup.htm)

la perfusión renal en la cirrosis y es caracterizado por un rápido y súbito deterioro de la función renal definida como un doblaje de la creatinina sérica inicial a un nivel mayor de 2.5%, o una reducción de 50% o más del aclaramiento de la creatinina a un nivel inferior a 20 ml por minuto en un lapso de tiempo menor de 2 semanas. Por lo general, se trata de una insuficiencia renal aguda oligúrica, con marcada retención de sodio y agua e hiponatremia dilucional. Es más frecuente observar este tipo de SHR en pacientes con insuficiencia hepática aguda y severa con coagulopatía e ictericia severa o en descompensación aguda de pacientes con cirrosis. Su mortalidad es alta.

El tipo 2 o "crónico" se caracteriza por inicio insidioso y lentamente progresivo deterioro de la función renal (de semanas a meses). Este tipo ocurre en pacientes con relativa preservación de la función hepática y su principal consecuencia clínica es la ascitis refractaria al uso de diuréticos. La creatinina sérica oscila entre 1.5 y 2.5 mg/dl (31).

La supervivencia en los dos tipos de SHR es mala, siendo menor en el tipo I.

Diagnóstico

Aunque el SHR es la causa más común de azoemia en pacientes con cirrosis avanzada, otras causas de falla renal deben descartarse en estos pacientes (32). Por lo tanto el primer paso en el manejo de pacientes cirróticos con deterioro de su función renal y/o oliguria es un correcto diagnóstico de la etiología del deterioro renal.

Como desafortunadamente no hay prueba específica para hacer un diagnóstico conclusivo de SHR, su adecuado diagnóstico está basado sobre la exclusión de otros tipos de falla renal que puedan ocurrir en este grupo de pacientes. Por lo tanto se puede decir que el SHR, es un diagnóstico de exclusión.

Para poder diagnosticarlo hay que pensar en él, porque de lo contrario ninguna prueba le va a decir al médico tratante, o sugerir dicho diagnóstico.

Cuando se enfrenta uno a un paciente con enfermedad hepática que presenta deterioro de su función renal se debe pensar en tres posibilidades que son las más frecuentes en este tipo de pacientes: Síndrome hepatorenal, azoemia prerrenal y necrosis tubular aguda, sin querer decir con esto que no se deba pensar en otras causas de falla renal que son menos frecuentes.

Hay numerosas enfermedades donde el riñón y el hígado, son afectados simultáneamente y no son los típicos SHR, y que se han denominado síndrome pseudohepatorenal por Conn en 1973 (33), para describir concurrente disfunción hepática y renal secundaria a una amplia variedad de procesos infecciosos, sistémicos, auto inmunes, genéticos, vasculares, tóxicos y que deben ser excluidos antes de hacer el diagnóstico de SHR (Tabla 1).

Ahora, si la fisiopatología del SHR sigue siendo un misterio, sus criterios diagnósticos generan controversias entre los especialistas.

En 1996 fueron publicados los criterios diagnósticos del SHR propuesto por el Club Internacional de la Ascitis (32) (Tabla 2).

Para este grupo, todos los criterios mayores deben estar presentes para el diagnóstico de SHR y los criterios adicionales no son necesarios para el diagnóstico, pero proveen evidencia de soporte.

Estos criterios diagnósticos son materia de controversia porque aún son un punto de partida para ayudar al diagnóstico de este tipo de patología, tanto los criterios mayores como los adicionales no son claros y tienen puntos que son controvertidos desde el punto de vista clínico.

El solo hecho de escoger la creatinina y su aclaramiento en orina de 24 horas y establecer un

Tabla 1. Causas del síndrome pseudohepatorenal.

Infecciosas:	sepsis, leptospirosis, brucelosis, fiebre tifoidea, TBC, malaria, HIV, Epstein-Barr, VHC, VHB, etc
Drogas:	tetraciclina, rifampicina, sulfonamida, metotrexate fenitoina, metoxifluorano, acetaminofen (sobredosis), etc
Toxinas:	tetracloruro carbono, cloroformo, arsénico, fósforo elemental, amatoxinas
Enf sistémica:	sarcoidosis, amiloidosis, LES, vasculitis, Sjögren
Falla circulatoria:	shock cardiogénico o hipovolémico
Malignidad:	linfoma, leucemia
Enf genética:	enf poliquística riñón e hígado, fibrosis hepática congénita.
Misceláneas:	hígado graso del embarazo, síndrome Reye.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal propuesto por el Club Internacional de la Ascitis.

Criterios mayores:

1. Presencia de enfermedad hepática aguda o crónica con falla hepática e hipertensión portal.
2. Ausencia de shock, depleción de volumen, proceso infeccioso en curso, fármacos nefrotóxicos
3. Disminución de la rata de filtración manifestado por una creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl o un aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 ml/min.
4. No mejoría de la función renal (disminución de la creatinina sérica a valores menor de 1.5 mg / dl o un incremento en el aclaramiento de la creatinina en 24 horas mayor de 40 ml/min) después de la suspensión de los diuréticos y de la expansión de volumen plasmático con 1.5 L de expansores del volumen plasmático.
5. Proteinuria menor de 500 mg / día y ausencia uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa por ecografía.

Criterios adicionales

1. Volumen urinario < 500 ml día
2. Sodio urinario < 10 mEq/L.
3. Osmolalidad urinaria mayor que la plasmática
4. Glóbulos rojos en orina menor de 50 por campo de alto poder
5. Concentración sérica de sodio menor de 130 mEq/L.

Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.

punto de corte de 1.5 mg/dl y 40 ml /min para establecer deterioro de su función renal genera escepticismo en la comunidad médica, debido a que la creatinina sérica, puede ser un pésimo marcador de la función renal en los pacientes críticos y sobre todo con insuficiencia hepática (13, 34). Si bien el punto de corte de la creatinina de 1.5 parece ser bajo, hay que recordar que en los pacientes con enfermedad hepática y sobre todo crónica, la creatinina sérica no es un marcador adecuado, por su desnutrición y pérdida de masa muscular; los pacientes caquéticos frecuentemente tienen un síndrome similar al Kwashiorkor, por lo tanto sus niveles de creatinina sérica, similar a una mujer embarazada, son mucho más bajos de lo normal. No es inusual ver en la práctica clínica en nuestro país una mujer con cirrosis, que pesa 35 kg con niveles de creatinina de 0.5 - 0.6 mg/dl y si ella dobla la creatinina sérica a 1.0 o 1.2 mg/dl se puede pasar por alto su falla renal, si se siguen los criterios mencionados. Esta paciente puede tener fácilmente una pérdida de su función renal de aproximadamente 50% con ese incremento de creatinina. Además, hay que tener en cuenta otros problemas potenciales de los métodos basados en la creatinina sérica en pacientes con enfermedad hepática: hay disminución de la producción de la creatinina, como también un aumento de la secreción tubular causando una sobreestimación del aclaramiento de la creatinina sérica hasta 6 veces mayor cuando se compara con el método estándar como es el aclaramiento por inulina (34). La hiperbilirubinemia que es frecuente en este grupo de pacientes interfiere con los métodos colorimétricos (método de Jaffe) para determinar la creatinina sérica, causando valores falsamente bajos.

Aproximadamente 15% de los pacientes cirróticos con creatinina sérica entre 1 y 1.5 mg/dl tienen aclaramiento de inulina menor de 30 ml min (35).

Medir la función renal y cuantificar su grado de deterioro en pacientes críticos con enfermedad hepática se convierte hoy en día en un reto para el médico tratante.

Aparte de la creatinina y del aclaramiento de la creatinina por orina de 24 horas, se puede usar el método de cálculo por la fórmula de Cockcroft- Gault (36), de estos tres métodos los dos últimos son los más cercanos a la realidad sin ser 100 % exactos, sin embargo el método calculado de Cockcroft- Gault es el más práctico en el escenario clínico nuestro.

El aclaramiento de inulina que es la prueba patrón, para medir la función renal, es costoso y está lejos de realizarse en nuestro medio. Los estudios de medicina nuclear resultan poco prácticos y son igualmente costosos. Últimamente se está hablando de la Cistatina C como marcador de la función renal, aunque

parece promisorio requiere más estudios para establecer su utilidad (37).

En cuanto a los otros puntos de los criterios diagnósticos, hay que anotar que los pacientes con SHR, al menos 50%, tienen un evento que lo desencadena que puede ser un proceso infeccioso o una situación que disminuya el volumen intravascular, por eso suena paradójico que entre los criterios diagnósticos se tenga que excluir pacientes que tengan estas situaciones. Por otro lado, escogencia de valores absolutos como proteinuria menor de 500 mg día, puede llevar a la exclusión de pacientes con enfermedades glomerulares asociadas con enfermedad hepática que desarrollan proteinuria mucho mayor. Se sabe que la prevalencia de anomalías glomerulares en estudios de autopsias en este grupo de pacientes puede llegar a ser de 50% (38).

En cuanto a los criterios adicionales, hay que decir que muchos de nuestros pacientes con SHR en la práctica clínica han sido manipulados previamente con dosis altísimas de diuréticos de asa o que en forma asociada pueden presentar necrosis tubular aguda, por lo tanto es posible encontrar sodio urinario mayor de 10 mEq/L, haciendo que estos valores absolutos pierdan su utilidad y por lo tanto estos pacientes no se deben excluir como SHR.

El diagnóstico de SHR no se puede realizar en forma definitiva en la primera visita que uno realiza a este grupo de pacientes, basándose solamente en valores absolutos de laboratorios; más bien se debe convertir en un diagnóstico de trabajo desde el primer día de la valoración médica y realizarlo después de haber realizado una valoración dinámica de los valores anteriormente mencionados y de haber efectuado algún tipo de intervención como la reposición de volumen y asegurarse de tener una buena presión de llenado, si es posible mediante catéter central; por lo tanto, el sitio ideal para mantener estos pacientes debe ser mínimo un cuidado intermedio, sin embargo nuestros hospitales son extremistas, o tienen unidad de cuidado intensivo (UCI) o tiene hospitalización en pisos, y desafortunadamente estos pacientes frecuentemente los rechazan en UCI por tener un pronóstico ominoso.

Debido a que la vasoconstricción renal se desencadena previo al inicio del SHR, el ultrasonido doppler de vasos renales puede estar habilitado para detectar signos tempranos de vasoconstricción renal antes de la aparición de cualquier cambio bioquímico. Esta vasoconstricción renal puede ser valorada en la práctica clínica por la medición del índice de resistencia (IR) de las arterias renales por ecografía doppler. Un incremento del IR por encima de 0.7 se asocia con una disminución de la supervivencia y un alto riesgo de desarrollar SHR (39). Por lo tanto, la valoración por ultrasonido doppler de la circulación renal

puede proveer información pronóstica útil en pacientes cirróticos con ascitis.

Con base en estos datos se propone modificar los criterios diagnósticos de SHR y cambiarlo porque se deben convertir en un diagnóstico de trabajo cuando se cumplan las siguientes condiciones:

1. Presencia de enfermedad hepática aguda o grave con manifestación de falla hepática avanzada e hipertensión portal
2. Deterioro de la función renal manifestado por incremento de la creatinina sérica en 0.5 mg /dl por encima del valor previo y/o presencia de oliguria (< 400 ml día) que no respondan a las maniobras médicas como expansión de volumen después de haberse asegurado una adecuada presión de llenado. Cuando no se tienen valores previos de creatinina o se desconozcan, la sola presencia de oliguria independiente del valor de creatinina se debe convertir en signo de alarma para descartar SHR.
3. Presencia de un factor desencadenante de SHR: proceso infeccioso, depleción de volumen intravascular, paracentesis de grandes volúmenes, uso indiscriminado de diuréticos, AINES. La ausencia de estos factores no descarta el SHR.
4. Ausencia de uropatía obstructiva documentada por ultrasonografía.
5. Documentación de un índice de resistencia (IR) >0.7 a nivel renal por ultrasonido doppler.

Tratamiento Prevenirlo es mejor que tratarlo

Aunque el SHR es la causa más común de azoemia en pacientes con cirrosis avanzada, como hemos vistos en esta revisión, deben descartarse otros tipos de falla renal. Por lo tanto, el primer paso en el manejo de pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica con falla renal es el correcto diagnóstico de la etiología del deterioro de su función renal.

Si uno acepta la hipótesis que el SHR representa el punto final de un espectro de anormalidades homeostáticas y neuroendocrinas en pacientes con falla hepática e hipertensión portal y que puede ser precipitado por eventos como la depleción de volumen, sepsis, drogas nefrotóxicas, el objetivo principal se debe enfocar a evitar la presencia de tales situaciones, a tener un alto índice de sospecha de esta enfermedad y a corregir estas situaciones tan pronto se presenten en este grupo de pacientes.

Tener en cuenta que en los pacientes con cirrosis descompensada los eventos que más llevan a la contracción de volumen intravascular son el sangrado gastrointestinal, uso indiscriminado de lactulosa y diuréticos, y las paracentesis de grandes volúmenes (mayor de 4 litros) con inadecuado reemplazo de volumen intravascular. Los procesos infecciosos se

pueden manifestar en forma sutil y los criterios de respuesta inflamatoria sistémica y de sepsis pueden estar ausentes o aminorados (por tratarse de pacientes inmunosuprimidos); por lo tanto, se debe tener un alto índice de sospecha por parte del médico tratante, en especial de peritonitis bacteriana espontánea. El uso de potenciales agentes nefrotóxicos como, AINES, aminoglicósidos, agentes radiológicos con medio de contraste y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) debe evitarse.

En vista de que el pronóstico del SHR sin trasplante hepático ortotópico (THO) es desalentador, y debido a que el diagnóstico de SHR es principalmente de exclusión, deben evaluarse, las condiciones clínicas que sean similares al SHR y que sean susceptibles de tratamiento o que tengan un mejor pronóstico.

Por la dificultad clínica y paraclínica para diferenciar entre SHR y azoemia prerrenal, todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de SHR debe someterse a expansión de volumen antes de hacer el diagnóstico.

No hay un tratamiento corriente y reproducible para el SHR, excepto el THO.

Lo ideal no siempre es lo real, sobre todo en países en desarrollo como el nuestro. Sin embargo, una vez el diagnóstico de SHR esté confirmado, el paciente debería ser valorado para ver si es candidato para trasplante hepático; una vez sea considerado apto para trasplante, el paciente debe ser ubicado urgentemente en una lista de espera.

El THO se considera el tratamiento ideal para los pacientes con enfermedad hepática terminal (40). Muchos de estos pacientes son admitidos por varios grados de disfunción renal concomitante, incluyendo SHR. El THO puede revertir el SHR según reporte de estudios (41, 42).

Los estudios de Gonwa y colaboradores (40), quienes revisaron la experiencia del grupo de trasplante de la Universidad de Baylor reportaron una buena supervivencia a largo plazo, con recuperación de la función renal a un punto aceptable por periodos prolongados. Ellos revisaron retrospectivamente los primeros 308 pacientes sometidos a THO. La incidencia de SHR fue de 10.5%; los pacientes con SHR presentaron un incremento de la tasa de filtración glomerular. No hubo diferencia en la mortalidad perioperatoria a los 90 días entre los pacientes con SHR y los que no tenían SHR. Con un agresivo manejo pre y postrasplante se puede conseguir un excelente resultado en paciente con SHR con el THO.

Desafortunadamente, la pobre supervivencia de los pacientes con SHR, sobre todo del tipo 1 (días a semanas), la escasa disponibilidad de órganos y las limitaciones administrativo-legales (el THO no está en el plan obligatorio de salud en Colombia) hace la

aplicabilidad del trasplante hepático muy improbable en este tipo de pacientes, no solo en nuestro país sino a nivel mundial.

En este sentido, la búsqueda de métodos terapéuticos diferentes al THO para mejorar la función renal y/o hepática ya sea en forma temporal o permanente (incluso para revertir el SHR) o como terapia puente hasta que aparezca el trasplante hepático puede ser beneficiosa.

El tratamiento farmacológico del SHR representa uno de los avances más importantes ocurridos en los últimos años (43).

El estudio de la fisiopatología del SHR y basados sobre todo, en la teoría de la vasodilatación arterial, han llevado a los diferentes investigadores (44,45) al uso de fármacos vasoconstrictores de la circulación esplánica con el objeto de revertir farmacológicamente y en una forma más fisiológica la disfunción circulatoria y neurohumoral del SHR y así mejorar la función renal.

La primera droga usada para este propósito fue la dopamina (46), sin embargo, estudios posteriores demostraron que, contrario a lo que ocurre en sujetos sanos, la administración de dopamina en pacientes cirróticos con ascitis, con y sin SHR, tiene poco efecto sobre la función renal (47,48). A pesar de esto, la dopamina sigue siendo una forma popular y accesible de tratamiento farmacológico debido a su falta de efectos secundarios; sin embargo, su uso prolongado puede incrementar el catabolismo, por lo tanto su uso por más de 24 horas en ausencia de respuesta no es recomendado (49). Desde entonces han sido estudiados numerosos vasoconstrictores (Tabla 3).

El midrodine, un fármaco de uso oral, fue usado en pacientes con SHR tipo I, a una dosis de 7.5 mg (max 12.5mg) cada 8 horas más octreótido 100 mg subcutáneo cada 8 horas asociado a expansión de volumen con albúmina en una dosis de 20 - 40 g IV día. El tiempo de tratamiento osciló entre 29 y 60 días. Todos los pacientes presentaron reversión del SHR con incremento de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal; no hubo efectos secundarios de tipo isquémicos en los pacientes tratados. Según este estudio, no se supo si la mejoría, fue debido al octreótido o a la somatostatina o a la combinación de ambas en asocio con la albúmina (50).

El octreótido, un octapeptido análogo de la somatostatina con potente acción vasoconstrictora sobre la vasculatura esplánica, ha sido usado en el SHR, sin

embargo su utilización y los estudios han sido limitados en SHR (50,51)

La ornipresina y la terlipresina son los análogos de la vasopresina que se han usado en el SHR, sin embargo la ornipresina, a pesar del beneficio demostrado en la reversión del SHR, ha sido abandonada por sus efectos isquémicos: arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, necrosis cutánea (52, 53).

La terlipresina o triglicil - lysina- vasopresina, es un derivado sintético de la vasopresina que posee una acción dominante sobre receptores V1, lo que explica su potente efecto vasoconstrictor; su vida media plasmática es más larga (4-10 horas) que la de otros análogos lo que facilita su administración en bolos intravenosas en vez de infusión continua (54, 55).

Se han publicado varios estudios sobre la eficacia de la terlipresina en SHR(56,57). Los pacientes incluidos en estos estudios tenían un SHR tipo 1, la duración del tratamiento osciló entre 2 y 68 días. La mejoría de la función renal se manifestó por una disminución de la creatinina sérica y un aumento del filtrado glomerular y de los volúmenes urinarios, como también reducción de los niveles de renina plasmática, aldosterona y norepinefrina. La terlipresina fue usada en conjunto con expansores del volumen plasmático tipo albúmina.

El uso de vasoconstrictores tipo terlipresina constituye una esperanza terapéutica dirigida a corregir el SHR, sin embargo a pesar de los resultados obtenidos son necesarios más estudios, mejor controlados y aleatorizados para poder recomendar en forma definitiva el uso de esta droga .

Se han usado las derivaciones (shunt) portosistémicas como son la derivación peritoneo venosas(DPV) con el objeto de expandir el volumen intravascular a través de una comunicación entre la cavidad peritoneal y la vena cava superior con cirrosis y ascitis. Sin embargo, con base en los datos obtenidos, el beneficio de la DPV en el tratamiento del SHR no ha sido establecido y no está indicado en el manejo del SHR tipo 1. En los pacientes con SHR tipo 2 podría estar indicado en aquellos pacientes que no son candidatos a TH y no toleran las paracentesis frecuentes; sin embargo, no está exenta de complicaciones como encefalopatía hepática en un alto porcentaje, 40% (58).

El desarrollo de la derivación intrahepática transyugular portocava, DITPC (TIPS de la literatura anglosajona: *Transyugular intrahepatic portocaval shunt*) obvia la necesidad de realizar un procedimiento quirúrgico mayor como es la DPV, sin embargo la inserción de un DITPC no es un simple procedimiento y no está exenta de complicaciones. Desafortunadamente, no hay estudios adecuadamente controlados para valorar su eficacia en el SHR (59).

La terapia de reemplazo renal ha sido usada en el manejo de los pacientes con SHR. Se han usado hemo-

Tabla 3. Agentes vasoconstrictores utilizados en el tratamiento del SHR.

1. Agonistas alfa adrenérgicos: noradrenalina, midrodine
2. Análogos de la somatostatina: octreótido
3. Análogos de la vasopresina: ornipresina, terlipresina.

diálisis (HD), hemodiafiltración venovenosa (HDVV), hemofiltración de alto volumen y diálisis peritoneal (DP), aunque no hay pruebas controladas que evalúen su efectividad en esta situación.

La hipotensión sistémica hace que frecuentemente la HD no sea factible en este grupo de pacientes, lo mismo que la presencia de ascitis y peritonitis reduce la eficiencia de la DP. Sin embargo, la terapia de reemplazo renal se usa en muchos centros como una terapia puente mientras sale el TH (60).

Debido a que la mayor causa de muerte en falla hepática y en cirrosis descompensada es el edema cerebral resultado del aumento de la presión intracraneana y disminución de la presión de perfusión cerebral, la HDVVC o hemofiltración venovenosa continua (HVVC) ha sido recomendada como terapia de reemplazo renal en este tipo de pacientes (61). La naturaleza continua del procedimiento junto con la falta de cambios bruscos en la presión arterial media y en la presión intracraneana, permite una mejor remoción de toxinas urémicas así como mediadores de inflamación y una mejor estabilidad cardiovascular (62-64).

Las ventajas de la terapia continua se pueden resumir así: regulado control de líquidos, mejor control de la PIC y estabilidad cardiovascular, es un procedimiento portátil que puede usarse durante el trasplante hepático, la heparina por lo general no es necesaria en los pacientes con falla hepática y la terapia continua puede remover citoquinas inflamatorias (65). Los puntos que se deben considerar cuando se va escoger la terapia de reemplazo renal son: uso de membrana biocompatible, la HDVVC es el tratamiento de elección por mejor aclaramiento con ratas de ultrafiltración de al menos 1000 - 1500 cc hora en pacientes sobre todo catabólicos o sépticos, y lo más importante cuidadosa valoración de la PIC, ya que han ocurrido rebotes de la misma después de ultrafiltración forzada.

Se vienen realizando nuevas estrategias como la hemofiltración de alto volumen (5 litros hora) (66), sistema recirculante absorbente molecular (MARS), hígados bioartificiales, aparatos de asistencia hepática extracorpóreo, perfusión xenogénica, trasplante de hepatocitos, antioxidantes tipo n- acetil cisterna (67); sin embargo, se necesitarán futuras pruebas clínicas contundentes en SHR para clarificar su verdadero uso en esta patología.

Conclusiones

El síndrome hepatorenal es una complicación frecuente y severa de los pacientes con enfermedad hepática severa e hipertensión portal, caracterizada por anomalías circulatorias que llevan a una vasoconstricción renal, generando una falla renal funcional. Su fisiopatología hasta la fecha es materia de estu-

dio y desafortunadamente su pronóstico es ominoso, a no ser que el paciente sea candidato a un trasplante hepático ortotópico (THO). La terapia farmacológica con vasoconstrictores de la vasculatura esplénica constituye hoy en día una luz de esperanza para revertir en una forma fisiológica este síndrome y como terapia puente mientras se consigue el trasplante como tratamiento definitivo.

Referencias

1. **Helwing FC, Scultz CB.** A liver - Kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obst* 1932; 55: 570-580.
2. **Wilensky AO.** Occurrence Distribution and pathogenesis of so-called liver death and / or hepatorenal syndrome. *Arch Surg* 1939; 38: 625-631.
3. **Epstein M.** Effects of heart and liver disease and neoplasia on kidney and electrolyte metabolism. In: Massry & Glassok's. Textbook of nephrology. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000: 1067-1077.
4. **Flint A.** Clinical report on hydro-peritoneum based on a analysis of forty -six cases. *Am J med Sci* 1863; 45: 306 - 339.
5. **Hecker R, Sherlock S.** Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 2: 1221 - 1225.
6. **Koppel MH, Coburn JN, 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 - 1371.
7. **Iwatsuki S, Popovtzer MM, et al.** Recovery from " hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973; 289: 1155 - 1159.
8. **Paper S.** Hepatorenal syndrome. In Epstein M (ed): The Kidney in Liver Disease, 2 nd ed. New York, Elsevier, 1983:87.
9. **Shear L, Kleinerman J, Gabuzda GJ.** Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. I. Clinical and pathologic characteristics. *Am J Med* 1965;39: 184.
10. **Battaler R, Gines P, Guevara M, Arroyo V.** Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 233- 248.
11. **Bernardo DE, Summerskill WH, Strong CG, Baldus WP.** Renal function, rennin activity and endogenous vasoactive substances in cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 419 - 425.
12. **Dibona GF.** Renal nerve activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1984; 25: 841-853.
13. **Cupin W.** Diagnosis and pathophysiology of hepatorenal syndrome. Disponible en: URL: [http://internet.links\(http://www.hdcn.com/symp/02asnb/kup/kup.htm](http://internet.links(http://www.hdcn.com/symp/02asnb/kup/kup.htm)
14. **Bolton C, Barnard WG.** The pathological occurrence of the liver in experimental venous stagenation. *J Pathol Bacteriol* 1931; 34: 701-706.
15. **Papper S.** The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver. *Medicine* 1958; 37: 299-316.
16. **Perera GA.** The plasma volume in Laennec's cirrhosis of the liver. *Ann Intern Med* 1946; 24: 643-648.
17. **Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB.** The relationship of plasma volume, hypertension portal, ascites and renal sodium, and water retention in cirrhosis: the "overflow" theory of ascitis formation. *Ann NY Acad Sci* 1970; 170: 202-206.
18. **Schier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al.** Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151 -1157.
19. **Ring-Larsen H.** Renal blood flow in patients with hepatorenal syndrome. *Scand J Clin Invest* 1977. Nov; 37(7): 635-642.
20. **Asbert M, et al.** Humoral response to cirrhosis. *Gastroenterology* 1993 May; 104(5):1485-1491.
21. **Ginés P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J.** Pathogenesis of ascitis in cirrosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 175-190.
22. **Arroyo V, Ginés P, Jiménez W, Rodés J.** Ascitis renal failure and electrolyte disorders in cirrosis. Patogenesis, diagnosis and treatment. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, et al, eds. Oxford: Oxford medical publications, 1991: 429-470.
23. **Laffi G, La Villa G, Pinzani M, et al.** Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Semin Nephrol* 1997; 17: 530 -548.
24. **Ros J, Jimenez W, Bosch-Marcé M, et al.** Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 915-920.

25. **Quintero E, Ginés P, Arroyo V, et al.** Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascites. *Nephron* 1986; 42: 298-303.
26. **Ginés P, Schrier RW.** Hepatorenal Syndrome and renal dysfunction associated with liver disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the kidney. Boston: Little, Brown and Co 1997; 2099-2127.
27. **Paper S, Belsky JL, Bleifer KH.** Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Ann Intern Med* 1959; 51: 759.
28. **Epstein M.** The Hepatorenal Syndrome. Emerging perspective of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 173-594.
29. **Epstein M, Oster JR, DeVelasco RE.** Hepatorenal syndrome following hemihepatectomy. *Clin Nephrology* 1976; 5: 128.
30. **Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, et al.** Definition and criteria diagnostic of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
31. **Arroyo V, Rodés J.** A rational approach to the treatment of ascites. *Postgrad Med J* 1975; 51: 558-562.
32. **Ginés J, Schrier RW.** Hepatorenal Syndrome and renal dysfunction associated with liver disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the kidney. Boston: Little, Brown and Co, 1997; 2099-2127.
33. **Ignatius KP.** Hepatorenal Syndrome. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 1ed. Barcelona: Mosby; 2000; 4: 17.1-17.8.
34. **Takabatake T, et al.** Discrepancy between creatinine clearance and rate filtration glomerular in patients with liver diseases. *Arch Inter Med* 1988; 148(6): 1313-1315.
35. **Ginés P, Rodés J.** Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW. Ed. Ascites and renal dysfunction in liver disease 1st ed. Massachusetts: Blackwell Science, Inc; 1999: 36-62.
36. **Horio M, Orita Y, Fukunaga M.** Assessment of renal Function. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 1st ed. Barcelona: Mosby; 2000; 2: 3.1-4.10.
37. **Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, et al.** Diagnostic value of serum cystatine for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chim Act* 2001; 311(2): 81-89.
38. **Eknoyan G.** Glomerular abnormalities in liver disease. In: Epstein M, ed. The Kidney in liver disease. Baltimore: Williams & Wilkins. 1988: 154-181.
39. **Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al.** Renal duplex doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 362-369.
40. **Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al.** Long-term survival and function renal following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome- Experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428.
41. **Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al.** Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Eng J Med* 1973; 289: 1155.
42. **Wood RP, Ellis D, Starzl TE.** The reversal of the hepatorenal syndrome in four pediatric patients following successful orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1987; 205: 415.
43. **Ortega R, Calahorra B, Ginés P.** Vasoconstrictores en el tratamiento del Síndrome Hepatorenal. *Nefrología* 2002. Vol XXII; 5: 56-61.
44. **Wong F, Blendis L.** New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001; 34: 1242-1251.
45. **Ginés A, Ginés P, Escorcell A, Arroyo V, et al.** Incidence, predictive factors and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
46. **Barnardo DE, Baldus WP, Maher FT.** Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1970; 58: 524-531.
47. **Back Y, Gaudin C, Hadengue A, et al.** Systemic, splachnic and renal hemodynamic effects of dopaminergic dose dopamine in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 483-487.
48. **Wilson JR.** Dopamine in hepatorenal syndrome. *JAMA* 1997; 238: 2719-2710.
49. **Moore K.** The Hepatorenal syndrome. *Clinic Sci* 1997; 92: 433-443.
50. **Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al.** Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with administration of midrodine and octroetido. *Hepatology* 1999; 29: 1690-1697.
51. **Sabat M, Villanueva C, Rosello J, et al.** Effect of subcutaneous administration of octroetido on endogenous vasoactive system and renal function in cirrhotic patient with ascites. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2184-2189.
52. **Lenz K, Hortnagl H, Druml W, et al.** Ornipressin in the treatment of functional renal failure in descompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1060-1067.
53. **Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL.** Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30: 870-875.
54. **Escorcell A, Bandi JC, Moitinho E, Rodés J, et al.** Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997; 26: 621-627.
55. **Ganne-Carrie N, Hadengue A, Benjamou JP.** Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1054-1056.
56. **Uriz J, Ginés P, Sort P, Jimenez W, et al.** Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatology* 2000; 33: 43-48.
57. **Mulkay JP, Louis H, Deviere J, et al.** Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: pilot study. *Acta gastroenterol Belg* 2001; 64: 15-19.
58. **Arroyo V, Bataller R, Guevara M.** Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease 1st ed. Massachusetts: Blackwell Science, Inc; 1999: 492-510.
59. **Epstein M.** Hepatorenal syndrome. In: Wolfe M eds. Therapy of digestive disorders. A companion to Sleisenger and Fortrants' Gastrointestinal and liver disease, 1st ed. Philadelphia, Saunders Company, 2000: 398-404.
60. **Ellis D, Avner ED.** Renal failure and dialysis therapy in children with failure hepatic in the perioperative period of orthotopic liver transplantation. *Clin Nephrol* 1986; 25: 295-303.
61. **Epstein M, Perez GO.** Continuous arteriovenous ultrafiltration in the management of the renal complications of liver disease. *Int J Artif Organs* 1985; 9: 215-216.
62. **Davenport A, Will EJ, Davison AM.** Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S 245-51.
63. **Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patient with hepatic and renal failure. Crit Care Med** 1993; 21(3): 328-338.
64. **Davenport A.** The management of renal failure in patient at risk of cerebral edema/hypoxia. *New Horiz* 1995; 3(4): 717-24.
65. **Iwai H, Naki M, Naito T, et al.** Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. *Crit Care Med* 1998; 26(5): 873-876.
66. **Bellomo R, Baldwin I, Ronco C.** Preliminary experience with high-volume hemofiltration in human septic shock. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S182-185.
67. **Wong F, Blendis L.** New Challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001; 34: 1242-1251.