

Editor: Francesc Cardellach
Caso: 46-2000

Síndrome hepatorenal: nuevos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos*

Pere Ginès, Rolando Ortega y Juan Uriz

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona.

Síndrome hepatorenal; Hemodinámica; Hipertensión portal; Trasplante hepático; Análogos de la vasopresina; Derivación percutánea portosistémica hepática

Los pacientes con cirrosis y ascitis a menudo desarrollan una forma particular de insuficiencia renal conocida como síndrome hepatorenal (SHR), que es debido a una importante vasoconstricción de la circulación renal¹. Este trastorno es de origen funcional debido a que los riñones son normales en el examen histológico y la insuficiencia renal es reversible después del trasplante hepático. Junto con los cambios en la función renal, los pacientes con SHR también presentan notables alteraciones en la circulación arterial sistémica y en la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos, los cuales probablemente desempeñan un papel muy relevante en el desarrollo de la insuficiencia renal. En años recientes se han conseguido grandes avances en la patogenia, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con este síndrome. El objetivo del presente artículo es proporcionar una revisión actualizada del SHR en la cirrosis.

Notas históricas

La primera descripción de las alteraciones de la función renal en las enfermedades hepáticas crónicas fue realizada por Frerichs y Flint en dos publicaciones independientes, durante la segunda mitad del siglo XIX². Estos artículos describieron el desarrollo de oliguria en pacientes con enfermedad hepática crónica, en presencia de una histología renal normal, y propusieron la primera interpretación fisiopatológica del SHR al asociar las alteraciones de la función renal con los trastornos presentes en la circulación sistémica. Una descripción clínica completa del SHR fue realizada en 1950 en estudios de Sherlock, Papper y Vessin^{2,3}. Dichos estudios recalcan la naturaleza funcional de la insuficiencia renal, la presencia de alteraciones en la circulación sistémica y el pronóstico sombrío de esta condición. Investigaciones llevadas a cabo entre 1960 y 1970, particularmente las realizadas por Epstein et al⁴, demostraron que la insuficiencia renal en el SHR es debida a una vasoconstricción extrema de la circulación renal, y facilitaron el camino para un gran número de estudios que evaluaron el papel de las sustancias vasoactivas en la patogenia de la hipoperfusión renal en el SHR. De estas investigaciones cabe destacar aquellas que implican al sistema renina-angiotensina, al sistema nervioso simpático y a las prostaglandinas renales en la patogenia del síndrome⁵. Durante los años ochenta y comienzos de los noventa no se publicó información relevante sobre la patogenia y el tratamiento del SHR. En 1994 se celebró una Conferencia de Consenso Internacional para ac-

tualizar la definición y los criterios diagnósticos del SHR¹. Dicha conferencia constituyó un importante estímulo para la investigación clínica sobre el SHR. Hallazgos recientes relevantes incluyen la demostración de que el SHR es reversible en una elevada proporción de pacientes mediante la administración de vasoconstrictores espláncnicos (análogos de la vasopresina) y que su aparición después de la peritonitis bacteriana espontánea puede prevenirse con la administración de albúmina⁶⁻⁹. Estos nuevos enfoques terapéuticos probablemente tengan un impacto beneficioso en la actitud terapéutica de los pacientes con cirrosis y SHR en un futuro cercano.

Definición

La nueva definición del SHR, que hace hincapié en los cambios que ocurren tanto en la circulación renal como extrarrenal, es la siguiente: «El síndrome hepatorenal es una condición clínica que ocurre en pacientes con enfermedad hepática avanzada, insuficiencia hepática e hipertensión portal, caracterizado por un trastorno de la función renal, una intensa alteración de la circulación arterial y una activación de los sistemas vasoactivos endógenos. En el riñón existe una notoria vasoconstricción renal que resulta en una reducción intensa del filtrado glomerular, mientras que en la circulación extrarrenal hay un predominio de vasodilatación arterial, la cual resulta en una disminución de las resistencias vasculares sistémicas e hipotensión arterial»¹. Aunque el SHR ocurre de forma predominante en la cirrosis avanzada, también puede observarse en otras enfermedades hepáticas crónicas asociadas con insuficiencia hepática grave e hipertensión portal, como la hepatitis alcohólica, y en la insuficiencia hepática aguda¹⁰.

Mecanismos patogénicos

La característica fisiopatológica clave del SHR es una vasoconstricción de la circulación renal^{4,5}. El mecanismo de esta vasoconstricción no se conoce del todo y es posiblemente multifactorial, incluyendo cambios en la hemodinámica sistémica, aumento de la presión en el sistema venoso portal, activación de factores vasoconstrictores y supresión de factores vasodilatadores que actúan sobre la circulación renal (tabla 1).

Alteraciones en la hemodinámica sistémica

Una característica relevante del SHR, descrita desde los estudios clínicos iniciales, es que la vasoconstricción renal no se produce en el contexto de una disminución del gasto cardíaco o del volumen plasmático, como es el caso de la mayoría de las situaciones clínicas caracterizadas por hipoperfusión renal en ausencia de cambios estructurales en el riñón. En contraste, el patrón hemodinámico de los pacien-

*Conferencia celebrada el 21-5-1999 en el Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia: Dr. P. Ginès.
Unitat d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives.
Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: gines@medicina.ub.es

Med Clin (Barc) 2000; 115: 549-557

tes con SHR se caracteriza por un elevado gasto cardíaco, aumento del volumen plasmático y disminución de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas (tabla 2)^{1,3,5}. Este patrón de vasoconstricción renal y vasodilatación sistémica es muy característico del SHR, aun cuando no exclusivo, debido a que puede ser observado en la insuficiencia renal asociada a condiciones diferentes de la cirrosis, como es el caso de la sepsis. Otra característica hemodinámica sobresaliente del SHR es que la reducción de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión arterial ocurre en presencia de un notable aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores (p. ej., sistema renina-angiotensina y sistema nervioso simpático), lo que indica que la disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión arterial serían aún mayores si estos sistemas no estuvieran activados^{11,12}. Más importante aún es el hecho de que la activación de estos sistemas vasoconstrictores proporciona un nexo fisiopatológico entre las alteraciones de la hemodinámica sistémica y la vasoconstricción renal.

Tradicionalmente se había considerado que la vasodilatación arterial en pacientes con SHR se producía en todos los lechos vasculares arteriales, excepto en la circulación renal. Sin embargo, datos recientes indican que éste no es el caso. Estudios realizados por ecografía Doppler dúplex han observado que el flujo sanguíneo en las extremidades superiores e inferiores está disminuido, tanto en términos absolutos como en fracción del gasto cardíaco, en pacientes con SHR, en comparación con los valores observados en pacientes con cirrosis y ascitis sin insuficiencia renal o en controles sanos^{13,14}. Además, en pacientes con cirrosis existe una correlación directa entre el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo arterial braquial o femoral, lo que indica que los cambios en los lechos vasculares de las extremidades superiores e inferiores ocurren en paralelo a los de la circulación renal. De igual forma, la resistencia al flujo sanguíneo en la circulación cerebral, evaluada por Doppler como el índice de resistencia en la arteria cerebral media, está también aumentada en pa-

cientes con SHR¹⁵. El hallazgo de un aumento de la resistencia vascular en el cerebro y las extremidades superiores e inferiores lleva a la importante conclusión de que el área esplácnica es el único lecho vascular causante de la vasodilatación arterial y la reducción de las resistencias vasculares sistémicas totales en los pacientes con SHR. Como se comentará más adelante, este hecho tiene grandes implicaciones en el tratamiento de los pacientes con SHR.

Hipertensión portal

La existencia de cirrosis causa un aumento en la resistencia al flujo sanguíneo en la circulación portal intrahepática¹⁶. Este aumento de la resistencia se debe principalmente a las anomalías estructurales que resultan de un depósito masivo de colágeno y de la formación de nódulos, que ocasionan una importante distorsión en la arquitectura vascular normal del hígado. Además, en este aumento de las resistencias intrahepáticas existe un componente activo que es secundario a la contracción de algunos tipos celulares específicos, principalmente las células estrelladas hepáticas activadas y los miofibroblastos, presentes en los sinusoides y las vénulas hepáticas terminales del hígado cirrótico¹⁶. Este aumento de las resistencias intrahepáticas es causa de una intensa vasodilatación en la circulación arterial esplácnica, lo que resulta en un aumento del flujo sanguíneo a todos los órganos dependientes de la misma. Esta notoria alteración en la circulación arterial esplácnica es considerada la causa principal de todo el trastorno hemodinámico sistémico característico de la cirrosis, que ocasiona una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y un aumento del gasto cardíaco. Más aún, el aumento de las resistencias hepáticas al flujo sanguíneo promueve la formación de circulación colateral, lo que desvía parte del flujo sanguíneo portal hacia la circulación sistémica. Esta circulación colateral es causa de complicaciones clínicas de gravedad en la cirrosis, tales como la hemorragia por rotura de varices esofagógicas y la encefalopatía hepática¹⁶.

Existen datos clínicos que apuntan la existencia de una relación entre la hipertensión portal y la vasoconstricción renal en pacientes con SHR. Los pacientes cirróticos a los que se ha realizado una derivación portosistémica quirúrgica para el tratamiento de una hemorragia por varices esofágicas presentan un riesgo muy bajo a largo plazo de desarrollar SHR, cuando se comparan con pacientes tratados con procedimientos que obliteran las varices esofagógicas pero que no reducen la presión portal, tales como la escleroterapia o la transección esofágica¹⁷. Adicionalmente, la reducción de la presión portal, tanto por medio de una derivación portosistémica quirúrgica o una derivación portosistémica percutánea intrahepática se asocia a una mejoría del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular en pacientes con SHR^{18,19}.

La relación entre el aumento de la presión portal y la vasoconstricción renal puede explicarse por dos mecanismos diferentes: a) un mecanismo directo que involucra un reflejo vasoconstrictor neural entre la circulación intrahepática y la circulación renal^{20,21}, y b) un mecanismo indirecto debido a la activación de sistemas vasoconstrictores inducida por la alteración en el volumen sanguíneo arterial efectivo, secundaria a la notable vasodilatación de la circulación arterial esplácnica generada por la hipertensión portal^{22,23}.

Factores vasoconstrictores

La actividad del sistema renina-angiotensina está aumentada notoriamente en pacientes con SHR, en comparación con pacientes con cirrosis y ascitis sin insuficiencia renal^{11,12}. Debido a que la angiotensina II es un potente vaso-

TABLA 1

Factores vasoactivos potencialmente involucrados en la regulación de la perfusión renal en la cirrosis y en la patogenia del síndrome hepatorenal

Vasoconstrictores
Angiotensina II
Noradrenalina
Neuropéptido Y
Endotelinas
Adenosina
Cisteinil-leucotrienos
F2-isoprostanos
Vasodiladores
Prostaglandinas
Óxido nítrico
Factor natriurético atrial y otros péptidos natriuréticos
Sistema cinina-caliceína

TABLA 2

Hallazgos hemodinámicos en el síndrome hepatorenal

Aumento del gasto cardíaco
Hipotensión arterial
Disminución de las resistencias vasculares sistémicas
Aumento del volumen sanguíneo total
Aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores
Aumento de la presión portal
Anastomosis portosistémicas
Disminución de las resistencias vasculares esplácnicas
Aumento de las resistencias vasculares renales
Aumento de las resistencias en los territorios braquial y femoral
Aumento de las resistencias vasculares cerebrales

constrictor renal, es razonable pensar que los valores circulantes aumentados de esta sustancia podrían participar en la reducción de la perfusión renal. Otras evidencias que apoyan el papel del aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina en la patogenia del SHR incluyen la existencia de una relación inversa entre la actividad de este sistema, evaluado por la medición de la actividad de renina plasmática, y el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular en pacientes con cirrosis, así como la demostración de que los cambios en la perfusión renal en estos pacientes se asocian con cambios opuestos en la actividad del sistema renina-angiotensina^{6,11,12,24}. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación causa-efecto de forma significativa, debido a que el bloqueo de la actividad del sistema renina-angiotensina (por medio de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II), ocasiona, en pacientes con cirrosis y ascitis, hipotensión arterial, debido al efecto vasoconstrictor que ejerce el sistema sobre la circulación arterial sistémica, la cual puede posteriormente alterar la hemodinámica renal²⁵. La actividad del sistema nervioso simpático (SNS), otro sistema con potente acción vasoconstrictora renal, está también notablemente aumentada en pacientes con SHR^{11,12}. Como en el caso del sistema renina-angiotensina, la actividad del SNS se correlaciona inversamente con la perfusión renal en pacientes con cirrosis, y los cambios en la perfusión renal se asocian con cambios opuestos en la actividad del SNS¹⁸. Más aún, el bloqueo anestésico del SNS renal mejora la perfusión renal en pacientes con SHR²⁶. Otro argumento que recalca el papel del SNS en la patogenia del SHR deriva de los hallazgos recientes del aumento en los valores circulantes de neuropéptido Y, un neurotransmisor con una acción vasoconstrictora muy potente sobre la circulación renal que es liberado cuando existe una activación acusada del SNS en pacientes con cirrosis y SHR²⁷. A pesar de esto, tampoco ha sido posible establecer una relación causa-efecto entre la activación del SNS y la hipoperfusión renal del SHR, debido a que, como sucede con el sistema renina-angiotensina, el bloqueo del SNS induce hipotensión arterial²⁸.

También se ha propuesto un papel patogénico para la endotelina en el SHR, debido al aumento observado de las concentraciones plasmáticas de este péptido en pacientes con SHR, el cual probablemente deriva de un incremento de la síntesis/liberación a partir de la circulación esplácnica y/o hepática^{29,30}. Un estudio en una pequeña serie de pacientes con SHR puso de manifiesto que la administración de un antagonista de los receptores A de la endotelina, denominado BQ-123, produjo con una mejoría en la función renal³¹. Sin embargo, los resultados de otros estudios no apoyan el hecho de que la endotelina tenga un papel relevante como vasoconstrictor renal en el SHR. Algunas investigaciones han demostrado que las concentraciones plasmáticas y la excreción urinaria de endotelina en pacientes con SHR son similares a las observadas en pacientes cirróticos con ascitis sin SHR^{32,33}. Además, la mejoría obtenida en la función renal en pacientes con SHR después de la administración de vasoconstrictores espláncnicos se asocia con una notable supresión de la actividad del sistema renina-angiotensina y del SNS, pero no produce cambios en los valores circulantes de endotelina⁶.

También se ha propuesto el posible papel vasoconstrictor de un aumento de la producción de tromboxanos en la circulación renal, aunque en la actualidad se considera con escasa o nula relevancia patogénica. Otros factores vasoconstrictores que han sido involucrados como potenciales mediadores de la vasoconstricción renal en el SHR incluyen

las endotoxinas, la adenosina, los cisteinil-leucotrienos y el isoprostano-F2. El papel patogénico potencial de estos factores vasoconstrictores merece ser investigado.

Factores vasodilatadores

Adicionalmente a un aumento de la actividad de los factores vasoconstrictores, la vasoconstricción renal característica del SHR puede teóricamente ser debida a una disminución de la síntesis/actividad de factores vasodilatadores que actúan sobre la circulación renal. Los factores vasodilatadores más importantes incluyen las prostaglandinas, el sistema cinina-caliceína, el óxido nítrico y los péptidos natriuréticos. Los pacientes con SHR tienen una menor excreción urinaria de prostaglandinas y caliceína en comparación con pacientes sin insuficiencia renal, lo que hace pensar que en este síndrome se produce una disminución de la actividad de las prostaglandinas y del sistema cinina-caliceína³⁴. Por otro lado, el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas mediante la administración de antiinflamatorios no esteroides en pacientes con cirrosis y ascitis sin SHR, pero que presentan activación de factores vasoconstrictores, ocasiona una reducción transitoria del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular que es fisiopatológicamente muy similar al SHR³⁴. Estos hallazgos han conducido a la hipótesis, aún no demostrada, de que el SHR podría ser debido a una disminución espontánea de la síntesis renal de prostaglandinas. La información sobre el papel potencial del óxido nítrico y los péptidos natriuréticos es limitada y deriva exclusivamente de estudios en modelos experimentales de cirrosis. En este caso, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico no resulta en vasoconstricción renal, debido a un aumento compensatorio de la síntesis renal de prostaglandinas³⁵. Por el contrario, el bloqueo agudo de los receptores de los péptidos natriuréticos en ratas cirróticas con ascitis causa una intensa vasoconstricción renal, sin cambios en la hemodinámica sistémica, lo que indica que los péptidos natriuréticos contribuyen al mantenimiento de la perfusión renal en la cirrosis con ascitis sin insuficiencia renal. No obstante, se desconoce si en la cirrosis avanzada se produce una disminución de la actividad de estos factores, lo que pudiera contribuir a la aparición del SHR al desplazar el equilibrio de la circulación renal hacia la vasoconstricción.

Teorías patogénicas

Un análisis detallado de la patogenia de la vasoconstricción renal escapa al objetivo de esta revisión, pero puede hallarse en diversas revisiones recientes^{11,12}. La teoría que mejor explica la relación entre los cambios de la circulación renal, la activación de mecanismos vasoconstrictores y la presencia de intensas alteraciones en la hemodinámica esplácnica y sistémica es la de la vasodilatación arterial^{22,23,37}. Esta teoría propone que el SHR representa la manifestación más extrema de un llenado insuficiente de la circulación arterial, secundario a una intensa vasodilatación del lecho vascular esplácnico (fig. 1). Este llenado arterial insuficiente origina una activación progresiva, mediada por barorreceptores, de los sistemas vasoconstrictores (p. ej., el sistema renina-angiotensina y el SNS) que finalmente son la causa de la vasoconstricción presente no sólo en la circulación renal, sino también en otros lechos vasculares (extremidades superiores e inferiores y circulación cerebral). El área esplácnica escaparía al efecto de los vasoconstrictores y la intensa vasodilatación persistiría debido a un notable aumento en la producción local de factores vasodilatadores en esta área. La mayoría de los datos disponibles inducen a pensar que

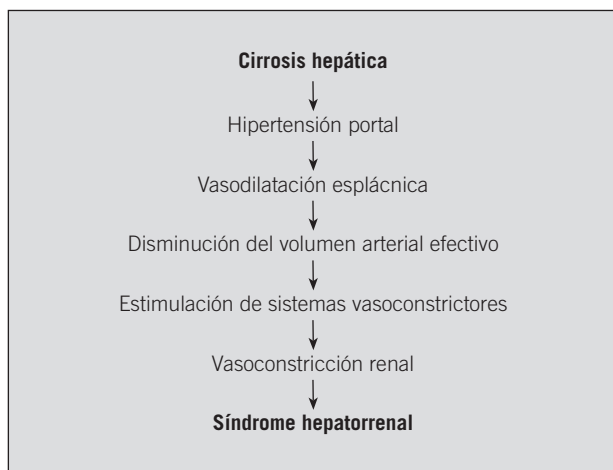


Fig. 1. Patogenia propuesta del síndrome hepatorenal en la cirrosis, de acuerdo con la teoría de la vasodilatación periférica.

el factor más importante desencadenante de la vasodilatación esplácnica en la cirrosis es el óxido nítrico³⁸, aun cuando otros factores, como las prostaglandinas y algunos péptidos vasodilatadores, también pueden desempeñar un papel relevante^{11,12}. La demostración reciente de que la administración de fármacos que causan vasoconstricción de la circulación esplácnica produce una supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos, además de una notable mejoría del filtrado glomerular, es un argumento en favor de la secuencia de hechos que conducen al SHR propuestos en la teoría de la vasodilatación arterial⁶⁻⁸. Una teoría alternativa propone que la vasoconstricción arterial en el SHR es el resultado de una relación directa entre el hígado y el riñón, pero sin relación patogénica con las alteraciones de la hemodinámica sistémica. El nexo entre el hígado y el riñón podría consistir en un factor vasodilatador, cuya síntesis estaría reducida como consecuencia de la insuficiencia hepática^{39,40} o un reflejo hepatorenal que ocasionaría vasoconstricción renal^{20,21}. Sin embargo, hasta el momento no se ha descubierto ningún factor vasodilatador con las características descritas, y la existencia de un reflejo hepatorenal ha sido demostrada en animales pero no en el ser humano.

Alteraciones clínicas y analíticas

El SHR es una complicación común en pacientes con cirrosis, con una incidencia próxima a un 10% en pacientes hospitalizados con ascitis. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con SHR incluyen una combinación de signos y síntomas relacionados con la insuficiencia hepática, renal y circulatoria.

La insuficiencia renal puede ser de inicio rápido o insidioso (véase más adelante) y usualmente se asocia con una in-

tensa retención de sodio y agua, lo que resulta en ascitis y edemas e hiponatremia dilucional, respectivamente^{1,11}. El SHR puede presentarse con dos patrones clínicos diferentes, de acuerdo con su intensidad y forma de inicio (tabla 3)¹. La característica clínica dominante del SHR tipo 1 es la de una insuficiencia renal grave con oliguria o anuria y aumento en los valores séricos de creatinina y urea. A pesar de una profunda reducción del filtrado glomerular en estos pacientes, las cifras de creatinina sérica son comúnmente menores que los valores observados en pacientes con insuficiencia renal aguda sin enfermedad hepática y con una reducción similar del filtrado glomerular¹¹. Esto es probablemente debido a la menor producción endógena de creatinina secundaria a la disminución de la masa muscular en pacientes con cirrosis, en comparación con aquellos sin enfermedad hepática. Este tipo de SHR se observa con frecuencia en pacientes con cirrosis alcohólica, especialmente asociada con hepatitis alcohólica, pero también aparece en pacientes con cirrosis no alcohólica. El SHR tipo 1 comporta un pronóstico ominoso, con una supervivencia media inferior a algunas semanas²⁴. El SHR tipo 2 se caracteriza por una disminución estable y menos intensa del filtrado glomerular que no cumple los criterios propuestos para el tipo 1. Los pacientes usualmente están en mejor condición clínica que aquellos con SHR tipo 1, y su expectativa de vida es más prolongada. La característica clínica dominante en estos pacientes es una ascitis refractaria, debido a la combinación de una intensa retención de sodio, disminución del filtrado glomerular e intensa activación de los sistemas antinatriuréticos¹.

La hiperpotasemia espontánea grave es poco frecuente en el SHR. Sin embargo, se puede producir una hiperpotasemia intensa en aquellos pacientes tratados con dosis de moderadas a altas de antagonistas de la aldosterona, especialmente en aquellos con SHR tipo 1. La acidosis metabólica grave y el edema pulmonar, que son complicaciones frecuentes en pacientes con insuficiencia renal aguda sin enfermedad hepática, se observan rara vez en pacientes con SHR.

Debido a que este síndrome es una forma de insuficiencia renal funcional, las características de la orina son las de una azotemia prerrenal, con oliguria, baja concentración de sodio, aumento de la osmolalidad urinaria y del cociente osmolalidad urinaria/osmolalidad plasmática^{1,3}. No obstante, existen formas no oligúricas del síndrome, y en algunos casos la concentración de sodio en orina no es extremadamente reducida¹. Tal como se explica más adelante, los índices urinarios no se consideran actualmente esenciales para el diagnóstico del SHR.

La insuficiencia circulatoria en pacientes con SHR se caracteriza por un aumento del gasto cardíaco, hipotensión arterial (la mayoría de pacientes tiene una presión arterial media entre 60 y 80 mmHg) y disminución de las resistencias vasculares sistémicas.

Finalmente, el tercer tipo de manifestaciones clínicas del SHR está relacionado con la existencia de insuficiencia hepática. La mayoría de pacientes evidencian una enfermedad hepática avanzada, particularmente con ictericia, coagulopatía, pobre estado nutricional y encefalopatía, aunque algunos pacientes con SHR pueden presentar sólo signos de insuficiencia hepática moderada. En general, los pacientes con SHR tipo 1 tienen una enfermedad hepática más avanzada en comparación con los pacientes con SHR tipo 2.

Factores precipitantes

En algunos pacientes, el SHR se desarrolla sin un factor precipitante identificable, mientras que en otros se presenta

TABLA 3

Tipos clínicos de síndrome hepatorenal

	Riesgo clínico
Tipo 1	Afectación rápida progresiva de la función renal, definida como un aumento superior o igual al 100% de la creatinina sérica inicial a un valor superior a 2,5 mg/dl, o una disminución del aclaramiento de creatinina de 24 h a un valor inferior a 20 ml/min, en menos de dos semanas
Tipo 2	Afectación de la función renal (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl) que no cumple los criterios del tipo 1

en estrecha relación cronológica con infecciones bacterianas graves, en especial la peritonitis bacteriana espontánea (PBE)^{1,3,11}. Esta condición se caracteriza por la infección espontánea del líquido ascítico en ausencia de perforación de víscera hueca o infección de un órgano intraabdominal⁴¹. En la mayoría de los casos, la bacteria causante de la infección es de origen entérico, especialmente bacilos gramnegativos. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con PBE desarrolla un trastorno de la función renal en ausencia de shock y a pesar del tratamiento con antibióticos no nefrotóxicos⁴². Este trastorno de la función renal es de origen funcional y se presenta asociado a una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, manifestado por una intensa activación de los sistemas vasoconstrictores, y un aumento de los valores de suero y líquido ascítico de citocinas⁴³. En aproximadamente la tercera parte de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal después de una PBE, la alteración de la función renal es reversible después de la resolución de la infección. Sin embargo, en los restantes la alteración de la función renal no es reversible y cumple los criterios de SHR (tipo 1 en la mayoría de los casos). Los pacientes que desarrollan SHR tipo 1 después de una PBE tienen una mortalidad hospitalaria cercana al 100%. Aunque poco común, el SHR puede aparecer después de realizar una paracentesis terapéutica sin expansión plasmática⁴⁴. Ésta es una de las razones por las que debe administrarse albúmina i.v. después de realizar una paracentesis de gran volumen⁴⁵.

Clásicamente se ha considerado la hemorragia digestiva como un factor precipitante de SHR³. Sin embargo, el desarrollo de insuficiencia renal después de esta complicación es poco común (aproximadamente de un 10%), y ocurre de forma predominante en los pacientes que han desarrollado shock hipovolémico, en la mayoría de los casos asociado con hepatitis isquémica, lo que hace pensar que la insuficiencia renal está probablemente relacionada con el desarrollo de necrosis tubular aguda (NTA) y no es de origen funcional (P. Ginès, observaciones no publicadas). El tratamiento diurético también se ha descrito clásicamente como un factor precipitante de SHR, pero no existen datos concluyentes que permitan probar esta afirmación.

Diagnóstico

El diagnóstico del SHR actualmente se basa en varios criterios (tabla 4)¹. El valor de creatinina sérica requerido para el diagnóstico es superior a 1,5 mg/dl, lo que corresponde a un filtrado glomerular en general inferior a 30 ml/min¹¹. En pacientes que reciben diuréticos, la medición de la creatinina debe ser repetida después de suspender los diuréticos, debido a que en algunos pacientes la creatinina puede aumentar durante la terapia diurética, aun en ausencia de una diuresis excesiva que cause depleción del volumen intravascular.

Puesto que no se dispone de pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de SHR y los pacientes con cirrosis avanzada pueden desarrollar insuficiencia renal de otras etiologías (insuficiencia prerrenal debida a depleción de volumen, NTA, nefrotoxicidad inducida por fármacos y glomerulonefritis), el paso más importante en el diagnóstico del SHR consiste en descartar la insuficiencia renal secundaria a depleción de volumen o de etiología orgánica¹. Las pérdidas de líquido gastrointestinal, debido a vómitos y/o diarreas, y las pérdidas renales debidas a diuresis excesiva deben ser investigadas en todos los pacientes con cirrosis que se presentan con insuficiencia renal. Si ésta es secundaria a depleción de volumen, la función renal mejora rápidamente

TABLA 4

Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal*

Criterios mayores

1. Una baja tasa de filtración glomerular, indicada por una creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl o un aclaramiento de creatinina de 24 h menor de 40 ml/min
2. Ausencia de shock, infección bacteriana, pérdidas de líquidos o tratamiento actual con medicamentos nefrotóxicos
3. Ausencia de mejoría sostenida de la función renal (disminución de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl o aumento del aclaramiento de creatinina de 24 h por encima de 40 ml/min) tras la suspensión de los diuréticos y la expansión del volumen plasmático con 1,5 l de un expansor de plasma
4. Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de alteraciones ecográficas indicativas de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa

Criterios adicionales

1. Volumen urinario inferior a 500 ml/día
2. Sodio urinario inferior a 10 mEq/l
3. Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática
4. Sedimento de orina: menos de 50 hematíes por campo
5. Concentración de sodio sérico menor de 130 mEq/l

*Todos los criterios mayores deberán estar presentes para el diagnóstico de síndrome hepatorrenal. Los criterios adicionales no son necesarios para el diagnóstico, pero suelen estar presentes en la mayoría de los casos.

después de la repleción de éste y del tratamiento del factor precipitante. El shock es otra condición común en pacientes con cirrosis y puede conducir a insuficiencia renal por NTA. Mientras que el shock hipovolémico debido a una hemorragia gastrointestinal es fácilmente reconocido, la presencia de shock séptico puede ser más difícil de diagnosticar dados los escasos síntomas que producen las infecciones bacterianas en algunos pacientes con cirrosis. Más aún, la hipotensión arterial debida a la infección puede ser erróneamente atribuida a la enfermedad hepática subyacente. En algunos pacientes con shock séptico, la oliguria constituye el primer signo de infección. Estos pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente de SHR si no se buscan de forma específica los signos de infección (recuento de glóbulos blancos y examen de líquido ascítico). Por otro lado, como ya se ha comentado con anterioridad, los pacientes con cirrosis y PBE pueden desarrollar insuficiencia renal en el curso de la infección, en ausencia de shock séptico⁴². La insuficiencia renal en estos pacientes puede mejorar con terapia antibiótica o evolucionar hacia un verdadero SHR, aun después de la resolución de la infección. La administración de AINE es otra causa común de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis y ascitis, siendo clínicamente indistinguible de un verdadero SHR⁴⁶. Además, antes de establecer el diagnóstico de SHR siempre debe descartarse el tratamiento previo con estos fármacos. Así mismo, los pacientes con cirrosis presentan un riesgo alto de desarrollar insuficiencia renal debida a NTA cuando son tratados con aminoglucósidos⁴⁶. Dado este alto riesgo de nefrotoxicidad y la existencia de otros antibióticos efectivos (p. ej., cefalosporinas de tercera generación), debe evitarse la utilización de aminoglucósidos en pacientes con cirrosis. Finalmente, los pacientes con cirrosis pueden también desarrollar insuficiencia renal por una glomerulonefritis. En estos casos, la proteinuria y/o la hematuria son casi constantes y deben hacer sospechar la existencia de una enfermedad renal orgánica, la cual debe confirmarse por biopsia renal en casos seleccionados.

Tratamiento

Se han empleado diversos métodos terapéuticos en pacientes con SHR en un intento por mejorar la función renal y aumentar la supervivencia^{3,11,47}. Desafortunadamente, la

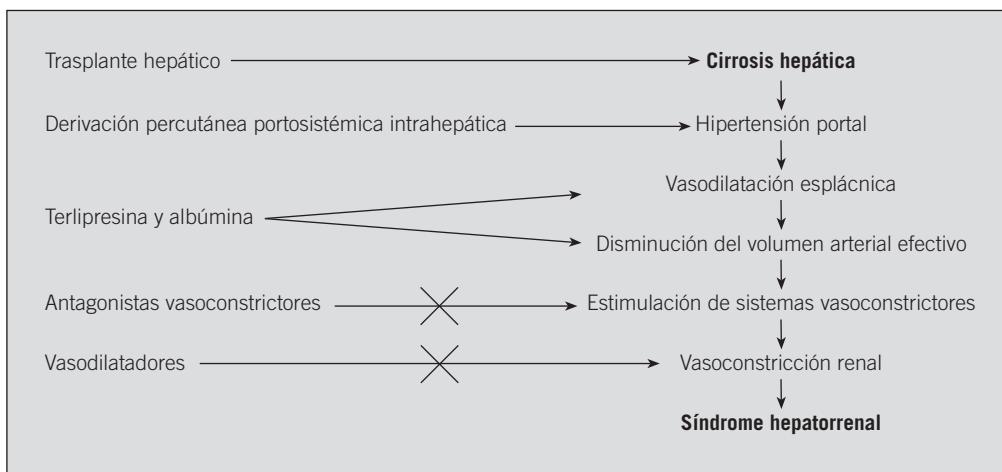


Fig. 2. Métodos terapéuticos utilizados en el tratamiento del síndrome hepatorenal.

mayoría de estos métodos no produce efectos beneficiosos, excepto el trasplante hepático, la administración de análogos de la vasopresina y la derivación percutánea portosistémica intrahepática (fig. 2).

Trasplante hepático

Debido a que el SHR es un trastorno funcional secundario a una enfermedad hepática avanzada, el trasplante hepático es teóricamente el tratamiento ideal para los pacientes con SHR, ya que permite la curación tanto de la enfermedad hepática como de la insuficiencia renal asociada. En los pacientes con cirrosis y SHR tratados con trasplante hepático, el resultado a largo plazo es generalmente bueno, con una probabilidad de supervivencia del 60% tres años después del trasplante. Esta supervivencia es ligeramente inferior al 70-80% que presentan los pacientes trasplantados sin SHR, y notoriamente superior a la que presentan los no trasplantados con SHR, que se estima en un 0% después de 3 años^{48,49}. Además, la presencia de SHR comporta un aumento en la morbilidad y la mortalidad temprana postrasplante en comparación con los pacientes trasplantados sin SHR.

El principal problema que presenta el trasplante hepático en pacientes con SHR es que, debido al mal pronóstico de los pacientes con este síndrome y al tiempo de espera prolongado en la mayoría de los centros de trasplante, una proporción elevada de pacientes con SHR, particularmente con SHR tipo 1, fallecen antes de que el trasplante pueda ser realizado. Por tanto, sería de gran utilidad poder disponer de terapias efectivas que prolonguen la supervivencia de estos pacientes hasta que el trasplante pueda llevarse a cabo. Una posibilidad alternativa consiste en indicar el trasplante

antes del desarrollo del SHR. Los pacientes con cirrosis y ascitis, con una mayor intensidad de retención renal de sodio y agua (excreción urinaria de sodio muy baja, hiponatremia dilucional y diuresis tras sobrecarga acuosa) y mayor alteración hemodinámica (hipotensión arterial moderada) son los que presentan un mayor riesgo de desarrollar SHR a corto-medio plazo (tabla 5)²⁴.

Análogos de la vasopresina

La administración de vasoconstrictores representa el enfoque farmacológico más prometedor en el tratamiento del SHR⁶⁻⁸. La base racional para el uso de estos fármacos en pacientes con SHR es mejorar la función renal a través del aumento de resistencias vasculares sistémicas y reducir la actividad de los vasoconstrictores endógenos (fig. 1). Debido a que la vasodilatación arterial en el SHR está exclusivamente localizada en la circulación esplácnica, el vasoconstrictor ideal en pacientes con SHR ha de ser un fármaco con acción selectiva en las arterias esplácnicas, sin efecto en la circulación extraesplácnica. Aunque tal medicamento ideal no existe en la actualidad, el grupo de fármacos con mejores características son los agonistas de los receptores V1 de la vasopresina (análogos de la vasopresina con una acción predominante sobre los receptores V1 y menor efecto sobre los receptores V2). Los agonistas alfaadrenérgicos (p. ej., noradrenalina, metaraminol o midroline) y los agonistas de los receptores de la angiotensina AT1 han sido utilizados, pero sin beneficio clínico significativo⁴⁷. Por el contrario, la administración de agonistas de los receptores V1, como ornipresina o terlipresina, produce una supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y una mejoría notable de la perfusión renal y del filtrado glomerular, así como normalización de los valores de creatinina sérica en la mayoría de los pacientes (fig. 3)⁶⁻⁸. Aunque la información disponible sobre el uso de agonistas de los receptores V1 en paciente con SHR es aún muy limitada y está basada en unos pocos estudios en fase II realizados en pequeñas series de pacientes, se pueden adelantar las siguientes conclusiones preliminares, en espera de disponer de resultados en series mayores: a) los análogos de la vasopresina deben administrarse durante períodos relativamente prolongados de tiempo, usualmente entre 5 a 15 días, debido a que la mejoría de la función renal se produce lentamente; el tratamiento deberá estar dirigido a la disminución de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl; cuando este objetivo ha sido alcanzado, el SHR generalmente no recurre después de interrumpir la administración del fármaco;

TABLA 5

Factores predictivos para el desarrollo del síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis y ascitis

Ligero aumento de BUN y/o creatinina séricos
Hiponatremia dilucional
Excreción reducida de agua libre después de una sobrecarga acuosa
Baja excreción urinaria de sodio
Hipotensión arterial
Actividad de renina plasmática alta
Concentración de noradrenalina plasmática alta
Episodios de ascitis previa
Ausencia de hepatomegalia
Estado nutricional deficiente
Aumento moderado en el índice de resistencia vascular renal

b) las dosis efectivas de estos medicamentos no se han definido de forma precisa y pueden variar de un paciente a otro; la ornipresina se ha administrado en infusión continua a dosis que van desde 1 a 6 U/h, mientras que la terlipresina se ha usado en bolos i.v. de 0,5 a 2 mg/4 h. Es aconsejable empezar con dosis bajas (p. ej., 1-2 U/h de ornipresina o 0,5-1 mg/4 h de terlipresina) y aumentar las dosis de manera escalonada (p. ej., cada 2-3 días) en caso de no existir respuesta al tratamiento; c) en algunos estudios se ha utilizado la administración concomitante de albúmina con el fin de mejorar el volumen sanguíneo arterial efectivo; se desconoce si esto aumenta o no los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la función renal; d) la incidencia de efectos colaterales de carácter isquémico que requieren la suspensión del medicamento es alta, especialmente con la ornipresina; la incidencia de complicaciones isquémicas parece ser inferior en pacientes tratados con terlipresina, que presenta un mejor perfil de seguridad en comparación con la ornipresina, aunque esta afirmación requiere la confirmación en estudios amplios; e) el impacto beneficioso potencial de la mejora de la función renal sobre la supervivencia de los pacientes con SHR no se ha evaluado y requiere ser investigado en estudios amplios comparativos, y f) debido a la existencia de una información limitada, el tratamiento con análogos de la vasopresina probablemente deba restringirse en la actualidad a pacientes con SHR tipo 1.

Derivación percutánea portosistémica intrahepática

A pesar de la existencia de publicaciones aisladas sobre la mejora de la función renal en pacientes con SHR después de derivaciones portocava laterolateral o término-lateral durante los años setenta, estos procedimientos no constituyen un tratamiento aceptado del SHR debido a su elevada morbilidad y mortalidad⁴⁷. Sin embargo, la introducción reciente de un método no quirúrgico de descompresión portal, la derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI), ha llevado a reconsiderar este enfoque terapéutico en el tratamiento del SHR. La DPPI generalmente se realiza bajo anestesia y consiste en la colocación de una prótesis metálica autoexpandible entre una vena suprahepática y la porción intrahepática de la vena porta, a través un acceso venoso transyugular. Debido a su potente efecto para reducir la presión portal, la DPPI ha sido un tratamiento utilizado frecuentemente en pacientes con alto riesgo de hemorragia por varices esofágicas que no responden a las medidas terapéuticas comúnmente empleadas, y está siendo evaluado en la actualidad en el tratamiento de la ascitis refractaria⁵⁰. La información disponible sobre el efecto de la DPPI en pacientes con SHR es muy limitada, pero los estudios publicados indican que mejora la perfusión renal y el filtrado glomerular, además de reducir la actividad de los sistemas vasoconstrictores^{19,51,53}. En pacientes con SHR tipo 2, la mejora de la función renal se asocia con un aumento en la excreción urinaria de sodio y mejora en la respuesta renal a los diuréticos. En pacientes con SHR tipo 1, el uso de DPPI produce un aumento moderado del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, y una reducción en los valores de creatinina sérica en algunos pacientes, pero no en todos. Como con los fármacos vasoconstrictores, se desconoce si la mejora en la función renal obtenida con la DPPI produce una mejora de la supervivencia en los pacientes con SHR. Debido a que su uso frecuentemente se asocia con efectos colaterales significativos, particularmente encefalopatía hepática y trastorno de la función hepática, su papel en el tratamiento del SHR debe ser establecido en investigaciones prospectivas controladas.

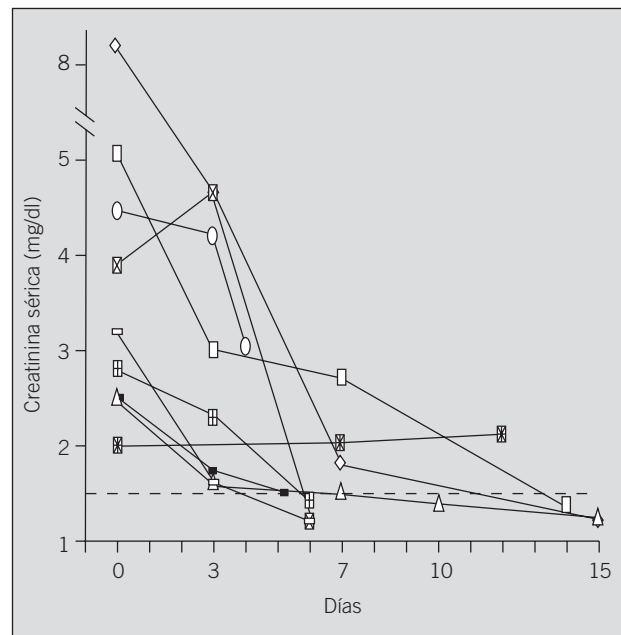


Fig. 3. Valores individuales de creatinina sérica en una serie de pacientes tratados con terlipresina y albúmina i.v. (reproducida con permiso de Uriz et al²⁷).

Otros métodos terapéuticos

Se han utilizado fármacos con actividad vasodilatadora renal en pacientes con SHR en un intento por contrarrestar el efecto de los sistemas vasoconstrictores sobre la circulación renal. La dopamina fue el primer medicamento empleado teniendo en cuenta su efecto vasodilatador renal cuando se administra en dosis subpresoras. Aunque existen publicaciones aisladas de reversión del SHR mediante dopamina, estudios diseñados específicamente para evaluar el efecto sobre la función renal en series de pacientes con SHR han demostrado que carece de efecto significativo sobre el filtrado glomerular⁴⁷. A pesar de su falta de eficacia, la dopamina se emplea frecuentemente en la práctica clínica en pacientes con SHR. El segundo tipo de vasodilatador renal utilizado en pacientes con SHR son las prostaglandinas y sus análogos⁴⁷. La base racional para su utilización fue la hipótesis de que la vasoconstricción renal en el SHR podía ser debida a una disminución de la síntesis intrarrenal de prostaglandinas. Sin embargo, la administración intravenosa o intraarterial de PGA1 o PGE2 no produce efectos beneficiosos sobre la función renal. La administración oral de misoprostol (un análogo de PGE1) produjo una mejora de la función renal en un estudio, pero su efecto beneficioso no fue confirmado en investigaciones posteriores⁴⁷. La derivación peritoneovenosa fue ampliamente utilizada en el pasado en el tratamiento de los pacientes con cirrosis y ascitis refractaria, la cual se asocia con frecuencia con el SHR tipo 2. Sin embargo, el uso de este método terapéutico ha disminuido notoriamente debido a los efectos colaterales graves y a la existencia de otras modalidades terapéuticas con eficacia similar y menos efectos secundarios (p. ej., la paracentesis terapéutica asociada con albúmina). En pacientes con SHR tipo 1, la derivación peritoneovenosa previene la progresión de la insuficiencia renal, pero no prolonga la supervivencia⁵². Por estas razones, la derivación peritoneovenosa se utiliza muy poco actualmente en el tratamiento de pacientes con SHR.

La hemodiálisis o la diálisis peritoneal se han utilizado en el tratamiento de pacientes con SHR y se ha observado una mejoría de la función renal en casos esporádicos⁴⁷. Desafortunadamente, no hay estudios controlados que evalúen la eficacia de la diálisis en el SHR. Estudios no controlados proponen que su eficacia es limitada o nula debido a que la mayoría de los pacientes mueren durante el tratamiento y tiene una elevada incidencia de efectos secundarios, incluyendo hipotensión arterial, coagulopatía y hemorragia gastrointestinal. En algunos centros, la hemodiálisis se utiliza para tratar pacientes con SHR que están en espera de trasplante hepático. La eficacia de este procedimiento en estos casos no ha sido apropiadamente estudiada. La hemofiltración arteriovenosa o venovenosa continua también se ha utilizado, pero su eficacia se desconoce⁴⁷.

Prevención

Hasta el momento, no existe un método efectivo para prevenir el SHR que ocurre sin una causa precipitante. Sin embargo, datos recientes indican que la aparición del SHR tras la PBE puede prevenirse eficazmente mediante la administración de albúmina (1,5 g/kg i.v. en el momento del diagnóstico y 1 g/kg i.v. 48 h más tarde), asociada con la terapia antibiótica⁹. La incidencia de SHR es notablemente menor en pacientes que reciben albúmina en comparación con los que no la reciben. Más aún, la administración de albúmina también mejora la supervivencia de estos pacientes. El efecto beneficioso de la albúmina probablemente está relacionado con su capacidad para prevenir la disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo y la subsiguiente activación de los sistemas vasoconstrictores que ocurren durante la infección.

Prof. Álvaro Urbano-Márquez. ¿Se han empleado inhibidores de la síntesis del óxido nítrico para el tratamiento de la hipotensión del paciente con cirrosis?

Dr. Pere Ginès. Se han empleado sólo en animales de experimentación, aunque con gran eficacia. En el modelo de cirrosis animal, se ha comprobado una disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina y una normalización de la excreción renal de sodio y agua. El problema es que la cirrosis humana tiene un comportamiento distinto. En humanos, los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico se han empleado en el shock séptico, pero en un estudio multicéntrico tuvo que suspenderse su administración al observarse una mayor mortalidad en el grupo tratado. Aunque el shock séptico es una situación clínica distinta del SHR, esta experiencia ha motivado, que de momento, estos fármacos no se hayan utilizado en pacientes con cirrosis.

Dr. Joaquim Fernández. ¿Cuál es el motivo de la discordancia entre los valores del filtrado glomerular y los valores séricos de creatinina en los pacientes con cirrosis hepática?

Dr. P. Ginès. Probablemente se deba a que, en la cirrosis hepática, existe una disminución de la síntesis endógena de creatinina relacionada con la atrofia muscular que presentan muchos de estos pacientes.

Dr. A. Navas. Cuando un paciente con cirrosis hepática sufre una hemorragia o un shock de cualquier naturaleza y desarrolla insuficiencia renal, ¿puede ello considerarse un SHR? ¿Se ha ensayado el uso de dopamina y dobutamina en este síndrome?

Dr. P. Ginès. Cuando un paciente con cirrosis presenta un shock, debe identificarse la causa e instaurar el tratamiento

adecuado. Si desarrolla insuficiencia renal, lo más probable es que se trate de una necrosis tubular aguda, lo que no tiene nada que ver con el SHR. Respecto a su segunda pregunta, en el SHR se han probado tanto la dopamina como la dobutamina, aunque sin ningún efecto beneficioso.

Agradecimiento

Parte de los estudios descritos en el presente artículo han sido financiados por una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 97/2073).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
- Arroyo V, Bataller R. Historical notes on ascites in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 3-13.
- Papper S. Hepatorenal syndrome. En: Epstein M, editor. The kidney in liver disease (1.ª ed.). Nueva York: Elsevier Biomedical, 1978; 91-112.
- Epstein M, Berck, Hollemberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970; 49: 175-185.
- Ginès P, Rodés J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 36-62.
- Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of orniopressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41.
- Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with orniopressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30: 870-875.
- Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-48.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L et al. Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.
- Wilkinson SP, Blendis LM, Williams R. Frequency and type of renal an electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *Br Med J* 1974; 1: 186-189.
- Bataller R, Ginès P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 233-248.
- Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci* 1997; 92: 433-443.
- Fernández-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zuzaya JM, Cobos MA, Rodríguez-Eire JL et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 1304-1312.
- Martoo A, Ginès P, Arroyo V, Ginès A, Saló J, Clària J et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993; 17: 788-793.
- Guevara M, Bru C, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28: 39-44.
- García-Pagán JC, Bosch J. The splanchnic circulation in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 330-350.
- Castells A, Saló J, Planas R, Quer JC, Ginès A, Boix J et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 1994; 20: 584-591.
- Schroeder ET, Numann PJ, Chamberlain BE. Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portacaval shunt. *Ann Intern Med* 1970; 72: 293-298.
- Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome. Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 27: 35-41.
- Safirstein R, Levitt MF. A hepatorenal depressor reflex: a possible clue to the pathogenesis of the hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1991; 14: 734-735.
- Lang F, Gerok W, Häussinger D. New clues to the pathophysiology of hepatorenal failure. *Clin Invest* 1993; 71: 93-97.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.

23. Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Ginès P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14-22.
24. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
25. Schroeder ET, Anderson GH, Goldman SH. Effect of blockade of angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int* 1976; 9: 511-519.
26. Solís-Herruzo JA, Durán A, Favela V, Castellano G, Madrid JL, Muñoz-Yagüe MT et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1987; 5: 167-173.
27. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Arroyo V et al. Increased circulating levels of neuropeptide Y in hepatorenal syndrome. A possible role in the pathogenesis of renal vasoconstriction (resumen). *J Hepatol* 2000; 32: 64.
28. Esler M, Dudley F, Jennings G, Debinsky M, Lambert G, Jones P et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 446-455.
29. Moore KP, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-1778.
30. Jiménez W, Poo JL, Leiva S. Endothelin and systemic, renal, and hepatic hemodynamic disturbances in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 291-306.
31. Soper PR, Latif AB, Bending MR. Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist. *Lancet* 1996; 347: 1842-1843.
32. Asbert M, Ginès A, Ginès P, Jiménez W, Claria J, Saló J et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1485-1491.
33. Saló J, Fernández-Esparrach G, Ginès P, Ginès A, Guevara M, Sort P et al. Urinary endothelin-like immunoreactivity in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 810-816.
34. Moore KP. Arachidonic acid metabolites and the kidney in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 249-272.
35. Ros J, Claria J, Jiménez W, Bosch-Marcé M, Angeli P, Arroyo V et al. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 915-920.
36. Angeli P, Jiménez W, Arroyo V, McKenzie HJ, Zhang PL, Claria J et al. Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994; 20: 948-954.
37. Ginès P, Schrier RW. The arterial vasodilation hypothesis of ascites formation in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 411-430.
38. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Role of nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-541.
39. Alvestrand A, Bergstrom J. Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone: deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. *Lancet* 1984; 1: 195-197.
40. Ahloul M, Déchaux M, Hassler C, Bouby N, Bankir L. Cyclic AMP is a hepatorenal link influencing natriuresis and contributing to glucagon-induced hyperfiltration in rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 2251-2258.
41. Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Pathophysiology, complications, and treatment of ascites. *Clin Liver Dis* 1997; 1: 129-156.
42. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501.
43. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27: 1227-1232.
44. Ginès P, Titó LI, Arroyo V, Planas R, Viver J, Torres M et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-1502.
45. Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis. En: McDonald J, Burroughs AK, Feagan B, editores. *Evidence based gastroenterology and hepatology*. Londres. BMJ Books 1999; 427-442.
46. Salerno F, Badalamenti S. Drug-induced renal failure in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 511-521.
47. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 492-510.
48. Gonwa TA, Wilkinson AH. Liver transplantation and renal function: results in patients with and without hepatorenal syndrome. En: Epstein M, editor. *The kidney in liver disease* (4.^a ed.). Filadelfia: Hanley & Belfus, 1996; 529-542.
49. Rimola A, Navasa M, Grande L. Liver transplantation in cirrhotic patients with ascites. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editores. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Filadelfia: Blackwell Science Malden, 1999; 522-537.
50. Arroyo V, Ginès P. TIPS and refractory ascites. Lessons from recent history of ascites therapy. *J Hepatol* 1996; 25: 221-223.
51. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent hunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332: 1192-1197.
52. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 2: 416-422.
53. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-hunt in non-transplant cirrhotic with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-295.
54. Linas SL, Schaffer JW, Moore EE, Good JT Jr, Giansiracusa R. Peritoneo-venous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986; 30: 736-740.