

Síndrome hepatorenal

Mónica Guevara y Juan Rodés

Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Resumen

El síndrome hepatorenal (SHR) es la complicación con peor pronóstico que pueden presentar los pacientes con cirrosis hepática descompensada. Existen dos tipos clínicos bien definidos, SHR tipo 1 y tipo 2. El SHR tipo 1 se caracteriza por un empeoramiento progresivo de la función renal y se asocia a un muy mal pronóstico. El SHR tipo 2 se caracteriza por un empeoramiento de la función renal que se mantiene estable, y la supervivencia media es más prolongada. En los últimos años se ha demostrado que el SHR es reversible con tratamiento médico o tras la colocación de una derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS). No obstante, el único tratamiento definitivo del SHR continúa siendo el trasplante hepático.

Palabras clave: Cirrosis. Síndrome hepatorenal. Vasoconstrictores.

HEPATORENAL SYNDROME

Abstract

Among the possible complications of decompensated liver cirrhosis, hepatorenal syndrome (HRS) has the worst prognosis. There are two, well-defined clinical forms of this complication: HRS type 1 and HRS type 2. HRS type 1 is characterized by progressive impairment of renal function and has a very poor prognosis. HRS type 2 is characterized

La autora M. Guevara recibe una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (Fis 01/3045 y Fis 02/0273).

Correspondencia: Dra. M. Guevara.
Unidad de Hígado, Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mguevara@clinic.ub.es

Recibido el 26-7-2007; aceptado para su publicación el 10-8-2007.

by worsening of renal function that remains stable and by a longer mean survival. In the last few years, HRS has been demonstrated to be reversible with medical treatment after placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Nevertheless, the only definitive treatment of HRS continues to be liver transplantation.

Key words: Cirrhosis. Hepatorenal syndrome. Vasoconstrictor drugs.

Definición

El síndrome hepatorenal (SHR) se caracteriza por ser una insuficiencia renal funcional y, por ello, reversible, ya que no conlleva ninguna alteración estructural del riñón.

Fisiopatología

La característica más importante del SHR es la vasoconstricción renal intensa^{1,2}. El mecanismo por el cual se produce esta vasoconstricción es multifactorial y no del todo conocido. A medida que la enfermedad hepática avanza, empeora la disfunción circulatoria que ha determinado, en etapas más tempranas, la aparición de ascitis. En la circulación sistémica, y particularmente en el área esplácnica, hay una vasodilatación arterial que da lugar a hipovolemia arterial efectiva. En los riñones, los mecanismos vasoconstrictores compensadores de la hipovolemia (activa-

ción del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la vasopresina) predominan sobre el efecto de las sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas, péptidos natriuréticos, óxido nítrico). Este desequilibrio entre ambos sistemas (vasoconstrictores y vasodilatadores) en favor de los primeros da lugar a una vasoconstricción renal extrema con disminución del filtrado glomerular^{1,2} (fig. 1). En los últimos años se ha propuesto que, además de la vasodilatación arterial, habría una disfunción cardíaca que participaría en la alteración circulatoria que se asocia al SHR³⁻⁵. Los estudios que han dado origen a esta hipótesis han observado que el empeoramiento de la alteración circulatoria no sólo se relaciona con la progresión de la vasodilatación arterial, sino también con una incapacidad del corazón para aumentar el gasto cardíaco en respuesta a una disminución de la precarga.

Al examen anatomopatológico, los riñones presentan aspecto normal, si bien se ha descrito anomalías mínimas que no justifican la disfunción observada.

Diagnóstico

El diagnóstico de SHR se realiza por exclusión de otras etiologías. En 1996, el Club Internacional de Ascitis enunció los criterios diagnósticos para definir el SHR⁶. Se consideró criterios diagnósticos mayores y criterios adicionales. Para definir SHR era necesario que se cumplieran todos los criterios mayores, mientras que los adicionales, si estaban, sólo reforzaban el diagnóstico (tabla I). Recientemente, el Club Internacional de Ascitis realizó una reunión de expertos para tratar de redefinir el SHR (Congreso de la American Association for the Study of the Liver Diseases [AASLD]; San Francisco, 2005). En dicha reunión se revisaron los criterios mayores y los menores. En ese sentido se demostró que la sensibilidad y la especificidad de los criterios menores son muy bajas y que, por lo tanto, no son necesarios para defi-

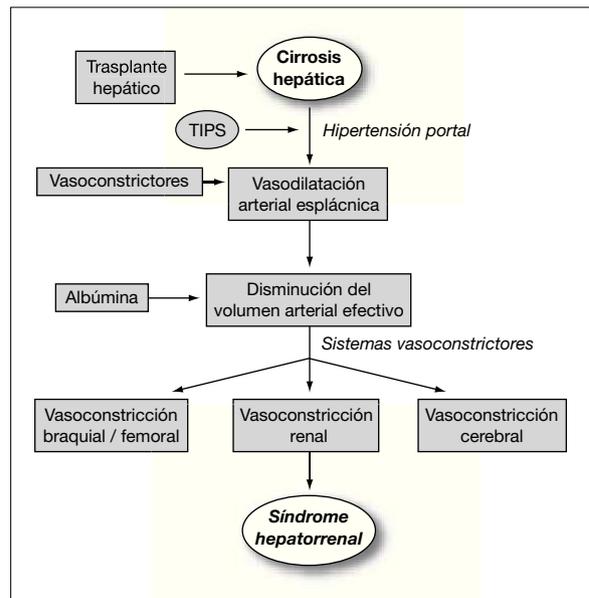


Figura 1. Patogenia del síndrome hepatorenal según la teoría de la vasodilatación arterial. TIPS: derivación portosistémica trans-yugular intrahepática.

Tabla I. Criterios antiguos de diagnósticos del síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal debe sospecharse en todo paciente que presente enfermedad hepática grave y creatinina sérica > 1,5 mg/dl. En estos casos,
Se debe descartar infección, shock o deshidratación
Se debe averiguar si toma fármacos nefrotóxicos
Se debe suspender los diuréticos y, si no se evidencia mejoría de la función renal, se debe realizar una expansión con 1,5 l de solución salina
Se debe realizar una determinación de proteínas en orina de 24 h, que deberá ser < 500 mg/día
Se debe solicitar una ecografía renal, que deberá ser normal
Criterios menores
Volumen urinario 500 ml/día
Sodio urinario < 10 mEq/día
Osmolaridad urinaria mayor que la plasmática
Sedimento de orina: < 50 hematíes por campo
Concentración de sodio sérico < 130 mEq/l

Tabla II. Criterios actuales de diagnóstico de síndrome hepatorenal

1. Cirrosis hepática con ascitis
2. Creatinina sérica > 133 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl)
3. Falta de mejoría en los valores de creatinina sérica (disminución a un valor \leq 133 $\mu\text{mol/l}$) después de al menos 2 días sin tratamiento diurético y expansión de volumen con albúmina. La dosis recomendada de albúmina es 1 g/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 100 g/día
4. Ausencia de shock
5. No recibir tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos
6. Ausencia de enfermedad parenquimatosa renal estimada por proteinuria (> 500 mg/día), microhematuria (> 50 hematíes por campo) y/o ultrasonografía renal normal

nir SHR. De los criterios mayores, se discutió la necesidad de definir SHR concomitante a infección, como la insuficiencia renal que aparece en pacientes cirróticos infectados sin shock, en los que la fisiopatología de la alteración renal es igual que la del SHR. Recientemente se han publicado los nuevos criterios diagnósticos para definir el SHR (tabla II)⁷.

El SHR tiene dos formas clínicas, el SHR tipo 1 y el SHR tipo 2. El SHR tipo 1 se define como un aumento en la creatinina sérica hasta un valor > 2,5 mg/dl o una disminución en el aclaramiento de creatinina < 20 ml/min en menos de 2 semanas. Generalmente, el SHR tipo 1 ocurre en pacientes con una función hepática muy deteriorada y frecuentemente se produce después de exposición a un factor desencadenante (peritonitis bacteriana espontánea, paracentesis evacuadora sin expansión del volumen plasmático o hemorragia digestiva). El pronóstico de estos pacientes es muy malo, con una supervivencia media de 15 días. El SHR tipo 2 se caracteriza por un aumento moderado en la creatinina sérica (> 1,5 mg/dl) que permanece estable durante meses. La supervivencia media de estos pacientes es de 3 meses. Es importante di-

ferenciar estos dos tipos de SHR, ya que implican diferencias muy importantes en cuanto a evolución y tratamiento.

Tratamiento

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo para el SHR. Sin embargo, es bien conocido que los pacientes con SHR trasplantados presentan una mayor morbimortalidad perioperatoria que los pacientes trasplantados sin SHR, a pesar de tener una supervivencia a largo plazo similar⁸. Además, los pacientes con SHR tipo 1 difícilmente llegan a recibir el trasplante debido a la rápida progresión de la insuficiencia renal. Por lo tanto, hay que intentar el trasplante en un estadio previo al desarrollo de este síndrome. El principal problema del trasplante hepático en el SHR tipo 1 es su aplicabilidad. Debido a que la supervivencia es extremadamente corta, la mayoría de los pacientes mueren antes del trasplante. Para los pacientes en lista de espera, la introducción de la puntuación MELD^{9,10}, que incluye creatinina sérica, bilirrubina e INR, ha resuelto parcialmente este problema colocando a los pacientes con SHR en los primeros lugares de la lista. Un estudio reciente ha demostrado que el SHR debe ser tratado antes de realizar el trasplante hepático, ya que la recuperación del SHR disminuye la morbilidad temprana y la mortalidad después del trasplante y prolonga la supervivencia a largo plazo¹¹.

Vasoconstrictores

En la actualidad los vasoconstrictores son el tratamiento farmacológico de elección para revertir el SHR. Hasta ahora varios estudios han utilizado distintos vasoconstrictores que han demostrado ser efectivos para revertir el síndrome¹²⁻¹⁷. El primer es-

tudio, publicado en 1997, utilizó ornipresina, un vasoconstrictor análogo a la vasopresina¹⁸. La elección de la ornipresina se explica porque, teóricamente, tiene mayor efecto vasoconstrictor esplácnico con menor efecto sistémico. Teniendo en cuenta la fisiopatología del SHR, este vasoconstrictor podría ser eficaz, además de tener, supuestamente, una incidencia muy baja de efectos adversos. En ese estudio se trató a 16 pacientes; 8 de ellos recibieron la medicación durante 3 días y los 8 restantes, durante 15 días. La ornipresina se administró combinada con un expansor de volumen plasmático, la albúmina. Los resultados beneficiosos en la función renal se observaron sólo en los pacientes que recibieron el tratamiento prolongado; sin embargo, en la mitad de estos pacientes el tratamiento tuvo que suspenderse por efectos isquémicos de la medicación. En vista de las complicaciones que presentaba la ornipresina, se comenzó a utilizar la terlipresina, otro análogo de la vasopresina utilizado ampliamente en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas y con muchos menos efectos adversos. El primer estudio publicado incluyó a 9 pacientes con SHR, 6 de tipo 1 y 3 de tipo 2. La administración de terlipresina y albúmina revirtió el SHR en 7 pacientes. En ningún paciente hubo que suspender la medicación por complicaciones de tipo isquémico¹⁹.

Posteriormente, Ortega et al²⁰ publicaron un estudio en el que trataron a 21 pacientes, 13 con terlipresina y albúmina y 8 con terlipresina sola. En 10 pacientes que recibieron el tratamiento combinado se obtuvo una normalización de la función renal, pero esto se produjo sólo en 2 de los que recibieron terlipresina sola. Además, la albúmina fue el único factor predictivo de respuesta completa. Por tanto, estos resultados indicaban que la albúmina tiene un papel importante en revertir el SHR. Finalmente, Moreau et al²¹ publicaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 99 pacientes con SHR tipo 1. El SHR se revirtió en el 58 % de los pacientes. Si bien este estudio incluye una gran serie de pacientes, que sea

retrospectivo y multicéntrico hace que haya diferencias en cuanto al tiempo de tratamiento y la dosis administrada. Posteriormente, otros autores han evaluado la eficacia de la terlipresina en revertir el SHR, aunque ninguno de ellos estaba diseñado para evaluar la supervivencia²²⁻²⁵.

Recientemente 2 estudios multicéntricos aleatorizados y controlados se han publicado en forma de resúmenes^{26,27}. El primer trabajo es un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, prospectivo, aleatorizado y a doble ciego, que incluyó a 112 pacientes; 56 recibieron terlipresina y 56, placebo. No hubo diferencia en la supervivencia medida a los 2 meses. Sin embargo, la reversión del SHR fue significativamente superior en el grupo que recibió terlipresina²⁶. El segundo trabajo²⁷ es un estudio multicéntrico español, prospectivo y aleatorizado, que incluyó a 45 pacientes con cirrosis hepática y SHR que se aleatorizó a recibir terlipresina y albúmina (n = 23) o albúmina sola (n = 22) durante un máximo de 15 días. Los objetivos principales del estudio fueron la mejoría de la función renal y la supervivencia a los 3 meses. La mejoría de la función renal ocurrió en 9 (39 %) pacientes del grupo a terlipresina y albúmina, en comparación con sólo 2 (9 %) del grupo de albúmina (p < 0,05). Los factores predictivos independientes de mejoría de la función renal fueron la diuresis basal y el tratamiento con terlipresina y albúmina. La diferencia en supervivencia a los 3 meses no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (terlipresina y albúmina, el 26 % y albúmina, el 18 %). No obstante, la mejoría de la función renal se asoció a una supervivencia más prolongada (supervivencia mediana, 70 y 14 días en pacientes con y sin mejoría de la función renal, respectivamente; p < 0,05).

Estos resultados indican que los pacientes con SHR, especialmente los candidatos a un trasplante hepático, deben ser tratados con terlipresina y albúmina, por dos motivos; primero, en los pacientes que responden al tratamiento el aumento en la supervivencia es muy importante para poder llegar al trasplante, y

segundo, está demostrado que los pacientes con SHR tratados y trasplantados con función renal normal presentan una morbimortalidad tras el trasplante idéntica a la de los pacientes trasplantados sin SHR¹¹. También se ha utilizado los fármacos simpaticomiméticos como otras sustancias vasoconstrictoras. Angeli et al²⁸ evaluaron el efecto de la administración oral de un agonista alfa-1, la midodrina, en pacientes con SHR tipo 1. En ese estudio se evaluó el efecto de la midodrina junto con albúmina y octreotida, y se lo comparó con el efecto de albúmina y dopamina. Todos los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con midodrina presentaron una mejoría importante de la función renal. Por otro lado, los pacientes que recibieron albúmina y dopamina mostraron un empeoramiento progresivo de la función renal. Finalmente, Duvoux et al²⁹ describieron que la administración de noradrenalina también es eficaz en el tratamiento del SHR.

Derivación intrahepática percutánea portosistémica

Teniendo en cuenta la fisiopatología del SHR, el procedimiento de derivación intrahepática percutánea portosistémica (conocido como TIPS) podría ser un buen método para revertir el SHR. Hasta ahora sólo dos estudios publicados han evaluado el efecto del TIPS en el SHR^{30,31}. Guevara et al³¹ evaluaron el efecto del TIPS en 7 pacientes con SHR tipo 1. La colocación del TIPS produjo una disminución en la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y, en 6 de los 7 pacientes, una mejoría significativa de la función renal, sin llegar a normalizarla. No se observó una incidencia elevada de complicaciones a pesar de la avanzada enfermedad hepática y renal. Posteriormente, Brensing et al³⁰ evaluaron el efecto de la TIPS en 31 pacientes con SHR (14 pacientes con SHR tipo 1 y 17 con SHR tipo 2). Los pacientes con SHR tipo 1 tuvieron una supervivencia significativamente menor que los pacientes con SHR

tipo 2. Sin embargo, comparando a los pacientes con SHR tipo 1 a los que se colocó un TIPS con aquellos a quienes no se colocó por estar en hemodiálisis de urgencia, los primeros presentaron una mayor supervivencia. Sin embargo, cabe destacar que los pacientes a los que no se colocó el TIPS estaban clínicamente peor que los que recibieron este tratamiento. Uno de los puntos de interés en el tratamiento del SHR tipo 1 con vasoconstrictores y albúmina intravenosos o con TIPS es la observación de que, a pesar de que hay una marcada supresión de la actividad de renina plasmática y noradrenalina, lo que indica una mejoría importante en la función circulatoria, persiste un filtrado glomerular escaso. La razón de este retraso en la normalización es desconocida, pero podría deberse a un componente de la insuficiencia renal que no responde a los cambios de la función circulatoria o al hecho de que el volumen arterial efectivo no se normaliza con la terapia farmacológica. Un estudio reciente de Wong et al³² estudia esta hipótesis. El tratamiento con TIPS en pacientes que responden a fármacos (midodrina, octreotida y albúmina) se asoció a normalización del filtrado glomerular en la mayoría de los casos. Por tanto, el efecto del TIPS en la normalización del filtrado glomerular se debió a la corrección de la vasodilatación arterial, un incremento en la precarga cardíaca y función ventricular o ambos, aspectos que todavía hay que investigar más.

Respecto al SHR tipo 2, el TIPS disminuye la ascitis, pero no prolonga la supervivencia y se asocia a un mayor número de episodios de encefalopatía severa.

Otros métodos terapéuticos

La hemodiálisis se usa frecuentemente en el manejo del SHR tipo 1 en muchos centros, particularmente en pacientes candidatos a trasplante hepático. Sin embargo, los efectos beneficiosos de este procedimiento en el SHR no han sido demostrados convincentemente.

Los fármacos vasodilatadores, tales como la dopamina o las prostaglandinas, se han usado durante muchos años en el manejo del SHR sin eficacia comprobada³³. Algunas publicaciones de casos aislados señalan el efecto beneficioso de octreotida; sin embargo, un estudio reciente, aleatorizado y controlado, con 50 µg/h en infusión de octreotida no mostró un efecto positivo³⁴. Finalmente, en una pequeña serie de pacientes, se demostró que la N-acetilcisteína a dosis de 300 mg/12 h era eficaz, pero estos resultados requieren confirmación en series con mayor número de casos³⁵.

Sistema molecular recirculante absorbente (MARS)

Se ha descrito que la diálisis extracorpórea de albúmina, un sistema que usa un dializado con albúmina que recircula y se perfunde a través de columnas, carbón e intercambiadoras de aniones, mejora la función renal y la supervivencia en pequeñas series de pacientes con SHR³⁶. No obstante, se requiere más estudios para validar esta modalidad terapéutica.

Prevención del SHR

Hay dos situaciones en que se ha demostrado que la aparición de SHR puede prevenirse. Éstas son la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la hepatitis alcohólica aguda^{37,38}. Esto ha sido demostrado en dos estudios aleatorizados y controlados que han incluido a un número considerable de pacientes. En el primer estudio, en pacientes con PBE se demostró que la administración de albúmina junto con cefotaxima disminuye de forma significativa la aparición

de SHR respecto a los pacientes que recibieron sólo el antibiótico. En el segundo estudio, la administración de pentoxifilina (un inhibidor del factor de necrosis tumoral) disminuyó de forma significativa la aparición del SHR en pacientes con hepatitis alcohólica aguda. Además, también se redujo la mortalidad intrahospitalaria.

Conclusiones

El SHR es la complicación de la cirrosis hepática con ascitis con peor pronóstico. Aparece con frecuencia en la cirrosis hepática avanzada y se caracteriza por insuficiencia renal junto con una notoria alteración de la hemodinámica sistémica y la actividad de los sistemas vasoactivos endógenos. El diagnóstico del SHR actualmente está basado en la exclusión de causas no funcionales de insuficiencia renal. El trasplante hepático es la mejor opción en pacientes seleccionados, pero no siempre es aplicable debido a la corta supervivencia. Algunos tratamientos introducidos en los últimos años, como la TIPS y, en particular, los fármacos vasoconstrictores con efecto preferente en la circulación esplácnica (agonistas de los receptores V₁ de la vasopresina), mejoran la función renal y revierten el SHR en una proporción considerable de casos. No obstante, estos pacientes finalmente deben recibir trasplante hepático. El desarrollo del SHR después de la peritonitis bacteriana espontánea puede prevenirse de forma eficaz con la administración de albúmina combinada con el tratamiento antibiótico.

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Arroyo V, Terra C, Torre A, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Clinical features, diagnosis, and management. En: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, editores. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005. p. 341-59.
2. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.

3. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
4. Ruiz-Del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.
5. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:125-40.
6. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996;23:164-76.
7. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut*. 2007;56:1310-8.
8. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome — experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991;51:428-30.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864-71.
10. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
11. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40:140-6.
12. Guevara M, Bru C, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 1998;28:39-44.
13. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999;29:1690-7.
14. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology*. 1999;30:870-5.
15. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-80.
16. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30.
17. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology*. 2002;36:941-8.
18. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*. 1998;27:35-41.
19. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2000;33:43-8.
20. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology*. 2002;36:941-8.
21. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30.
22. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1363-8.
23. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiat E, Bernuau J, Barriere E, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:882-8.
24. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, et al. Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:153-8.
25. Mulkey JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2001;64:15-9.
26. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regestein F, Rossaro L, Teuber P. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:LB6A.
27. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Torre A, Monescillo A, Soriano G, et al. Randomized comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46 Suppl 1:82A.
28. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999;29:1690-7.
29. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-80.
30. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000;47:288-95.
31. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998;28:416-22.
32. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40:55-64.
33. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122:1658-76.

34. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology*. 2003;38:238-43.
35. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1999;353:294-5.
36. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Korten G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher*. 2001;5:417-22.
37. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403-9.
38. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.