

## SÍNDROME HEPATORRENAL: UMA BREVE REVISÃO

Lawrence Raizama Gonçalves Costa<sup>1</sup>  
Maíra Lima Acioli<sup>2</sup>  
Midyan Rebeca Novaes<sup>2</sup>  
Sâmia Everuza Ferreira Fernandes<sup>2</sup>  
Thaís de Barros Costa<sup>2</sup>  
Cecília Neta Alves Pegado Gomes<sup>3</sup>

### RESUMO

A síndrome hepatorenal (SHR) decorre do desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com doença hepática crônica anterior, sem evidência clínica ou laboratorial de doença renal. Afeta até 18% dos pacientes cirróticos com ascite durante o primeiro ano de seguimento, atingindo 39% em cinco anos, com uma sobrevida reduzida após sua instalação. O diagnóstico da SHR baseia-se em dados clínicos e laboratoriais. A principal característica da SHR é vasoconstrição renal intensa causada pela interação entre as alterações hemodinâmicas portal e sistêmicas. Clinicamente, apresentam duas classificações, SHR tipo 1 e tipo 2. A SHR tipo 2 é a mais comum e geralmente apresenta uma evolução lenta e um melhor prognóstico quando comparados com o tipo 1. O tratamento de escolha pode ser farmacológico ou cirúrgico, embora o transplante de fígado seja o único tratamento permanente e eficaz que promove a recuperação da função hepática. Geralmente, ocorre a reversão da insuficiência renal, apresentando após o transplante uma sobrevida em quatro anos de até 60%. O diagnóstico precoce e rápido tratamento terapêutico podem aumentar a esperança de vida para esses pacientes, enquanto eles estão à espera de um transplante hepático como um tratamento definitivo.

**Palavras-chave:** Síndrome hepatorenal. Ascite. Insuficiência renal. Agentes vasoconstritores.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome Hepatorrenal (SHR) é uma condição clínica que ocorre em pacientes com doença hepática avançada, insuficiência hepática e hipertensão portal, caracterizada por uma deterioração da função renal. No rim, há uma forte vasoconstrição resultando em uma intensa redução da taxa de filtração glomerular (TFG), enquanto que na circulação extrarrenal há predomínio de vasodilatação, levando a hipotensão sistêmica. Este distúrbio é de natureza funcional, uma vez que os rins são histologicamente normais e a insuficiência renal é reversível após

---

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE. End.: Av. Olinda nº 407 João Pessoa-PB. CEP: 58039-120. Tel.: (83) 9920-2333. E-mail: lawrenceraizama@hotmail.com.

<sup>2</sup> Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE.

<sup>3</sup> Médica Nefrologista, Mestre e docente da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE. E-mail: netapegado@gmail.com

transplante hepático<sup>1</sup>. Embora a SHR seja predomínio da cirrose avançada, também pode ocorrer em outras doenças associadas à insuficiência hepática crônica e grave com hipertensão portal, como hepatite alcoólica e insuficiência hepática aguda<sup>1,2</sup>.

Um estudo recente<sup>3</sup> revelou que a SHR foi a terceira causa mais comum de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) entre 420 pacientes com cirrose que foram avaliados, e só foi superado por hemorragia digestiva alta e encefalopatia. A mortalidade ocorreu entre 1 a 5 anos em 69% a 77% destes pacientes. Os fatores de risco foram a forma de apresentação da SHR, aguda ou crônica, a idade do paciente, elevada pontuação quando avaliada gravidade da doença (APACHE) e o uso de vasocompressores. A mortalidade ocorreu dentro de 30 dias em 92% dos pacientes que apresentavam todos os fatores de risco<sup>4</sup>.

Este tipo de síndrome é frequentemente observada em pacientes com cirrose alcoólica, associada à hepatite alcoólica, mas também ocorre em pacientes com cirrose não alcoólica. O Tipo 1 carrega um prognóstico ruim, com sobrevida mediana de semanas. O tipo 2 é caracterizada por declínio constante da TFG e menos intenso, não cumpre os critérios para o tipo 1 e apresentam melhores condições clínicas e sua expectativa de vida é maior<sup>5</sup>.

O transplante hepático era a única opção viável para tratamento. No entanto, os limites da disponibilidade do órgão para transplante têm levado a altas taxas de mortalidade. Recentemente, a fisiopatologia subjacente da SHR foi definida, isto abriu caminho para uma expectativa no tratamento sem transplante hepático<sup>6</sup>.

## **FISIOPATOLOGIA**

As teorias que explicam os mecanismos de formação das ascites, as quais levam a vasoconstrição renal desencadeando a SHR precisam ser entendidas. A teoria clássica conhecida como underfilling sugere que a hipertensão portal favorece a formação de linfa e, quando esta produção for maior que o feedback linfático, haverá formação de ascite. A ascite leva à hipovolemia, disfunção renal de sódio e retenção de água<sup>4</sup>. Assim, as teorias mais aceitas são:

1) "Overflow": Sugere a retenção de sódio como o mecanismo inicial, seguido por um aumento significativo na volemia e formação da ascite através do hiperfluxo. O gatilho para retenção de sódio é a hipertensão sinusoidal e expansão da volemia<sup>4</sup>.

2) Vasodilatação arteriolar esplâncnica: A presença de cirrose e hipertensão portal está associada com o desenvolvimento de vasodilatação arterial. Diversos são os vasodilatadores circulantes como o óxido nítrico (NO), glucagon, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), dentre outros. O resultado final é o desenvolvimento de underfilling arterial e hipotensão. Este leva à ativação dos vasoconstritores, incluindo renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS), e hormônio antidiurético (ADH). Apesar de sua ativação, a vasculatura esplâncnica exibe resposta diminuída aos vasoconstritores, por outro lado, a extra esplâncnica sofre sua ação, principalmente a vasculatura renal. O passo seguinte consiste de retenção de sódio e água. A vasodilatação esplâncnica arterial leva aumento da pressão hidrostática na microcirculação, conduzindo o transbordar do líquido para o espaço intersticial. Em última análise, é a constrição dos leitos vasculares renais que é responsável pelas manifestações da SHR<sup>4,7</sup>.

3) Circulação hiperdinâmica: A função cardíaca em cirróticos é a de uma circulação hiperdinâmica, com aumento do débito cardíaco. A hipotensão arterial resultante da vasodilatação esplâncnica provoca diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) que estimula barorreceptores nos átrios e bifurcação carotídea. O resultado é a ativação do SNS, aumento da frequência cardíaca e da contratilidade. O débito cardíaco posteriormente aumenta. Apesar desta teoria, estudos que investigaram a hemodinâmica em pacientes com SHR teriam encontrado o débito cardíaco reduzido em comparação aos pacientes que não apresentam esta síndrome. Alguns investigadores afirmam que a disfunção cardíaca está presente em pacientes com SHR, e pode contribuir para sua fisiopatologia subjacente<sup>6</sup>.

4) Cardiomiopatia cirrótica: Recentemente, estudo longitudinal, realizado por Ruiz-del-Arbol, et al., em pacientes cirróticos com ascite não-azotêmicos, mediu a hemodinâmica cardiovascular por meio de cateterismo de Swan-Ganz, bem como os níveis de sistemas vasoativos (atividade da renina plasmática, aldosterona e noradrenalina). Os investigadores observaram uma diferença do débito cardíaco basal entre os pacientes com SHR e os que não possuíam. É chamada "cardiomiopatia cirrótica" e os seus mecanismos não são totalmente claros<sup>6</sup>.

Todas as teorias explicam o aparecimento da SHR, pois, de uma forma ou de outra, há sempre suporte para a vasoconstrição renal<sup>4</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

De acordo com o Clube Internacional da Ascite (IAC), dois tipos de SHRs podem ser definidos: o tipo I ou SHR agudas, e tipo II ou SHR crônicas.

A SHR tipo 1 é uma forma aguda associada a casos mais graves da doença hepática. É frequente em casos de hepatite alcoólica, ou após descompensação aguda de cirrose hepática em pacientes que, geralmente, apresentam distúrbios de coagulação. Em tais casos, a função renal recupera espontaneamente com a melhora da função hepática<sup>8</sup>. A SHR tipo I tem evolução rápida, entre uma e duas semanas, com oligúria ou anúria. Esses pacientes geralmente desenvolvem encefalopatia, icterícia e distúrbios de coagulação, a insuficiência renal aparece durante a internação. O prognóstico é ruim, com taxa de mortalidade superior a 50% após um mês<sup>9</sup>. Na SHR tipo 1, ocorre a duplicação da creatinina sérica para um nível superior a 2,5 mg/dL, ou uma redução do clearance de creatinina, para um valor menor que 20 mL/min durante um período de menos de duas semanas. Os pacientes com esta síndrome estão em mau estado geral, com pressão arterial baixa e podem necessitar de terapia com drogas para melhorar a força de contração do músculo cardíaco (inotrópicos) ou outros medicamentos como vasopressores<sup>10</sup>.

Já o Tipo II ou SHR crônica é caracterizado pelo desenvolvimento progressivo de insuficiência renal, com aumento da creatinina e ureia dentro de semanas ou meses, e geralmente com maior sobrevida do que em casos do tipo I<sup>4</sup>. Acomete, em geral, os pacientes com ascite volumosa que são resistentes aos diuréticos. O tipo 2 é definido por um aumento no nível de creatinina sérica em mais de 1,5 mg/dL ou por uma depuração de creatinina inferior a 40 mL/min, e um sódio urinário menor que 10 mmol/L. Também possui um prognóstico pobre, com uma sobrevida média de seis meses, a menos que seja feito um transplante de fígado. A SHR tipo 2 parece fazer parte de doenças associadas com a hipertensão portal, que se manifesta com a ascite. O paciente apresenta ascite refratária a diuréticos e os rins não conseguem excretar sódio suficiente para eliminar líquido, característica que precede o comprometimento da função renal em pacientes com SHR tipo 2<sup>8</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

SHR geralmente ocorre em fases tardias da cirrose hepática, o paciente apresenta retenção de sódio renal acentuada e hiponatremia, sendo estes fatores de risco no desenvolvimento da SHR. Não existem características clínicas específicas, mas de uma doença hepática avançada e hipertensão portal com eritema palmar, telangiectasias aracniformes, icterícia, nutrição prejudicada, encefalopatia, ascite, oligúria, hiperbilirrubinemia, diminuição da protrombina e trombocitopenia, além de alteração do estado mental. A presença de ascite é uma característica em todos os pacientes que desenvolvem SHR e sua ausência rejeita essa complicação como causa de insuficiência renal, necessitando avaliar outras etiologias (principalmente pré-renal). Os pacientes com SHR também apresentam taquicardia, hipotensão, oligúria, sódio urinário <10 mEq/L e hiponatremia<sup>11</sup>.

## FATORES PRECIPITANTES

A SHR pode desenvolver-se espontaneamente ou estar relacionada à presença de fatores que afetam o sistema circulatório, como endógenos vasoativos. Cerca de um terço dos pacientes cirróticos com peritonite bacteriana espontânea (PBE) desenvolvem insuficiência renal e um terço desses casos reverte esta condição após a cura da peritonite com antibioticoterapia. Vários medicamentos são nefrotóxicos em pacientes cirróticos, estes incluem anti-inflamatórios não hormonais, aminoglicosídeos e diuréticos em pacientes sem edema periférico. Paracentese com volumes > 5 litros sem expansão do plasma (albumina) também é considerado um fator desencadeante para SHR. O desenvolvimento de insuficiência renal é comum em pacientes cirróticos com hemorragia gastrointestinal, porém, nestes casos, a insuficiência renal é pela presença de um fator pré-renal agudo ou necrose tubular renal. A lesão hepática aguda, sobreposta à cirrose, pode evoluir para SHR. Este dano hepático pode ocorrer de uma hepatite viral aguda ou induzida por drogas que promovem isquemia hepática, por reativação do vírus da hepatite B ou devido à coinfeção com o vírus D. A identificação precoce de fatores precipitantes é importante por serem preveníveis ou tratáveis com terapias específicas<sup>4,12</sup>

## DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico são realizados de acordo com o Clube Internacional da Ascite, apresentados na Tabela 1. Todos os critérios maiores devem estar presentes para o diagnóstico, enquanto que os critérios menores não são obrigatórios.

Pacientes com cirrose são expostos a situações clínicas que causam predisposição para insuficiência renal que difere de SHR. E tais situações devem ser excluídas a partir do diagnóstico SHR<sup>4</sup>. O valor da creatinina sérica no cirrótico é, geralmente, entre 0,6 ou 0,8 mg/dL e um aumento > 1,4 mg/dL reflete diminuição na TFG e se torna suficiente para investigar a SHR. Não há nenhum exame específico para SHR. O diagnóstico requer a exclusão de outras condições que podem causar comprometimento renal em pacientes cirróticos<sup>22</sup>. Postularam que a avaliação renal por ultrassom pode ser importante no diagnóstico e prognóstico de SHR<sup>4,11</sup>.

Tabela 1. Os critérios diagnósticos para síndrome hepatorrenal de acordo com Clube Internacional da Ascite.							
CRITÉRIOS MAIORES:							
1.	Doença	hepática	aguda	ou	crônica	e	hipertensão portal.
2.	Filtração glomerular diminuiu dada por um creatinina > 1,5 mg / dL (133 umol / L) ou clearance de creatinina <40 ml / min progride ao longo de dias ou semanas.						
3.	Ausência de infecção, choque bacteriano ou tratamento nefrotóxico recente.						
4.	Ausência de qualquer causa aparente da insuficiência renal como renais perdas de fluidos (perda de peso > 500 g / dia durante vários dias para aqueles que têm ascite sem edema periférico e > 1000 g / dia em pacientes com ascite e edema membros) ou gastrointestinais (diarréia ou sangramento).						
5.	Sem sinais de doença do parênquima renal sugere por proteinúria (> 500 mg / dia) ou hematúria (<50 células vermelhas do sangue pelo campo e / ou lesão renal em ultrassom).						
6.	Não houve melhora na creatinina sérica (declínio objetivo níveis <1,5 mg / dL após dois dias de suspensão diuréticos e expandir a albumina intravascular 1 g / kg peso de até 100 g / dia).						
CRITÉRIOS MENORES:							
1.	O débito urinário <500 ml/24 horas.						
2.	Urinária de sódio <10 mEq/L.						
3.	Osmolalidade urinária maior do que a osmolalidade do plasma.						
4.	Os glóbulos vermelhos na urina inferior a 50 por campo aumentou.						
5.	Plasmática de sódio <130 mEq / L.						

## TRATAMENTO

### Síndrome Hepatorrenal Tipo 1

Os pacientes com SHR tipo 1 devem ser hospitalizados em UTI para avaliar cuidadosamente os parâmetros hemodinâmicos, renais, infecciosos, etc. Diuréticos poupadores de potássio devem ser suspensos. Em todos os pacientes, determinam-se as características citoquímicas do líquido ascítico, para descartar PBE. O uso precoce de antibióticos de largo espectro podem melhorar a sobrevida destes pacientes e devem ser avaliados para definir a possibilidade de transplante hepático. Avalia-se também a função adrenal e o uso de esteroides em doses de stress pode melhorar a sobrevivência. A administração de albumina é fundamental para manter volume intravascular com uma eficácia que é superior a soluções salinas<sup>13</sup>.

### Síndrome Hepatorrenal Tipo 2

O tratamento baseia-se na restrição de sal e paracentese evacuadora com a reposição de albumina para ascite refratária (10 g/L de ascite removida). Se houver hiponatremia <125 mEq/L, restringir a ingestão de líquidos a 1.000 ml/dia. O shunt intra-hepática transjugular portossistêmica (TIPS) pode ser considerado no tratamento de pacientes com cirrose hepática sem encefalopatia importante e em pacientes com ascite refratária. Os pacientes devem receber profilaxia para prevenir PBE e outros precipitantes que podem desencadear a SHR tipo 1. Alessandria e cols. demonstraram que doses midodrina de 7,5-12,5 mg 3xdia não foram eficazes na prevenção da recorrência da SHR tipo 2 em 10 pacientes que tinham respondido ao uso de terlipressina. Por esta razão, todos os pacientes com o tipo 2 devem ser avaliados com relação à possibilidade de transplante hepático. Devido à diminuição do débito cardíaco, alguns autores sugerem que antagonistas dos receptores beta devem ser interrompidos durante SHRs. Vasodilatadores, tais como inibidores da enzima conversora, nitratos e prazosina também devem ser interrompidos<sup>14</sup>.

### Vasoconstritores

Vasoconstritor é a melhor estratégia para tratamento médico da SHR. Melhora a circulação por causar vasoconstrição esplâncnica e aumenta o nível da

pressão arterial sistêmica, diminuindo a atividade endógena dos vasoconstritores aumentando o fluxo sanguíneo renal efetivo. Os vasoconstritores utilizados são análogos da vasopressina (terlipressina) e  $\alpha$ -adrenérgicos (adrenalina e midodrina). Fabrizi et al aponta que a utilização de terlipressina e albumina é capaz de melhorar a função renal e inverter a SHR em, 50% dos casos<sup>15</sup>. A dose recomendada de terlipressina são aumentadas de modo progressivo, inicialmente em bolus de 1 mg IV/4-6 horas até dose máxima de 2 mg/4-6 horas depois de dois dias, caso não apresente uma resposta a dose inicial. Esta resposta é definida como redução de creatinina > 25% dos valores do pré-tratamento. O período terapêutico mínimo é de 3-5 dias e até duas semanas. Os pacientes que respondem em aumento da função renal apresentam maior sobrevida em comparação com o grupo que não responde (média de sobrevida de 70 vs 13 dias). Este aumento na sobrevida é baixo e indica-se transplante independente de uma melhoria MELD. Até 5-15% dos pacientes podem ter uma recaída após a descontinuação do tratamento com terlipressina e cerca de 30% dos pacientes podem ter eventos adversos que requer diminuição na taxa de infusão de terlipressina. Dentre os eventos adversos temos: dores abdominais, arritmias, necrose da pele, broncoespasmo, eventos isquêmicos e diarreia. É contraindicado o uso em pacientes com insuficiência hepática terminal e em carcinoma hepatocelular intratável<sup>16</sup>.

### **Shunt Intra Hepático Transjugular Portossistêmica (TIPS)**

É teoricamente atraente para a gestão de SHR diminuir o nível de pressão do fluxo de sangue portal para o nível esplâncnico, eliminando o fator-chave na patogênese. No entanto, o aumento do retorno venoso agrava disfunção cardíaca neste grupo de pacientes. Estudos têm sugerido que a utilização do TIPS pode melhorar a função renal e o filtrado glomerular e diminuir a atividade do SRAA e do SNS em pacientes cirróticos com SHR. No entanto, este tratamento deve ser excluído em pacientes com história de encefalopatia, Child-Pugh > 12 ou bilirrubina > 5 mmHg, fatores encontrados em pacientes com SHR tipo 1. A melhoria na função renal pós-instalação de um TIPS é eficaz em 60% dos pacientes. Os pacientes com SHR e MELD > 18 não devem ser candidatos ao TIPS, o tempo médio de sobrevivência é apenas 2-3 meses. Em suma, é alternativa melhor em pacientes

com cirrose hepática Child A ou B que evoluem com o SHR tipo 2 e que responderam aos vasoconstritores e albumina<sup>17</sup>.

### **Outras Estratégias Terapêuticas**

O uso de suporte do fígado ou fígado artificial extracorpórea (MARS: sistema de recirculação adsorvente molecular) só deve ser considerado como uma estratégia de apoio transitório para o paciente crítico que espera realizar o transplante hepático. A hemodiálise tem sido utilizada em pacientes com SHR tipo 1, especialmente em candidatos ao transplante hepático. O uso de albumina durante a diálise extracorpórea melhora a função renal e a sobrevida dos pacientes<sup>11</sup>.

### **Transplante Hepático**

É o tratamento de escolha em pacientes cirróticos com SHR tipo 1. Numerosos estudos têm demonstrado resolução da SHR e sobrevida prolongada neste grupo de pacientes pós-transplantes. No entanto, o principal fator limitante é a elevada mortalidade que existe na lista de espera, devido à combinação de uma baixa expectativa de vida e tempo de espera prolongada para o transplante. A utilização de combinado, transplante de fígado e rim em pacientes com SHR, não tem demonstrado melhores resultados do que os que receberam apenas o fígado<sup>18</sup>.

### **Prevenção**

Não existe um método eficaz para impedir que ocorra a SHR sem uma causa precipitante. No entanto, dados recentes indicam que a ocorrência de horas após a PBE pode ser eficazmente evitada através da administração de albumina (1,5g/kg IV no momento do diagnóstico e IV 1g/kg dentro de 48 horas) associada com antibioticoterapia<sup>19</sup>. A segunda estratégia de prevenção é o uso de pentoxifilina 400 mg três vezes ao dia, pois diminui a mortalidade. Recentemente, um estudo randomizado, controlado duplo-cego, confirmou que o uso pentoxifilina foi mais eficaz do que o uso da prednisona no tratamento de pacientes com hepatite alcoólica grave<sup>20</sup>. Finalmente, um estudo<sup>20</sup> mostrou que em 68 pacientes cirróticos com ascite, proteína <1,5g/dL e, pelo menos, dois dos seguintes critérios: Child-

Pugh > 9, bilirrubina > 3 mg/dL, creatinina sérica > 1,2 mg/dL, BUN > 20mg/dL ou sódio plasmático <130 mg/dL, o uso de norfloxacin (400 mg/dia) foi associado com um baixo risco de desenvolvimento de SHR em comparação com grupo controle<sup>21</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SHR é uma complicação extrema da cirrose e da insuficiência hepática em estágio final da doença. Sua etiopatogenia está relacionada com os mecanismos para o estabelecimento de ascite. A compreensão destes mecanismos, como os fatores que levam a SHR, facilita o diagnóstico e a terapêutica subsequente. No entanto, o prognóstico continua limitado, mesmo com novas drogas vasopressoras e esquemas terapêuticos. A recuperação da função renal ocorre após melhora do fígado, por meio de regeneração de hepatócitos ou transplante de fígado.

## HEPATORENAL SYNDROME: A BRIEF REVIEW

### ABSTRACT

Hepatorenal syndrome (HRS) follows the development of renal failure in patients with chronic liver disease earlier, without clinical or laboratory evidence of renal disease. It affects up to 18% of cirrhotic patients during the first year of follow-up, reaching 39% in five years, with a reduced survival after its installation. HRS diagnosis is based on clinical and laboratory data. The main feature of HRS is intense renal vasoconstriction caused by the interaction between the portal and systemic hemodynamic changes. Clinically have two classifications, SHR type 1 and type 2. The SHR type 2 is the most common and usually has a slow and a better prognosis compared with type 1. The treatment of choice can be pharmacologic or surgical procedure, while the liver transplantation is the only effective and permanent treatment which promotes the recovery of liver function. Usually occurs a reversal of impaired renal function, appearing after transplantation in a four-year survival up to 60 %. Early diagnosis and rapid therapeutic treatment may increase life expectancy for these patients while they are waiting for a liver transplant as a definitive treatment.

**Keywords:** Hepatorenal syndrome. Ascites. Renal failure. Vasoconstrictores agents.

### REFERÊNCIAS

1. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa T.A. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(5):1066-79.
2. Ginès P. Síndrome Hepatorrenal: Tratamiento de Las Enfermedades Hepáticas Y Biliares. Gastroenterology. 1993;105:229-36.

3. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest*. 2004;126(5):1598-603.
4. Genzini T, Torricelli FCM. Hepatorenal syndrome: an update. *HEPATO – Hepatology, Gastroenterology and Organ Transplantation, Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo*. 2007;125(1):50-6.
5. L Dagher, K Moore. The hepatorenal síndrome..*Gut*. 2001;49:729-37.
6. karp, BJ. Síndrome Hepatorrenal. MD Universidade de Maryland Medical Center Departamento de Medicina Interna. 07 abril de 2008.
7. Levy M, Wexler MJ. Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity. *J Lab Clin Med*. 1978;91(3):520-36.
8. Blendis L, Wong F. The natural history and management of hepatorenal disorders: from pre-ascites to hepatorenal syndrome. *Rev Clin Med*. 2003;3(2):154.
9. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122:1658-1676.
10. Sandeep, M, Hermant KR, Rowen KZ. Hepatorenal Syndrome. *eMedicine*. Eds. Ann Ouyang, et al. 15 May 2008. Medscape.
11. Brahm J, Quera RP. Hepatorenal Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2010;21(4):613-22.
12. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology*. 2005;129:1944-53.
13. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara MDF, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*. 2008;134:1352-9.
14. Muñoz SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am*. 2008;92:813-37.
15. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:935-44.
16. Alessandria C, Ottobrelli A, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*. 2007;47:499-505.
17. 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 cirrhosis with HRS: a phase II study. *Gut*. 2000;47:288-95.

18. Ruiz-Del-Arbol L, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation. *Liver Traspl.* 2007;13:838-43.
19. 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.
20. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology.* 1989;97(5):1304-12.
21. Wiest R, Garcia-Tsão G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:422-33.
22. Bardi A, Sapunar J, Paolinelli P, Oksenberg D, Fernández M, Orozco R, et al. Valor pronóstico del índice de resistencia arterial renal en pacientes cirróticos con ascitis. (Resumen). *Gastr Latinoam.* 1999;10:342.