

SINDROME HEPATORRENAL

Dr. Alberto Bardi S.

*Sección de Gastroenterología, Depto. de Medicina,
Hospital Clínico U. de Chile.*

SUMMARY

HEPATORRENAL SYNDROME

In this article the author presents the definition, clinical features, laboratory findings, pathophysiology and management of the Hepatorrenal Syndrome.

DEFINICION

El síndrome hepatorenal (SHR) es una variedad de insuficiencia renal, de causa desconocida, que aparece en pacientes con enfermedad hepática grave. Tiene características clínicas, anatomopatológicas o de laboratorio propias, que la diferencian de otras causas de insuficiencia renal (1). Se caracteriza por manifestaciones clínicas y bioquímicas de oliguria (excepcionalmente puede presentarse sin oliguria), baja concentración de sodio urinario, menor de 10 mEq/L, alta osmolaridad de la orina, aumento de las concentraciones plasmáticas de nitrógeno ureico y creatinina e hiponatremia.

El origen funcional del trastorno renal se fundamenta en: a) ausencia de anomalías morfológicas en el estudio de las muestras renales de pacientes que mueren con SHR (2,3); b) la reversibilidad de la insuficiencia renal después del trasplante hepático ortotópico (4); c) evidencias que los riñones de pacientes con SHR transplantados a pacientes con insuficiencia renal crónica muestran una función normal (5).

Cuadro Clínico y de Laboratorio

El síndrome hepatorenal no tiene características clínicas específicas y sus manifestaciones corresponden a la insuficiencia hepática severa de la

hepatopatía subyacente, que en los casos de cirrosis hepática, se acompaña generalmente de ascitis de gran cuantía, refractaria a los tratamientos habituales y a la cual se agrega oliguria progresiva.

La oliguria es un marcador clínico importante y frecuente pero pueden existir formas clínicas con poliuria (6%).

Estudios retrospectivos demuestran que el SHR aparece en el 17% de los pacientes cirróticos con ascitis que ingresan al Hospital y en más del 50% de los que fallecen (6).

En Chile la mayor frecuencia de SHR se observa en la cirrosis hepática alcohólica por su alta prevalencia. Hay evidencias que el SHR se presenta en cualquier tipo de cirrosis hepática, en hepatitis aguda, insuficiencia hepática fulminante, hígado graso del embarazo, cánceres primarios y secundarios del hígado y resecciones hepáticas (7,8,9).

Habitualmente la aparición del SHR es intra-hospitalaria y con frecuencia se asocia a factores precipitantes como hemorragia digestiva alta, cirugía, sepsis, abuso de diuréticos o paracentesis masiva. En la mayoría de los casos cursa como una insuficiencia renal aguda pero en otros su aparición es gradual y evoluciona en varios meses (10).

Papper (11), en el curso de 25 años ha estudiado un grupo de 200 pacientes con cirrosis alcohólica y síndrome hepatorenal, un 75% presentó ascitis moderada a grave, el 94% oliguria, el 90% encefalopatía portal y el 90% una leve caída de la presión arterial. El grado de ictericia fue muy variable.

En esta serie, el 25% de los pacientes desarrollaron el SHR en forma espontánea, el 39% fue precipitado por hemorragia digestiva, el 6% fue precipitado por paracentesis abdominal, aún con cantidades de tres litros de líquido ascítico y 5% fue precipitado por el

uso de diuréticos. Hay otros factores precipitantes del S.H.R. como el uso de drogas nefrotóxicas o hepatotóxicas.

El pronóstico de los pacientes con S.H.R. es grave, la mayoría fallece en el curso de pocas semanas con insuficiencia hepática y renal. Se han comunicado raros casos de S.H.R. con recuperación espontánea que se asocian a mejoría de la función hepática.

Se ha dado mucha importancia a la observación que el S.H.R. se desarrolla durante la hospitalización, lo que abre la posibilidad de la intervención de factores yatrogénicos en su producción.

La orina es ácida y contiene pequeñas cantidades de proteínas. La concentración de sodio urinario es muy baja, menor de 10 mEq/L, incluso en los pacientes no oligúricos. Se presentan pacientes ocasionales con concentraciones urinarias que alcanzan niveles de 30 a 40 mEq/L, lo que podría significar una posibilidad de transición a una necrosis tubular aguda.

La osmolaridad de la orina inicialmente es mayor de 500 mOsm/Kg, al menos 100 mOsm mayor que la osmolaridad del plasma (U/P osm. mayor que 1).

La relación de creatinina orina/plasma es mayor de 30. Los niveles de creatinina y nitrógeno ureico plasmáticos se elevan progresivamente, pero sus valores son inferiores a los observados en las enfermedades renales crónicas en sus estados terminales o en la necrosis tubular aguda.

Debe recordarse que la concentración de creatinina del plasma depende de otros factores como la masa muscular de los pacientes y la insuficiencia hepática. Papadakis y Arieff (12) han sugerido que la creatinina del suero puede ser un índice pobre de la función renal en pacientes con enfermedad hepática crónica, enmascarando velocidades de filtraciones marcadamente disminuidas. Esta formulación lleva al concepto que el S.H.R. representa una progresión evolutiva que ya tiene alteraciones marcadas de la función renal, aún con valores normales de creatinina en plasma.

La velocidad de filtración glomerular y el flujo plasmático renal disminuyen progresivamente, de acuerdo al grado de deterioro funcional renal.

La mayoría de los pacientes con S.H.R. presentan hiponatremias menores de 130 mEq/L, las cuales están reflejando la pérdida de capacidad de dilución renal.

Factores patogénicos del S.H.R.

Cambios hemodinámicos

Los pacientes con S.H.R. muestran resistencias periféricas bajas, débito cardíaco alto e hipotensión arterial.

Una paradoja típica del S.H.R., la constituye la discrepancia entre la hemodinámica sistémica y la hemodinámica renal. La resistencia vascular sistémica está reducida, la resistencia vascular renal está aumentada y el flujo sanguíneo renal está disminuido.

Epstein y col (13) utilizando técnicas con xenón y arteriografía renal selectiva en el síndrome hepatorenal, demostraron una significativa redistribución del flujo sanguíneo desde la corteza renal externa a los vasos yuxtamedulares y medulares.

Los arteriogramas renales selectivos demostraron una marcada tortuosidad en forma arrosariada de las arterias interlobares, arcuatas proximales y ausencia de nefrograma cortical. La angiografía post mortem realizada en los riñones de los mismos 7 pacientes estudiados con arteriografía selectiva, demostraron una notable normalización de las anomalías vasculares.

Estos estudios proporcionan evidencias adicionales para sostener la base funcional de la insuficiencia renal presentada en los pacientes con S.H.R., manifestada por una vasoconstricción renal activa.

La hipoperfusión renal, con preferente isquemia cortical, ha sido demostrada como un hecho funda-

mental en el mecanismo de la insuficiencia renal del S.H.R.

El cuadro paradójico de una vasoconstricción renal severa en presencia de vasodilatación arterial sistémica es el resultado de modificaciones hemodinámicas complejas inducidas por diversos agentes vasoactivos que pueden producir diferentes efectos en la circulación sistémica y renal.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Diversas líneas de investigación (14) han comprobado aumentos en los niveles plasmático de renina y aldosterona en pacientes cirróticos con ascitis y especialmente en aquellos con S.H.R.

Se considera actualmente que los niveles elevados de renina y aldosterona, son consecuencia de mayores aumentos en su producción que disminución del catabolismo de estas sustancias.

Se ha discutido por largo tiempo, si el aumento de la producción de renina y aldosterona son debidos a alteraciones hemodinámicas sistémicas o por isquemia renal. El hecho que la actividad de renina plasmática se encuentre aumentada en pacientes cirróticos ascíticos con flujo sanguíneo renal y filtración glomerular normales, favorece la hipótesis de las alteraciones hemodinámicas sistémicas.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser considerado como un objetivo final para mantener la presión sanguínea dentro de límites normales en pacientes con vasodilatación sistémica. La administración de drogas que bloquean los receptores de angiotensina como la saralasina o la enzima convertidora de angiotensina como el captopril, es seguida por una severa caída de la presión arterial en pacientes cirróticos con ascitis (15).

A pesar de tener mucha información de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con S.H.R., aún no sabemos si la producción intrarrenal de angiotensina II es el estímulo

inicial de la vasoconstricción renal. Lo que sabemos es que la angiotensina IX aumenta la reabsorción proximal de sodio y que la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio a nivel de túbulo distal renal.

Sistema nervioso simpático

La concentración de norepinefrina, considerada como un marcador de la actividad simpática sistémica es normal en pacientes con cirrosis compensada y aumentada en pacientes con ascitis, especialmente en aquellos con S.H.R. (16).

La actividad simpática nerviosa, registrada en el nervio peroneal se ha demostrado aumentada en la mayoría de los pacientes cirróticos con ascitis. (17).

La activación del sistema nervioso simpático en pacientes cirróticos con ascitis, aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. El hecho que el bloqueo simpático lumbar pueda aumentar el flujo sanguíneo renal en pacientes con S.H.R., prueba la participación del sistema nervioso simpático en el S.H.R. (18).

Hormona Antidiurética.

Los pacientes con cirrosis y ascitis son incapaces de eliminar agua libre en respuesta a una sobrecarga de agua. (19).

Teóricamente, tal alteración puede ser debida a una reducción del flujo distal de sodio secundario a una reducción de la velocidad de filtración glomerular, a un aumento de la reabsorción proximal de sodio o a un aumento de la actividad de la hormona anti-diurética.

En pacientes con cirrosis y ascitis los niveles plasmáticos de hormona antidiurética se encontraron elevados (20) y la administración de demeclociclina, una tetraciclina que inhibe los efectos tubulares de la hormona antidiurética, fue posible restaurar la excreción de agua libre a lo normal.

Los pacientes cirróticos con ascitis parecen escapar

a la regulación fisiológica osmótica, como se ha demostrado por el hecho que la hormona antidiurética no es inhibida por sobrecarga de agua. Por tanto, en la cirrosis el más importante regulador de la hormona antidiurética sería la hipovolemia efectiva con predominio de los barorreceptores sobre los osmoreceptores. No es conocido hasta el momento, si la hormona antidiurética contribuye activamente en la vasoconstricción de los pacientes con S.H.R.

Péptido natriurético auricular.

En pacientes cirróticos se han informado niveles normales a altos del péptido natriurético auricular. En pacientes cirróticos con S.H.R. se han encontrado los niveles más altos del péptido natriurético auricular (21). Este tipo de pacientes demostró una respuesta lenta a dosis farmacológicas del péptido natriurético auricular, de manera que no se puede descartar un rol para este péptido en la alteración renal de la cirrosis hepática. (22).

Prostaglandinas

Los más importantes mecanismos fisiológicos para regular la hemodinámica renal están representados por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y el manejo tubular del sodio.

En condiciones normales las prostaglandinas no constituyen un mediador importante de la hemodinámica renal. Sin embargo, hay una producción compensadora de prostaglandinas vasodilatadoras, en respuesta a isquemia renal, a alteraciones electrolíticas, a la acción de sustancias vasoactivas, tales como catecolaminas, angiotensina II y endotoxinas circulantes.

La administración de drogas antiinflamatorias no esteroideas, las cuales inhiben la ciclooxigenasa, enzima clave para la síntesis de prostaglandinas, reduce intensamente el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular en pacientes cirróticos con ascitis, lo cual sugiere un rol importante de las prostaglandinas vasodilatadoras en el manejo

de la hemodinámica renal de estos pacientes (23).

La alta producción de prostaglandinas renales vasodilatadoras en pacientes cirróticos con ascitis sin S.H.R., puede ser considerado un mecanismo homeostático cuyos objetivos son antagonizar los efectos vasoconstrictores renales de la angiotensina II, la norepinefrina y los efectos tubulares de la hormona antidiurética.

La excreción urinaria de la prostaglandina E2 y 6-keto-prostaglandina FI alfa, un metabolito de la prostaciclina renal, están aumentados en pacientes cirróticos con hemodinámica renal preservada, en tanto que cuando se desarrolla el S.H.R. se produce una marcada reducción de estas sustancias. Con el uso de técnicas de inmunofluorescencia, se ha demostrado que la prostaglandina H2 - sintetasa está reducida en los riñones de pacientes que murieron con S.H.R., sugiriendo que la falta de esa enzima sería una causa posible para la reducción de la producción de prostaglandinas renales vasodilatadoras (24). Cuando la síntesis de prostaglandinas disminuye, no se neutralizan los efectos vasoconstrictores renales producidos por angiotensina II y sistema nervioso simpático, por lo cual se produce isquemia renal.

Sistema Kalikreina-Kinina.

En sujetos normales la activación de las kininas estimula la síntesis de prostaglandinas, aumenta el flujo sanguíneo renal y reduce la reabsorción tubular de sodio. En pacientes con S.H.R. hay una marcada reducción de la excreción urinaria de kalikreina, la cual es paralela a la caída de prostaglandinas vasodilatadoras.

Factor activador de plaquetas

El factor activador de plaquetas es un mediador lipídico de la inflamación que puede ser producido por las células endoteliales y mesangiales, bajo la influencia de numerosos estímulos, entre los cuales están las endotoxinas circulantes. A nivel renal el factor activador de plaquetas produce contracción

mesangial y potente vasoconstricción, junto con una caída en el flujo plasmático renal y en la velocidad de filtración glomerular.

En pacientes con alteración hepática y anastomosis portosistémicas, los niveles plasmáticos de endotoxinas y factor activador plaquetario están ambos marcadamente elevados (25). Esto puede sugerir un rol para las endotoxinas mediado por una sobreproducción de factor activador plaquetario, el cual puede determinar profunda isquemia renal.

Sustancias vasoactivas endoteliales.

Uchihara y col. (26) demostraron altos niveles plasmático de endotelinas en pacientes cirróticos con endotexemia. La concentración de endotelina plasmática tenía una correlación inversa significativa con la depuración de creatinina.

Moore y col. (27) demostraron aumento de las concentraciones de la endotelina-1 en el plasma de pacientes con S.H.R.

Se ha descrito un nuevo rol para el endotelio vascular, derivado del factor relajador recientemente identificado como óxido nítrico, el cual actúa como mediador de la hemodinámica intrarrenal. La administración de NG monometil l-L-arginina, un inhibidor competitivo de la síntesis de óxido nítrico, a ratas con cirrosis experimental, redujo el flujo plasmático renal y aumentó las resistencias vasculares renales (28).

Considerando en su conjunto la información que se tiene hasta el momento actual podemos concluir que diversos factores vasoactivos tales como los sistemas Renina-Angiotensina, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética son activados en pacientes con cirrosis. Esta activación es probable que represente un mecanismo compensador para mantener la presión arterial en niveles normales. A su vez los mecanismos locales, incluyendo el aumento de la síntesis renal de prostaglandinas vasodilatadoras, kalikreina y tal vez el factor relajador derivado del endotelio, el óxido nítrico, son activados para neutralizar los efectos

isquémicos renales de los agentes vasoconstrictores. Cuando el balance entre mecanismos vasoconstrictores y compuestos vasodilatadores se pierde, por cualquiera razón, las resistencias vasculares renales aumentan intensamente, desarrollando el S.H.R.

Diagnóstico Diferencial

Azotemia prerrenal

La historia y el examen físico no permiten separarlos, por lo cual deben buscarse factores precipitantes que al reducir el volumen arterial efectivo provoquen azotemia prerrenal. El sedimento urinario y los índices de diagnóstico, concentración de sodio urinario, fracción excretada de sodio e índice de osmolalidad orina-plasma, son idénticos en ambos cuadros. Se recomienda cuando pueda realizarse, la medición de la presión venosa central o el débito cardíaco.

Si la PVC es menor de 8 cm. de agua o el débito cardíaco es bajo, se administrara plasma fresco o albúmina 20 a 30 g I.V. en 4 horas, hasta normalizarlos. Si esos parámetros son normales, el uso de volumen puede ser riesgoso por complicaciones de ruptura de várices esofágicas, insuficiencia cardíaca o edema agudo pulmonar.

Necrosis tubular aguda.

Este diagnóstico diferencial tiene gran importancia pronóstica y terapéutica.

En el S.H.R. el pronóstico es pobre y la recuperación espontánea o terapéutica es excepcional, en tanto que la necrosis tubular aguda es potencialmente reversible. Para el diagnóstico de necrosis tubular aguda deberá buscarse factores predisponentes como isquemia, sepsis o el uso de drogas o agentes nefrotóxicos del tipo de aminoglicósidos o neomicina. La excreción de sodio en orina de 24 horas es más alta que en el síndrome hepatorenal, generalmente superior a 20 mEq/24 h, el índice de osmolaridad orina/plasma es más bajo que el síndrome hepatorenal, correspondiente a una isoosmolalidad y el

Sedimento urinario generalmente es anormal. La determinación de la excreción urinaria de B2 (Beta 2)-microglobulina, un marcador de daño tubular, puede ser útil para un diagnóstico diferencial.

Deben excluirse otras causas de insuficiencia renal: 1.- Producidas por uso de diuréticos y uso de medios de contraste; 2.- Necrosis papilar; 3.- Glomerulopatías asociadas con enfermedad hepática: a)

Diagnóstico Diferencial de Insuficiencia Renal en Pacientes con Enfermedad Hepática.

	HRS	Azotemia Prerrenal	Necrosis Tubular Ag.
Sodio Urinario mEq/L	< 10	< 10	> 30
Fe Na %	< 1	< 1	> 1.5
Creatinina: Urinaria/plasma	> 30	> 30	< 30
Osmolalidad orina/plasma	> 1.5	> 1.5	1
Sedimento urinario	Normal	Normal	Cilindros restos celulares
Respuesta a expansión sostenida de plasma	Ausente	Buena	Ausente

nefropatías por IgA; b) glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa relacionada al HbsAg y c) glomerulonefritis membranoproliferativa relacionada al virus C.

Tratamiento

Nuestro conocimiento de la patogenia del S.H.R. es incompleto, por lo cual no tenemos un tratamiento específico. En general las medidas terapéuticas para este síndrome son inadecuadas y frustrantes. En estas circunstancias, las medidas preventivas, el planteamiento de un diagnóstico preciso con exclusión de otras causas más fácilmente tratables y un tratamiento de mantención adecuado para la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal, van a constituir las bases terapéuticas para enfrentar el gran desafío que presenta el tratamiento de este tipo de pacientes (29).

Medidas Preventivas

Deben evitarse o tratarse los factores precipitantes o agravantes del síndrome, sean de orden yatrogénicos o espontáneos.

a) Suspensión de los diuréticos

b) Evitar el uso de drogas nefrotóxicas como la neomicina, los aminoglicósidos, los antiinflamatorios no esteroideos, las tetraciclinas, el uso endovenoso de medios de contraste radiológicos.

c) Diagnóstico y tratamiento adecuado de infecciones, que muchas veces por su escasez de síntomas es necesario buscarlas como las infecciones urinarias y peritonitis bacterianas espontáneas.

d) Diagnóstico y tratamiento adecuado de las hemorragias digestivas.

e) Reconocer que la lactulosa puede producir diarreas prolongadas, que llevan eventualmente a hipovolemias acentuadas.

f) Identificación y tratamiento oportuno de las causas corregibles de azotemias, tales como las contracciones de volumen, la descompensación cardíaca y la obstrucción del tracto urinario. Debe recordarse la similitud clínica y bioquímica de la azotemia prerrenal y el síndrome hepatorenal. En estas circunstancias la administración de sueros salinos, plasma, albúmina humana u otros expansores plasmáticos demuestran la reversibilidad de las

insuficiencias prerrenales, pero no la del S.H.R.

Tratamiento de Mantención

a) Para iniciar este tratamiento debe tenerse un diagnóstico preciso y fundamentado de S.H.R. y el tipo de enfermedad hepática que lo produce: cirrosis alcohólica, hepatitis alcohólica, hepatitis fulminante o subfulminante y cirrosis hepática no alcohólica.

b) El primer objetivo de esta fase del tratamiento debe ser el de mejorar la función hepática, lo que raramente es posible.

c) Restricción estricta de sodio.

d) Restricción de líquidos totales a 1000 ml o menos de acuerdo al grado de insuficiencia renal y a la hiponatremia, trastorno electrolítico que frecuentemente acompaña al S.H.R. Lo más adecuado es establecer un balance negativo de líquidos con medición estricta de ingresos y egresos de líquidos y el control de peso cada 24 horas.

e) Disminuir la ingestión de proteínas a 30 g/día por la insuficiencia renal. Si hay encefalopatía la disminución de las proteínas dependerá del grado de encefalopatía hepática.

Tratamiento con base patogénica, experimentales, aún no bien evaluados.

1. La expansión de volumen plasmático con albúmina, plasma, dextran y soluciones salinas no han sido beneficiosas.

2. La infusión intrarrenal de vasodilatadores inespecíficos como acetil colina o papaverina no han sido útiles.

3. La infusión de bloqueadores alfa-adrenérgicos como pentolamina, difenoxibenzamina, isoproterenol y dopamina no han sido beneficiosas.

4. La infusión de prostaglandinas A₁ y E₁, sistémicas intrarrenal no han tenido efectos beneficiosos.

5. La anastomosis porto-sistémica quirúrgica no tiene indicación en el S.H.R.

6. La infusión de plasma fresco asociado a furosemida (30) ha tenido resultados beneficiosos en estudios preliminares que es necesario evaluar.

7. Diálisis Ultrafiltración. Estos procedimientos no han sido beneficiosos en pacientes con daño hepático crónico, sin embargo han permitido salvar algunos casos de insuficiencia hepática fulminante con S.H.R.

8. Derivación peritoneo-venosa (shunt de Le Veen). Este procedimiento ha permitido mejorar la función renal en algunos pacientes con S.H.R., sin embargo un estudio prospectivo y controlado (31) no logró demostrar una prolongación significativa de la sobrevida en ese grupo de pacientes.

9. El trasplante hepático ortotópico representa en el momento actual el único procedimiento efectivo para el tratamiento del S.H.R. con recuperación de la función renal y prolongación significativa de la sobrevida (32).

10. Recientemente, Lenz y col. (33) estudiaron los efectos renales y hemodinámicos de Ornipresin infundido a una dosis de 6 UI/h en 11 pacientes con cirrosis descompensada y deterioro de la función renal (GFR: 21±3 ml/mm). Ornipresin es una droga análoga a vasopresina y tiene la propiedad de producir una potente vasoconstricción sobre los vasos ilíacos y mesentéricos, sin aumentar la resistencia intrarrenal.

El fármaco produjo un marcado aumento en la depuración de insulina (+ 65%) y de la excreción de sodio (+259 %) y normalizó la circulación hiperdinámica. En base a estos resultados, Ornipresin es actualmente empleada en algunos centros de trasplante hepático para evitar un mayor deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad hepática e incipiente S.H.R., que están esperando un trasplante hepático.

REFERENCIAS

1. Epstein M. Hepatorrenal syndrome. In: Epstein M, ed. *The Kidney in Liver Disease* 3rd Ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1988: 89-118.
2. Shear L., Kleinman J, Gabuzda G. J. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver, clinical and pathological characteristics. *Am. J. Med.* 1965; 39: 184-198.
3. Eknayan G. Glomerular abnormalities in liver disease. In: Epstein M. ed *The Kidney in Liver Disease*. New York NY: Elsevier Biomedical 1983: 119-146.
4. Iwatsuki S., Popovtzer M.M., Cozman J. L. et al. Recovery from hepatorenal syndroms after orthotopic liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289:1155-1159.
5. Koppel M. H., Coburn J.W., Mims M. M., Goldstein H., Boyle J. D., Rubine M. E. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndroms: evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 1969;280:1367-1371.
6. Rodes J., Bruguera M., Teres J., Bordas J.M. La insuficiencia renal funcional terminal en la cirrosis hepática con ascitis. *Rev. Clin. Esp.* 1970;117:475-482.
7. Epstein M., Oster J, De Velasco R. Hepato-renal syndrome following hemihepatectomy, *Clin. Nephrol.* 1976;5:128-133.
8. Ritt D., Whelan G., Werner D., et. al. Acute hepatic necrosis with stupor and coma. *Medicine* 1969;48:151-172.
9. Vesin P., Roberti A., Viguie R. Defaillance renale fonctionnelle terminale chez des malades atteints de cancer du foie primitif ou secondaire. *Sem. Hosp. Paris* 1965;26:1216-1220.
10. Rodes J., Bosch J., Arroyo V. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad. Med.* 1975;55:492-497.
11. Papper S. Hepatorrenal syndrome. In: Epstein M. (ed). *The kidneys in Liver Disease*, ed 2. New York, Elsevier Biomedical, 1983, pp 87-106.
12. Papadakis M., Arieff A.I. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: a prospective study. *Am. J. Med.* 1987; 82: 945-952.
13. Epstein M., Berk D.P., Hollenberg N.K., Adams D.F., Chalmers T.C., Abrams H.L., Merrill J.P. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am. J. Med.* 1970;49:175-185.
14. Epstein M, Norsk P. Renin-Angiotensin system in liver disease. In: Epstein N. ed. *The Kidney in Liver Disease*. Baltimore, M.D.: Williams and Wilkins; 1988: 331-355.
15. Pariente E.A., Bataille C., Bercoff E., Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascitis. *Gastroenterology* 1985;88: 1255-1260.
16. Bichet D.B., Van Putten V.J., Schrier R.W. Potential role of increased sympathetic activity in impaired Sodium and water excretion in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1982;307:1152-1157.
17. Flora J.S., Legault L., Morali G.A., Hara K., Blendis L.M. Increased sympathetic outflow in cirrhosis and ascitis: direct evidence from intraneural recordings. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 373-380.
18. Solis Herruzo J.A., Duran A., Favela Y., et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J. Hepatol.* 1987; 5:167-173.

19. Bichet D, Szatalowsky Y., Chaimovits C., Schrier R.W. Role of vasopresin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann. Intern. med.* 1982;96:413-417.
20. Perez Ayuso R.M., Arroyo Y., Campos J., et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water reabsorption in cirrhosis. *Kidney Int.* 1984; 26: 72-80.
21. Gines P., Jimenez W, Arroyo Va, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascitis: Plasma levels, splanchnic release and cardiac extraction. *hepatology* 1988;8:636-642.
22. Salerno F., Badalamenti S., Incerti P., Capozza L., Nainardi L. Renal response to atrial natriuretic peptide in patients with advanced liver cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:21-26. 7
23. Boyer T.D., Rcynolds T.B. The effect of indomethacin and prostaglandin A on renal function and plasma renin activity, in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979; 77:215- 222.
24. Govindarafan 6., Nast C.C., Smith W.L., et al. Immunohistochemical distribution of renal endoperoxide synthase and prostacyclin synthase diminished endoperoxide synthase in the hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1987; 7:654- 659.
25. Bourgoignie J.J., Valle G.A. Endotoxins and renal dysfunction in liver disease. In: Epstein M. ed. *The Kidney in Liver Disease*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1988: 486-507.
26. Uchihara M., Izuni N., Sato C., Marumo F. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:95-99.
27. Moors K, Wendon J., Frazer M., Karani J, Williams R., Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N. Engl. J. Med* 1992;327:1774-1778.
28. Pizcueta M.P., Pique J.M., Bosch J., Whitte L.R., Moncada S. Effect of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br.J. Pharmacol* 1992; 105:184-190.
29. Bardi A. Síndrome hepatorenal. En: *Nefrología e hipertensión arterial*, editado por R. Orozco, pp. 362-37. Mediterráneo Ltda. Publicaciones Técnicas. Santiago-Chile.
30. Bardi A., Orozco R., Sapunar J. y Fernández I. Cirrosis hepática con ascitis refractaria y función renal alterada: efectos de la infusión de plasma fresco y furosemide. *Rev. Med. Chile* 1989; 117:740-746.
31. Lirias S.L., Schaffer J.W., Moore E.E., Good J.T. Giansiracusa R. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndroms. *Kidney Int.* 1986; 30:736-740.
32. Iwatsuki S., Popovtzer M.M., Corman J. L., et al. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver-transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1973;289.1155—1159.
33. Lenz K., Hortanagl H, Drun W., st al. Ocnipressin in the treatment of functional renal failure in descompensated cirrhosis. *Gastroenterology* 1991 ;101 :1060-1067.