

Torres-Vellojín, Natalia; Díaz-Duque, Juan Camilo; Toro-Molina, Jorge Luis; Muñoz-May, Octavio G.

Natalia Torres-Vellojín

Universidad de Antioquia, Colombia

Juan Camilo Díaz-Duque

Universidad de Antioquia, Colombia

Jorge Luis Toro-Molina

Universidad de Antioquia, Colombia

Octavio G. Muñoz-May

octavio.g.munoz@gmail.com

Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia, Colombia

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 2, núm. 2, 2021

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 12 Febrero 2021

Aprobación: 19 Abril 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7743992002/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.136>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La disfunción renal es una complicación común en pacientes con cirrosis avanzada y está asociada a un incremento significativo en la mortalidad. Este deterioro de la función renal puede ser reversible en algunos casos, si se identifica y se trata su etiología. La lesión renal aguda (LRA) de origen prerrenal y la necrosis tubular aguda (NTA) son las entidades más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática crónica y cirrosis, constituyendo un desafío en los escenarios clínicos actuales. La aparición de nuevos biomarcadores como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), puede ser un factor determinante para esclarecer el origen de estas dos entidades. En la actualidad, la clasificación de la enfermedad renal establece que un aumento en la creatinina sérica basal $>0,3$ mg/dL dentro de las primeras 48 horas, o un incremento mayor al 50% desde la línea de base, son suficientes para definir lesión renal aguda, por lo cual, cambios leves en la creatinina sérica en un periodo corto de tiempo, contribuyen a una identificación temprana y previenen desenlaces negativos. Esta revisión de tema abordará la lesión renal aguda en cirrosis desde la fisiopatología, la clasificación actual según guías internacionales, los avances en biomarcadores y las principales etiologías, finalizando con un abordaje general y estrategias de prevención.

Palabras clave: función renal, lesión renal aguda, cirrosis hepática, síndrome hepatorenal.

Abstract: Kidney dysfunction is a common complication in patients with advanced cirrhosis and is associated with a significant increase in mortality. This deterioration of kidney function may be reversible in some cases, if its etiology is identified and treated. Acute kidney injury (AKI) of prerenal origin and acute tubular necrosis (ATN) are the most frequent entities in patients with chronic liver disease and cirrhosis, constituting a challenge in current clinical scenarios. The emergence of new biomarkers such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), may be a determining factor in clarifying the origin of these two entities. Currently, the classification of renal disease establishes that an increase in basal serum creatinine $>0,3$ mg/dL within the first 48 hours, or an increase higher than 50% from the baseline, are enough to define acute kidney injury, therefore slight changes in serum creatinine in a short period of time contribute to an early identification and prevent negative outcomes. This literature review will address acute kidney injury in cirrhosis from its pathophysiology, current classification according to international guidelines,

advances in biomarkers and the main etiologies associated with it, ending with a general approach and prevention strategies.

Keywords: renal function, acute kidney injury, hepatic cirrhosis, hepatorenal syndrome.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática involucra cambios hemodinámicos sistémicos. La circulación hiperdinámica es consecuencia de un síndrome vasodilatador progresivo, que deriva de la hipertensión portal y sobreproducción de óxido nítrico, estos cambios activan sistemas neurohormonales que llevan a una disminución del flujo sanguíneo renal y a la consecuente falla renal [1]. Su prevalencia en cirrosis es del 14% al 50%, siendo mayor en pacientes con ascitis concomitante [2,3]. La lesión renal aguda (LRA) es una complicación común y grave que se desencadena por eventos precipitantes como la paracentesis de grandes volúmenes, hemorragia gastrointestinal e infecciones bacterianas, entre otros. Diferentes estudios han identificado que los parámetros de disfunción renal son predictores importantes de mortalidad a corto plazo [1], de hecho, la creatinina sérica hace parte del modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y también es predictor de supervivencia postrasplante [4]. Por lo tanto, es indispensable considerar la falla renal como una complicación potencial en el paciente cirrótico, que, si se aborda adecuadamente, puede cambiar el curso clínico de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA DE LA LRA EN CIRROSIS

La cirrosis es el resultado evolutivo de la enfermedad hepática crónica, caracterizada por fibrosis, nódulos de regeneración, y cambios dinámicos en la resistencia vascular, la angiogénesis, mecanismos compensatorios y gasto cardíaco. La LRA en los pacientes con cirrosis puede expresarse con varios fenotipos, entre ellos, el síndrome hepatorenal (SHR). La identificación y diagnóstico de la causa de la LRA facilita la adopción de una medida terapéutica apropiada. A continuación, se describen los principales mecanismos que interactúan, en diferentes grados, en el desarrollo de la LRA en el paciente con cirrosis.

Teoría por vasodilatación arterial esplácnica

En la cirrosis se presenta disfunción circulatoria debido al daño producido en los sinusoides hepáticos, que lleva a su capilarización y pérdida de la arquitectura del parénquima, generando un aumento de la resistencia vascular intrahepática y de la presión portal. Esta injuria hepática origina la producción de varios vasodilatadores, incluidos los endocannabinoides, el monóxido de carbono y, principalmente, el óxido nítrico, siendo este último un regulador esencial en la hemodinámica sistémica y regional [5]. Este proceso induce vasodilatación esplácnica con una consecuente reducción en la resistencia vascular sistémica, el volumen sanguíneo arterial efectivo y la presión arterial. Simultáneamente, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la hormona antidiurética y el sistema nervioso simpático, produciendo un ascenso en los niveles plasmáticos de angiotensina II y noradrenalina, con el fin de aumentar el gasto cardíaco. En la cirrosis descompensada, el incremento del gasto cardíaco no es suficiente para contrarrestar la vasodilatación arterial esplácnica, desarrollándose hipotensión arterial efectiva, lo que resulta en retención de sodio, deterioro de la excreción de agua libre de solutos y vasoconstricción renal, con la consecuente disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) [6].

Teoría inflamatoria-papel de la disbiosis intestinal

Hay evidencia que asocia la inflamación sistémica, la disbiosis intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal, con la progresión cirrótica y el desarrollo de complicaciones como el SHR [7,8]. Los pacientes con cirrosis avanzada presentan translocación bacteriana del intestino a los ganglios linfáticos mesentéricos, lo que desencadena niveles séricos incrementados de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros. Estos marcadores se encuentran especialmente elevados en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada (ACLF) [9]. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) y las proteínas de choque térmico (HSP), activan receptores de reconocimiento de patrones tipo Toll (TLR), expresados en monocitos, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas [10]. Estos receptores se unen de forma ligando-receptor con los lipopolisacáridos (LPS) y las endotoxinas expresadas por las bacterias Gram negativas de la microbiota intestinal, desencadenando la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias.

Insuficiencia adrenal relativa

La insuficiencia adrenal se reporta en aproximadamente el 51% y el 77% de los casos de cirrosis descompensada y en cirrosis con choque séptico, respectivamente, denominándose síndrome hepatoadrenal [11]. Este síndrome es determinado por una producción o acción inadecuada del cortisol, lo que se traduce en un descenso en el gasto cardíaco y en el tono vascular en pacientes con cirrosis avanzada [12,13].

Síndrome hepatocardiorrenal

La cardiomiopatía cirrótica se refiere a una disfunción cardíaca crónica, caracterizada por una disminución en la respuesta contráctil al estrés y alteración de la relajación en diástole, asociada con frecuencia a cambios electrofisiológicos, en ausencia de otra enfermedad cardíaca. Se ha propuesto que la disfunción cardíaca es importante en la fisiopatología de la lesión renal, especialmente en el síndrome hepatorenal [14].

CLASIFICACIÓN DE LA LRA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

La definición de LRA en cirrosis ha sido modificada en varias ocasiones debido a las limitaciones asociadas a la medición de la TFG [15], pues se sabe que la creatinina sérica se encuentra reducida en esta patología por la producción hepática disminuida, sarcopenia, hipervolemia y las interferencias con la medición en el laboratorio en condiciones como la hiperbilirrubinemia [16,17]; estas limitaciones llevan a un retraso en el diagnóstico de la LRA por sobreestimación de la función renal. Se ha optado además por eliminar el gasto urinario como un criterio diagnóstico, debido a que los pacientes cirróticos con frecuencia son oligúricos por una ávida retención de sodio teniendo una TFG normal [15]. El Club Internacional de Ascitis (ICA) estableció inicialmente los criterios de falla renal en cirrosis [18], que incluían un aumento en la creatinina sérica $\geq 50\%$ de su valor basal, para un valor final mayor a 1,5 mg/dL; sin embargo, este valor fue cuestionado por falta de validación en estudios prospectivos, además, se demostró que el punto de corte de 1,5 mg/dL no tenía ningún valor pronóstico per se [19]. Con los nuevos criterios diagnósticos de LRA validados en pacientes no cirróticos [20,21], estudios que incluían pacientes con cirrosis demostraron que estos eran buenos predictores de mortalidad en esta población [22-24]. Así, desde 2015 [15], se establecieron nuevos criterios diagnósticos de LRA, basados en los criterios KDIGO (del inglés, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), pero excluyendo la diuresis como criterio. La LRA en cirrosis se define ahora como el aumento

mayor o igual a 0,3 mg/dL en la creatinina de base en un lapso de 48 horas, o un aumento $\geq 50\%$ en los 7 días previos, considerando que la creatinina de base es el último valor disponible de los tres meses previos [25]. En la **tabla 1** se muestran los estadios definidos con importancia pronóstica.

TABLA 1.
Estadios de la lesión renal aguda según consenso ICA.

Clasificación	Definición
Estadio 1	Aumento en creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL o $\geq 1,5$ -2 veces el valor basal
Estadio 2	Aumento en creatinina sérica >2 -3 veces el valor basal
Estadio 3	Aumento en creatinina sérica >3 veces el valor basal o $\geq 4,0$ mg/dL con aumento agudo $\geq 0,3$ mg/dL o inicio de TRR

ICA: Club Internacional de Ascitis; TRR: terapia de reemplazo renal.

AVANCES EN BIOMARCADORES

En LRA, el objetivo de medir biomarcadores de daño renal es distinguir cambios estructurales y funcionales que permitan identificar pacientes con potencial de recuperación y aquellos con cambios irreversibles. Las herramientas convencionales usadas para definir el fenotipo de daño, como la creatinina sérica, fracción excretada de sodio o de urea y proteinuria, tienen grandes limitaciones en cirrosis avanzada [26]. En los últimos años, se han estudiado varios marcadores tubulares de daño enfocados en lograr identificar de forma temprana eventos isquémicos renales en el paciente cirrótico, entre ellos, la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) ha sido ampliamente estudiada; es una proteasa expresada en el túbulo contorneado distal que aumenta de forma marcada luego de un insulto isquémico o nefrotóxico. Varios estudios han demostrado que la NGAL urinaria, como marcador de daño tubular, puede ser útil para diferenciar una LRA prerrenal de la necrosis tubular aguda (NTA) [27,28]. En el estudio de Fagundes y colaboradores, se encontró que los pacientes con alteración de la función renal tenían niveles más altos de NGAL urinaria, y pacientes con NTA tenían niveles marcadamente más elevados que aquellos con azoemia prerrenal, enfermedad renal crónica y SHR. A raíz de estos hallazgos, se ha propuesto un punto de corte de 194 $\mu\text{g/g}$ creatinina de NGAL urinaria para diferenciar el SHR tipo 1 de NTA, sin embargo, es posible la sobreposición de fenotipos, especialmente en pacientes con infección [29]. Algunos estudios afirman que incluso puede predecir mortalidad a corto plazo en pacientes con cirrosis [30].

La interleucina 18 (IL-18) es una citoquina proinflamatoria sobreexpresada en el túbulo proximal, sus niveles aumentan en LRA, especialmente cuando hay cambios isquémicos (NTA), mientras que en ITU, LRA nefrotóxica y en enfermedad renal crónica (ERC), permanecen bajos [27]. Un metaanálisis realizado por Puthumana y colaboradores [31], mostró además que la IL-18 identificó pacientes con mortalidad a corto plazo con un AUC de 0,76. No obstante, se ha demostrado una superposición de sus niveles entre diferentes etiologías.

Otros biomarcadores, como la molécula-1 de lesión renal (KIM-1), una proteína transmembrana que se ve aumentada por lesión renal isquémica, y la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP), que se expresa en el epitelio tubular proximal, han mostrado que su excreción urinaria aumenta cuando hay daño túbulo intersticial. Ambas proteínas sugieren ser útiles como marcadores en LRA y para predecir su progresión [32].

Recientemente, se han validado dos marcadores de lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos: las proteínas TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteínasa 2) y la IGFBP-7 (proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 7) en orina, las cuales sugieren un estrés o daño de las células tubulares renales y se asocian con detención del ciclo celular [33]. El test NephroCheck® se ha implementado para medir el score AKIRisk®, como método para estratificar el riesgo de lesión renal aguda temprana o subclínica, al medir cuantitativamente las proteínas TIMP-2 e IGFBP-7 mediante inmunoanálisis de fluorescencia. Un estudio realizado por Zhang y colaboradores, en Alemania, comparó pacientes con SHR y pacientes con función renal normal, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en sus valores ($1,3 \pm 2,09$ versus $1,03 \pm 1,03$; $p=0,55$), pero, evidenciaron que bajos niveles de [TIMP2]·[IGFBP7] se asociaron con mayor mortalidad ($p=0,01$), sugiriendo que puede tener valor pronóstico en cuanto a mortalidad en pacientes con cirrosis descompensada [34].

Desafortunadamente, los estudios que han comparado biomarcadores en NTA con otras etiologías de LRA, se han desarrollado sin confirmación histológica de las entidades, por lo que hay un potencial sesgo; además, la sobreposición de marcadores entre fenotipos es una gran limitación que sugiere recopilar más evidencia para hacer recomendaciones sobre su uso en pacientes con cirrosis.

En ERC también hay un gran interés en el desarrollo de biomarcadores que permitan identificar pacientes en riesgo de progresión a esta entidad, al igual que detectar complicaciones extrarrenales y para predecir desenlaces. Algunos biomarcadores se han relacionado con la fibrogénesis; los perfiles de microRNAs tejido-específicos se han asociado con procesos de transición epitelio-mesenquimal, factor clave en la progresión a ERC, así mismo, la osteopontina sérica, TIMP-1 y la IL-18 urinaria se han relacionado con fibrogénesis y baja probabilidad de recuperación renal luego de un trasplante hepático, por lo cual se sugieren como herramientas no invasivas para identificar cambios irreversibles, útiles en tomar la decisión de un trasplante hepático-renal simultáneo, sin embargo, se requieren más estudios para esclarecer su utilidad [26].

CAUSAS DE LRA

La LRA se presenta en el 19% de los pacientes con cirrosis [1], cualquiera de sus subtipos se puede manifestar, y esto tendrá implicación pronóstica y terapéutica. Según estudios de cohorte prospectiva, la mortalidad es menor en la hiperazoemia prerrenal en comparación con el SHR y la NTA [35], con una gran diferencia en la mortalidad entre los respondedores de volumen (28,6%) y los no respondedores (93,3%) [36].

LRA prerrenal

La causa más común de LRA en los pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada es la prerrenal, en el 68% de los casos [25]; de estos, el 66% es debido a hipovolemia y el 34% a síndrome hepatorenal [1]. La lesión prerrenal es un estado definido por una mala perfusión renal sin evidencia de injuria del parénquima renal. Esta condición puede ser reversible si se reestablece la perfusión renal en un periodo corto de tiempo. Este tipo de LRA es común en los pacientes cirróticos por las alteraciones hemodinámicas que lo generan. A continuación, se identifican dos grandes grupos de LRA prerrenal: los respondedores a la administración de volumen y suspensión de la noxa, y los no respondedores.

1. Con respuesta a volumen y suspensión de la noxa:
 - Pérdida excesiva de fluidos, ya sea por vómito, diarrea por el uso excesivo de lactulosa para el tratamiento de la encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal, retención de sodio y agua, paracentesis de gran volumen (>5 L) sin reemplazo de albúmina, terapia excesiva con diuréticos, etc.

Uso de antiinflamatorios no esteroideos y bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Infección o sepsis.

Sin respuesta a volumen: corresponde a los pacientes con síndrome hepatorenal, el cual es una causa frecuente de falla renal, caracterizada por vasoconstricción funcional renal que lleva a una disminución significativa de la TFG y a un aumento de los niveles de creatinina sérica, en el contexto de una enfermedad hepática crónica grave [1] (**figura 1**).

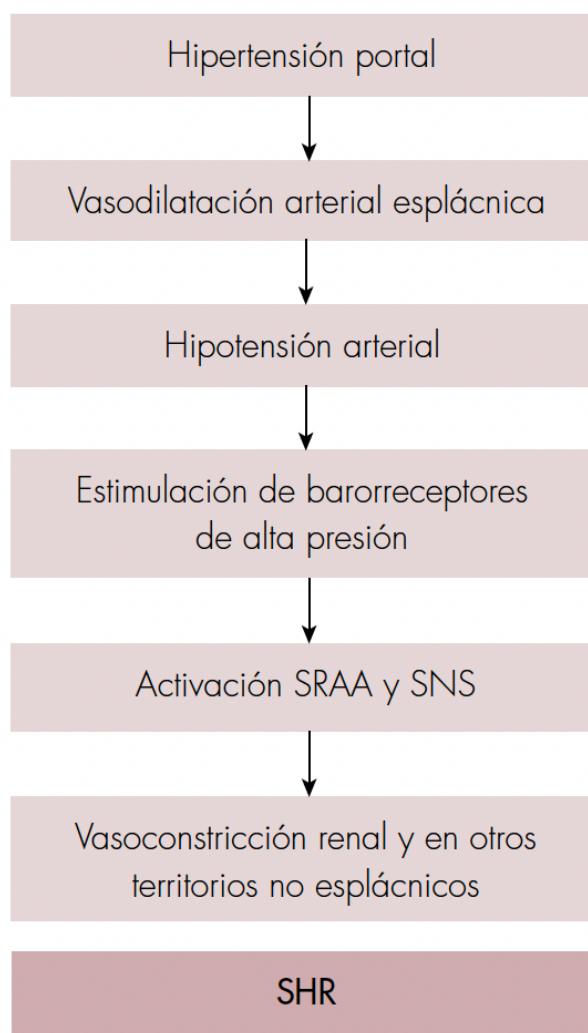


FIGURA 1.

Fisiopatología del síndrome hepato-renal (SHR). SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático.

DIAGNÓSTICO DE SHR

Sus criterios diagnósticos se basan en la definición de LRA en cirrosis que no responde a la terapia estándar para azotemia prerrenal y requiere de la exclusión de otras causas de disfunción renal aguda. El SHR se clasifica en dos tipos con diferentes características clínicas y pronósticas. El tipo 1 es más dramático y se caracteriza por aumento progresivo de la creatinina sérica en menos de 2 semanas, puede asociarse a

disfunción multiorgánica, tiene una incidencia anual de 8% en pacientes con ascitis y presenta una mediana de supervivencia de 2 semanas sin tratamiento [37]. El tipo 2 tiene un curso más estable y más larvado, caracterizado por ascitis refractaria [38] y la supervivencia media es de 6 meses [39]. Los criterios diagnósticos de SHR se muestran en la **tabla 2**.

Factores de riesgo

- Uso de lactulosa: es común el uso de lactulosa en pacientes con cirrosis descompensada que cursen con encefalopatía hepática, la cual provoca deshidratación e hipovolemia.

Uso de diuréticos: para el manejo de la ascitis y el edema es característico el uso de fármacos diuréticos como la furosemida y la espironolactona, no obstante, altas dosis de estos suponen un factor de riesgo para SHR.

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): es el principal factor desencadenante de SHR, aproximadamente un tercio de los pacientes con PBE en ausencia de administración de albúmina como terapia de reemplazo de volumen, desarrollan SHR [40,41].

Hemorragia gastrointestinal: es considerada un factor de riesgo alto para el desarrollo de infecciones bacterianas.

Uso de AINE: se deben evitar en los pacientes cirróticos, porque actúan reduciendo la producción de prostaglandinas, lo cual puede llevar a una reducción de la TFG [42].

Paracentesis de gran volumen sin uso de albúmina: el uso de albúmina en pacientes cirróticos es rápido, efectivo y un método seguro para la reposición de volumen. La albúmina sigue siendo una terapia eficaz en pacientes con ascitis tensa sometidos a paracentesis de gran volumen (>5 L), ya que reduce la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes, en comparación con los tratamientos alternativos investigados hasta ahora [43,44]. Por lo tanto, el no uso de albúmina supone un riesgo importante para el desarrollo de SHR.

TABLA 2.
Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal según consenso ICA.

<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de cirrosis y ascitis • Diagnóstico de insuficiencia renal aguda • No respuesta después de 2 días consecutivos de abstinencia diurética y expansión del volumen plasmático con albúmina 1 g/kg de peso corporal • Ausencia de choque • Sin uso actual o reciente de medicamentos nefrotóxicos (AINE, aminoglucósidos, yodados, medios de contraste, etc.) • Sin signos macroscópicos de lesión renal estructural, definida como: ausencia de proteinuria (>500 mg/día), ausencia de microhematuria (>50 glóbulos rojos por campo de alta potencia), y con hallazgos normales en la ecografía renal

ABORDAJE DE LOS PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL AGUDA Y CIRROSIS

Dado que las causas de LRA en cirrosis son muy amplias, los clínicos deben tener una visión completa del cuadro y hacer una búsqueda sistemática y ordenada de las posibles causas.

1. Evaluar causas desencadenantes: dentro de las más comunes se encuentran medicamentos, por diferentes mecanismos. En primer lugar, el sobreuso de diuréticos y su respectivo efecto en la volemia; segundo, el uso de IECA, ARAII o AINE y su efecto en la reactividad vascular; y, en tercer lugar, la toxicidad tipo nefritis tubulointersticial o el uso de medios de contraste. Siempre se debe descartar que el paciente tenga una infección activa, y dentro de las más comunes están PBE, bacteriemia espontánea, infección urinaria, neumonía o infección de piel y tejidos blandos. Dado que los pacientes cirróticos son hipotensos, se debe estar alerta a signos de hipoperfusión como manifestación de choque.

Garantizar una adecuada volemia: la causa más común de LRA en pacientes cirróticos es la lesión prerrenal, por lo tanto, se debe garantizar un volumen de perfusión renal adecuado; esto se logra retirando los diuréticos, corrigiendo la causa desencadenante, y con la administración de albúmina 1 g/kg de peso por 24 a 48 horas. Se debe tener presente que algunos pacientes pueden tener signos de sobrecarga de volumen al momento de la aproximación diagnóstica, y puede ser deletéreo sobrecargarlos más con albúmina. Es importante valerse para esto de signos clínicos como la aparición de estertores en la auscultación pulmonar, ingurgitación yugular, cambios radiográficos o métodos invasivos como la presión venosa central o la medición del diámetro y la compresibilidad de la vena cava inferior [45].

Excluir glomerulopatía o tubulopatías: los pacientes cirróticos tienen mayor riesgo de glomerulopatía por IgA, y los pacientes con hepatitis B o C pueden desarrollar glomerulonefritis membranosa, membranoproliferativa y vasculitis (poliarteritis nodosa y crioglobulinemia mixta). Por este motivo, es muy importante la valoración cuidadosa del sedimento urinario [46]. Los criterios actuales de SHR excluyen a los pacientes con hematuria (>50 células por campo de alto poder) y proteinuria (>500 mg por día). Además, el análisis del sedimento también permite sospechar tubulopatías cuando se presentan cilindros granulosos o leucocitarios en los casos de necrosis tubular aguda tóxica o isquémica, la presencia de cilindros leucocitarios o hemáticos y eosinófilos en orina o test de Hansel en el caso de la nefritis tubulointersticial, y la presencia de células pigmentadas por bilirrubina en el caso de tubulopatía biliar [47].

Evaluación anatómica del riñón y las vías urinarias: la ecografía renal permite documentar las causas postrenales de LRA, en caso que se documente hidronefrosis; además, permite evaluar los cambios en el parénquima renal, tanto en la ecogenicidad como en la diferenciación corticomedular, indicativos de una lesión aguda parenquimatosa o de daño renal crónico, respectivamente. Es importante reconocer que en los pacientes con ascitis a tensión, su desempeño es menor.

En la práctica clínica, la biopsia renal tiene un valor limitado si la causa de LRA es evidente, y solo se realiza en casos seleccionados: sospecha de LRA intrínsecamente renal de etiología no clara, después de excluir causas prerrenales y postrenales, y con una evaluación clínica exhaustiva, siempre y cuando el uroanálisis y la investigación de laboratorio sugieran diagnósticos distintos de sepsis o lesión isquémica o nefrotóxica [48]. Es útil para hacer un diagnóstico preciso de glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial, entre otras entidades, pero se recomienda dejar a la experticia del clínico su realización, ya que el riesgo supera cualquier beneficio potencial, con una tasa de complicaciones mayores que varían desde un 2% a 8% [49-52].

TRATAMIENTO

En términos generales, la guía del consorcio KDIGO recomienda que los pacientes con LRA deben abordarse con una evaluación temprana para determinar la causa y estabilización del estado hemodinámico, monitorizar la creatinina sérica y el gasto urinario, suspender todos los posibles agentes nefrotóxicos,

asegurar una reposición de volumen y presión de perfusión adecuada, manejar la hiperglucemia, y tratar oportunamente las complicaciones asociadas como sobrecarga de líquidos, corrección de acidosis e hiperpotasemia, y uso de antibióticos tempranos en pacientes sépticos, entre otros [48].

El pilar del tratamiento para el SHR tipo LRA consiste en la administración temprana de vasoconstrictores asociados a albúmina; el mecanismo de acción es disminuir la vasodilatación arterial esplácnica para mejorar la perfusión renal. Hay varios medicamentos aprobados para su uso en este síndrome, no obstante, terlipresina, un análogo de vasopresina, es el más utilizado, con tasas de respuesta del 64% al 76% [25], y mayor supervivencia [53]. Su infusión intravenosa continua ha demostrado respuesta similar que la dosis en bolos IV, pero con menos efectos adversos. La tasa de discontinuación es alrededor del 20% por efectos adversos [54], principalmente cardiovasculares isquémicos, así como diarrea, dolor abdominal y sobrecarga circulatoria, por lo cual su administración requiere un cribado electrocardiográfico antes de iniciar el esquema. La albúmina como coadyuvante ha demostrado mayor efectividad, pues aumenta tres veces la respuesta comparada con la terlipresina sola [55]. Su acción se deriva del aumento de la volemia que contrarresta la disfunción del gasto cardíaco y tiene efectos benéficos antioxidantes y antiinflamatorios [56]; la dosis propuesta es de 20 a 40 g/día IV, vigilando los signos de sobrecarga. El tratamiento se debe mantener hasta obtener respuesta completa (creatinina <0,3 mg/dL el valor base) o por un máximo de 14 días en casos de respuesta parcial (disminución de la creatinina a un valor $\geq 0,3$ mg/dL sobre el valor base), o no respuesta [57].

De los estudios con terlipresina se han podido obtener varias conclusiones, las más importantes son: 1. El 65% de los pacientes tienen algún grado de respuesta; 2. Sus efectos son potenciados con el uso de albúmina; 3. Existe recurrencia en el 20% de los casos cuando se suspende el manejo, pero el retratamiento en la mayoría de los casos es efectivo; 4. Los pacientes que responden en la primera semana y/o que presentan un aumento de al menos 10 mmHg en la presión arterial media, tienen más probabilidad de lograr una respuesta completa; 5. Los efectos adversos severos son raros (5% a 10%), y la principal reacción adversa es la diarrea; 6. La hiponatremia es una reacción adversa esperable, pero se ha observado que la hiponatremia dilucional asociada al SHR mejora con su uso; 7. A pesar de su beneficio en la reversión de la disfunción renal, los estudios han fracasado en demostrar un beneficio en la mortalidad a corto plazo; y, 8. La albúmina no es un tratamiento exento de complicaciones, y se debe considerar suspender su uso en casos donde la concentración sérica de creatinina sea >4,5 g/dL o en casos de sobrecarga pulmonar [58].

Otros vasoconstrictores disponibles incluyen la noradrenalina IV en infusión continua, que ha demostrado tener eficacia similar a la terlipresina, con la desventaja de requerir catéter venoso central e ingreso a unidades de alta dependencia. Un estudio realizado por Arora y colaboradores demostró que la terlipresina es superior a la noradrenalina en SHR asociado a falla hepática aguda sobre crónica [57]. La combinación midodrina más octreotide también se ha estudiado, pero es menos efectiva que la terlipresina [53].

Un metaanálisis de 2018 evaluó los vasoactivos disponibles a la fecha para el manejo del SHR. La reversión completa fue seis veces mayor con terlipresina o noradrenalina más albúmina, en comparación al placebo. Por el contrario, la midodrina combinada con octreotide no fue mejor que el placebo; los otros desenlaces de importancia como mortalidad, recurrencia, reversión parcial y eventos adversos fueron iguales para los tres medicamentos analizados [59].

Se debe considerar la terapia de reemplazo renal en pacientes que no respondan al manejo médico y tengan alguna indicación de las ya conocidas (tabla 3), y se recomienda como terapia de rescate, especialmente en aquellos en lista de espera para trasplante hepático [60]. El mayor aporte de su implementación es servir de terapia puente hasta un manejo definitivo, como lo es el trasplante hepático, ya que los estudios no han mostrado beneficio en la mortalidad a corto y mediano plazo con su implementación, y por el contrario puede aumentar los días de estancia hospitalaria [61].

Los dispositivos de soporte hepático sistémico, ya sean los bioartificiales o los sistemas de diálisis con albúmina, han fracasado en demostrar un beneficio en ensayos clínicos aleatorizados, especialmente en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica y SHR, sin impactar en desenlaces clínicamente significativos, como lo son mortalidad o resolución de la disfunción renal [63].

El SHR se asocia con el peor pronóstico en el contexto de cirrosis y falla renal, la opción terapéutica definitiva es el trasplante hepático, ya que resuelve la enfermedad hepática y revierte la falla renal funcional, aunque cursar con SHR al momento de la cirugía tiene un impacto negativo en supervivencia [64]. El trasplante simultáneo de hígado y riñón puede indicarse en pacientes con cirrosis y ERC en condiciones específicas como TFG ≤ 40 mL/min, proteinuria ≥ 2 g/día, biopsia renal que demuestra glomeruloesclerosis global o fibrosis intersticial $>30\%$, o LRA refractaria al tratamiento, entre otros [25].

TABLA 3.
Indicaciones para el inicio de la terapia de reemplazo renal [62].

Hiperpotasemia con manifestaciones electrocardiográficas
Acidosis metabólica severa
Sobrecarga de volumen resistente a diuréticos
Oliguria o anuria
Complicaciones urémicas (encefalopatía, pericarditis y convulsiones)

PREVENCIÓN

Las infecciones, especialmente las peritoneales, son el principal desencadenante de la disfunción renal en el cirrótico; en consonancia, prevenir que estas ocurran o mejorar la disfunción circulatoria cuando se presentan, es la manera más efectiva de reducir el riesgo de desarrollar un SHR. Los pacientes cirróticos con ascitis y con características del líquido ascítico de alto riesgo para desarrollar PBE (proteínas en líquido $<1,5$ g/dL con disfunción renal y/o hepática, entendida como cualquiera de las siguientes: creatinina $>1,2$ mg/dL, nitrógeno ureico (BUN) >25 mg/dL, sodio sérico ≤ 30 mEq/L, puntaje de Child-Pugh ≥ 9 o bilirrubina total ≥ 3 mg/dL) se benefician de profilaxis antibiótica para disminuir el riesgo de infección y muerte; en virtud de lo anterior, al disminuir el riesgo de PBE, también se disminuye el riesgo de la disfunción circulatoria y finalmente del SHR [65]. En los casos donde la PBE ya está establecida, la administración de albúmina en una dosis de 1,5 g/kg de peso corporal en las primeras 6 horas, seguida de 1 g/kg de peso corporal en las siguientes 72 horas, reduce la probabilidad de desarrollar SHR en un 23%, y de morir en los siguientes 3 meses en un 19%, datos que refuerzan el efecto antioxidante, regulador de la respuesta inmune y hemodinámico de la albúmina [66].

CONCLUSIÓN

La disfunción renal en el paciente cirrótico es una complicación frecuente que se asocia con mayor mortalidad. Su detección temprana y el manejo dirigido según la causa subyacente, son fundamentales para impactar en los desenlaces clínicos del paciente con cirrosis descompensada. Nuevos biomarcadores pueden servir como herramientas clínicas para diferenciar la LRA prerrenal y la NTA, cobrando mayor importancia el SHR en este contexto. El abordaje sistemático de la LRA implica identificar desencadenantes como medicamentos e infecciones, garantizar una adecuada volemia, excluir causas renales y postrenales, y manejar

oportunamente el SHR con la administración de vasoconstrictores asociados a albúmina, utilizar la terapia de reemplazo renal cuando esté indicada, y recordar que el trasplante hepático es el manejo definitivo.

AGRADECIMIENTOS

Para el Grupo de Investigación en Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077. <https://doi.org/10.1002/hep.22605>.
2. Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 2006;65:28-33. <https://doi.org/10.5414/cnp65028>.
3. Montoliu S, Ballesté B, Planas R, Alvarez MA, Rivera M, Miquel M, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:616-622. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.03.029>.
4. Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, et al. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:736-746. <https://doi.org/10.1080/00365520801932944>.
5. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080532>.
6. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5).
7. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2364-2370. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05791.x>.
8. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64. <https://doi.org/10.1038/nature13568>.
9. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249-1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>.
10. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:23. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>.
11. Fernández J, Fernández-Balsells M, Acevedo J, Arroyo V. Insuficiencia suprarrenal relativa en la insuficiencia hepática aguda y crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:606-611. <https://doi.org/10.1157/13128301>.
12. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013;58:1757-1765. <https://doi.org/10.1002/hep.26535>.
13. Risør LM, Bendtsen F, Møller S. Immunologic, hemodynamic, and adrenal incompetence in cirrhosis: impact on renal dysfunction. *Hepatol Int* 2015;9:17-27. <https://doi.org/10.1007/s12072-014-9581-1>.
14. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;58:51-57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.027>.

15. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531-537. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308874>.
16. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-205.
17. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50035>.
18. Arroyo V, Ginès 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;23:164-176. <https://doi.org/10.1002/hep.510230122>.
19. Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013;33:16-23. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02807.x>.
20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-212. <https://doi.org/10.1186/cc2872>.
21. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>.
22. Tu KH, Jenq CC, Tsai MH, Hsu HH, Chang MY, Tian YC, et al. Outcome scoring systems for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock* 2011;36:445-450. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31822fb7e2>.
23. Fagundes C, Guevara M, García-López E, Pereira GH, Solà E, Rodríguez E, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute renal failure predicts outcome in hospitalized cirrhotic patients. *J Hepatol* 2011;54:S535-546.
24. Fagundes C, Guevara M, García-lópez E, Pereira GH, Solà E, Martín-Llahí M, et al. Comparison of AKIN criteria and conventional criteria for definition of renal impairment in cirrhosis: preliminary results of a prospective study. *J Hepatol* 2010;52:S319-457.
25. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
26. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809-824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.025>.
27. Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014;2014:376795. <https://doi.org/10.1155/2014/376795>.
28. Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128145>.
29. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267-273. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.015>.
30. Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2362-2370. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2180-x>.
31. Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine interleukin 18 and lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1003-1013. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.11.035>.

32. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-632. <https://doi.org/10.1002/hep.26980>.
33. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:932-939. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077OC>.
34. Zhang CC, Hoffelt DAA, Merle U. Urinary cell cycle arrest biomarker [TIMP-2].[IGFBP7] in patients with hepatorenal syndrome. *Biomarkers* 2019;24:692-699. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1652347>.
35. Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, Deferio JJ, Wibecan J, Kalim S, et al. Prognosis of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: A prospective cohort study. *Int J Nephrol* 2015;2015:108139. <https://doi.org/10.1155/2015/108139>.
36. Gomes CG de O, de Andrade MVM, Resende Guedes L, Carvalho Rocha H, Gardone Guimarães R, Castro Carvalho FA, et al. Clinical aspects and prognosis evaluation of cirrhotic patients hospitalized with acute kidney injury. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019;2019:6567850. <https://doi.org/10.1155/2019/6567850>.
37. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90031-7).
38. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S93-103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.010>.
39. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-1289. <https://doi.org/10.1002/hep.20687>.
40. Durand F, Graupera I, Ginès P, Olson JC, Nadim MK. Pathogenesis of hepatorenal syndrome: Implications for therapy. *Am J Kidney Dis* 2016;67:318-328. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.013>.
41. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solà E, Pereira G, Rodríguez E, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology* 2014;59:1505-1513. <https://doi.org/10.1002/hep.26687>.
42. Zipser RD, Radvan GH, Kronborg IJ, Duke R, Little TE. Urinary thromboxane B2 and prostaglandin E2 in the hepatorenal syndrome: evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilator factors. *Gastroenterology* 1983;84:697-703.
43. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90691-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90691-9).
44. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-1181. <https://doi.org/10.1002/hep.24786>.
45. Huggins JT, Doelken P, Walters C, Rockey DC. Point-of-care echocardiography improves assessment of volume status in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Am J Med Sci* 2016;351:550-553. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.02.040>.
46. Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987;9:183-190. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(87\)80053-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(87)80053-7).
47. Chawla LS, Dommu A, Berger A, Shih S, Patel SS. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c145-150. <https://doi.org/10.1159/000166605>.
48. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>.

49. Mejía-Vilet JM, Márquez-Martínez MA, Cordova-Sanchez BM, Chapa Ibargüengoitia M, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. A simple risk score for prediction of hemorrhagic complications after a percutaneous renal biopsy. *Nephrology (Carlton)* 2017;23:523-529. <https://doi.org/10.1111/nep.13055>.
50. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1591-1597. <https://doi.org/10.2215/CJN.02150212>.
51. Corapi KM, Chen JLT, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;60:62-73. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.330>.
52. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol* 2014;39:153-162. <https://doi.org/10.1159/000358334>.
53. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567-574. <https://doi.org/10.1002/hep.27709>.
54. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983-992. <https://doi.org/10.1002/hep.28396>.
55. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35819>.
56. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-1846. <https://doi.org/10.1002/hep.26338>.
57. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, et al. Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatology* 2020;71:600-610. <https://doi.org/10.1002/hep.30208>.
58. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.107789>.
59. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive agents for hepatorenal syndrome: A mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *J Gen Intern Med* 2018;33:97-102. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4178-8>.
60. Thorat A, Jeng LB. Management of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis: role of pretransplantation hemodialysis and outcomes after liver transplantation. *Semin Vasc Surg* 2016;29:227-235. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2017.04.001>.
61. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, Cai CX. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care* 2015;30:969-974. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.006>.
62. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2012;367:2505-2514. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1206045>.
63. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:774-781. <https://doi.org/10.2215/cjn.12451018>.
64. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17:1328-1332. <https://doi.org/10.1002/lt.22395>.
65. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774-779. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.024>.

66. Brinch K, Møller S, Bendtsen F, Becker U, Henriksen JH. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003;39:24-31. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00160-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00160-0).