



Estudis sobre la insuficiència renal en la cirrosi hepàtica: Anàlisi del pronòstic i investigació en el tractament farmacològic de la síndrome hepatorenal

Marta Martín Llahí

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**ESTUDIS SOBRE LA INSUFICIÈNCIA RENAL EN LA CIRROSI HEPÀTICA:
ANÀLISI DEL PRONÒSTIC I INVESTIGACIÓ EN EL TRACTAMENT
FARMACOLÒGIC DE LA SÍNDROME HEPATORENAL.**

Tesi doctoral

Marta Martín Llahí

TÍTOL DEL PROJECTE: ESTUDIS SOBRE LA INSUFICIÈNCIA RENAL EN LA CIRROSI HEPÀTICA: ANÀLISI DEL PRONÒSTIC I INVESTIGACIÓ EN EL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA SÍNDROME HEPATORENAL.

NOM DEL DOCTORAND: Marta Martín Llahí

FILIACIÓ DEL DOCTORAND: llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona. Especialista en Aparell digestiu formada en L'Hospital Clínic de Barcelona. Projecte de tesi realitzat en la Unitat d'Ascites, del Servei d'Hepatologia de l'Institut de Malalties Digestives i Metabòliques de l'Hospital Clínic de Barcelona.

NOM DEL RESPONSABLE DE LA DIRECCIÓ DE LA TESI: Professor Pere Ginès Gibert, Cap del Servei d'Hepatologia de l'Institut de Malalties Digestives i Metabòliques de l'Hospital Clínic Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat de Barcelona

LINIA DE RECERCA: Fisiopatologia i tractament de l'ascites i del trastorn de la funció renal a la cirrosi hepàtica (fetge, sistema digestiu i metabolisme).

Al Martí i la Mariona, els motors de la meva vida,
als meus pares, per tot el seu esforç,
als amics que m'han ajudat a créixer com a persona,
als companys d'hospital que m'han ensenyat com s'ha de treballar: bé o molt bé,
al Dr Ginés, el meu mestre, perquè sense ell no hauria arribat fins aquí.

1. Introducció	7
1.A. Fisiopatologia de la insuficiència renal en la cirrosi hepàtica.....	8
1.B. Avaluació de la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi.....	9
1. B.1. Avaluació clínica del pacient amb cirrosi i insuficiència renal.....	11
1.B.2. Avaluació analítica del pacient amb cirrosi i insuficiència renal...12	
1.B.3. Altres exploracions.....	16
1.C. Diagnòstic diferencial de la insuficiència renal en la cirrosi hepàtica.....	17
1.C.1. SÍNDROME HEPATORENAL.....	18
1.C.2. INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A INFECCIONS.....	25
1.C.3. INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A HIPOVOLÈMIA.....	30
1.C.4. INSUFICIÈNCIA RENAL PER NEFROPATIA ORGÀNICA.....	31
1.C.5. INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A NEFROTÒXICS.....	35
1.D. La insuficiència renal com a factor pronòstic en la cirrosi hepàtica.....	37
2. Hipòtesi de treball i objectius	42
3. Metodologia	46
3.A. Població d'estudi.....	47
3.B. Disseny dels estudis.....	48
3.C. Anàlisi estadístic.....	53
4. Resultats	56
5. Discussió	59
6. Conclusions	70
7. Annexos	72
7.A. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2011 Feb; 140(2):488-496.	
7.B. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. Gastroenterology. 2008 May; 134(5): 1352-9.	
8. Bibliografia	73

ESTUDIS SOBRE LA INSUFICIÈNCIA RENAL EN LA CIRROSI HEPÀTICA: ANÀLISI DEL PRONÒSTIC I INVESTIGACIÓ EN EL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA SÍNDROME HEPATORENAL.

La cirrosi hepàtica és una malaltia crònica, difusa i irreversible del fetge, caracteritzada per l'existència de fibrosi i nòduls de regeneració que condueixen a una alteració de l'arquitectura normal hepàtica que implica el desenvolupament d'hipertensió portal i disfunció circulatoria sistèmica que són la causa de les complicacions que apareixen en la cirrosi: hemorràgia digestiva, infeccions bacterianes, encefalopatia hepàtica, ascites, hiponatremia dilucional i insuficiència renal. L'aparició d'ascites és la complicació més freqüent en pacients amb cirrosi compensada i es produeix en el 58% dels pacients als 10 anys del diagnòstic de la malaltia (1,2). L'aparició d'ascites és un marcador de mal pronòstic (1-7); tot i que aquests pacients es poden classificar en diferents grups segons la severitat de l'ascites, la resposta al tractament i la disfunció renal. Per exemple, pacients amb una retenció moderada de sodi, amb filtrat glomerular normal i bona resposta als diürètics, tenen millor pronòstic que aquells pacients amb ascites refractària.

En els pacients amb ascites, ja sigui per un factor desencadenant o de manera espontània, pot desenvolupar-se una insuficiència renal. Està ben documentat que la insuficiència renal és un dels factors més importants en l'avaluació dels pacients per a trasplantament hepàtic. Els pacients amb cirrosi hepàtica i insuficiència renal tenen un elevat risc de mortalitat en llista d'espera per a trasplantament hepàtic, una freqüència més elevada de complicacions i una disminució de la supervivència després del trasplantament, en comparació amb aquells que no tenen insuficiència renal (8,9).

En els darrers anys, s'han fet progressos substancials per entendre la patogènesi i la història natural de la insuficiència renal en la cirrosi, però encara queden aspectes clínics i terapèutics per acabar de conèixer i, en aquest aspecte, aquesta tesi pretén col.laborar en l'ampliació del coneixement en aquests dos camps.

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ.

1.A. Fisiopatologia de la insuficiència renal en la cirrosi hepàtica.

Hi ha evidències clares de que la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi està relacionada amb les alteracions de la funció circulatòria, bàsicament, amb la reducció de les resistències vasculars sistèmiques deguda a la vasodilatació arterial en la circulació esplàcnica, desencadenada per hipertensió portal (10,11). La causa d'aquesta vasodilatació arterial és l'augment de producció o d'activitat de factors vasodilatadors (particularment òxid nítric, monòxid de carboni i cannabinoids endògens) sobretot en la circulació esplàcnica (12-15). En els estadis inicials de la cirrosi, quan la hipertensió portal és moderada, l'augment del cabal cardíac compensa la disminució de les resistències vasculars sistèmiques fent que la pressió arterial i el volum arterial efectiu es mantingui dins dels límits normals (11,16). En estadis avançats de la cirrosi, la disminució de les resistències vasculars sistèmiques no es pot compensar amb increments addicionals del cabal cardíac, comportant un descens del volum sanguini arterial efectiu (11). A més, hi ha evidència que el cabal cardíac davalla quan la cirrosi progressa (17). En la cirrosi avançada, la pressió arterial es manté a costa de l'activació de sistemes vasoconstrictors que inclouen el sistema renina-angiotensina, el sistema nerviós simpàtic i, en els estadis més avançats, la hipersecreció no-osmòtica d'arginina-vasopressina (hormona antidiürètica). Aquests mecanismes compensadors ajuden a mantenir el volum arterial efectiu i una pressió arterial relativament normal, però tenen un marcat efecte sobre la funció renal provocant, sobretot, una important retenció de sodi i aigua lliure de soluts que pot produir, eventualment, edemes i ascites i insuficiència renal com a conseqüència de la vasoconstricció renal i la hipoperfusió secundària (11,16). De fet, la insuficiència renal

rarament apareix en els pacients amb cirrosi sense ascites i és molt freqüent en la cirrosi avançada amb ascites i edemes.

Els pacients amb cirrosi que presenten disfunció circulatòria i hipovolèmia relativa, amb augment de l'activitat dels sistemes endògens vasoconstrictors, afectació de la circulació intrarenal i increment de la resposta inflamatòria sistèmica són especialment propensos a presentar insuficiència renal, la qual pot aparèixer de forma espontània com en la síndrome hepatorenal (SHR) o desencadenada per alguna complicació que pot aparèixer fàcilment en la cirrosi avançada, com ara hipovolèmia o infeccions bacterianes (18-20). Els fàrmacs antiinflamatoris no-esteroidals també poden desencadenar insuficiència renal en els pacients amb cirrosi, donat que la funció renal d'aquests pacients depèn extraordinàriament de la síntesi renal de prostaglandines (10,16,21). Finalment, alguns pacients amb cirrosi poden presentar una malaltia renal intrínseca que pot estar associada a la malaltia hepàtica com ara glomerulonefritis associades a la infecció per hepatitis C o hepatitis B o per cirrosi alcohòlica (22,23).

1.B. Avaluació de la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi.

La insuficiència renal és un problema relativament freqüent en els pacients amb cirrosi. Particularment, la insuficiència renal aguda es dona en el 19% dels pacients cirròtics hospitalitzats (24). El criteri més usat per definir la insuficiència renal és un nivell de creatinina sèrica major o igual a 1,5mg/dl (133 µmol/L) (16,25). Aquest criteri és totalment arbitrari ja que mai ha estat validat en estudis clínics prospectius. Recentment s'han proposat nous criteris pel diagnòstic d'insuficiència renal. L'ADQI Working Group (26,27) i l'Acute Kidney Injury Network (AKIN) (28) han desenvolupat i publicat una definició de consens de "dany renal agut" (AKI, de l'anglès "acute kidney

injury”). Es defineix AKI com un deteriorament abrupte (arbitràriament s’ha definit en 48h) de la funció renal definit com un increment absolut en la creatinina sèrica de 0,3mg/dl o superior ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$), o un percentatge d’increment en la creatinina sèrica del 50% o superior (1,5 vegades respecte el valor basal), o una excreció urinària menor de 0,5ml/kg per hora durant més de 6h (26,28). És obvi que el criteri del volum urinari no és aplicable als pacients cirròtics descompensats, donat que sovint presenten oligúria. Respecte els altres criteris, quan es compara amb el criteri convencional d’insuficiència renal aguda en pacients amb cirrosi, els principals aspectes més innovadors de la nova definició són: a) l’increment absolut de la creatinina sèrica obtingut a través d’un augment percentual igual o superior al 50% i b) l’abolició d’un valor final de creatinina sèrica $> 1,5\text{mg/dl}$ ($133 \mu\text{mol/L}$) (28). Encara hi ha poques dades disponibles sobre la utilitat d’aquesta nova definició en la cirrosi hepàtica. Es disposa de 2 estudis en pacients cirròtics crítics, ingressats en una unitat de cures intensives que demostren que el nou criteri per AKI és un bon predictor de la supervivència hospitalària (29,30). Un altre estudi amb una cohort de pacients similar, demostra que la nova definició és un bon predictor de la mortalitat tant hospitalària com als 6 mesos (31). Malgrat que aquests estudis estan fets en pacients cirròtics en situació crítica, hi ha altres estudis preliminars que han demostrat que els criteris de l’AKIN prediuen la mortalitat intrahospitalària amb una sensibilitat similar a la dels criteris convencionals que defineixen insuficiència renal en la cirrosi (32) però la nova definició d’AKI té major sensibilitat per identificar pacients amb cirrosi avançada amb un major risc de mortalitat a 3 mesos (33) en comparació amb la definició clàssica d’insuficiència renal. Calen estudis prospectius més amplis per avaluar la capacitat de la nova definició de disfunció renal respecte la convencional per predir la supervivència

en els pacients amb cirrosi, tal com suggeria recentment el grup d'expert del Working Party (34, 35), creat al març del 2010 amb membres del IAC (Internacional Ascites Club) i de l'ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative).

1. B.1. Avaluació clínica del pacient amb cirrosi i insuficiència renal.

En la pràctica clínica, quan es detecta insuficiència renal en un pacient amb cirrosi hepàtica, és convenient seguir el següent esquema de treball: (1) història mèdica sistemàtica; (2) exploració física completa; (3) proves de laboratori, incloent funció hepàtica, electròlits sèrics, recompte cel.lular sanguini, urinàlisi, anàlisi de líquid ascític o altres líquids quan clínicament estigui indicat; (4) cultius de sang, d'orina, de líquid ascític o altres líquids quan clínicament estigui indicat; i (5) ecografia renal.

En la història mèdica d'un pacient amb cirrosi i insuficiència renal no coneguda prèviament, cal interrogar intencionadament sobre :

- factors que es puguin associar amb depleció de volum: sagnat digestiu (melenes, hematemesi, síndrome anèmica), excessiva pèrdua de pes en pacients amb ascites tractats amb diürètics i presència de vòmits i/o diarrea en els darrers dies.
- signes d'infecció bacteriana: presència de febre o qualsevol focalitat infecciosa: esgarrifances, molèsties urinàries, símptomes respiratoris, malestar abdominal, diarrea, lesions cutànies, articulars, etc. En pacients ingressats en els quals hi ha un registre de les constants, els signes d'infecció poden ser molt subtils com ara febrícula acompanyada de descens poc aparent de la pressió arterial amb discret augment de la freqüència cardíaca.
- tractament amb fàrmacs potencialment nefrotòxics, particularment AINEs però

també qualsevol de nova introducció com els que tenen efecte vasodilatador (beta-bloquejants, nitrats, antagonistes del calci, etc).

1.B.2. Avaluació analítica del pacient amb cirrosi i insuficiència renal.

La funció renal s'ha de monitoritzar de forma rutinària en els pacients amb cirrosi avançada i especialment en aquells que tenen ascites ja que aquests pacients, particularment aquells amb hiponatrèmia, infeccions bacterianes, sagnat digestiu, o retenció severa de sodi, tenen un risc elevat de desenvolupar insuficiència renal.

La determinació de la creatinina sèrica és el mètode més simple, útil i més àmpliament acceptat en la pràctica clínica per estimar la funció renal en els pacients amb cirrosi. Però mentre que, per una banda, la creatinina és un poderós marcador pronòstic en la cirrosi per l'altra, és un marcador poc acurat de la funció renal en molts pacients cirròtics. La creatina se sintetitza en el fetge abans de ser emmagatzemada en el múscul en forma fosforilada com a creatinina. La producció de creatinina varia poc d'un dia per l'altre. Aquesta petita part és filtrada lliurement pel ronyó, però també pot ser secretada pel túbul proximal. La proporció de creatinina secretada pel túbul augmenta respecte la quantitat filtrada pel glomèrul quan disminueix el filtrat glomerular. A més de la massa muscular i la ingesta de proteïnes, la creatinina està influenciada per l'edat, el sexe i l'ètnia. Múltiples raons fan que, en els pacients amb cirrosi, la creatinina sèrica sobreestimi la funció renal:

- a. El deteriorament de la funció hepàtica produeix un descens de la producció de creatina.
- b. La malnutrició proteico-calòrica i l'atròfia muscular freqüents en la cirrosi contribueixen al descens de producció de creatinina.

- c. En els cirròtics hi ha fluctuacions en el nivell de creatinina sèrica, especialment en aquells que tenen ascites refractària o prenen diürètics.
- d. Pot haver-hi variacions inter-laboratori per interacció amb la bilirrubina, donant nivells falsament baixos de creatinina.

La sobreestimació de la creatinina és especialment marcada en els pacients amb malaltia hepàtica avançada, bilirrubina elevada i ascites refractària (36, 37). Així doncs, la creatinina sola és insuficient per identificar una malaltia renal aguda o crònica en els pacients amb cirrosi però, actualment, és el paràmetre de referència per definir la insuficiència renal, tant en la pràctica clínica com en les publicacions científiques, ja que no es disposa de prou evidència per a utilitzar un altre marcador amb aquesta fi.

L'aclarament de creatinina en orina de 24 hores pot ser, teòricament, un mètode fiable per avaluar la funció renal. Però múltiples estudis han demostrat que, en pacients amb cirrosi, l'aclarament de creatinina, comparat amb l'aclarament d'inulina, sobreestima el veritable filtrat glomerular en aproximadament 13ml/min/1,73m³ (38-40). La sobreestimació és major en els pacients amb filtrat glomerular baix (40). Aquesta sobreestimació, que es dona en gairebé el 50% dels pacients (40), pot estar relacionada, almenys en part, amb la proporció de creatinina secretada pel túbul comparada amb la creatinina filtrada pel glomèrul en la cirrosi, especialment en aquells pacients amb filtrat glomerular baix. D'altra banda, és freqüent que la recollida d'orina no es faci correctament. Per tot això, no hi ha evidència de que l'aclarament de creatinina sigui preferible a la creatinina sèrica.

Les equacions basades en la creatinina Cockcroft i MDRD s'utilitzen àmpliament per

estimar el filtrat glomerular en la població general. La fórmula simplificada de la “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD6) proporciona una estimació del filtrat glomerular en relació amb la creatinina sèrica corregida per l’edat, raça i sexe en la malaltia renal crònica, quan la creatinina està estabilitzada, i es considera el gold standard en Nefrologia. Malgrat que el MDRD6 té una major precisió que altres equacions per avaluar el filtrat glomerular en pacients amb cirrosi, la seva precisió és menys acurada en aquests pacients que la reportada en altres poblacions i sobreestima el filtrat glomerular en pacients amb cirrosi i disfunció renal (29). La falta de precisió d’aquestes equacions en els pacients amb cirrosi es deu a múltiples factors:

- La creatinina és un marcador poc acurat de la funció renal en els pacients amb cirrosi hepàtica de manera que una creatinina normal no exclou un descens marcat del filtrat glomerular.
- Les equacions de Cockcroft i MDRD inclouen la creatinina ajustada per diverses variables que s’ha vist que tenen impacte en el filtrat glomerular en la població general però que no defineixen correctament als pacients amb cirrosi, pels quals caldria ajustaments específics.
- Cockcroft i MDRD no estan ajustats per algunes variables que probablement tenen un impacte determinant en l’estimació del filtrat glomerular dels pacients amb cirrosi com per exemple el pes, quan els pacients presenten ascites i edemes.

Recentment s’ha proposat una nova equació basada en la creatinina, anomenada CKD-EPI (de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ajustada per sexe i ètnia i sembla més acurada que les fórmules de Cockcroft i MDRD. Aquesta fórmula encara no s’ha testat en pacients amb cirrosi però, donat que està basada en la creatinina, és

d'esperar que no sigui superior a les ja existents (29).

Així doncs, les equacions basades en la creatinina no s'han de recomanar per estimar la funció renal en els pacients cirròtics ja que tendeixen a sobreestimar el filtrat glomerular. Calen més dades per a crear i validar equacions més específiques amb una fiabilitat més acceptable en la cirrosi.

La mesura directa del filtrat glomerular utilitzant marcadors exògens representa la forma de referència per avaluar la funció renal en els pacients cirròtics. L'aclarament d'inulina s'ha considerat el "gold standard". La inulina es filtra lliurement pel glomèrul i no se secreta, reabsorbeix, sintetitza o metabolitza pel ronyó. Conseqüentment, per una concentració estable d'inulina en plasma, la quantitat d'inulina filtrada pel glomèrul és igual a l'excretada en orina. Però, aquesta tècnica requereix una infusió intravenosa contínua i cal la recol·lecció d'orina precisa durant unes hores. Això fa que sigui una prova que requereix una despesa temporal i econòmica, i és invasiva. S'han utilitzat altres marcadors com polifruetosans sintètics inulina-like, composts marcats radiològicament (EDTA, DPTA, I-iothalamat) o agents no radioactius (iohexol o iotalamat). L'avantatge d'aquests marcadors és que se suministren amb una sola injecció i el filtrat glomerular es mesura amb l'àrea sota la corba de la concentració plasmàtica del marcador i no cal recol·lecció urinària. Però aquests marcadors no han estat específicament validats en la cirrosi i tenen el problema que són cars, alguns radioactius, altres poden donar al·lèrgies pel contrast i no són pràctics pel nombre de determinacions que s'haurien de fer en l'avaluació dels pacients amb cirrosi avançada i/o descompensada.

Recentment s'ha vist que la cistatina C sèrica, un marcador endogen, pot representar una interessant alternativa a la creatinina sèrica. La cistatina C és una proteïna de baix

pes molecular produïda a una velocitat constant per totes les cèl·lules nucleades i eliminada, gairebé exclusivament per filtració glomerular. Després de ser filtrada, la cistatina C és reabsorbida i catabolitzada per les cèl·lules de l'epiteli tubular. Conseqüentment, l'aclarament urinari no pot ser mesurat. A diferència de la creatinina, la Cistatina C és independent del sexe, edat i massa muscular. La seva quantificació no està influenciada per la bilirrubina sèrica, inflamació o tumors (41). Un metaanàlisi recent mostra que, en pacients no-cirròtics, la cistatina C es correlaciona millor amb el filtrat glomerular que la creatinina (42). És interessant remarcar que s'ha demostrat que la sensibilitat de la cistatina C pel diagnòstic de deteriorament de la funció renal amb un valor de tall de 1,25mg/dl és similar tant en pacients cirròtics com en no-cirròtics (43). Malgrat que la cistatina C és fàcil d'obtenir de forma rutinària, té algunes limitacions: primer, que el cost de l'anàlisi és significativament major que el de la creatinina sèrica; segon, que l'anàlisi necessita de major estandarització i tercer, la cistatina C es veu influenciada per les infeccions i alguns fàrmacs com els corticoides, els inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina o els inhibidors de la calcineurina. A part de la cistatina C, s'han proposat altres biomarcadors com ara la β 2-microglobulina però no hi ha estudis que demostrin que siguin suficientment fiables per estimar la funció renal.

Calen més estudis per determinar marcadors sèrics i urinaris més fiables en el diagnòstic de la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi hepàtica.

1.B.3. Altres exploracions.

L'ecografia renal és important per descartar alteracions estructurals renals que orientin cap a una malaltia renal crònica i/o una obstrucció del tracte urinari. A part de

les lesions estructurals, l'ecografia amb doppler permet valorar l'índex de resistència de les artèries renals en els pacients cirròtics i pot ser un marcador precoç de disfunció renal ja que en pacients cirròtics amb creatinina sèrica normal, un índex de resistència elevat sembla que es correlaciona amb un major risc de deteriorament posterior de la funció renal (44).

D'altra banda, la biòpsia renal és útil quan se sospita una malaltia renal parenquimatosa per la presència de proteïnúria, hematúria o ambdues i pot ser útil per avaluar la necessitat d'un trasplantament doble en els candidats a trasplantament hepàtic. La via percutània és la més utilitzada tot i que, per la presència d'alteracions de la coagulació, freqüents en pacients amb cirrosi, la biòpsia renal pot estar contraindicada. En aquests casos, la biòpsia renal transjugular és una bona alternativa per a obtenir mostres òptimes amb una menor tasa de complicacions. La biòpsia renal no està recomanada de forma sistemàtica i està qüestionada en pacients que no són candidats a trasplantament hepàtic (29).

1. C. Diagnòstic diferencial de la insuficiència renal en la cirrosi hepàtica.

Malgrat hi ha molts estudis sobre la fisiopatologia, el pronòstic i el tractament de la síndrome hepatorenal, els pacients amb cirrosi hepàtica poden presentar insuficiència renal per altres causes. Els estudis publicats fins ara solen dividir la insuficiència renal en la cirrosi segons conceptes nefrològics, en prerenal, parenquimatosa o postrenal. En la insuficiència renal prerenal s'agrupa tant la insuficiència renal que apareix en el context d'una situació d'hipovolèmia com la que apareix en el context d'una infecció. En el grup d'insuficiència renal parenquimatosa s'hi inclou tant la insuficiència renal apareguda en el context de fàrmacs com l'orgànica o intrínseca renal i en el grup de

postrenal, la de causa obstructiva que és molt poc freqüent en la cirrosi (24). Els pacients amb cirrosi poden desenvolupar qualsevol d'aquests tipus d'insuficiència renal però, adicionalment, poden desenvolupar una síndrome hepatorenal que és un tipus d'insuficiència renal prerenal que no respon a l'expansió de volum i que apareix exclusivament en els pacients amb disfunció hepàtica severa. Per tot això, la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi hepàtica és una entitat molt específica, no comparable a la insuficiència renal que es presenta en altres patologies i a més, encara queden incògnites per resoldre. En aquest sentit, aquesta tesi pretén aportar informació respecte els diferents tipus d'insuficiència renal en la cirrosi hepàtica i la seva implicació pronòstica. Proposem classificar la insuficiència renal en pacients amb cirrosi, en 5 categories perquè fisiopatològicament, semblen diferents i per tant, la seva implicació pronòstica pot ser diferent. Les categories proposades són: síndrome hepatorenal, insuficiència renal associada a infeccions, insuficiència renal associada a hipovolèmia, insuficiència renal per nefropatia orgànica, i insuficiència renal associada a nefrotòxics.

Tot seguit es farà una revisió bibliogràfica de l'evidència que existeix fins ara dels diferents tipus d'insuficiència renal en la cirrosi hepàtica.

1.C.1. SÍNDROME HEPATORENAL.

La Síndrome hepatorenal (SHR) és l'entitat més característica de la cirrosi. És una forma d'insuficiència renal exclusiva de la insuficiència hepàtica severa, que fisiopatològicament es comporta com una insuficiència renal de curs agut i d'origen prerenal però que no respon a l'expansió de volum. Característicament, en la SHR, els ronyons són morfològicament normals i l'alteració renal és reversible amb el

trasplantament hepàtic i potencialment reversible amb el tractament farmacològic amb vasoconstrictors i albúmina. La definició actual proposada pel Club Internacional de l'Ascites és: "la SHR és una síndrome potencialment reversible que ocorre en pacients amb cirrosi, ascites i insuficiència hepàtica que es caracteritza pel deteriorament de la funció renal, marcades alteracions de la funció cardiovascular, i una activació excessiva del sistema nerviós simpàtic i del sistema renina-angiotensina que comporten una vasoconstricció renal severa i un descens del filtrat glomerular. La SHR pot aparèixer de manera espontània o posteriorment a un factor precipitant". Aquesta definició es va proposar per primer cop al 1996 i després es va modificar al 2007 (16,25). En la definició inicial, la presència d'una infecció era un criteri d'exclusió pel diagnòstic de SHR mentre que en la revisió, es podia diagnosticar SHR en presència d'infecció sempre que no hi hagués un shock sèptic associat. Malgrat que recentment s'ha proposat que el terme AKI (d'acute kidney injury) definit per l'AKIN (Acute Kidney Injury Network) s'utilitzés també en la cirrosi (28,34), aquesta classificació no ha estat validada en els pacients amb cirrosi i per això, sembla raonable mantenir el terme de SHR per aquesta forma única d'insuficiència renal d'origen funcional amb funció tubular conservada. En el futur, molt probablement hi haurà canvis en la definició tant de SHR com d'AKI si es troben marcadors que permetin diferenciar les diferents formes d'insuficiència renal en la cirrosi.

Fisiopatològicament, hi ha múltiples evidències de que la principal causa del deteriorament de la funció renal que condueix a la SHR és el deteriorament de la funció circulatòria. La hipertensió portal que es produeix en la cirrosi ocasiona vasodilatació arterial esplàcnica i aquesta produeix descens de les resistències vasculares sistèmiques per un augment de la producció i activitat de vasodilatadors,

principalment òxid nítric, cannabinoids endògens i monòxid de carboni (12-14). Un factor important que contribueix a la disfunció circulatoria en la cirrosi avançada és la traslocació bacteriana que es produeix des de la llum intestinal als ganglis limfàtics mesentèrics (45) que, per una resposta inflamatòria local, produeix vasodilatació esplàcnica (46). La importància del paper de la traslocació bacteriana en la disfunció circulatoria queda demostrat amb l'administració d'antibiòtics com la norfloxacina que decontamina selectivament l'intestí, millora la funció circulatoria i redueix la probabilitat de desencadenar una síndrome hepatorenal (47). Un altre factor important en la disfunció circulatoria que condueix a la síndrome hepatorenal és la disfunció cardíaca. En el context de vasodilatació arterial sistèmica, el cor intenta compensar el descens de la pre-càrrega augmentant la freqüència cardíaca per mantenir el cabal cardíac. En aquest context, si s'afegeix un factor estressant agut com una infecció o una hemorràgia, el cor no té reserva per a compensar la situació, el que es coneix com a miocardiopatia del cirròtic, de manera que es produeix descens en el cabal cardíac, contribuint a la depleció arterial que pot conduir a la síndrome hepatorenal (17, 48). La disfunció circulatoria de la cirrosi produeix activació dels sistemes vasoconstrictors, bàsicament el sistema renina-angiotensina-aldosterona per compensar el descens de les resistències perifèriques produint vasoconstricció i retenció d'aigua i sodi. Aquesta activació produeix aparició d'ascites i edemes. En fases avançades de la cirrosi, a més, s'activa la secreció no osmòtica d'arginina vasopressina la qual contribueix al desenvolupament d'hiponatrèmia hipervolèmica. Quan els sistemes vasoconstrictors estan activats en el seu grau màxim, també es produeix vasoconstricció renal la qual desencadena la síndrome hepatorenal (10,16). El paper de certs mediadors vasoactius en la circulació intrarenal encara està per definir.

S'han definit 2 tipus de síndrome hepatorenal: el tipus 1 en la qual es produeix una pèrdua ràpidament progressiva de la funció renal, definida com un increment del 100% en la creatinina sèrica fins a un valor final $>2,5\text{mg/dl}$ ($>221\mu\text{mol/L}$) en menys de 2 setmanes. La presentació clínica és la d'una insuficiència renal aguda i, sense tractament, la supervivència mitjana és de 2 setmanes. El tipus 2 és una pèrdua lentament progressiva o estable de la funció renal que no compleix els criteris del tipus 1. Clínicament s'expressa en forma d'ascites refractària al tractament diürètic. La mitjana de supervivència en aquest tipus de síndrome hepatorenal és d'uns 6 mesos.

Mentre que en alguns pacients, la síndrome hepatorenal apareix sense que s'hagi produït un desencadenant aparent, en altres es produeix després d'un descens del volum arterial efectiu ja sigui per una infecció (particularment per una peritonitis bacteriana espontània) o una paracentesi evaquadora de gran volum ($>5\text{L}$) sense administració d'albúmina (49).

Actualment, el diagnòstic de síndrome hepatorenal es fa en base als criteris establerts pel Club Internacional de l'Ascites (25). La creatinina mínima que es requereix pel diagnòstic de SHR és de $1,5\text{mg/dl}$ que equival a un filtrat glomerular $<30\text{mL/min/1.73m}^2$ (50). Donat que no hi ha proves de laboratori específiques per diferenciar síndrome hepatorenal d'altres causes d'insuficiència renal que també poden donar-se en la cirrosi, la clau està en excloure la possibilitat de que la insuficiència renal sigui secundària a alguna altra causa (49-51). Per aquesta raó, en els criteris diagnòstics de síndrome hepatorenal s'indica retirar diürètics i fer expansió plasmàtica amb l'objectiu de descartar un component d'hipovolèmia, descartar shock (sèptic o hipovolèmic) que podrien causar necrosi tubular aguda, descartar consum de nefrotòxics i, finalment, descartar una nefropatia orgànica.

Aquesta tesi es va plantejar de fer en base a l'absència d'estudis controlats sobre el tractament de la SHR amb terlipressina versus un grup control o placebo i la informació obtinguda al respecte és l'aportació d'aquesta tesi.

Actualment, els experts recomanen que el maneig dels pacients amb cirrosi i síndrome hepatorenal es faci en funció de la severitat de la insuficiència renal i de les complicacions associades. La decisió de tractar els pacients que no són candidats a trasplantament o amb comorbiditat important s'ha de prendre individualment. En la SHR tipus 1, el tractament que es considera d'elecció són els fàrmacs vasoconstrictors que, actuant sobre l'arbre arterial esplàncnic, redistribueixen el flux sanguini i compensen la relativa depleció vascular sistèmica, disminueixen l'activació dels sistemes vasoconstrictors endògens i milloren la perfusió renal i el filtrat glomerular (51). La infusió d'albumina millora la funció cardíaca però no s'associa a una milloria de la funció renal (52). Els vasoconstrictors dels quals es disposa són els anàlegs de la vasopressina, com la terlipressina, que actuen sobre els receptors V1 de la vasopressina de les cèl·lules de la musculatura llisa vascular; i els agonistes α -adrenèrgics, com la noradrenalina o la midodrina, que actuen sobre els receptors α 1-adrenèrgics de les cèl·lules de la musculatura llisa vascular. Els resultats d'estudis controlats, aleatoritzats i revisions sistemàtiques demostren que el tractament combinat de terlipressina amb albumina s'associa amb la reversió de la SHR en un 40-50% dels pacients, el que el converteix en el tractament de primera elecció (53). Els factors predictors de resposta al tractament són: un increment en la pressió arterial durant el tractament i un nivell de creatinina basal baixa (54-56). Els agonistes α -adrenèrgics, com la noradrenalina o la midodrina són una alternativa raonable a la terlipressina pel seu baix cost i la seva àmplia disponibilitat, però la informació

disponible sobre aquests tractaments en la SHR és limitada (57-60). Una revisió sistemàtica dels estudis controlats aleatoritzats ha demostrat que el tractament vasoconstrictor de la síndrome hepatorenal millora la supervivència en els pacients en els quals millora la funció renal amb el tractament amb terlipressina i albúmina (61). Després de retirar el tractament, la SHR recidiva en menys del 15% dels pacients, i en aquests pacients, una segona tanda de tractament amb terlipressina sol ser efectiva. La incidència d'efectes secundaris (habitualment isquèmics) que obliga a discontinuar el tractament és al voltant del 12%. Malgrat que s'han utilitzat teràpies de reemplaçament renal en pacients amb SHR tipus 1 candidats a trasplantament, aquesta opció de tractament no s'ha comparat amb altres opcions terapèutiques en estudis aleatoritzats i no es considera un tractament de primera línia perquè no corregeix el problema subjacent. Malgrat això, les teràpies de reemplaçament renal poden ser una alternativa en els pacients que no responen al tractament vasoconstrictor i en aquells pacients que presenten signes d'urèmia, sobrecàrrega de volum, acidosi metabòlica severa o hiperpotassèmia. En els darrers anys s'han provat noves tècniques de depuració renal però la informació encara és escassa com a opció terapèutica en la SHR. Una altra alternativa de tractament proposat és el TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), però la informació disponible en el tractament de la síndrome hepatorenal és limitada (62,63). En un estudi de Wong et al, es van incloure 14 pacients als quals se'ls van administrar vasoconstrictors, dels quals van respondre 10. A la meitat d'ells se'ls va col·locar un TIPS posteriorment, observant-se normalització de la funció renal als 12 mesos del seguiment (59). Aquest maneig seqüencial del tractament s'hauria d'avaluar en estudis més amplis. Finalment, el trasplantament hepàtic és el tractament de primera elecció en els pacients amb cirrosi

i SHR tipus 1. El problema és el temps d'espera en llista abans de que arribi el trasplantament perquè el pronòstic d'aquests pacients és molt dolent a curt termini. Per això, el tractament amb vasoconstrictors pot fer de pont fins al trasplantament en els pacients amb SHR tipus 1. En els pacients amb SHR tipus 2 hi ha menys informació sobre el benefici de tractar-los amb vasoconstrictors i albúmina. Els pacients amb síndrome hepatorenal tipus 2 sense complicacions associades es poden manejar ambulatoriament i habitualment cal retirar-los els diürètics estalviadors de potassi i requereixen paracentesis evaquadores pel maneig de l'ascites (53). En aquests pacients, la col·locació d'un TIPS pot millorar la funció renal i disminuir el risc de progressió a SHR tipus 1 (64) però no hi ha estudis aleatoritzats al respecte. Altres tècniques com les de reemplaçament renal no estan indicades en aquests pacients perquè no presenten una insuficiència renal tan severa que les faci necessàries.

Hi ha diverses situacions en les quals es pot actuar per a prevenir l'aparició d'una SHR. Una d'elles són les paracentesis evaquadores de gran volum, en les quals s'ha de reposar la volèmia a raó de 8 g d'albúmina per litre de líquid ascític extret (53). Una altra situació és la peritonitis bacteriana espontània en la qual, des de la publicació de l'estudi de Sort al 1999 és ben conegut que l'expansió plasmàtica amb albúmina el dia del diagnòstic de la peritonitis i al tercer dia, redueix considerablement el risc de desenvolupar SHR i de mortalitat intrahospitalària (65). Sembla que els pacients amb bona funció hepàtica i renal tenen baix risc de desenvolupar SHR en el context d'una peritonitis i en ells podria no caler l'expansió plasmàtica amb albúmina però per ara, la recomanació de l'European Association for the Study of the Liver és d'expandir amb albúmina en tots els casos. D'altra banda, s'ha demostrat que l'administració de norfloxacino 400mg/dia en pacients amb baixa concentració de proteïnes en líquid

ascític (<15g/L) junt amb deteriorament de la funció renal o hepàtica (bilirrubina >3mg/dl, Child-Pugh >10, sodi sèric <130 mEq/L i/o creatinina sèrica >1,2mg/dl) redueix el risc de SHR i millora la supervivència (47) i consegüentment, estaria indicada la profilaxis primària de peritonitis bacteriana espontània en aquests pacients.

1.C.2. INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A INFECCIONS.

Aproximadament el 30% dels pacients amb cirrosi presenten una infecció bacteriana a l'ingrés o durant l'hospitalització. Un 40% d'aquestes infeccions són nosocomials. La peritonitis bacteriana espontània és la infecció més freqüent seguida per les infeccions urinàries, pneumònies i cel.lulitis (66-69). Els factors clínics associats amb el desenvolupament d'infeccions bacterianes en la cirrosi és una puntuació elevada de Child-Pugh, sagnat varicial, recompte baix de proteïnes en líquid ascític i un episodi previ de peritonitis bacteriana espontània (70). El 20% dels pacients amb cirrosi amb un episodi agut d'hemorràgia gastrointestinal estan infectats en el moment d'ingressar en l'hospital (71) i el 30% dels pacients prèviament no infectats, desenvoluparan una infecció durant els primers 3-4 dies d'ingrés (72). En estudis experimentals amb rates s'ha demostrat que en l'episodi agut d'hemorràgia hi ha un increment de la incidència de traslocació bacteriana des de la llum intestinal als ganglis limfàtics mesentèrics, depressió de la funció reticuloendotelial i increment de la permeabilitat intestinal (73) que podrien explicar, almenys en part, l'elevada incidència d'infeccions en els pacients sagnants. La baixa capacitat bactericida del líquid ascític deguda a un descens de la quantitat total de proteïnes i dels nivells de C3 és el principal factor local que predisposa al desenvolupament de peritonitis bacteriana espontània (74). La incidència de peritonitis bacteriana espontània en pacients amb cirrosi i proteïnes totals baixes

en líquid ascític (<10 g/l) varia entre el 15 i el 27% en un episodi d'ingrés i el risc de desenvolupar un altre episodi durant el seguiment posterior també és alt (66). La bacteriúria i les infeccions urinàries són freqüents en els pacients amb cirrosi, sobretot en dones i es considera un factor predisponent per al desenvolupament de peritonitis bacteriana espontània (67). D'altra banda, entre el 4 i el 20% de les bacterièmies en pacients cirròtics estan relacionades amb la contaminació de catèters i/o infecció de parts toves (68). Sembla que en els pacients amb cirrosi, els episodis perllongats de bacterièmia predisposarien a la colonització del líquid ascític produint una peritonitis bacteriana espontània. Finalment, els procediments invasius que es practiquen en els pacients amb cirrosi ingressats predisposa a les infeccions, especialment per cocs grams positius (69), fet que s'ha de tenir en compte per a ser restrictiu quant al nombre i la severitat de les proves que es practiquen a aquests pacients.

La informació que es disposa sobre la patogènesi de la insuficiència renal deguda a infeccions en la cirrosi deriva sobretot dels estudis en pacients amb peritonitis bacteriana espontània. En aquest context, la insuficiència renal es relaciona amb un deteriorament de la funció circulatòria que ocorre durant la infecció i que es caracteritza per un marcat increment de l'activitat dels sistemes vasoconstrictors degut a la reducció de les resistències vasculars i a un descens del cabal cardíac. La reducció de les resistències vasculars està probablement relacionada amb una disfunció endotelial causada per una alliberació massiva de mediadors inflamatoris (19,20). El descens en el cabal cardíac és secundari a un deteriorament del treball cardíac, possiblement relacionat amb l'empitjorament d'una cardiomiopatia cirròtica preexistent junt amb un deteriorament de la funció cardíaca relacionat amb la sepsis (75). En pacients amb infeccions diferents de la PBE sembla que la insuficiència renal

també es relaciona amb el deteriorament de la funció circulatòria però no hi ha tanta informació disponible (76,77).

El diagnòstic d'infecció en els pacients amb cirrosi es fa en base a les troballes clíniques, analítiques i radiològiques. El diagnòstic és fàcil en presència de sepsis, però en els pacients amb cirrosi, els criteris de sepsis són poc acurats perquè l'estat hiperdinàmic produeix taquicàrdia, els pacients que reben betabloquejants presenten una freqüència cardíaca falsament baixa, l'encefalopatia hepàtica cursa amb taquipnea i l'hiperesplenisme justifica una leucopènia. Aquests factors fan que el valor del SIRS en pacients amb cirrosi sigui poc acurat. De fet, el 10-30% de pacients amb cirrosi presenten criteris de SIRS sense tenir una infecció i es detecten en el 57-70% dels pacients infectats el que suggereix que el SIRS no és un bon marcador d'infecció en els pacients amb cirrosi (20,78). Altres marcadors com la proteïna C reactiva i la procalcitonina tampoc han demostrat ser prou acurades pel diagnòstic d'infecció en aquests pacients (79-81), pel qual calen més estudis per a buscar millors marcadors diagnòstics d'infecció en la cirrosi hepàtica.

Donat l'estat d'immunodeficiència que representa la cirrosi hepàtica, el tractament antibiòtic de les infeccions que presenten aquests pacients s'ha d'iniciar immediatament després del diagnòstic ja que el retràs en el tractament de pacients amb sepsis severa s'associa amb un increment en la mortalitat (82,83). Durant molts anys, les cefalosporines de tercera generació han estat el gold-standard del tractament empíric d'aquests pacients, però en els darrers anys han aparegut gèrmens resistents, especialment en els episodis nosocomials (84) i, en aquests casos, els antibiòtics s'han d'escollir segons la flora hospitalària (82,85,86). Les infeccions bacterianes deterioren l'estat hemodinàmic dels pacients amb cirrosi i ascites i poden induir síndrome

hepatorenal. La peritonitis bacteriana espontània és, de lluny, la infecció que més freqüentment produeix síndrome hepatorenal però també pot aparèixer per altres infeccions complicades (87). En aquest sentit, el tractament amb albúmina redueix la incidència de deteriorament renal (del 33 al 10%) i millora la supervivència hospitalària (del 71 al 90%) en pacients amb peritonitis bacteriana espontània (65). L'administració d'albúmina en aquests pacients millora l'hemodinàmica sistèmica perquè actua com a expansor plasmàtic augmentant la pre-càrrega cardíaca i, a més, atenua la disfunció endotelial augmentant la resistència vascular perifèrica (75). Els pacients amb bilirrubina >4mg/dl o creatinina >1mg/dl tenen un elevat risc de desenvolupar síndrome hepatorenal (incidència entre el 33 i 57%) i es beneficien clarament de l'expansió amb albúmina, mentre que la insuficiència renal és infreqüent en els pacients amb bilirrubina basal <4mg/dl i creatinina <1mg/dl (<8%) i, per tant, no caldria fer expansió plasmàtica amb albúmina en ells. Però, mentre no hi hagi més estudis al respecte, els experts recomanen fer expansió amb albúmina en tots els pacients amb peritonitis bacteriana espontània (53). En les infeccions diferents de la peritonitis bacteriana espontània no està indicada l'expansió amb albúmina. En aquest sentit, un estudi recent de Guevara et al. analitza l'efecte de l'administració d'albúmina en pacients amb cirrosi i infeccions diferents de la peritonitis bacteriana espontània i conclouen que els pacients que a més d'antibiòtic, reben albúmina presenten una milloria de la funció renal i circulatòria tot i que això no es tradueix en un augment de la probabilitat de supervivència a 3 mesos. Però, ajustant per factors amb valor pronòstic independent, el tractament amb albúmina és un factor predictiu independent de supervivència en els pacients amb infecció diferent de la peritonitis bacteriana espontània que reben expansió amb albúmina (77). Caldrien més estudis al

respecte per a poder definir quins tipus d'infecció, diferent de la peritonitis bacteriana espontània, i en quins pacients pot estar indicada l'expansió amb albúmina.

La profilaxi d'infecció en pacients amb cirrosi està restringida a pacients seleccionats per evitar resistències. Les situacions en que està indicada la profilaxi és en el sagnat gastrointestinal agut i en la profilaxi de la PBE, ja sigui primària, en els pacients amb recompte baix de proteïnes en líquid ascític o secundària, després d'un episodi de PBE. Aproximadament el 20% dels pacients amb una hemorràgia digestiva alta estan infectats en el moment de l'ingrés i un 50% desenvolupen infeccions durant els primers dies d'ingrés en absència de profilaxi antibiòtica (88). L'antibiòtic de primera elecció és norfloxacina 400mg/12h; però en els pacients amb cirrosi avançada, amb almenys dos dels següents criteris: ascites, malnutrició severa, icterícia o encefalopatia, la ceftriaxona 1g/24h és més efectiva que la norfloxacina en la profilaxi de les infeccions bacterianes en pacients amb sagnat intestinal i insuficiència hepàtica severa (89). El consens de Baveno V recomana iniciar els antibiòtics en el moment de l'ingrés per hemorràgia, idealment abans i sinó, immediatament després de l'endoscòpia (90).

D'altra banda, els pacients amb proteïnes baixes en líquid ascític presenten una probabilitat del 20% de desenvolupar el primer episodi de peritonitis bacteriana espontània a 1 any (91). Un estudi recent ha avaluat l'impacte de la profilaxi primària amb norfloxacina en pacients amb cirrosi i alt risc de desenvolupar PBE i SHR (47). Els pacients amb recompte baix de proteïnes en líquid ascític (<15g/l) i insuficiència hepàtica avançada (Child-Pugh \geq 9 punts amb bilirrubina \geq 3mg/dl) o deteriorament de la funció renal (creatinina sèrica \geq 1,2m g/dl, BUN \geq 25 mg/dl o sodi sèric \leq 130 mEq/l) van ser randomitzats a rebre norfloxacina (400mg/dia durant 1 any) o placebo.

Norfloxacina va reduir la probabilitat de desenvolupar PBE (7% vs 61%) i SHR (28% vs 41%, $p=0,02$) i va millorar la supervivència (94% vs 62%). Així doncs, la profilaxi primària està indicada en aquests pacients, especialment si estan en llista d'espera per a trasplantament hepàtic. Els pacients que s'han recuperat d'un primer episodi de PBE, tenen risc de presentar un nou episodi de PBE en absència de tractament antibiòtic. L'administració de norfloxacina, 400mg/dia, redueix el risc d'un nou episodi de PBE a 1 any del 68% al 20-25% (92,93). Degut al risc de desenvolupar SHR i mort que presenten aquests pacients, després d'un episodi de peritonitis bacteriana espontània, cal avaluar-los per a trasplantament hepàtic (53).

1.C.3. INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A HIPOVOLÈMIA.

La disfunció circulatòria associada a la cirrosi ocasiona una situació d'hipovolèmia relativa que activa diversos sistemes de compensació. Si es produeix alguna complicació que desencadeni una hipovolèmia, l'efecte sumatori produeix una accentuació de l'alteració circulatòria que pot desembocar en insuficiència renal. Les situacions que més freqüentment produeixen hipovolèmia en els pacients amb cirrosi, a part de les que ho poden produir en la població en general com ara diarrea i vòmits associats a una gastroenteritis, són una dosi excessiva de laxants amb diarrea associada, una dosi excessiva de diürètics amb un balanç negatiu de líquids i una hemorràgia digestiva per hipertensió portal com a entitats específiques en aquests pacients.

El maneig dels diürètics en els pacients amb cirrosi s'ha de fer amb molta cura perquè, quan la cirrosi no està molt avançada i apareix la primera descompensació ascítica i/o edematosa, la resposta al tractament sol ser molt bona i, en aquest context, es pot

produir deshidratació amb insuficiència renal i hiponatrèmia vera. Quan la cirrosi està avançada, l'aparició d'insuficiència renal associada a diürètics sol estar associada a una marcada disfunció circulatoria, sense resposta diürètica però amb aparició d'efectes secundaris com hiponatrèmia dilucional i/o hiperkalèmia.

En el cas d'una hemorràgia digestiva, hi ha estudis que demostren que la incidència d'insuficiència renal és major en pacients amb cirrosi que en la població general, sent de fins a l'11% en una sèrie de 175 episodis d'hemorràgia digestiva alta segons Cardenas et al (94). En aquesta sèrie, la presència de shock hipovolèmic, el volum de transfusió, el Child-Pugh a l'admissió i el recompte de plaquetes basal eren factors predictors independents d'insuficiència renal i el desenvolupament d'insuficiència renal i el shock hipovolèmic eren factors independents predictors de mortalitat intrahospitalària.

En els pacients amb insuficiència renal atribuïble a pèrdua de volum intravascular, cal fer expansió de la volèmia: amb concentrats d'hematies si la causa és una hemorràgia, amb sèrum salí si hi ha deshidratació per diürètics o diarrea amb hiponatrèmia vera associada i amb albúmina si no hi ha un desencadenant clar. Si després de l'expansió, la insuficiència renal no millora, es pot establir el diagnòstic de síndrome hepatorenal i s'hauria de tractar com a tal.

1.C.4. INSUFICIÈNCIA RENAL PER NEFROPATIA ORGÀNICA.

Tot i que l'associació entre malaltia renal i cirrosi està ben establerta, probablement només es coneix la punta de l'iceberg. Els pacients amb cirrosi hepàtica presenten alteracions de la coagulació que limiten la realització de biòpsies en general i renals en concret. Això fa que quan es realitza una biòpsia renal és perquè la sospita de

nefropatia és elevada i el resultat de la biòpsia pot ser important per prendre decisions terapèutiques, incloent un trasplantament renal. Per això, la incidència de les diferents nefropaties associades a la cirrosi molt probablement està esbiaixada. Hi ha escassos estudis amb sèries de pacients cirròtics amb avaluació histològica renal per necròpsia, que poden ser els més aproximats a la incidència real de nefropatia en la cirrosi. En aquests estudis es demostra afectació glomerular en el 50-78% dels pacients amb cirrosi (23). El més interessant és que no tots els pacients amb alteració en la biòpsia renal tenen alteració en el sediment o la funció renal (23).

1.C.4.a Associació entre cirrosi i dipòsit glomerular d'IgA.

Diverses sèries d'autòpsies dels anys 70 i 80 identificaven la presència de dipòsits d'IgA en pacients amb cirrosi. Berger et al. van estudiar 100 pacients cirròtics per autòpsia i d'aquests, el 90% eren alcohòlics i el 58% tenien dipòsits mesangials d'IgA (95). Però un estudi més recent amb 250 autòpsies consecutives sense malaltia renal coneguda, va demostrar dipòsits mesangials d'IgA només en el 4,8% dels casos (96). Alguns estudis han suggerit associació entre cirrosi alcohòlica i dipòsits d'IgA però n'hi ha d'altres que no han estat capaços de demostrar aquesta associació, suggerint que hi pot haver un biaix degut a que els pacients a qui es va decidir biopsiar eren seleccionats. No queda clara la patogènia que porta a la formació de dipòsits d'IgA en el mesangi tot i que s'ha hipotetitzat que hi podria haver un aclarament reduït d'IgA que faria augmentar els nivells plasmàtics i produir-ne un dipòsit en el glomèrul. El pronòstic sol ser favorable tot i que també hi ha casos que presenten insuficiència renal progressiva. Com a tractament s'han utilitzat inhibidors de l'enzim convertor de l'angiotensina, corticoides i citotòxics amb èxit variable (23).

1.C.4.b. Associació entre VHC i malaltia renal.

El virus de la hepatitis C s'ha associat amb múltiples manifestacions extrahepàtiques. Aquest fet està probablement associat a la virèmia persistent que provoca la formació d'anticossos i posteriorment de complexos immunes que poden ser els causants de les manifestacions extrahepàtiques. En el cas del ronyó, l'afectació més freqüent és la glomerulonefritis per crioglobulines en associació a crioglobulinèmia tipus II (97,98). Les crioglobulines són immunoglobulines que precipiten amb el fred i es tornen solubles amb la calor. S'han descrit 3 tipus de crioglobulines: en el tipus I, la immunoglobulina és monoclonal aïllada, en el tipus II o mixta, la més freqüent, hi ha immunocomplexos amb immunoglobulina que pot ser poli- o monoclonal (generalment tipus IgM), la majoria de les crioglobulines del tipus II són immunocomplexos IgM-IgG; i les crioglobulines tipus III que són immunocomplexos formats per IgG o IgM policlonal (99). La prevalença de crioglobulinèmia mixta en pacients amb VHC és del 36-50% (100,101). Dels pacients diagnosticats de crioglobulinèmia mixta, més del 90% tenen VHC positiu (98). L'afectació renal es produeix en més del 50% dels pacients amb crioglobulinèmia i implica un cert grau d'insuficiència renal, proteïnúria i hematúria (97). La biòpsia sol mostrar una glomerulonefritis membranoproliferativa i en un 30% de casos hi ha associada vasculitis de vasos de petit i mitjà tamany que pot associar-se amb signes sistèmics de vasculitis (102). L'evolució sol ser favorable amb una baixa tasa de progressió. Abans del reconeixement de l'associació amb el VHC, el tractament era plasmaferesi, corticoides o citostàtics. Des del diagnòstic del VHC, el tractament de la crioglobulinèmia és el tractament de la infecció per VHC (103).

1.C.4.c. Associació entre VHB i malaltia renal.

Al 1971 es va descriure per primer cop l'associació entre una glomerulonefritis membranosa i una hepatitis post-transfusional en un pacient amb Ag Austràlia positiu (104). Anys després s'ha demostrat que els dipòsits glomerulars són positius per l'Ag e del VHB que sembla ser el responsable de la glomerulonefritis membranosa (105). Sembla que en funció del tipus d'antigen dipositat, la patologia i la histologia canvia. Mentre que l'associació més freqüent amb l'Ag e és la glomerulonefritis membranosa, en els pacients amb HBsAg positiu, el diagnòstic més probable és el de glomerulonefritis membranoproliferativa o nefropatia IgA (23). En aquests pacients el tractament més efectiu és el tractament de la infecció del VHB.

1.C.4.d. Malaltia hepàtica i acidosi tubular renal.

Es defineix com a acidosi tubular renal el grup de trastorns caracteritzats per la incapacitat dels túbuls renals per a reabsorbir el bicarbonat filtrat, excretar ions hidrogen o generar amoni. Aquests trastorns es caracteritzen per una acidosi metabòlica amb anió gap normal (hiperclorèmica). Shear et al. va observar que en els pacients amb acidosi tubular renal es produïa més freqüentment encefalopatia hepàtica que en els pacients sense alteracions tubulars (106). En el 21-45% dels pacients amb cirrosi s'ha detectat un defecte urinari d'acidificació (23). Els mecanismes pels quals es produeix acidosi tubular renal són diversos. El dipòsit de coure en els túbuls pot causar acidosi tubular renal en la malaltia de Wilson i en la cirrosi biliar primària. El descens en l'excreció distal de sodi també s'ha implicat com a causa d'acidosi tubular renal en la cirrosi. Altres estudis ho han associat a causes immunològiques i finalment, sempre s'ha de descartar un component medicamentós

com a causant d'una acidosi metabòlica en un pacient amb cirrosi (23). L'objectiu del tractament és corregir l'acidosi que es pot fer amb un àlcali com ara bicarbonat o citrat.

1.C.5. INSUFICIÈNCIA RENAL ASSOCIADA A NEFROTÒXICS.

Tenint en compte les seves característiques anatòmiques i funcionals, el ronyó presenta diversos mecanismes de dany causat per fàrmacs. En base a això, les drogues nefrotòxiques es poden classificar en 1.) les que afecten l'hemodinàmica renal, 2.) les que produeixen dany directe en les cèl.lules del túbul renal i 3.) les que interfereixen amb el sistema immune o produeixen dany tubular o glomerular mediat per immunocomplexes (21). En el primer tipus de dany renal mediat per fàrmacs, la tasa de filtrat glomerular i el flux sanguini renal disminueixen perquè el fàrmac interfereix amb l'angiotensina II (AII) o les prostaglandines. L'angiotensina II té propietats vasoconstrictores i actua predominantment sobre l'arteriola eferent. La prostaglandina és un vasodilatador intrarenal que protegeix el ronyó de la isquèmia que pot produir una hiperactivitat dels vasoconstrictors. Tant l'angiotensina II com les prostaglandines actuen preservant la funció i perfusió renal en diverses situacions com la depleció de sodi (ús excessiu de diürètics, dieta baixa en sodi), depleció arterial (insuficiència cardíaca, cirrosi hepàtica, deshidratació), malalties parenquimatoses renals cròniques i estenosi de l'artèria renal (107). Sota qualsevol d'aquestes situacions, la inhibició farmacològica del sistema renina-angiotensina i/o el sistema de les prostaglandines causa insuficiència renal aguda. El segon grup de nefrotòxics produeixen una acció tòxica directa independent de la hemodinàmica renal. El mecanisme més freqüent de dany implica l'acúmul intracel.lular del fàrmac per pinocitosi, com passa amb els

aminoglicòsids. En la majoria de casos, s'afecta a les cèl.lules del túbul proximal, on es produeix la major reabsorció. Aquests fàrmacs poden interactuar amb els components de la paret cel.lular causant un dany que es pot documentar en l'orina, on es detecten enzims del túbul renal, però el dany també es pot produir en les mitocondries, lisosomes i el nucli. La toxicitat és dosi-depenent i el mecanisme implica la interferència del fàrmac amb fosfolipases, el metabolisme del calci, degeneració de proteases i fosfatases, i producció de radicals lliures amb peroxidació de fosfolípids de membrana. La interferència en el metabolisme de les prostaglandines pot explicar la relació entre el dany tubular i la reducció en el GFR (108,109). El tercer tipus de dany renal induït per fàrmacs és el mediat immunològicament, el qual pot produir glomerulonefritis, vasculitis de petit vas o malaltia tubulo-intersticial. Sembla que el mecanisme predominant és el mediat per limfocits T citotòxics més que per l'activació de la immunitat humoral (110).

La cirrosi hepàtica implica una sèrie de canvis hemodinàmics que condicionen un risc augmentat de nefrotoxicitat. En els pacients amb cirrosi i hipertensió portal, el volum sanguini total està incrementat però una distribució anómala condueix a una congestió esplànica a expenses del volum central. Això produeix una reducció de la perfusió arterial renal i activa els sistemes intrarenals de protecció del filtrat glomerular.

A més, el fetge cirròtic pot metabolitzar de manera anómala els fàrmacs de manera que pot canviar la seva biodisponibilitat produint una acumulació del fàrmac i major toxicitat (111). A més a més, la hipoalbuminèmia que freqüentment és present en la cirrosi, fa que hi hagi més fàrmac lliure perquè n'hi ha menys d'unit a l'albumina. Tot això fa que s'hagi d'ajustar amb compte la dosi dels fàrmacs en els pacients amb cirrosi.

1.D. La insuficiència renal com a factor pronòstic en la cirrosi hepàtica.

La identificació de factors predictius de supervivència en pacients amb cirrosi i ascites ha estat de gran importància per determinar quins pacients es poden beneficiar de rebre un trasplantament hepàtic abans.

Està ben establert que la severitat de la disfunció circulatoria i renal és el factor pronòstic més significatiu en els pacients amb cirrosi hepàtica i ascites. Hecker i Sherlock van publicar per primer cop el valor pronòstic de la disfunció circulatoria i renal en pacients amb cirrosi hepàtica i ascites al 1956 (112,113). Aquests autors van descriure el cas de 9 pacients amb hepatitis aguda o subaguda o cirrosi de causa vírica que havien ingressat a l'hospital amb deteriorament de la funció renal i/o hiponatrèmia. La major part d'aquests pacients van desenvolupar una insuficiència renal progressiva i hiponatrèmia severa durant l'hospitalització i tots ells van morir. L'alteració renal i electrolítica s'associava a una marcada hipotensió. Des de la publicació d'aquest article, múltiples estudis han avaluat l'alteració renal i hemodinàmica en pacients amb cirrosi i ascites per obtenir diferents marcadors amb valor pronòstic:

- a) Al 1981, Arroyo et al van demostrar la importància de l'excreció de sodi com a factor pronòstic en la cirrosi amb ascites (114). Es va relacionar la retenció de sodi marcada amb una supervivència reduïda. La importància d'aquest simple paràmetre com a valor pronòstic per als pacients amb cirrosi i ascites s'ha confirmat en estudis posteriors. Els pacients que tenen una marcada reducció de l'excreció renal de sodi (<10mEq/l) tenen mal pronòstic (114-116).
- b) L'alteració de la capacitat d'excretar aigua lliure de soluts també té significat pronòstic en pacients amb cirrosi hepàtica i ascites. Al 1965, Shear et al van

investigar, de manera prospectiva, la relació entre l'excreció d'aigua lliure i el pronòstic a curt termini en una sèrie de 32 cirròtics amb ascites. Tots els pacients amb una alteració marcada de l'excreció d'aigua van morir en un període curt de temps (117). Posteriorment, Cosby et al van demostrar que l'excreció d'aigua lliure de soluts es correlaciona amb el pronòstic a llarg termini en la cirrosi hepàtica amb ascites (118). Fernández-Esparrach et al va confirmar el valor predictiu de l'excreció d'aigua lliure de soluts en una sèrie de pacients amb cirrosi hepàtica i ascites als quals se'ls mesurava la diüresi després d'una sobrecàrrega ev d'aigua de 20ml/kg en forma de sèrum glucosat al 5%. La supervivència estimada pels pacients amb diüresi normal (>8ml/min) després de la sobrecàrrega als 1, 5 i 10 anys de seguiment, era del 85, 41 i 32% respectivament. Els pacients amb reducció moderada (3-8ml/min) o severa (<3ml/min) de la diüresi després de la sobrecàrrega aquosa, era del 55, 26 i 13% i del 37, 13 i 3% respectivament (7).

- c) El desenvolupament d'hiponatrèmia en pacients amb cirrosi i ascites és un altre marcador de mal pronòstic, ja que indica l'existència d'una marcada alteració de la capacitat renal d'excretar aigua lliure de soluts (7,115,119,120). L'aparició d'hiponatrèmia dilucional després d'un factor precipitant com una hemorràgia o una infecció s'associa a un millor pronòstic en comparació amb l'aparició espontània d'aquesta complicació (120). Aquest fet està probablement relacionat amb una major disfunció renal i un estat més avançat de descompensació de la cirrosi que s'associa amb la hiponatrèmia dilucional.
- d) D'altra banda, la intensitat de la vasoconstricció renal també es correlaciona amb el pronòstic dels pacients amb cirrosi i ascites (121). En la pràctica clínica, la vasoconstricció renal generalment s'estima a través del filtrat glomerular (FG) a

través de la creatinina sèrica i/o els nivells de BUN. Discretes variacions en els nivells de la creatinina i el BUN sèrics (avaluats sense ingesta de diürètics) tradueixen importants reduccions en el FG i s'associen amb reducció de la supervivència (10).

- e) La vasoconstricció renal també es pot avaluar en la pràctica clínica mesurant l'índex de resistència en les artèries renals amb ultrasonografia Doppler. Un increment en l'índex de resistència renal s'associa amb una reducció de la supervivència i el desenvolupament de síndrome hepatorenal (122,123).
- f) La funció renal en els pacients cirròtics es té en compte en un score que és el que s'utilitza actualment a Catalunya per a l'assignació de fetges per al trasplantament hepàtic. Es tracta del model for end-stage liver disease (MELD). Aquest model es va crear amb l'objectiu de predir la supervivència del pacients als quals se'ls anava a col·locar un TIPS (transjugular intrahepatic shunt). En aquest model, s'utilitzava l'INR (international Normalized Ratio), bilirrubina sèrica total, creatinina sèrica i l'etiologia de la cirrosi per a predir la supervivència a 3 mesos després de la col·locació d'un TIPS (124). Aquest índex es va modificar, treient l'etiologia de la cirrosi hepàtica (125) i al 2002, l'UNOS (United Network for Organ Sharing) dels Estats Units el va implantar com a model per establir la prioritat en els pacients en llista per a trasplantament de fetge. L'avantatge del MELD sobre la classificació de Child-Pugh és que el MELD utilitza variables objectives i introdueix la funció renal dins del model, una variable de la qual era ben conegut l'impacte sobre el pronòstic dels pacients amb cirrosi hepàtica. Amb la introducció del MELD com a model per a l'assignació de fetge per a trasplantament, ha augmentat el número de pacients trasplantats amb insuficiència renal i ha disminuït el número de pacients

morts en la llista d'espera per a trasplantament (126-128). Malgrat la fiabilitat del MELD en predir la supervivència dels pacients amb CH, hi ha un grup de pacients en els quals el MELD no reflecteix realment el seu mal pronòstic: són els pacients amb ascites i hiponatremia dilucional i que tenen creatinina normal. Per aquest motiu es va dissenyar un model que afegia el sodi al MELD (129) i que alguns estudis han demostrat que millora la precisió pronòstica en els pacients amb CH descompensada (130,131).

- g) Donat que, pel deteriorament de la massa muscular en els pacients cirròtics, el nivell plasmàtic de creatinina pot no reflectir de manera fidel el FG. Actualment s'estan estudiant altres substàncies que ho facin de manera més objectiva, com la cistatina C (41-43,132,133), però aquests resultats caldrà confirmar-los en estudis més amplis.

Amb aquestes dades es pot concloure que està ben demostrat que el deteriorament de la funció renal en la cirrosi hepàtica sol traduir un estadi avançat de la malaltia i un mal pronòstic a curt-mig termini. Aquest coneixement està especialment documentat en la síndrome hepatorenal, però, el que no s'ha estudiat fins ara és si la insuficiència renal en pacients amb cirrosi hepàtica precipitada per causes com la hipovolèmia, les infeccions, els tòxics o una nefropatia orgànica tenen el mateix pronòstic que el descrit per la síndrome hepatorenal i aquesta és la raó d'un dels estudis d'aquesta tesi (ESTUDI A). L'altre estudi inclòs en aquesta tesi és un estudi prospectiu, randomitzat i aleatoritzat on es compara l'efectivitat del tractament amb terlipressina junt amb albúmina respecte el tractament amb albúmina sola en pacients amb síndrome hepatorenal tipus 1 i 2 (ESTUDI B) i es tracta del primer estudi que s'ha publicat d'aquestes característiques, junt amb un estudi americà amb el mateix disseny (134).

Tot seguit es descriurà la metodologia i després els resultats dels dos estudis d'aquesta tesi.

2. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

2. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

ESTUDI A: IMPORTÀNCIA PRONÒSTICA DE LA CAUSA D'INSUFICIÈNCIA RENAL EN PACIENTS AMB CIRROSI.

Els canvis hemodinàmics que es produeixen en la cirrosi hepàtica fan que la funció renal sigui fràgil. Qualsevol factor que agreugi els canvis hemodinàmics destinats a mantenir la pressió arterial i la perfusió sanguínia en els territoris vitals pot provocar insuficiència renal. Hi ha múltiples factors que poden alterar aquest inestable equilibri hemodinàmic portant a l'aparició d'insuficiència renal però, fins ara, no s'ha estudiat la repercusió pronòstica de la insuficiència renal segons quina hagi estat la causa que l'ha precipitada. Aquest estudi pretén fer el diagnòstic diferencial dels diferents tipus d'insuficiència renal en la cirrosi segons el seu desencadenant i fer un anàlisi comparatiu del pronòstic vital.

Hipòtesi de treball: La supervivència a 3 mesos dels pacients amb cirrosi hepàtica i insuficiència renal varia segons la causa que ha originat la insuficiència renal. Des dels anys 70 es coneix la fisiopatologia i el mal pronòstic a curt termini de la SHR (16,25). Així mateix, també hi ha publicacions que fan referència a la rellevància de la insuficiència renal en la cirrosi hepàtica per l'elevada incidència i l'impacte que implica en la supervivència (18,24). Malgrat aquesta informació, fins a la publicació d'aquest article, no hi havia estudis rellevants on es classifiqués els pacients segons la causa que havia originat la insuficiència renal per a valorar si el seu pronòstic era diferent. L'observació clínica portava a pensar que, per exemple, els pacients amb cirrosi i una nefropatia orgànica que, al descompensar-se solen tenir una funció hepàtica millor que els pacients cirròtics que es descompensen per primer cop, haurien de tenir un millor

pronòstic que, per exemple, els pacients amb SHR; malgrat tenir, per exemple, un MELD semblant. D'altra banda, està descrit que els pacients amb una infecció bacteriana, ja sigui una PBE o d'una altra causa (65, 76) o els pacients amb hemorràgia digestiva (94), si presenten insuficiència renal tenen pitjor pronòstic que si no la presenten; però es desconeixia si el pronòstic d'aquests pacients era diferent al que presentaven els pacients amb SHR o nefropatia orgànica. Per aquest motiu, l'objectiu d'aquest estudi era obtenir informació respecte la insuficiència renal en la cirrosi, sobre el seu pronòstic en funció de quin havia estat el desencadenant, tenint la hipòtesi de que si el desencadenant era diferent, el pronòstic també ho seria.

Objectiu: valorar la supervivència a 3 mesos dels pacients amb cirrosi hepàtica i insuficiència renal comparant les diferents causes d'insuficiència renal.

ESTUDI B: TERLIPRESSINA I ALBÚMINA VERSUS ALBÚMINA EN PACIENTS AMB CIRROSI I SÍNDROME HEPATORENAL: ESTUDI ALEATORITZAT.

La síndrome hepatorenal és freqüent en la cirrosi hepàtica avançada, s'associa a mal pronòstic i complicacions en relació amb el trasplantament hepàtic i no hi ha un tractament efectiu. Basant-se en els estudis fisiopatològics, s'ha utilitzat medicació vasoconstrictora esplènica amb anàlegs de la vasopressina obtenint-se bons resultats. Aquest és un estudi prospectiu, randomitzat i aleatoritzat que avalua de forma rigurosa el tractament de la síndrome hepatorenal.

Hipòtesi de treball: La probabilitat de que el tractament amb terlipressina junt amb albúmina millorin la funció renal i la supervivència als 3 mesos dels pacients amb cirrosi hepàtica i síndrome hepatorenal és major que la del tractament amb albúmina sola.

Objectiu: Avaluar de manera prospectiva, aleatoritzada i controlada els efectes de la terlipressina en la funció renal i la supervivència als 3 mesos dels pacients amb cirrosi hepàtica i síndrome hepatorenal.

3. METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.A. Població d'estudi.

3.A.1. ESTUDI A: IMPORTÀNCIA PRONÒSTICA DE LA CAUSA D'INSUFICIÈNCIA RENAL EN PACIENTS AMB CIRROSI.

Es van incloure tots els pacients, de manera consecutiva, que van ingressar a la Unitat d'Hepatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona des del Gener del 2002 fins al setembre del 2008. El criteri d'inclusió va ser pacients que ingressaven per complicacions relacionades amb la cirrosi o bé pacients amb cirrosi que ingressaven per altres raons però que presentaven insuficiència renal a l'ingrés o la desenvolupaven durant el mateix. Els criteris d'exclusió van ser: (1) trasplantament hepàtic previ, (2) insuficiència renal crònica en hemodiàlisi prèviament a l'ingrés i (3) pacients amb cirrosi i trasplantament renal previ.

3.A.2. ESTUDI B: TERLIPRESSINA I ALBÚMINA VERSUS ALBÚMINA EN PACIENTS AMB CIRROSI I SÍNDROME HEPATORENAL: ESTUDI ALEATORITZAT.

Un total de 67 pacients consecutius diagnosticats de cirrosi i síndrome hepatorenal entre Gener del 2002 i Febrer de 2006, que van ingressar en 9 hospitals universitaris, van ser avaluats per a ser inclosos en l'estudi. L'estudi havia estat aprovat pel comitè d'investigació de cada hospital i els pacients o els seus familiars havien signat el consentiment informat prèviament a l'entrada a l'estudi. Els criteris d'inclusió van ser: (1) cirrosi hepàtica diagnosticada per biòpsia hepàtica o per criteris clínics, analítics, radiològics i/o endoscòpics, (2) síndrome hepatorenal tipus 1 segons definició del Club Internacional de l'Ascites (16) o tipus 2 amb creatinina sèrica major de 175 µmol/L; (3) edat entre 18 i 75 anys; (4) absència d'infecció bacteriana associada, tot i que els

pacients amb infecció bacteriana i insuficiència renal podien ser inclosos un cop resolta la infecció, (5) absència de malalties cardiovasculars o malaltia extrahepàtica que pogués afectar el pronòstic a curt plaç, (6) absència de troballes suggestives de nefropatia orgànica; i (7) absència d'hepatocarcinoma avançat. Vint-i-un dels 67 pacients avaluats no van ser aleatoritzats per les següents raons: rebuig a participar a l'estudi (n=4), situació vital terminal (n=4), malaltia cardiovascular severa (n=4), hepatocarcinoma avançat (n=3), sepsis (n=2), i miscelània (n=4).

Un total de 46 pacients van ser aleatoritzats, 23 pacients en el grup de terlipressina i albúmina i 23 pacients en el grup d'albúmina sola. L'aleatorització estava centralitzada en l'Hospital Clínic de Barcelona i es va fer per un sistema de sobres tancats que contenien el tractament assignat segons una distribució numèrica generada pel paquet estadístic STATA (Stata Corp. 1999, 7.0, College Station, TX). L'aleatorització per síndrome hepatorenal tipus 1 i tipus 2 es va fer separatament. L'estudi va ser registrat en Clinicaltrials.gov amb el número NCT00287664.

3.B. Disseny dels estudis.

3.B.1. ESTUDI A: IMPORTÀNCIA PRONÒSTICA DE LA CAUSA D'INSUFICIÈNCIA RENAL EN PACIENTS AMB CIRROSI.

En tots els pacients es va avaluar la funció renal a l'ingrés i durant l'ingrés a períodes regulars. Si es detectava insuficiència renal, definida com una creatinina superior a 1,5mg/dl (133 µmol/L) en 2 determinacions consecutives en un període de 48 hores, es feien els següents passos: (1) recollida de dades de la història mèdica fent especial èmfasi en fets associats a pèrdua de volum (sagnat digestiu, pèrdua excessiva de pes en pacients en tractament amb diürètics, pèrdues gastrointestinals per vòmits o

diarrea), signes d'infecció bacteriana, tractament amb potencials nefrotòxics, especialment AINEs; (2) exploració física completa; (3) tests de laboratori, incloent funció hepàtica, electròlits sèrics, recompte cel·lular, anàlisi d'orina i anàlisi del líquid ascític; (4) cultius de sang, d'orina, de líquid ascític i d'altres líquids orgànics si estava clínicament indicat; i (5) ecografia renal. Els anàlisis de laboratori i els cultius es van fer durant les 24 h posteriors al diagnòstic de la insuficiència renal, mentre que l'ecografia renal es va fer durant els 3 primers dies del diagnòstic i sempre que el pacient complís amb els criteris d'insuficiència renal.

El maneig de la insuficiència renal es va fer d'acord amb el següent esquema: (1) en tots els pacients que rebien diürètics o altres fàrmacs que podien induir insuficiència renal, es van retirar els fàrmacs de manera immediata després del diagnòstic d'insuficiència renal; (2) en pacients amb signes de depleció de volum, se'ls va administrar expansors plasmàtics, juntament amb el tractament específic d'acord amb la causa de la depleció de volum (com ara fàrmacs i endoscòpia en l'hemorràgia per varices esofàgiques i transfusió sanguínia quan calia); (3) als pacients amb sospita d'infecció bacteriana se'ls va tractar amb antibiòtic empíric segons protocols establerts prèviament (51,76); en pacients amb shock sèptic, es van utilitzar drogues vasoactives i expansors plasmàtics a més dels antibiòtics; (4) els pacients amb síndrome hepatorenal i creatinina superior a 2 mg/dl van ser tractats amb terlipressina i albúmina segons criteris del Club Internacional de l'Ascites (16); i (5) es va realitzar diàlisi en els pacients amb sobrecàrrega de volum severa, acidosi metabòlica, o hiperkalièmia que no responia al tractament mèdic. Els pacients en condicions terminals que no eren candidats a trasplantament hepàtic, no van ser manejats amb

tractaments específics (per ex. Terlipressina) o diàlisi. Després de l'alta hospitalària, es va fer seguiment dels pacients fins a 3 mesos. Les definicions van ser les següents:

- Cirrosi hepàtica: el diagnòstic de cirrosi hepàtica es va basar en una biòpsia hepàtica compatible quan es disposava d'aquesta i sinó, en la combinació de troballes clíniques, bioquímiques, ecogràfiques i/o endoscòpiques compatibles.
- Insuficiència renal: es considerava insuficiència renal quan la concentració sèrica de creatinina era major de 1,5 mg/dl (133 µmol/L) en 2 determinacions consecutives portades a terme en un període de 48 hores. Es va utilitzar aquest valor de creatinina perquè és el valor de tall que s'ha utilitzat en diverses conferències de consens per definir insuficiència renal en la cirrosi hepàtica.
- Causes d'insuficiència renal: es va utilitzar la següent classificació, basada en les troballes clíniques i analítiques:
 - o insuficiència renal associada a infeccions. Es va considerar que la insuficiència renal era secundària a una infecció quan els pacients tenien una infecció en absència d'altres causes d'insuficiència renal. Es van utilitzar les definicions clàssiques per a cada tipus d'infecció (peritonitis bacteriana espontània, bacterièmia espontània, pneumònia, infecció del tracte urinari, cel.lulitis, infecció del tracte biliar, gastroenteritis, meningitis i sepsis amb cultius negatius quan no es podia identificar el focus de la infecció).
 - o insuficiència renal associada a hipovolèmia. Es considerava que la insuficiència renal estava relacionada amb hipovolèmia quan els pacients presentaven història de pèrdua de fluids en els dies previs (degut a sagnat, diürètics o altres causes, principalment pèrdues digestives) junt amb troballes compatibles i absència d'altres causes d'insuficiència renal.

- insuficiència renal secundària a nefropatia parenquimatosa. Es considerava que la insuficiència renal era secundària a nefropatia orgànica quan hi havia proteïnúria major de 500 mg/24 hores, sediment d'orina patològic amb més de 50 hematies per camp, o troballes anormals en l'ecografia abdominal, en absència d'altres causes d'insuficiència renal. En aquests pacients es practicava una biòpsia renal quan no hi havia alteracions de la coagulació que ho contraindiquessin.
- Síndrome hepatorenal. El diagnòstic de síndrome hepatorenal es feia després d'excloure altres causes potencials d'insuficiència renal: absència d'infecció, hipovolèmia o shock, absència de tractament amb nefrotòxics, proteïnúria <500mg/dia, hematúria <50 cèl.lules per camp, i falta de milloria de la funció renal (reducció en la creatinina sèrica a <1,5 mg/dl) després de l'expansió amb volum. Per a definir síndrome hepatorenal es van utilitzar els criteris del Club de l'Ascites del 1996 ja que els més recents es van publicar quan gairebé havia acabat la inclusió de pacients.

Els pacients que no es van poder classificar en aquestes categories degut a que presentaven una combinació de diversos factors precipitants d'insuficiència renal, es van classificar en un grup de causes mixtes.

3.B.2. ESTUDI B: TERLIPRESSINA I ALBÚMINA VERSUS ALBÚMINA EN PACIENTS AMB CIRROSI I SÍNDROME HEPATORENAL: ESTUDI ALEATORITZAT.

Abans de l'aleatorització, es va fer un cribratge per a descartar que la insuficiència renal no fos per una causa diferent a la síndrome hepatorenal. Es van retirar els diürètics i es va procedir a l'expansió plasmàtica per descartar una depleció de volum

com a causa de la insuficiència renal. Després del període de cribratge, que de mitjana va ser de 3 dies, si el pacient complia criteris per entrar en l'estudi, previ consentiment, es procedia a aleatoritzar-lo per a rebre terlipressina amb albúmina o albúmina sola. Abans d'iniciar el tractament i en períodes regulars durant el mateix, a tots els pacients se'ls va realitzar una exploració física completa, analítica i radiografia de tòrax. A tots els pacients inclosos, l'albúmina (Albúmina 20 percent; Instituto Grífols, Barcelona, España) s'administrà a dosi de 1 g per kg de pes corporal durant les primeres 24h, seguit de 40 g per dia, amb l'objectiu de mantenir una pressió venosa central (PVC) de 10-15 cm d'aigua. La PVC es va mesurar com a mínim una vegada al dia durant l'estudi. Quan la PVC era superior a 15 cm d'aigua, la dosi d'albúmina es reduïa a 20 g/dia i se suspenia la seva administració si era superior a 18 cm d'aigua o hi havia signes clínics o radiològics d'edema pulmonar. En aquests darrers pacients, a més, se'ls administrava bolus de furosemida. En els pacients aleatoritzats a rebre terlipressina i albúmina, la terlipressina (Glypressin, Ferring AB, Sweden) es va administrar inicialment a dosi de 1mg/4h en forma de bolus ev. Si després de 3 dies de tractament la creatinina havia disminuït almenys un 25% respecte el valor pre-tractament, es mantenia la dosi. En els pacients que la creatinina no havia disminuït almenys un 25% respecte els valors pre-tractament, se'ls incrementava la dosi de terlipressina fins a un màxim de 2 mg/4h. El tractament amb terlipressina es mantenia fins que la creatinina disminuïa per sota de 133 µmol/L o per un període màxim de 15 dies. La terlipressina es va suspendre en els pacients que van presentar signes o símptomes d'isquèmia. Durant l'estudi es va fer una esmena per a permetre fer tractament amb terlipressina a aquells pacients que havien estat aleatoritzats a albúmina sola i eren candidats a trasplantament hepàtic i que la funció renal no havia millorat al setè dia de tractament. Aquesta esmena es va

fer a requeriment de diversos investigadors, en base a estudis publicats que descrivien la reversió de la síndrome hepatorenal en pacients tractats amb terlipressina (135-138). La majoria de pacients estaven ingressats en la sala d'hospitalització convencional, però si desenvolupaven alguna complicació, presentaven inestabilitat hemodinàmica o precisaven suport ventilatori, se'ls traslladava a la Unitat de Cures Intensives. Les complicacions de la cirrosi que van aparèixer durant l'estudi es van tractar, en ambdós grups, segons les mesures terapèutiques estàndar. Els pacients que van ser donats d'alta, van ser seguits ambulatoriament en períodes regulars durant 3 mesos. Els pacients als quals se'ls va col·locar un shunt portosistèmic intrahepàtic via transjugular (TIPS) o van ser trasplantats, es van considerar censurats en el moment de la intervenció, de cara a l'anàlisi de supervivència.

3.C. Anàlisi estadístic.

3.C.1. ESTUDI A: IMPORTÀNCIA PRONÒSTICA DE LA CAUSA D'INSUFICIÈNCIA RENAL EN PACIENTS AMB CIRROSI.

L'anàlisi univariat de les variables associades amb la mortalitat a 3 mesos es va realitzar amb testos de t-Student o anàlisi de la varianza (per variables contínues) i Chitets (per variables categòriques). Totes les variables relacionades amb la supervivència o la insuficiència renal van ser obtingudes en el moment del diagnòstic de la insuficiència renal. Les corbes de supervivència es van estimar pel mètode de Kaplan-Meier.

Per analitzar l'efecte de la causa de la insuficiència renal sobre la supervivència a 3 mesos, es va utilitzar un model de regressió logística multivariat. Les variables que s'associaven a la vegada amb la supervivència a 3 mesos i les causes de la insuficiència

renal es van seleccionar com a potencials variables confusives. Primer, es va ajustar un model de regressió logística incloent les causes de la insuficiència renal com a únic factor. Llavors es va afegir al model cadascun dels potencials confusors per aconseguir una estimació ajustada del principal efecte estudiat. Quan el canvi en el coeficient d'estimació per la insuficiència renal era major del 10%, la variable confusiva es treia del model i si era menor es mantenia. La capacitat predictiva del model es va valorar amb la corresponent àrea sota la corba (C-statistics) i el seu interval de confiança del 95%.

En base als models de regressió logística finals, es va derivar una fórmula per estimar la probabilitat de mort als 3 mesos pels diferents models individuals. La fórmula és: $P(\text{event}) = \frac{\exp(\text{LOGIT})}{1 + \exp(\text{LOGIT})}$. Els valors individuals de LOGIT es poden estimar per cada combinació de variables en el model a través de l'equació lineal següent: $\text{LOGIT} = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$ on α és la constant i les β s són els coeficients estimats per les diferents variables del model. L'equació es pot utilitzar per estimar la relació entre els diferents valors d'una variable específica del model i la corresponent estimació per LOGIT (i probabilitat del resultat), simplement fixant el valor de la resta de variables en el model.

L'estudi va ser aprovat pel Comité de Revisió Institucional. L'anàlisi estadística es va realitzar amb SPSS 15 per windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Els resultats van ser expressats com a mitja \pm desviació estàndar o totals i percentatges, considerant-se com a estadísticament significativa una $p < 0,05$.

3.C.2. ESTUDI B: TERLIPRESSINA I ALBÚMINA VERSUS ALBÚMINA EN PACIENTS AMB CIRROSI I SÍNDROME HEPATORENAL: ESTUDI ALEATORITZAT.

L'objectiu primari era la supervivència a 3 mesos i la milloria de la funció renal. Es va definir com a resposta completa la reducció de la creatinina sèrica per sota de 133 $\mu\text{mol/L}$ durant el tractament i resposta parcial com una reducció major del 50% de la creatinina pre-tractament fins a un valor final superior o igual a 133 $\mu\text{mol/L}$. El tamany de la mostra es va calcular d'acord amb la supervivència esperada a 3 mesos. Asumint una supervivència a 3 mesos del 35% en els pacients tractats amb terlipressina i albúmina i una supervivència del 5% en els pacients tractats amb albúmina, es requeria un mínim de 50 pacients per grup per permetre detectar una diferència del 30% entre els 2 grups, considerant una tasa de "drop-out" del 15% amb un error tipus I del 5% i una tasa d'error tipus II del 20%. L'anàlisi final es va fer en base a la intenció de tractament. Les comparacions entre grups es van fer utilitzant test χ^2 o test exacte de Fisher per variables categòriques i tests de Mann-Whitney i Wilcoxon per variables contínues. El mateix anàlisi univariat es va utilitzar per identificar els factors predictius de la supervivència a 3 mesos i de la resposta al tractament. L'anàlisi multivariat es va fer utilitzant un model de regressió logística esglaonada. Les corbes de probabilitat es van construir utilitzant el mètode de Kaplan-Meier i les comparacions amb el test de log-rank. Els càlculs es van realitzar amb SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL). Els resultats es van presentar com la mitja \pm la desviació estàndar. Els valors de p menors de 0,05 es van considerar estadísticament significatius.

4. RESULTATS

4. RESULTATS

4.A. ESTUDI A: IMPORTÀNCIA PRONÒSTICA DE LA CAUSA D'INSUFICIÈNCIA RENAL EN PACIENTS AMB CIRROSI.

Es van incloure, prospectivament, durant 6 anys, 562 pacients consecutius hospitalitzats en l'Hospital Clínic amb cirrosi hepàtica i insuficiència renal. La causa de la insuficiència renal es va classificar en 4 grups: insuficiència renal associada a infeccions bacterianes, insuficiència renal associada a depleció de volum, síndrome hepatorenal, i nefropatia parenquimatososa. Es van poder classificar 463 pacients (82,4%) en algun dels 4 grups. La insuficiència renal associada a infeccions va ser la més freqüent (213 casos, 46%), seguida de la insuficiència renal associada a hipovolèmia (149 casos, 32%), síndrome hepatorenal (60 casos, 13%) i nefropatia parenquimatososa (41 casos, 9%). La resta presentaven una combinació de causes o condicions miscelànies.

La probabilitat de supervivència als 3 mesos va ser del 73% en la nefropatia parenquimatososa, 46% en la insuficiència renal associada a hipovolèmia, 31% en la insuficiència renal associada a infeccions, i 15% en la síndrome hepatorenal ($p < 0.0005$). En l'anàlisi multivariat ajustat per factors potencialment confusius, la causa d'insuficiència renal estava independentment associada al pronòstic, junt amb el MELD, el sodi sèric i l'encefalopatia hepàtica en el moment del diagnòstic de la insuficiència renal.

4.B. ESTUDI B: TERLIPRESSINA I ALBÚMINA VERSUS ALBÚMINA EN PACIENTS AMB CIRROSI I SÍNDROME HEPATORENAL: ESTUDI ALEATORITZAT.

Un total de 67 pacients consecutius diagnosticats de cirrosi i síndrome hepatorenal entre Gener del 2002 i Febrer de 2006, que van ingressar en 9 hospitals universitaris, van ser avaluats per inclusió en l'estudi. Un total de 46 pacients van ser aleatoritzats, 23 pacients en el grup de terlipressina i albúmina i 23 pacients en el grup d'albúmina sola. La milloria de la funció renal es va donar en 10 pacients (43,5%) dels 23 tractats amb terlipressina i albúmina i en 2 pacients (8,7%) dels 23 tractats amb albúmina sola ($p=0,017$). En els pacients que van respondre al tractament amb terlipressina i albúmina, la creatinina sèrica va disminuir de 256 ± 71 a 115 ± 18 $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.005$) i la pressió arterial mitja va augmentar de 75 ± 13 a 84 ± 18 mm Hg ($p=0.02$). No es van observar canvis significatius en aquests paràmetres en els pacients que no van respondre al tractament. En l'anàlisi multivariat, els factors independents predictius de milloria de la funció renal van ser el volum urinari basal, la creatinina sèrica, el recompte de leucocits i el tractament amb terlipressina i albúmina.

La supervivència a 3 mesos no va ser significativament diferent entre els 2 grups (terlipressina i albúmina 27% vs albúmina 19%, $p=0,7$). Les causes de mort van ser similars en els dos grups. En l'anàlisi multivariat, els factors independents predictius de supervivència a 3 mesos van ser el MELD basal i la resposta al tractament.

Malgrat que es van produir més efectes adversos isquèmics en el grup de terlipressina i albúmina (1 infart, 3 sospites d'isquèmia intestinal, 2 arítmies, 1 pacient amb hipertensió), no van resultar estadísticament significatius en comparació amb el grup d'albúmina sola.

5. DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

Des que als anys 60 del segle passat en que es va definir per primer cop la síndrome hepatorenal com una insuficiència renal característica dels pacients amb cirrosi hepàtica, s'han fet grans progressos en el coneixement d'aquesta entitat. La síndrome hepatorenal és un problema mèdic complex i amb un pronòstic nefast a curt termini. El tractament curatiu és el trasplantament hepàtic perquè resol la cirrosi hepàtica que és l'origen del problema, però no sempre està indicat i no sempre s'arriba a temps per practicar-lo. Els estudis basats en la fisiopatologia de la síndrome hepatorenal han estat la base per a la recerca de tractaments mèdics que reverteixin la insuficiència renal i serveixin de pont fins al trasplantament en els casos que és possible portar-lo a terme. Fins al moment de la publicació dels treballs que formen part d'aquesta tesi, s'havien fet alguns estudis amb vasoconstrictors esplàcnics que suggerien que els anàlegs de la vasopressina, especialment la terlipressina eren els fàrmacs més efectius en la reversió de la síndrome hepatorenal. A més, i en base a la fisiopatologia de la síndrome hepatorenal, se sabia que si a l'efecte vasoconstrictor de la terlipressina s'hi afegia l'efecte expansor plasmàtic de l'albumina, els resultats encara eren millors, aconseguint revertir la síndrome hepatorenal en més del 65% dels pacients (25). Però fins llavors no s'havien publicat estudis prospectius, aleatoritzats avaluant l'efecte de la terlipressina i l'albumina juntes pel tractament de la síndrome hepatorenal. Aquesta és l'aportació que fa un dels estudis d'aquesta tesi.

D'altra banda, malgrat els progressos fets en la síndrome hepatorenal, els pacients amb cirrosi hepàtica, poden presentar altres tipus d'insuficiència renal i aquest és un camp poc estudiat. En el segon estudi que forma part de la tesi, basant-se en un gran nombre de pacients hospitalitzats (562 pacients), s'avaluen els diferents tipus

d'insuficiència renal que poden presentar els pacients amb cirrosi des del punt de vista de la implicació pronòstica. Ha estat interessant observar que, segons quina sigui la causa que precipita la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi hepàtica, la supervivència varia i implica molt mal pronòstic a curt termini. Aquesta informació és molt important de cara a plantejar-se la necessitat d'avaluar els pacients per a trasplantament hepàtic d'una forma ràpida.

Tot seguit es discutiran els estudis de que forma part aquesta tesi.

ESTUDI A: IMPORTÀNCIA PRONÒSTICA DE LA CAUSA D'INSUFICIÈNCIA RENAL EN PACIENTS AMB CIRROSI.

Aquest estudi inclou la sèrie prospectiva més llarga descrita fins ara en pacients hospitalitzats amb cirrosi i insuficiència renal i proporciona informació sobre les causes que originen insuficiència renal en aquests pacients i la seva relació amb el pronòstic.

En aquest estudi, la causa més freqüent d'insuficiència renal ha estat l'associada a infeccions, seguida per l'associada a situacions que condicionen depleció de volum.

Entre les dues, representen dues tercers parts de tots els casos d'insuficiència renal.

Està ben documentat de que les infeccions són un desencadenant d'insuficiència renal en els pacients amb cirrosi. En molts casos, la insuficiència renal en pacients infectats apareix sense que s'hagi produït un shock sèptic, com es demostra en aquest estudi.

Els resultats d'aquest estudi indiquen que gairebé qualsevol tipus d'infecció pot produir insuficiència renal, sent les més freqüents les espontànies incloent peritonitis bacteriana espontània i bacterièmia espontània, seguides per infeccions respiratòries i del tracte urinari. Cal destacar que entre els pacients amb cultius positius, les bacteries gram positives van ser més freqüents que les gram negatives. Aquests resultats

reflexen les dades actuals respecte l'increment de bacteries gram positives com a causa d'infecció en pacients hospitalitzats amb cirrosi (69,84).

La insuficiència renal associada a hipovolèmia és la segona causa més freqüent d'insuficiència renal en aquesta sèrie. La causa més freqüent d'hipovolèmia ha estat la secundària a sagnat digestiu seguida de l'ocasionada per diürètics, sumant entre les dues causes, el 75% dels casos. Molts pacients van desenvolupar insuficiència renal en absència de shock hipovolèmic, que només es va observar en el 17% dels pacients.

La síndrome hepatorenal, definida segons els criteris clàssics que exclouen els pacients amb infecció activa (16) ha estat la tercera causa d'insuficiència renal, diagnosticada en l'11% dels casos. Si utilitzem els nous criteris diagnòstics de síndrome hepatorenal (25), la freqüència de síndrome hepatorenal augmenta fins al 43% dels casos d'insuficiència renal, sent, llavors, la causa més freqüent d'insuficiència renal en pacients hospitalitzats.

La nefropatia parenquimatosa ha resultat una causa significativa d'insuficiència renal en aquest estudi. Aquests resultats estan d'acord amb els publicats recentment fent èmfasi en la importància de les malalties renals intrínseques en la cirrosi (139). Probablement la nefropatia parenquimatosa ha estat fins ara infraestimada perquè només es pensava en aquesta entitat davant un pacient amb una marcada alteració en el sediment o en l'ecografia renal.

Finalment, fer notar que malgrat és conegut des de fa anys que els AINEs poden desencadenar insuficiència renal en els pacients amb cirrosi per inhibició de les prostaglandines que garantitzen la vasodilatació renal, encara es prescriuen aquests fàrmacs en els pacients amb cirrosi i, en aquesta sèrie, representen el 6% de les causes d'insuficiència renal en pacients amb cirrosi que ingressen a l'hospital.

L'aportació més destacada d'aquest estudi és que la categorització de la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi en 4 grups segons la causa de la insuficiència renal (insuficiència renal associada a infeccions, a hipovolèmia, síndrome hepatorenal i nefropatia parenquimatososa) té rellevància pronòstica. Aquesta classificació es basa en troballes clíniques i analítiques i, per tant, és fàcilment aplicable. Els pacients amb millor supervivència són els que presenten insuficiència renal per nefropatia parenquimatososa (probabilitat de supervivència a 3 mesos del 73%), seguida per pacients amb insuficiència renal secundària a hipovolèmia, pacients amb insuficiència renal associada a infeccions i, finalment, pacients amb síndrome hepatorenal amb una probabilitat de supervivència a 3 mesos del 46%, 31% i del 15% respectivament. L'explicació més probable del relatiu bon pronòstic dels pacients amb insuficiència renal deguda a nefropatia orgànica és que la insuficiència renal es produeix en el context d'una relativa bona funció hepàtica i circulatòria, comparat amb la resta de grups i que és el deteriorament orgànic renal el que comporta retenció de sodi i aparició d'ascites i no tant el deteriorament de la funció hepàtica. El relativament bon pronòstic dels pacients amb cirrosi i insuficiència renal per nefropatia parenquimatososa s'ha de tenir en compte de cara al trasplantament hepàtic ja que, malgrat puguin presentar un MELD elevat, la seva probabilitat de supervivència és millor que els pacients que no tenen nefropatia parenquimatososa i també de cara a plantejar-se un trasplantament doble de fetge i ronyó.

En comparació amb els pacients amb cirrosi i insuficiència renal per nefropatia parenquimatososa, la resta de causes d'insuficiència renal, atribuïbles a una causa hemodinàmica (insuficiència renal associada a hipovolèmia, associada a infeccions i síndrome hepatorenal), tenen pitjor pronòstic, especialment els pacients amb

síndrome hepatorenal. En aquest estudi, a més, s'ha observat que els pacients amb insuficiència renal associada a infeccions tenen molt mal pronòstic, tal com s'ha demostrat en altres estudis (20,51,76,87). Inclús exclouent els pacients amb shock sèptic, la probabilitat de supervivència a 3 mesos és molt baixa (24% vs 35% amb i sense shock sèptic, respectivament). I si es combina el grup de pacients amb insuficiència renal associada a infeccions sense shock sèptic amb els pacients amb SHR (nou criteri de SHR), la probabilitat de supervivència és només del 29%. Així doncs, la insuficiència renal associada a infeccions implica mal pronòstic a mig plaç i en el futur caldran estudis per a intentar prevenir o curar aquesta insuficiència renal.

Utilitzant un model de regressió logística, les variables amb valor pronòstic van ser la puntuació MELD, el sodi sèric i l'encefalopatia hepàtica en el moment del diagnòstic d'insuficiència renal junt amb la causa de la insuficiència renal. El MELD ha estat descrit com a factor pronòstic en pacients amb cirrosi i insuficiència renal en diversos estudis (20,140), i el sodi sèric també ha estat descrit com a factor pronòstic (7,115,119,120), i com a factor independent de supervivència en pacients en llista d'espera per a trasplantament (141). Aquest estudi afegeix que el sodi sèric té valor pronòstic en els pacients hospitalitzats amb cirrosi i insuficiència renal. Finalment, l'encefalopatia hepàtica al diagnòstic d'insuficiència renal també va resultar com a factor predictiu independent de supervivència i això emfatitza la rellevància de l'encefalopatia en el desenllaç dels pacients amb cirrosi.

Cal tenir en compte que el 17,6% dels pacients de la sèrie no van poder ser classificats en les categories prèviament esmentades degut, bàsicament, a que presentaven combinació de diverses causes d'insuficiència renal i, donat que no hi ha marcadors específics per a cada causa d'insuficiència renal en la cirrosi, no es va poder determinar

quin era el desencadenant principal. També cal emfatitzar que la població estudiada era la de pacients hospitalitzats i, per tant, els resultats no són extrapolables als pacients ambulatoris.

Aquests resultats han permès definir la insuficiència renal en els pacients hospitalitzats amb cirrosi quant a freqüència de presentació de cada tipus d'insuficiència renal i, sobretot, de cara al pronòstic que implica la causa que l'ha desencadenada. En el futur caldran més estudis bàsicament de cara a buscar marcadors que ajudin a definir millor els diferents tipus d'insuficiència renal en els pacients amb cirrosi, així com modificar els criteris de prioritació en llista per a trasplantament en funció del tipus d'insuficiència renal pel diferent pronòstic que implica.

ESTUDI B: TERLIPRESSINA I ALBÚMINA VERSUS ALBÚMINA EN PACIENTS AMB CIRROSI I SÍNDROME HEPATORENAL: ESTUDI ALEATORITZAT.

L'aportació més destacada d'aquest estudi comparatiu aleatoritzat és que l'administració de terlipressina, un potent vasoconstrictor que actua sobre els receptors V1 de la vasopressina, junt amb albúmina, és efectiva en la milloria de la funció renal dels pacients amb cirrosi i síndrome hepatorenal. De fet, la funció renal millora en el 43,5% dels pacients tractats amb terlipressina i albúmina en comparació al 8,7% dels pacients tractats amb albúmina sola ($p=0,017$). Això indica que la síndrome hepatorenal és reversible amb el tractament farmacològic en una proporció significativa de pacients i proporciona, de forma indirecta, la confirmació del paper crucial que representa la vasodilatació arterial en la patogènia d'aquesta entitat. En els pacients tractats amb terlipressina i albúmina, la tasa de resposta va ser major en els pacients amb síndrome hepatorenal tipus 2 que en els pacients amb síndrome

hepatorenal tipus 1 (67% vs 35% respectivament) tot i que la diferència no va ser estadísticament significativa, probablement pel limitat nombre de pacients amb síndrome hepatorenal tipus 2 inclosos en l'estudi. La milloria de la funció renal es va associar a un augment significatiu de la pressió arterial mentre que no es van observar canvis en la pressió arterial dels pacients que no van respondre al tractament. Aquestes dades van a favor de l'existència d'una relació estreta entre la funció circulatòria i la funció renal en els pacients amb síndrome hepatorenal i suggereix que, almenys en part, una resposta vascular inadequada als vasoconstrictors pot explicar la manca de milloria de la funció renal en pacients amb síndrome hepatorenal que no responen al tractament amb terlipressina i albúmina. Malgrat això, s'han de considerar altres factors per a la manca de resposta al tractament. D'una banda, en la sèrie completa de pacients, els factors predictius independents de resposta van ser la creatinina basal, el volum urinari i el recompte de leucocits. Això implica que la severitat de la insuficiència renal i la presència de resposta inflamatòria sistèmica en el moment d'iniciar el tractament pot ser determinant en la reversibilitat de la síndrome hepatorenal i/o l'efectivitat del tractament. D'altra banda, malgrat que es va fer una avaluació acurada dels pacients abans d'entrar a l'estudi per a comprovar que complissin els criteris diagnòstics de síndrome hepatorenal acceptats internacionalment, hi ha la possibilitat de que algun pacient fos diagnosticat erròniament de síndrome hepatorenal, donat que no es disposa de tests diagnòstics específics. Finalment, hi ha estudis recents que han demostrat que la funció cardíaca té un paper important en la patogènia de la síndrome hepatorenal. En aquest estudi no s'ha avaluat la funció cardíaca i per això no es pot descartar que un deteriorament de la funció del cor hagi contribuït almenys en part, en la manca de resposta al

tractament amb terlipressina i albúmina. Aquest aspecte s'haurà d'investigar en el futur.

Aquest estudi no ha pogut demostrar diferències significatives en la supervivència a 3 mesos entre els 2 grups: 27% en el grup de terlipressina i albúmina vs 19% en el grup d'albúmina ($p=0,7$). Cal destacar que mentre que la supervivència observada en el grup de terlipressina i albúmina és discretament inferior a l'observada en estudis previs no controlats amb anàlegs de la vasopressina (135,136,142,143), la supervivència observada en el grup control amb albúmina va ser molt superior a la descrita prèviament (19 i 5% respectivament) (144,145). En aquests darrers estudis, els pacients amb síndrome hepatorenal no rebien tractament o eren tractats amb dopamina o shunt peritoneu-venós, procediments que se sap que no tenen efecte sobre la funció renal o la supervivència, pel qual es pot considerar que reporten la supervivència espontània de la síndrome hepatorenal (5% als 3 mesos). La supervivència relativament elevada observada en el grup control del nostre estudi va ser inesperada, però es podria explicar per les propietats antioxidants i quelants de l'albúmina (146), que podria tenir un efecte beneficiós en aquests pacients, com s'ha demostrat en estudis amb diàlisi amb albúmina (147,148). Donat que en aquest estudi, la diferència de supervivència entre els dos grups va ser del 8% (27% en el grup de terlipressins i albúmina i 19% en el grup d'albúmina), la mostra estimada per a obtenir diferències estadísticament significatives a favor del tractament amb terlipressina i albúmina havia de ser de 463 pacients per grup. Considerant que aquest tamany de mostra és inasoluble, es va decidir parar l'estudi quan s'havien inclòs gairebé la meitat de pacients. Els factors predictors independents de supervivència, en el total de la sèrie, van ser la milloria de la funció renal durant el tractament i el MELD

basal. En els pacients que van respondre al tractament, la probabilitat de supervivència a 3 mesos va ser del 58% comparada amb el 15% en els pacients que no van respondre al tractament ($p=0,003$). La diferència en la mediana de supervivència entre els pacients que van respondre al tractament respecte als que no van respondre (més de 90 dies vs 13 dies, respectivament) pot representar el marge necessari per arribar al trasplantament hepàtic, quant a temps però també quant a millors condicions perquè se sap que la presència de síndrome hepatorenal en el moment del trasplantament hepàtic s'associa a un increment de morbiditat i mortalitat postrasplantament (8,9,127,149). Així doncs, l'administració de terlipressina i albúmina pot ser beneficiosa en aquests pacients perquè la milloria de la funció renal abans del trasplantament pot implicar un millor resultat postrasplantament. Això caldria confirmar-ho amb estudis específics en el grup de pacients que estan en llista per a trasplantament.

Respecte als efectes adversos observats en aquest estudi cal fer diversos comentaris. Primer de tot, que els pacients amb cirrosi que presenten una síndrome hepatorenal són pacients amb una marcada disfunció orgànica, no sols del fetge i del ronyó, sinó també del cor, de la funció circulatòria i del cervell, com a conseqüència de l'estat evolutiu de la seva malaltia de base. Això fa que siguin pacients molt fràgils i làbils i siguin propensos a presentar complicacions severes. Segon, la terlipressina és un vasoconstrictor molt potent amb efecte sobre diversos territoris per la seva acció sobre els receptors V1 de la vasopressina presents en les cèl.lules del múscul llis de la paret arterial. Malgrat que el perfil de seguretat de la terlipressina és superior que el d'altres anàlegs de la vasopressina, s'han reportat efectes adversos sobre la funció cardiovascular durant la seva administració (136,137,150). En aquest estudi, 10 pacients tractats amb terlipressina i albúmina van presentar efectes adversos

cardiovasculares incloent isquèmia miocàrdica, arítmia, isquèmia intestinal o sobrecàrrega circulatòria. En el grup d'albumina sola, 4 pacients van presentar sobrecàrrega circulatòria. Excloent la sobrecàrrega circulatòria, el nombre de pacients que van presentar efectes adversos cardiovasculars van ser 5 (22%) i 0 respectivament. Així doncs, els pacients amb síndrome hepatorenal que siguin tractats amb terlipressina han d'estar monitoritzats i controlats estretament per a detectar de forma precoç l'aparició d'efectes adversos cardiovasculars. En els pacients que reben albumina també s'ha de vigilar estretament la possibilitat de que es produeixi sobrecàrrega circulatòria.

Aquest estudi té diverses limitacions. Primer de tot, el tamany de la mostra que va impedir objectivar diferències en la supervivència entre els 2 grups de tractament i, segon, que hauria estat interessant que l'estudi fos a doble cec però, per qüestions logístiques, això no va ser possible.

Els resultats d'aquest estudi tot i que són esperançadors, encara són insuficients i per això són un estímul per a investigar quins altres factors intervenen en la fisiopatologia de la síndrome hepatorenal que fan que no tots els pacients responguin als anàlegs de la vasopressina. Caldrà més estudis en aquesta direcció per a buscar altres opcions de tractament.

6. CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS.

ESTUDI A: IMPORTÀNCIA PRONÒSTICA DE LA CAUSA D'INSUFICIÈNCIA RENAL EN PACIENTS AMB CIRROSI.

- És possible classificar un elevat percentatge de pacients amb cirrosi i insuficiència renal en alguna de les següents 4 categories: insuficiència renal associada a infeccions, associada a hipovolèmia, síndrome hepatorenal o nefropatia parenquimatososa en base a les troballes clíniques i analítiques.
- La classificació MELD, el sodi sèric i l'encefalopatia hepàtica afegeixen valor pronòstic a aquesta classificació.
- Aquesta classificació pot ser útil en l'avaluació del pronòstic i pot ajudar a prendre decisions en l'avaluació per a trasplantament hepàtic dels pacients amb cirrosi i insuficiència renal.

ESTUDI B: TERLIPRESSINA I ALBÚMINA VERSUS ALBÚMINA EN PACIENTS AMB CIRROSI I SÍNDROME HEPATORENAL: ESTUDI ALEATORITZAT.

- La terlipressina junt amb l'albúmina és efectiva en la milloria de la funció renal en pacients amb cirrosi i síndrome hepatorenal en comparació amb albúmina sola.
- No s'han demostrat diferències en quant a la supervivència entre els pacients amb cirrosi i síndrome hepatorenal tractats amb terlipressina i albúmina o amb albúmina sola.
- Donada la falta d'alternatives, s'ha de considerar el tractament amb terlipressina i albúmina com el tractament d'elecció dels pacients amb cirrosi i síndrome hepatorenal, especialment en aquells que són candidats a trasplantament hepàtic.

7. ANNEXOS

Prognostic Importance of the Cause of Renal Failure in Patients With Cirrhosis

MARTA MARTÍN-LLAHÍ,^{*,†,§} MÓNICA GUEVARA,^{*,†,§} ALDO TORRE,^{*,†,§} CLAUDIA FAGUNDES,^{*,†,§} TEA RESTUCCIA,^{*,†,§} ROSA GILABERT,^{†,§,||} ELSA SOLÀ,^{*,†,§} GUSTAVO PEREIRA,^{*,†,§} MARCELLA MARINELLI,^{*,†,§} MARCO PAVESI,^{*,†,§} JAVIER FERNÁNDEZ,^{*,†,§} JUAN RODÉS,^{*,†,§} VICENTE ARROYO,^{*,†,§} and PERE GINÈS^{*,†,§}

^{*}Liver Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; [†]Institut d'Investigacions Biomèdiques August-Pi-Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; [§]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, Spain; and ^{||}Radiology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

BACKGROUND & AIMS: The prognostic value of the different causes of renal failure in cirrhosis is not well established. This study investigated the predictive value of the cause of renal failure in cirrhosis. **METHODS:** Five hundred sixty-two consecutive patients with cirrhosis and renal failure (as defined by serum creatinine > 1.5 mg/dL on 2 successive determinations within 48 hours) hospitalized over a 6-year period in a single institution were included in a prospective study. The cause of renal failure was classified into 4 groups: renal failure associated with bacterial infections, renal failure associated with volume depletion, hepatorenal syndrome (HRS), and parenchymal nephropathy. The primary end point was survival at 3 months. **RESULTS:** Four hundred sixty-three patients (82.4%) had renal failure that could be classified in 1 of 4 groups. The most frequent was renal failure associated with infections (213 cases; 46%), followed by hypovolemia-associated renal failure (149; 32%), HRS (60; 13%), and parenchymal nephropathy (41; 9%). The remaining patients had a combination of causes or miscellaneous conditions. Prognosis was markedly different according to cause of renal failure, 3-month probability of survival being 73% for parenchymal nephropathy, 46% for hypovolemia-associated renal failure, 31% for renal failure associated with infections, and 15% for HRS ($P < .0005$). In a multivariate analysis adjusted for potentially confounding variables, cause of renal failure was independently associated with prognosis, together with MELD score, serum sodium, and hepatic encephalopathy at time of diagnosis of renal failure. **CONCLUSIONS: A simple classification of patients with cirrhosis according to cause of renal failure is useful in assessment of prognosis and may help in decision making in liver transplantation.**

Keywords: Cirrhosis; Model for End-Stage Liver Disease Score; MELD; Hepatorenal Syndrome.

Patients with cirrhosis may develop renal failure because of a variety of causes, including bacterial infections, volume depletion caused by bleeding or fluid losses, intrinsic renal diseases, mainly glomerulonephri-

ties associated with alcoholic liver disease or hepatitis B or C infection or other chronic kidney diseases, and nephrotoxicity, particularly related to treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).¹⁻³ It has been known for many years that patients with cirrhosis and renal failure have a reduced survival than patients without renal failure.¹⁻³ This explains, at least in part, the power of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in the assessment of prognosis in cirrhosis, because in addition to parameters of liver function it includes serum creatinine.⁴ Compared with the abundance of studies that show the prognostic value of renal function parameters, particularly serum creatinine (reviewed in¹⁻³), it is not known whether the cause of renal failure is relevant to prognosis. This information may be important not only for clinical management of patients and classification of patients in therapeutic trials but also in decision making in liver transplantation. On this background, we designed a prospective, single-center study to evaluate the causes of renal failure in hospitalized patients with cirrhosis and their relevance to prognosis.

Materials and Methods

Study Population

All consecutive patients with cirrhosis and renal failure hospitalized at the Liver Unit of the Hospital Clínic of Barcelona from January 2002 to September 2008 were included in a prospective study aimed at investigating the causes of renal failure in cirrhosis and their relationship with prognosis. Patients admitted for complications of cirrhosis as well as for conditions unrelated to liver disease that had renal failure at admission or developed renal failure during hospitalization were included. The only patients excluded from the study were (1) patients previously treated with liver transplantation,

Abbreviations used in this paper: HRS, hepatorenal syndrome; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

© 2010 by the AGA Institute
0016-5085/\$36.00
doi:10.1053/j.gastro.2010.07.043

(2) patients with chronic renal failure who were under hemodialysis treatment before admission, and (3) patients with cirrhosis and previous kidney transplantation.

Study Design and Interventions

All patients had their renal function assessed at admission and at regular intervals throughout hospitalization. If renal failure (see "Definitions") was present at admission or developed during hospitalization, the following work-up for identification of the cause of renal failure was performed: (1) Systematic medical history, with particular emphasis on factors that could be associated with volume depletion (gastrointestinal bleeding, excessive weight loss in patients with ascites treated with diuretics, gastrointestinal fluid losses), signs of bacterial infection, or therapy with potentially nephrotoxic drugs, particularly NSAIDs; (2) complete physical examination; (3) laboratory tests, including liver tests, serum electrolytes, cell blood count, urinalysis, and examination of ascitic fluid; (4) cultures of blood, urine, and ascitic fluid and cultures of other organic fluids, when clinically indicated; and (5) renal ultrasonography. Laboratory tests, ascitic fluid analysis, urinalysis, and cultures were performed within 24 hours of the diagnosis of renal failure, whereas renal ultrasonography was performed within a time frame of 3 days unless there was suspicion of obstructive renal disease, in which case it was performed within the same day.

Management of renal failure was done according to the following scheme: (1) in all patients receiving diuretics or other drugs that could induce renal failure, the drugs were withdrawn immediately after the diagnosis of renal failure; (2) in patients with signs suggestive of volume depletion, plasma expanders were administered, and specific therapy was given according to the underlying cause of volume depletion (ie, pharmacologic or endoscopic therapy or both in patients with variceal bleeding); patients with hypovolemic shock were treated with plasma expansion and blood transfusion; (3) patients with suspected bacterial infection were treated with empiric antibiotic therapy according to previously established protocols^{5,6}; in patients with septic shock vasoactive drugs and plasma expansion were given in addition to antibiotics; (4) patients with hepatorenal syndrome (HRS) with serum creatinine greater than 2 mg/dL were treated with terlipressin and albumin, as described elsewhere¹; and (5) renal replacement therapy was used for patients with severe volume overload, metabolic acidosis, or hyperkalemia unresponsive to medical therapy. Patients in terminal condition who were not candidates for liver transplantation were not treated with specific therapies (ie, terlipressin) or renal replacement therapy. Management of complications of cirrhosis was done with the guidelines described in detail elsewhere.⁵ Patients with spontaneous bacterial peritonitis were treated with albumin together with antibiotics at the time of diagnosis of the

infection to prevent the development of renal failure.^{1,7} After discharge from the hospital, patients were followed up for at least 3 months in the outpatient clinic.

Definitions

Cirrhosis. The diagnosis of cirrhosis was based on liver biopsy, when available, or on a combination of clinical, biochemical, ultrasonographic, and endoscopic findings.

Renal failure. Renal failure was diagnosed when serum creatinine concentration was greater than 1.5 mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$) in 2 consecutive measurements performed within a 48-hour period. This value of serum creatinine was used because it has been selected in several consensus conferences as a cutoff to define renal failure in cirrhosis.^{8,9}

Causes of renal failure. The following classification, based on clinical and analytical findings, was used to classify patients with cirrhosis and renal failure into 4 different categories: (1) **Renal failure associated with infections.** Renal failure was considered secondary to an infection when patients had an ongoing infection in the absence of other causes of renal failure. The following definitions of specific infections were used: spontaneous bacterial peritonitis was defined as the presence of a polymorphonuclear count greater than 250 per mm^3 in ascitic fluid in the absence of a source of infection in the peritoneal cavity¹⁰; secondary bacterial peritonitis was defined as a polymorphonuclear count greater than 250 per mm^3 in ascitic fluid in the presence of inflammation or perforation of an abdominal organ¹⁰; spontaneous bacteremia was defined in the presence of positive blood cultures without an evident source of infection; pneumonia, urinary tract infection, cellulitis, biliary tract infection, gastroenteritis, and meningitis were defined with standard diagnostic criteria; finally, culture-negative sepsis was defined as the presence of fever ($>38^\circ\text{C}$), leukocytosis, or band forms together with negative cultures, requiring antibiotic therapy, after exclusion of conditions other than infection that could be responsible for the systemic inflammatory response. (2) **Hypovolemia-related renal failure.** Renal failure was considered related to hypovolemia when patients had a history of fluid losses in the preceding days (because of bleeding, diuretics, or other causes, mainly gastrointestinal fluid losses) together with compatible findings and the absence of other causes of renal failure. (3) **Renal failure because of parenchymal nephropathy** was considered when there was either proteinuria greater than 500 mg/24 hours, abnormal urine sediment with more than 50 red cells per high-power field, or abnormal renal ultrasound findings in the absence of other causes of renal failure; a renal biopsy was performed in these patients when there were no marked coagulation abnormalities (prothrombin time $>50\%$ and platelet count $>50,000/\mu\text{L}$), and patients gave informed consent. (4) **Hepatorenal syndrome.** The

diagnosis of HRS was made after exclusion of other potential causes of renal failure as follows: absence of signs of infection, hypovolemia or shock, no previous treatment with potentially nephrotoxic drugs, proteinuria <500 mg/d, hematuria <50 cells per high-power field, and no improvement of renal function (reduction in serum creatinine < 1.5 mg/dL) after volume expansion.⁸ These criteria were used instead of the most recent criteria of the International Ascites Club because the latter were published when the inclusion of patients in the current study was almost finished. The assignment of patients into the 4 different categories was done when the results of all tests and ultrasonography were available, usually within a period of 5 days after diagnosis of renal failure. All cases were reviewed by 2 of the investigators, and an agreement was required for the classification of patients into 1 of the 4 categories. Disagreements were reconciled with the help of a third investigator. Patients who could not be classified in a specific category because of combination of findings of infection, hypovolemia, or parenchymal nephropathy were classified into a separate group of mixed causes.

Statistical Analysis

Univariate analyses of the variables associated with 3-month mortality or causes of renal failure were carried out by Student *t* tests or 1-way analyses of variance (for continuous variables) and χ^2 tests (for categorical variables). All variables analyzed for their relationship with survival or renal failure, including MELD score, were those obtained at the time of diagnosis of renal failure. Survival curves were estimated by Kaplan-Meier method.

Because all patients were followed for 3 months, a multivariate logistic regression model was fitted to estimate the effect of causes of renal failure on 3-month survival. Those variables associated with both 3-month survival and causes of renal failure were selected as potential confounders. First, a logistic regression model, including causes of renal failure as the only factor, was fitted. Each potential confounder was then added into the model to get an adjusted estimate of the main effect studied. When the change in the estimated coefficient for the cause of renal failure was higher than 10%, the confounding variable was kept in the model, otherwise it was dropped. The predictive ability of the fitted explanatory model was assessed by estimating the corresponding area under the receiver-operated curve (C-statistics) and its 95% confidence interval.

On the basis of the final logistic regression models, prognostic formulae were derived to estimate the probability of death at 3 months for the different individual patterns. The logit link is as follows: $P(\text{event}) = \frac{\exp(\text{LOGIT})}{1 + \exp(\text{LOGIT})}$. Individual LOGIT values can be estimated for every combination of the variables in the model by the linear equation: $\text{LOGIT} = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$, where α is the constant term and the β s

are the estimated coefficients for the different model variables. The equation can be used to estimate the relationship between the different values of a specific model variable and the corresponding estimates for LOGIT (and probability of the outcome), simply by fixing the values of the rest of variables in the model.

The study was approved by the Institutional Review Board. Statistical analysis was performed with SPSS 15 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Results are expressed as mean \pm SD or counts and percentages, with $P < .05$ considered as statistically significant.

Results

Causes of Renal Failure: Prevalence and Characteristics of Patients

Five hundred sixty-two consecutive hospitalized patients with cirrhosis and renal failure were identified during the study period. Four hundred sixty-three patients (82.4%) were classified into the 4 prespecified categories of renal failure. The most frequent cause was renal failure associated with infections (213 patients; 46%), followed by hypovolemia-related renal failure (149; 32%), HRS (60, 13%), and parenchymal nephropathy (41, 9%). The remaining patients could not be classified into 1 of the 4 groups either because they had a mixed cause of renal failure (45 cases), drug-induced renal failure (42 cases; in most patients related to the administration of NSAIDs), or miscellaneous diseases (12 cases). Further information on the specific causes of renal failure in these 3 subsets of patients as well as their survival is given in the [Supplementary Materials and Methods](#). Three-month probability of survival of patients with drug-induced or miscellaneous causes of renal failure was greater than 60%, compared with less than 40% in patients with mixed cause of renal failure ($P = .009$; [Supplementary Figure 1](#)). These patients were not considered for further analysis. The disposition of all patients included in the study is shown in [Supplementary Figure 2](#).

Among patients with renal failure associated with infections, the most frequent cause of infection was spontaneous bacterial peritonitis (32.9%), followed by respiratory tract infections (20.7%), spontaneous bacteremia (11%), urinary tract infections (10.3%), skin infections (8%), and miscellaneous infections (17.4%). One hundred forty-six patients (70.5%) had positive microbiologic cultures. Gram-positive isolates were more frequent than gram-negative isolates (35.6% vs 32.2%, respectively). Among patients with hypovolemia-related renal failure, the most frequent cause of volume depletion was gastrointestinal bleeding (42.3%), followed by diuretics (30.2%), bleeding from nongastrointestinal sources (8.7%), gastrointestinal fluid losses (7.4%), and miscellaneous circumstances (11.4%). The presence of shock was common in patients with infections and hypovolemia-related renal failure. In patients with infections, 72 (33.8%) of the 213 patients had shock, whereas shock was present in 26

(17.4%) of the 149 patients with hypovolemia. Among patients with HRS, 38 (63.3%) had type 1 HRS and 22 (36.7%) had type 2 HRS. In the group of patients with renal failure due to parenchymal nephropathy, more than half of the patients (24 cases; 58.5%) had histologic confirmation of kidney disease. Ten patients had immunoglobulin A nephropathy, 9 had hepatitis C virus-associated nephropathy, and 5 had nephroangiosclerosis. A kidney biopsy could not be obtained in the remaining 17 patients.

Of the 285 patients who had a value of serum creatinine available within a time frame of 3 months before admission, 68 patients already had renal failure (serum creatinine >1.5 mg/dL). Of these patients, 31 developed superimposed acute impairment of renal function (as defined by an increase of $\geq 50\%$ between the last preadmission value and the peak value of serum creatinine during hospitalization). Serum creatinine concentration in these patients increased from 2.0 ± 0.8 to 4.9 ± 2.4 mg/dL, respectively ($P < .001$), whereas in patients without superimposed acute impairment of renal function corresponding values of serum creatinine were 2.1 ± 0.6 and 2.5 ± 0.8 mg/dL, respectively ($P < .001$). In the 217 patients without renal failure before admission, serum

creatinine concentration increased from 1.1 ± 0.3 to 2.9 ± 1.4 mg/dL ($P < .001$). The survival of the 285 patients with an available serum creatinine concentration within 3 months before admission was divided into the following 3 groups: chronic renal failure, chronic renal failure with superimposed acute renal impairment, and acute renal failure (Supplementary Figure 3). Three-month probability of survival was significantly better in patients with chronic stable renal failure than in patients with acute or acute-on-chronic renal failure ($P = .035$). The distribution of patients of the 4 categories of renal failure according to the state of renal function before admission is shown in Supplementary Table 1.

The clinical characteristics and liver and renal function tests of the 4 groups of patients classified according to the cause of renal failure are shown in Table 1. Patients with renal failure due to parenchymal nephropathy were more frequently alcoholic, had higher arterial pressure, less severe liver failure, more marked impairment of renal function, and lower MELD score than patients from the other 3 groups. The mean values of peak serum creatinine concentrations during hospitalization were 3.4 ± 1.6 , 2.8 ± 1.6 , 3.7 ± 1.9 , and 3.8 ± 2 mg/dL in patients with infections, hypovolemia, HRS, and parenchymal ne-

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics, Liver Tests, and Renal Function at Diagnosis of Renal Failure in Patients Classified According to the Cause of Renal Failure

	Bacterial infections (n = 213)	Hypovolemia (n = 149)	Hepatorenal syndrome (n = 60)	Parenchymal nephropathy (n = 41)
Age, y, mean \pm standard deviation	60 \pm 12	64 \pm 13	60 \pm 12	63 \pm 11
Sex, male, n (%)	147 (69)	104 (69.8)	46 (76.7)	30 (73.2)
Cause of cirrhosis (alcohol/HCV/other), n	87/69/57	54/56/39	16/24/20	18/14/9
Ascites, n (%)	185 (86.9)	107 (71.8)	60 (100)	31 (75.6)
Hepatic encephalopathy, n (%)	120 (56.3)	72 (48.3)	31 (51.7)	11 (26.8)
Mean arterial pressure, mm Hg, mean \pm standard deviation	72 \pm 14	76 \pm 13	76 \pm 10	91 \pm 13
Heart rate, beats per minute, mean \pm standard deviation	87 \pm 14	84 \pm 16	80 \pm 13	77 \pm 11
Serum albumin, g/L, mean \pm standard deviation	27 \pm 5	28 \pm 6	28 \pm 5	30 \pm 5
Serum bilirubin, mg/dL, mean \pm standard deviation	10.6 \pm 11.6	4.6 \pm 6.8	11.3 \pm 11.7	1.6 \pm 1.4
Prothrombin time, mean \pm standard deviation	46 \pm 18	58 \pm 19	46 \pm 18	67 \pm 17
Child-Pugh A/B/C, n	6/53/119	16/53/61	2/15/36	8/23/5
MELD score, mean \pm standard deviation	24 \pm 7	21 \pm 6	26 \pm 8	19 \pm 5
Serum creatinine at diagnosis, mg/dL, mean \pm standard deviation	2.4 \pm 1	2.3 \pm 0.9	2.3 \pm 0.7	3 \pm 1.4
Serum sodium, mEq/L, mean \pm standard deviation	128 \pm 7	130 \pm 7	126 \pm 7	135 \pm 4
Hyponatremia, n (%) ^a	123 (58)	62 (42)	42 (70)	4 (10)
Glomerular filtration rate, mL/min, mean \pm standard deviation ^b	31 \pm 11	32 \pm 11	32 \pm 9	25 \pm 10
Urine sodium, mEq/L, mean \pm standard deviation ^c	20 \pm 20	27 \pm 28	14 \pm 16	30 \pm 22
Urine volume, mL/d, mean \pm standard deviation ^d	874 \pm 710	982 \pm 697	733 \pm 408	969 \pm 654

NOTE. HCV, hepatitis C virus.

^aDefined as serum sodium lower than 130 mEq/L.

^bEstimated using the MDRD formula (Levey et al¹¹).

^cNot available in 82 patients with bacterial infections, 65 patients with hypovolemia, 15 patients with HRS, and 5 patients with parenchymal nephropathy.

^dNot available in 36 patients with bacterial infections, 27 patients with hypovolemia, 7 patients with HRS, and 5 patients with parenchymal nephropathy.

phropathy, respectively. Improvement of renal function (defined as a reduction in serum creatinine of at least 30% of the maximum value of serum creatinine concentration during the hospitalization period) was observed in 117 (54.9%) patients with infections, 88 (59.1%) with hypovolemia-related renal failure, 18 (30%) with HRS, and 9 (22%) with parenchymal nephropathy.

Survival

At the end of the 3-month follow-up period, 151 (32.6%) of the 463 patients were alive, 276 (59.6%) had died, 21 (4.6%) had received a transplant, and only 15 (3.2%) were lost to follow-up. Overall, the 3-month probability of survival was low, 38%, with a median survival of only 41 days. **Figure 1** shows the probability of survival of patients classified into the 4 different categories according to the cause of renal failure. Patients with parenchymal nephropathy had the best survival of the 4 categories (73% probability of survival at 3 months), followed by patients with hypovolemia-related renal failure, who had a 3-month probability of survival of 46%. Among patients with hypovolemia-related renal failure, survival was better for those in whom diuretics were the cause of renal failure compared with those with bleeding (52% vs 37% probability of survival at 3 months; $P < .05$). Patients with renal failure associated with infections and those with HRS had the lowest 3-month probability of survival of the 4 categories, 31% and 15%, respectively. The survival of patients with renal failure associated with infections was low even when patients with septic shock were excluded (3-month probability of survival of patients with and without septic shock was 24% and 35%, respec-

tively). Among patients with infection, those with respiratory tract infection and sepsis of unknown origin had the worst survival probability (14% and 22%, respectively), whereas those with urinary tract infections and spontaneous bacterial peritonitis had better survival (37% and 32%, respectively). The relationship between variables obtained at diagnosis of renal failure and 3-month survival is shown in **Table 2**.

To assess the relevance of the cause of renal failure on prognosis, an explanatory logistic regression model was performed. Potentially confounding variables included in the model were those associated with both 3-month survival and cause of renal failure. The final model included the cause of renal failure together with MELD score, serum sodium concentration, and the presence of hepatic encephalopathy at diagnosis of renal failure (**Table 3**).

Taking into account that the new diagnostic criteria of HRS⁹ include patients with active bacterial infection, with the exception of those with septic shock, a second logistic regression analysis was performed with the patients classified according to 3 categories: (1) HRS with the use of the new definition⁹ (this group was composed of patients from 2 of the former categories: HRS and renal failure associated with infections, but excluding patients with septic shock; 201 patients were included in this new category); (2) hypovolemia-related renal failure; and (3) renal failure due to parenchymal nephropathy. **Figure 2** shows the survival curves of patients divided according to these 3 categories of renal failure. The final logistic regression model included the cause of renal failure together with MELD score and serum sodium concentration at diagnosis of renal failure (**Table 4**). The areas under the receiver-operated curves of the 2 models were similar, 0.788 (95% CI, 0.75–0.83) and 0.763 (95% CI, 0.72–0.81), respectively. The area under the receiver-operated curve of a model with MELD score alone was 0.736 (95% CI, 0.69–0.78).

To analyze the relationship between MELD score and survival for each category of renal failure, prognostic formulae were constructed so that the importance of the cause of renal failure in terms of MELD points could be assessed (**Supplementary Tables 2 and 3**). In the model with 4 categories of renal failure, for patients with a similar probability of death, the differences in MELD scores with respect to parenchymal nephropathy were an average of -7 , -8 , and -16 MELD points for hypovolemia-related renal failure associated with infection, and HRS groups, respectively (**Supplementary Materials and Methods and Supplementary Tables 4 and 5**). In the model with 3 categories, the differences between parenchymal nephropathy and hypovolemia-related renal failure and HRS were an average of -7 and -10 MELD points, respectively (**Supplementary Materials and Methods and Supplementary Table 6**). A plot of the relationship between the probability of death at 3 months and

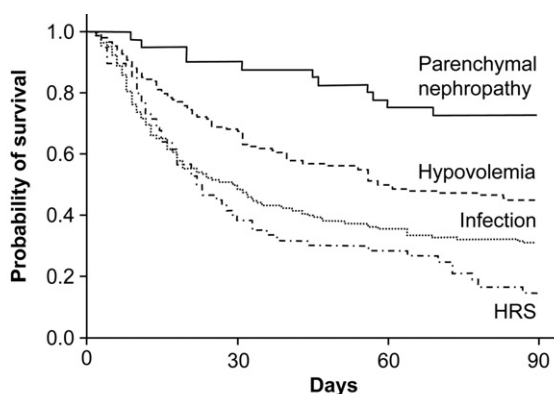


Figure 1. Three-month probability of survival of patients with cirrhosis and renal failure categorized in 4 different groups according to the cause of renal failure: renal failure due to parenchymal nephropathy, hypovolemia-associated renal failure, infection-associated renal failure, and HRS ($P < .0005$). HRS was defined according to the classical diagnostic criteria (Arroyo et al⁹). Figures under the curves are patients at risk at different time points.

Table 2. Relationship of Variables Obtained at Diagnosis of Renal Failure and 3-Month Mortality

Variable	Alive	Dead	P
Age, y, mean \pm standard deviation	62 \pm 13	62 \pm 12	NS
Sex, male, n (%)	113 (75)	190 (69)	NS
Cause of cirrhosis (alcohol/HCV/other), n	69/51/31	94/97/85	NS
Ascites, (%)	104 (69)	248 (90)	<.0005
Hepatic encephalopathy, n (%)	53 (35)	166 (60)	<.0001
Mean arterial pressure, mm Hg, mean \pm standard deviation	80 \pm 15	74 \pm 13	<.0005
Heart rate, beats per minute, mean \pm standard deviation	82 \pm 14	86 \pm 14	.006
Serum albumin, g/L, mean \pm standard deviation	29 \pm 5	26 \pm 5	<.0005
Serum bilirubin, mg/dL, mean \pm standard deviation	3.0 \pm 3.9	10.7 \pm 11.6	<.0005
Prothrombin time, %, mean \pm standard deviation	61 \pm 17	47 \pm 19	<.0005
Child-Pugh A/B/C, n	26/69/41	4/65/164	<.0005
MELD score, mean \pm standard deviation	20 \pm 5	26 \pm 8	<.0005
Serum creatinine at diagnosis, mg/dL, mean \pm standard deviation	2.4 \pm 1	2.4 \pm 1	NS
Serum sodium, mEq/L, mean \pm standard deviation	132 \pm 7	128 \pm 7	<.0005
Hyponatremia, n (%)	53 (35)	162 (59)	<.0001
Glomerular filtration rate, mL/min, mean \pm standard deviation ^a	31 \pm 11	31 \pm 11	NS
Urine sodium, mEq/L, mean \pm standard deviation	26 \pm 24	20 \pm 22	NS
Urine volume, mL/d, mean \pm standard deviation	1064 \pm 643	817 \pm 690	.001

NOTE. HCV, hepatitis C virus.

^aEstimated with the MDRD formula (Levey et al¹¹).

MELD score for the 3 or 4 different categories of renal failure is given in Figure 3. For all values of MELD score, the probability of death increased progressively from parenchymal renal failure to hypovolemia-related renal failure, renal failure associated with infections, and HRS.

Discussion

The current study reports the largest prospective investigation of renal failure in cirrhosis and provides information on the causes of renal failure in hospitalized cirrhotic patients and its relationship with prognosis. The most frequent causes of renal failure were infections

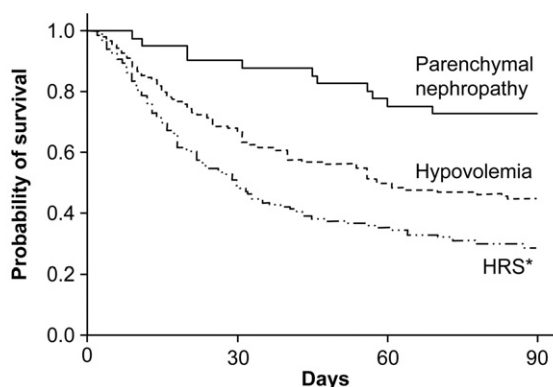
followed by conditions associated with volume depletion, both accounting for almost two-thirds of all cases. Infections are a well-documented cause of renal failure in cirrhosis.^{1-3,12-14} In most cases, renal failure in patients with infections occurs in the absence of septic shock, as shown by the data of the current study. The pathogenic mechanism of renal failure in patients with cirrhosis and bacterial infections is not completely understood, but it is thought to be related to an impairment of the systemic arterial vasodilation present in cirrhosis because of bac-

Table 3. Estimation of the Effect of the Cause of Renal Failure on 3-Month Mortality With Renal Failure Classified in 4 Categories: Parenchymal Nephropathy, Bacterial Infections, Hypovolemia-Related, and Hepatorenal Syndrome Defined With the Classical Diagnostic Criteria^a

	Odds ratio	P	95% confidence interval
Hypovolemia-related	2.32	.049	1.00-5.36
Bacterial infections	2.61	.027	1.11-6.11
Hepatorenal syndrome	6.88	.001	2.19-21.55
MELD score at diagnosis	1.13	<.0005	1.08-1.18
Serum sodium at diagnosis	0.96	.020	0.92-0.99
Hepatic encephalopathy at diagnosis ^a	1.94	.005	1.22-3.09

NOTE. Reference category of final logistic model included parenchymal nephropathy. Potentially confounding variables evaluated in the model were MELD score, serum sodium, hepatic encephalopathy, mean arterial pressure, heart rate, prothrombin time, international normalized ratio, serum albumin, serum bilirubin, ascites, Child-Pugh score, and shock.

^aGrades I to IV.



Patients at risk				
	0	30	60	90
- Parenchymal nephropathy	41	36	31	29
- Hypovolemia	149	98	70	62
- HRS*	201	85	62	47

Figure 2. Three-month probability of survival of patients with cirrhosis and renal failure categorized in 3 different groups according to the cause of renal failure: renal failure due to parenchymal nephropathy, hypovolemia-associated renal failure, and HRS ($P < .0005$). HRS was defined according to the new diagnostic criteria (Salerno et al⁹), which include patients with HRS diagnosed with the classical criteria (Arroyo et al⁹) plus patients with active infections but without septic shock. Figures under the curves are patients at risk at different time points.

Table 4. Estimation of the Effect of the Cause of Renal Failure on 3-Month Mortality With Renal Failure Classified in 3 Categories: Parenchymal Nephropathy, Hypovolemia-Related, and Hepatorenal Syndrome Defined With the Most Recent Diagnostic Criteria⁹

	Odds ratio	<i>P</i>	95% confidence interval
Hypovolemia-related	2.62	.022	1.15–5.98
Hepatorenal syndrome	3.48	.004	1.48–8.17
MELD score at diagnosis	1.14	<.0005	1.09–1.19
Serum sodium at diagnosis	0.96	.037	0.93–0.99

NOTE. Reference category of final logistic model included parenchymal nephropathy. Potentially confounding variables evaluated in the model were MELD score, serum sodium, hepatic encephalopathy, mean arterial pressure, heart rate, prothrombin time, international normalized ratio, serum albumin, serum bilirubin, ascites, Child–Pugh score, and shock.

terial products or vasoactive mediators synthesized in relation with the infection.^{1,2,6,7,12–14} Our results indicate that almost any bacterial infection may cause renal failure in cirrhosis, yet the most frequent are spontaneous infections (ie, infections caused by the spontaneous passage of bacteria mostly from the gastrointestinal tract to the systemic circulation), including spontaneous bacterial peritonitis and spontaneous bacteremia, followed by respiratory and urinary tract infections. It is important to note that, among patients with positive bacteriologic cultures, gram-positive bacteria were more common than gram-negative bacteria. These data are in agreement with the increasingly recognized importance of gram-positive bacteria as a cause of infection in hospitalized patients with cirrhosis.^{15,16} Fungal infections were also identified as a cause of renal failure, although their frequency was low.

Hypovolemia-related renal failure was the second cause of renal failure in the current series. The most common causes of hypovolemia were gastrointestinal bleeding followed by diuretics, which accounted for almost 75% of

cases of renal failure related to hypovolemia. Most patients with hypovolemia developed renal failure in the absence of hypovolemic shock, which was present in only 17% of patients. HRS, as defined with the classical definition which excludes patients with active infections,⁸ was the third cause of renal failure, accounting for only 11% of cases of renal failure. However, if the new definition of HRS was used,⁹ the frequency of HRS increased up to 43%, being the most frequent cause of renal failure in hospitalized patients. Parenchymal nephropathy was found to be a significant cause of renal failure in the current series. These data are in agreement with recent reports that emphasize the importance of intrinsic renal diseases in patients with cirrhosis.¹⁷ It is possible that the frequency of parenchymal nephropathy as a cause of renal failure could have been underemphasized because it was diagnosed only in patients with marked urine or ultrasonographic abnormalities, as suggested by internationally accepted criteria.^{8,9} Finally, it is worth mentioning that, although NSAIDs were described as a cause of renal failure almost 30 years ago¹⁸ and the use of these drugs in patients with cirrhosis is discouraged in all current practice guidelines,^{19–21} renal failure due to the administration of these drugs is still observed as a cause of admission to hospital (5.7% in the current series).

The main finding of the current study is that the categorization of patients with cirrhosis and renal failure in 4 different groups with the use of a simple classification that is based on the cause of renal failure (renal failure associated with infections, hypovolemia-related renal failure, HRS, and parenchymal nephropathy) has prognostic relevance. This classification is based on clinical and analytical data and can be used in all settings. Patients with the best survival are those with renal failure due to parenchymal nephropathy (3-month probability of survival of 73%), followed by patients with hypovolemia-related renal failure, patients with infection-associated renal failure, and patients with HRS (3-month prob-

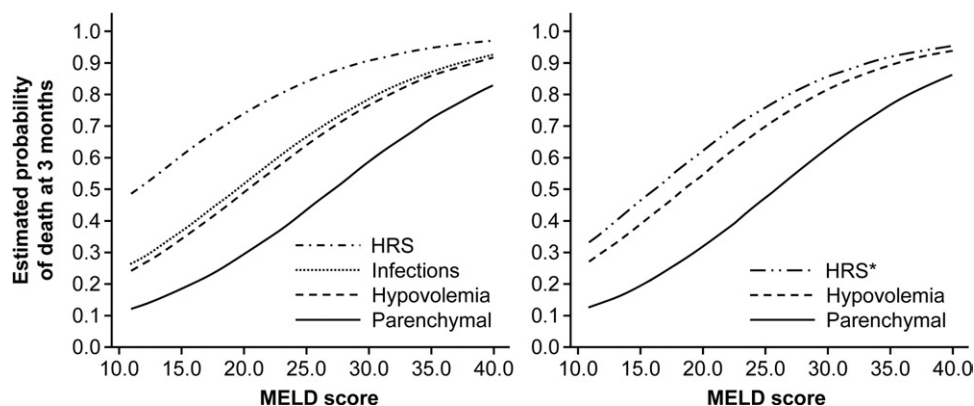


Figure 3. Plots of relationship of MELD score and 3-month probability of death in the different categories of renal failure. (Left graph) MELD scores according to 4 categories of renal failure as shown in Supplementary Table 4 (patients without hepatic encephalopathy). (Right graph) MELD scores according to 3 categories of renal failure, as shown in Supplementary Table 6. HRS, hepatorenal syndrome. *Hepatorenal syndrome defined according to the most recent diagnostic criteria.⁹

ability of survival of 46%, 31%, and 15%, respectively). The most probable explanation for the good prognosis of patients with renal failure due to parenchymal renal diseases is that most of these patients had renal failure in the setting of a remarkably preserved liver and circulatory function, compared with the other groups of patients. On the basis of these findings, it is appealing to speculate that in patients with parenchymal renal diseases the development of renal failure, by increasing renal sodium retention, triggers the decompensation of cirrhosis and formation of ascites at a relatively early stage in the evolution of the liver disease. The relatively good prognosis of renal failure due to parenchymal nephropathy should be taken into account, particularly in patients who are candidates for transplantation in whom combined liver-kidney transplantation is considered. Although the number of patients with cirrhosis and renal failure due to parenchymal nephropathy included in the current series was relatively small, it may be suggested that liver transplantation should not be offered to all patients with cirrhosis and renal failure due to parenchymal nephropathy, but only to those that in addition to renal failure have other poor prognostic indicators, including severe liver failure, low serum sodium concentration, or hepatic encephalopathy. This strategy, which should ideally be assessed in future specific studies, would allow for the reduction of the number of combined liver-kidney transplantations performed that has increased markedly since the introduction of the MELD score as the method for organ allocation in liver transplantation.²²

Compared with patients with renal failure due to parenchymal nephropathy, patients with hypovolemia-related renal failure, renal failure associated with infections, and HRS had a much worse prognosis. This suggests that in cirrhosis, renal failure of hemodynamic origin (either because of loss of fluid from the intravascular compartment or because of arterial vasodilatation without fluid loss) has a greater negative effect on survival than renal failure of intrinsic renal origin. Moreover, these 3 groups of patients had marked liver failure which could have also contributed to their poor prognosis. The prognosis was remarkably dismal in patients with HRS and renal failure-associated with infections (3-month probability of survival of 15% and 31%, respectively). The poor prognosis observed in patients with HRS is probably because almost two-thirds of patients had type 1 HRS, the type of HRS with the worst survival.^{1,8,9} A key finding of this study was the low survival rate of patients with renal failure associated with infection. This poor prognosis has also been reported in other studies, including a much smaller number of patients.^{6,13,14} Even if patients with septic shock were excluded from the group of patients with infection-associated renal failure, the 3-month probability of survival remained remarkably low (24% vs 35%, including and excluding patients with septic shock, respectively). When the group of patients with renal failure associated with infection without septic

shock was combined with those with HRS, the 3-month probability of survival was only 29%. These data clearly indicate that the research on renal failure in cirrhosis in the next years should be focused on mechanisms and prevention of renal failure in patients with infections with the objective of improving survival.

With the use of a logistic regression model, MELD score, serum sodium, and hepatic encephalopathy at diagnosis of renal failure together with the cause of renal failure were associated with prognosis. The finding that MELD score is a prognostic factor in patients with cirrhosis and renal failure has also been reported in several smaller series of patients with different types of renal failure.^{13,14,23} Nevertheless, it is important to point out that the specific prognostic implications of a given MELD score may vary substantially in different settings.²⁴⁻²⁶ A number of investigations have shown that serum sodium is an independent predictive factor of survival in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation.^{24,25,27} Our study extends these observations by showing that serum sodium has also prognostic value in hospitalized patients with renal failure. The consistent findings of the prognostic value of serum sodium concentration across different populations of patients with cirrhosis and its independent value from other prognostic factors suggests that low serum sodium concentration per se has a negative effect on the natural history of cirrhosis. The relationship between low serum sodium and poor outcome requires investigation in future studies. Finally, the presence of hepatic encephalopathy at diagnosis was also an independent predictive factor of survival, emphasizing the relevance of hepatic encephalopathy in the outcome of patients with cirrhosis.

A number of other issues of this study also warrant discussion. First, the categorization of patients with renal failure used in the current study did not allow for the classification of 17.6% of patients with renal failure because they had a combination of several causes of renal failure or miscellaneous conditions. Unfortunately, currently no specific markers help in the identification of the cause of renal failure in cirrhosis. An effort should be made in the detection of markers of renal failure that may be useful for the differential diagnosis. Second, it could be argued that the cutoff value of serum creatinine used (1.5 mg/dL) was too high and that a lower value should have been used. This value was selected because it is widely recognized as the cutoff value of renal failure in cirrhosis and has been used in most published studies on renal failure in cirrhosis.^{1,8,9,12-14} Finally, it is important to emphasize that the results of the current study are only applicable to the population of hospitalized patients with cirrhosis and may not apply to ambulatory patients with cirrhosis and renal failure.

In conclusion, the results of this large prospective study indicate that in hospitalized patients with cirrhosis, infections are the main cause of renal failure, fol-

lowed by hypovolemia-related renal failure, HRS, and parenchymal nephropathy. This classification in 4 categories has prognostic implications, with renal failure due to parenchymal nephropathy having the best prognosis and renal failure associated with infections and HRS the worst. MELD score, serum sodium, and hepatic encephalopathy add to the prognostic value of this classification of renal failure. This classification may be useful in the assessment of prognosis and may help in the decision making in liver transplantation.

Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Gastroenterology* at www.gastrojournal.org, and at doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.043.

References

- Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 24:361:1279–1290.
- Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;46:2064–2077.
- Kamath P, Kim WR, and Advanced Liver Disease Group. The model for endstage liver disease. *Hepatology* 2007;45:797–805.
- Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944–1953.
- Ginès P, Cardenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–1654.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–176.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–1318.
- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment, and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document of the International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32:142–153.
- Levey S, Greene T, Kusek JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20: 1495–1501.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
- Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872–1882.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
- Campillo B, Richardet JP, Kheo T, et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:1–10.
- Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30:725–32.
- Boyer TD, Zia P, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215–222.
- Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. AASLD Practice Guidelines Committee. *Hepatology* 2009;49:2087–2107.
- Garcia-Tsao G, Lim JK; Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1802–1829.
- Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. International Liver Transplantation Society Expert Panel. *Liver Transpl* 2009;15:S1–34.
- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282–1289.
- Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40: 802–810.
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- Stewart CA, Malinhoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:1366–1371.
- Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283–1290.

Received March 2, 2010 Accepted July 22, 2010.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Pere Ginès, MD, Liver Unit, Hospital Clínic, Villarroel, 170, 08036, Barcelona, Spain. e-mail: pgines@clinic.ub.es; fax: xxx.

Acknowledgments

The authors thank Raquel Cela, RN, and the nursing staff of the Liver Unit and Intensive Care Unit for their participation in the study.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Funding

This work was supported by a grant from Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI080126; to P.G.) and a grant from Premio Fundación Lilly de Investigación Biomédica Clínica (to J.R.). M.M.-L. and G.P. were supported by grants from the Fundación Banco de Bilbao-Vizcaya-Argenteria (FBBVA). C.F. was supported by a grant from Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. CIBEREHD is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

Supplementary Materials and Methods

Causes of Renal Failure: Mixed Cause, Nephrotoxicity, and Miscellaneous Causes

Of the 45 patients with mixed causes of renal failure (8% of the whole series of patients), the most common combination was infection and hypovolemia which occurred in 41 patients (91%). The remaining 4 patients had combination of parenchymal nephropathy, infection, and hypovolemia (3 patients) and parenchymal nephropathy plus hypovolemia (1 patient). No patient had a combination of HRS with other causes of renal failure because by definition HRS could only be diagnosed when other causes of renal failure had been excluded.^{8,9}

In 42 patients (7.5% of the whole series) renal failure was considered secondary to nephrotoxicity because of the existence of a close chronologic relationship between the administration of a potentially nephrotoxic agent and renal failure. In 19 of the 42 patients no cause of renal failure other than the administration of a potentially nephrotoxic agent could be identified (NSAIDs in 14 patients, antibiotics in 3, and β -blockers and vasodilators in 1 patient each). In the remaining 23 patients, there was a coexistence of administration of a potentially nephrotoxic agent (NSAIDs in 18 patients and antibiotics, β -blockers, vasodilators, contrast media, and amphotericin B in 1 patient each) and another potential cause of renal failure (hypovolemia and infection in 13 and 15 patients, respectively). In total, the administration of

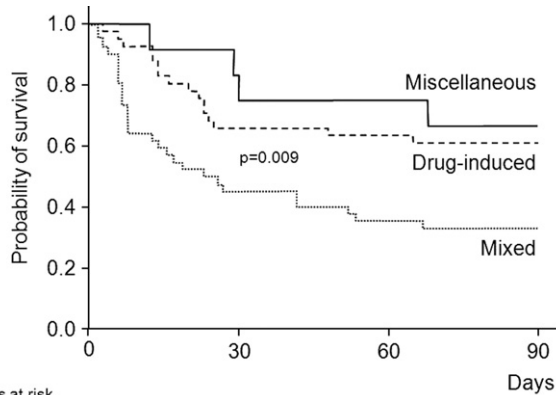
NSAIDs was involved in 5.7% of patients in the whole series (32 of the 562 patients) and in 76.2% (32 of 42) of patients with nephrotoxicity as the cause of renal failure.

In 12 patients (2.1% of the whole series) renal failure was secondary to miscellaneous conditions (severe cardiac failure in 8 patients, obstructive nephropathy in 3 patients, and rhabdomyolysis in 1 patient).

The survival of these 3 subsets of patients is shown in [Supplementary Figure 1](#). Patients with nephrotoxicity or miscellaneous conditions had a 3-month probability of survival significantly higher than patients with mixed causes of renal failure. The 3-month probability of survival of patients with mixed causes of renal failure was similar to that of the 463 patients included in the 4 specific categories of renal failure described in the body of the article (33% vs 38%, respectively; $P = \text{NS}$).

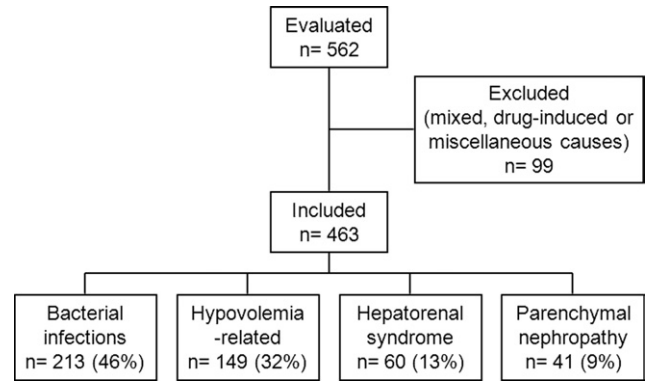
Probability of Death According to MELD Score for Each Category of Renal Failure

To analyze the relationship between MELD score and survival for each category of renal failure, prognostic formulae were constructed so that the importance of the cause of renal failure in terms of MELD points could be assessed. The prognostic formula used for the calculation of survival has been described in "Materials and Methods." Specific prognostic formulae used for each category of renal failure are shown in [Supplementary Tables 2 and 3](#). The relationship between the probability of death and MELD score within each category of renal failure are shown in [Supplementary Tables 4–6](#).

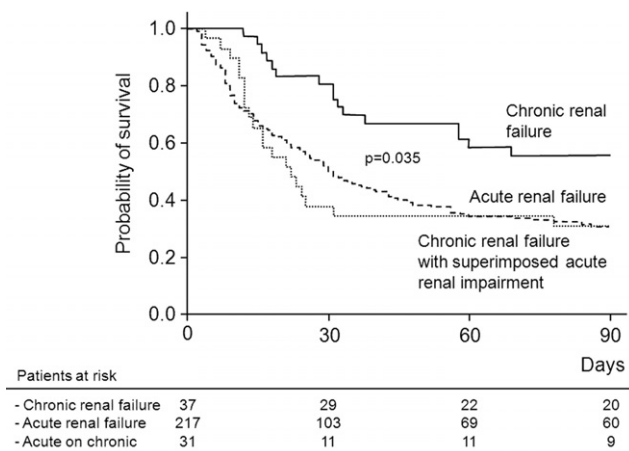


Patients at risk				
	0	30	60	90
- Miscellaneous	12	10	9	7
- Drug-induced	42	27	26	24
- Mixed	45	19	15	14

Supplementary Figure 1. Three-month probability of survival of patients with cirrhosis and renal failure due to mixed causes of renal failure (combination of infection, hypovolemia, or parenchymal nephropathy; 45 patients), drug-induced (42 patients), and miscellaneous (12 patients) conditions. Figures under the curves are patients at risk at different time points.



Supplementary Figure 2. Disposition of patients in the study according to the cause of renal failure. See [Supplementary Materials and Methods](#).



Supplementary Figure 3. Three-month probability of survival of 285 patients with an available serum creatinine concentration within 3 months before admission divided into 3 groups: chronic renal failure, chronic renal failure with superimposed acute renal impairment, and acute renal failure. Figures under the curves are patients at risk at different time points.

Supplementary Table 2. Prognostic Formulae Used in the Calculation of the Probability of Death According to MELD Score in the Model With 4 Categories

Category of Renal Failure	Logit ^a
Infection-associated	
Without encephalopathy	MELD × 0.123 – 2.374
With encephalopathy	MELD × 0.123 – 1.712
Hypovolemia-related	
Without encephalopathy	MELD × 0.123 – 2.491
With encephalopathy	MELD × 0.123 – 1.829
Hepatorenal syndrome	
Without encephalopathy	MELD × 0.123 – 1.403
With encephalopathy	MELD × 0.123 – 0.741
Parenchymal nephropathy	
Without encephalopathy	MELD × 0.123 – 3.332
With encephalopathy	MELD × 0.123 – 2.670

NOTE. Serum sodium was set at 130 mEq/L (median value in the whole series).

^aLogit = 1.998 + MELD × 0.123 – serum sodium × 0.041 + hepatic encephalopathy at diagnosis × 0.662 + hypovolemia-related × 0.841 + bacterial infections × 0.958 + hepatorenal syndrome × 1.929.

Supplementary Table 1. Distribution of Patients of the 4 Different Categories of Renal Failure According to the Status of Renal Function Before Hospitalization

	No previous renal failure, n (%)	Chronic renal failure, n (%)	Chronic renal failure with superimposed acute renal impairment, n (%)
Infection associated renal failure (n = 129) ^a	112 (87)	8 (6)	9 (7)
Hypovolemia-related renal failure (n = 108) ^a	80 (74)	17 (16)	11 (10)
Hepatorenal syndrome (n = 36) ^a	24 (67)	5 (14)	7 (19)
Parenchymal nephropathy (n = 12) ^a	1 (8)	7 (58)	4 (33)

^aThe number of patients with serum creatinine values available within a period of 3 months before hospitalization.

Supplementary Table 3. Prognostic Formulae Used in the Calculation of the Probability of Death According to MELD Score in the Model With 3 Categories

Category of renal failure	Logit
Hypovolemia-related	$\text{MELD} \times 0.131 - 2.425$
Hepatorenal syndrome	$\text{MELD} \times 0.131 - 2.143$
Parenchymal nephropathy	$\text{MELD} \times 0.131 - 3.389$

NOTE. Serum sodium was set at 130mEq/L, the median value in the whole series.

$\text{Logit} = 1.881 + \text{MELD} \times 0.131 - \text{serum sodium} \times 0.040 + \text{hypovolemia-related} \times 0.964 + \text{hepatorenal syndrome} \times 1.246.$

Supplementary Table 4. MELD Values Corresponding to the Different Levels of Probability of Death in Patients Without Hepatic Encephalopathy Classified Into 4 Different Categories of Renal Failure

Probability of death at 3 mo	Parenchymal nephropathy, MELD score	Hypovolemia-related, MELD score	Infection-associated, MELD score	Hepatorenal syndrome, MELD score
0.9	45.0	38.2	37.2	29.4
0.8	38.4	31.6	30.7	22.8
0.7	34.1	27.2	26.3	18.4
0.6	30.5	23.6	22.7	14.8
0.5	27.2	20.3	19.4	11.5
0.4	23.9	17.0	16.1	8.2
0.3	20.3	13.4	12.5	4.6
0.2	15.9	9.1	8.1	0.2

NOTE. Serum sodium was set at 130 mEq/L, the median value in the whole series.

Supplementary Table 5. MELD Values Corresponding to the Different Levels of Probability of Death in Patients With Hepatic Encephalopathy Classified Into 4 Different Categories of Renal Failure

Probability of death at 3 months	Parenchymal nephropathy, MELD score	Hypovolemia-related, MELD score	Infection-associated, MELD score	Hepatorenal syndrome, MELD score
0.9	39.7	30.8	31.9	24.0
0.8	33.1	24.6	25.3	17.4
0.7	28.7	20.5	20.9	13.0
0.6	25.1	17.1	17.3	9.4
0.5	21.8	14.0	14.0	6.1
0.4	18.5	10.9	10.7	2.8
0.3	14.9	7.6	7.1	—
0.2	10.5	3.5	2.7	—

NOTE. Serum sodium was set at 130 mEq/L, the median value in the whole series.

Supplementary Table 6. MELD Values Corresponding to the Different Levels of Probability of Death in Patients Classified Into 3 Different Categories of Renal Failure

Probability of death at 3 mo	Parenchymal nephropathy, MELD score	Hypovolemia-related, MELD score	Hepatorenal syndrome, MELD score ^a
0.9	42.6	35.3	33.1
0.8	36.5	29.1	26.9
0.7	32.3	25.0	22.8
0.6	29.0	21.6	19.5
0.5	25.9	18.5	16.4
0.4	22.8	15.4	13.3
0.3	19.4	12.0	9.9
0.2	15.3	7.9	5.8

NOTE. Serum sodium was set at 130 mEq/L, the median value in the whole series.

^aAccording to the new diagnostic criteria (Salerno et al⁹).

Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study

MARTA MARTÍN-LLAHÍ,* MARIE-NOËLLE PÉPIN,* MÓNICA GUEVARA,* FERNANDO DÍAZ,† ALDO TORRE,* ALBERTO MONESCILLO,§ GERMÁN SORIANO,|| CARLOS TERRA,* EMILIO FÁBREGA,¶ VICENTE ARROYO,* JUAN RODÉS,* and PERE GINÈS* for the TAHRS Investigators

*Liver Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona School of Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona; †Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; §Hospital Universitario Insular, Las Palmas de Gran Canaria; ||Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; and ¶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

See editorial on page 1608.

Background & Aims: Hepatorenal syndrome is common in patients with advanced cirrhosis and constitutes a major problem in liver transplantation. There is no effective medical treatment for hepatorenal syndrome.

Methods: Forty-six patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome, hospitalized in a tertiary care center, were randomly assigned to receive either terlipressin (1–2 mg/4 hour, intravenously), a vasopressin analogue, and albumin (1 g/kg followed by 20–40 g/day) (n = 23) or albumin alone (n = 23) for a maximum of 15 days. Primary outcomes were improvement of renal function and survival at 3 months. **Results:** Improvement of renal function occurred in 10 patients (43.5%) treated with terlipressin and albumin compared with 2 patients (8.7%) treated with albumin alone (P = .017). Independent predictive factors of improvement of renal function were baseline urine volume, serum creatinine and leukocyte count, and treatment with terlipressin and albumin. Survival at 3 months was not significantly different between the 2 groups (terlipressin and albumin: 27% vs albumin 19%, P = .7). Independent predictive factors of 3-month survival were baseline model for end-stage liver disease score and improvement of renal function. Cardiovascular complications occurred in 4 patients treated with albumin alone and in 10 patients treated with terlipressin and albumin, yet permanent terlipressin withdrawal was required in only 3 cases. **Conclusions:** As compared with albumin, treatment with terlipressin and albumin is effective in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. Further studies with large sample sizes should be performed to test whether the improvement of renal function translates into a survival benefit.

come.^{1,2} Because of the lack of effective therapies, HRS has become a major issue in clinical practice. Moreover, in patients who are candidates for liver transplantation, HRS is a common cause of death before transplantation and is associated with an increased morbidity and reduced survival after transplantation.^{3–5} Therefore, there is a need for effective therapies in patients with cirrhosis and HRS.

HRS is the consequence of a severe vasoconstriction of the renal circulation that causes a marked reduction in renal blood flow and glomerular filtration rate.^{1,2} All attempts to induce renal vasodilatation by the administration of vasodilator drugs have been unsuccessful.⁶ It is currently considered that HRS is the final consequence of a marked vasodilation of the splanchnic circulation secondary to an increased production of vasodilators in the splanchnic bed. As a result, the effective arterial blood volume is severely reduced, and there is compensatory activation of major vasoconstrictor systems, which are responsible for renal vasoconstriction.^{1,2,7,8} This pathogenic concept has modified the approach to therapy of HRS, and several studies have been reported assessing the efficacy of vasoconstrictors, particularly vasopressin analogues to improve effective arterial blood volume.^{9–14} These studies show that vasopressin analogues improve renal function in patients with HRS. However, the available information is limited because studies are either retrospective, have a small number of patients, or are not randomized. Therefore, the current study was undertaken to evaluate the effects of terlipressin on renal function and survival of patients with cirrhosis and HRS.

Patients and Methods

Study Population

A total of 67 consecutive patients with cirrhosis and HRS diagnosed between January 2002 and February

Hepatorenal syndrome (HRS) is a characteristic form of renal failure that occurs in patients with advanced cirrhosis and is associated with a very poor out-

Abbreviations used in this paper: HRS, hepatorenal syndrome.

© 2008 by the AGA Institute

0016-5085/08/\$34.00

doi:10.1053/j.gastro.2008.02.024

2006 in 9 university hospitals were evaluated for inclusion in the study. The study was approved by the investigational review board at each hospital, and patients or relatives gave written informed consent to participate. Inclusion criteria were as follows: (1) cirrhosis as diagnosed by liver biopsy or clinical, biochemical, ultrasound, and/or endoscopic findings; (2) HRS either type 1, as defined by previously established criteria,¹ or type 2 with a serum creatinine greater than 175 $\mu\text{mol/L}$; (3) age 18 to 75 years; (4) absence of bacterial infection associated with findings of systemic inflammatory response as diagnosed by the presence of at least 2 of the following criteria: body temperature $<36^\circ\text{C}$ or $>38^\circ\text{C}$, heart rate >90 beats/min, respiration rate $>20/\text{min}$, and white-cell count <4 or $>12 \times 10^6/\text{L}$ or $>6\%$ of band forms¹⁵; patients with bacterial infections, however, could be included in the study if renal failure persisted after infection resolution; (5) the absence of cardiovascular diseases and any extrahepatic disease that could affect the short-term prognosis; (6) the absence of findings suggestive of organic nephropathy; and (7) the absence of advanced hepatocellular carcinoma.¹⁶ Twenty-one of the 67 patients screened were not randomized for the following reasons: severe cardiovascular disease ($n = 4$), refusal to participate ($n = 4$), terminal condition ($n = 4$), advanced hepatocellular carcinoma ($n = 3$), sepsis ($n = 2$), and miscellaneous reasons ($n = 4$).

A total of 46 patients were randomly assigned to 1 of 2 groups: 23 to terlipressin plus albumin and 23 to albumin alone. Albumin was given in association with terlipressin because there is evidence that albumin improves the beneficial effects of terlipressin on HRS.¹⁴ Randomization was centralized in the Hospital Clínic of Barcelona and was done with the use of sealed opaque envelopes containing the treatment assignments, which were based on random numbers generated by the STATA statistical package (Stata Corp. 1999, 7.0, College Station, TX). Patients with type 1 HRS were randomized independently from those with type 2 HRS. A chart flow of patients included in the study is provided in Figure 1. The study was registered in Clinicaltrials.gov with the number NCT00287664.

Study Protocol

Before randomization, all candidate patients entered a screening period during which causes of renal failure other than HRS were excluded using criteria defined elsewhere.^{1,2} Diuretic agents were withheld during this period, and a trial of plasma expansion was given to rule out the existence of renal failure because of volume depletion. If after the screening period (median time, 3 days) renal failure persisted and patients met the criteria of inclusion, patients entered the study and were randomized to receive either terlipressin and albumin or albumin alone. Physical examination, chest -ray, and routine laboratory tests were performed in all patients before the initiation of therapy and at

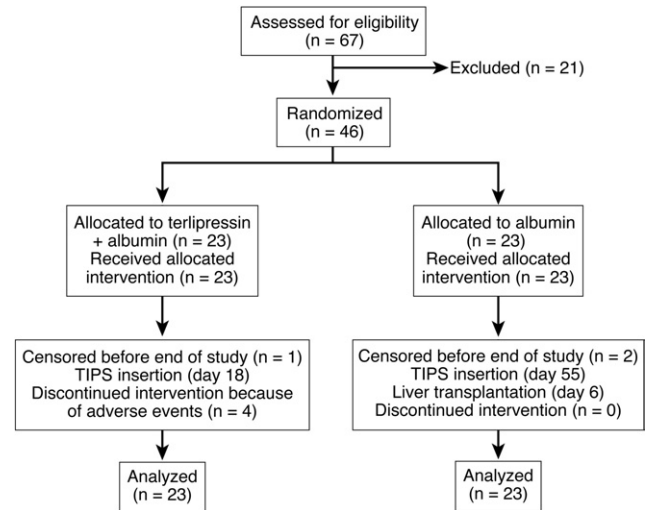


Figure 1. Flow chart of patients included in the study.

regular intervals during treatment. In all patients included, albumin (Albumin 20 percent; Instituto Grífols, Barcelona, Spain) was given at a dose of 1 gram per kilogram of body weight during the first 24 hours, followed by 40 grams per day, targeted to obtain a central venous pressure (CVP) between 10 and 15 cm of water. CVP was measured at least once a day throughout the study period. When CVP increased over 15 cm of water, the albumin dose was reduced to 20 g/day and was withheld when CVP increased above 18 cm of water or there were clinical or radiologic signs of pulmonary edema. In addition, these patients received intravenous (IV) boluses of furosemide. In patients randomized to treatment with terlipressin and albumin, terlipressin (Glypressin, Ferring AB, Sweden) was administered initially at a dose of 1 mg/4 hour as IV bolus for 3 days. If after the first 3 days serum creatinine had decreased at least 25% of the pretreatment values, the dose was not modified. In patients in whom serum creatinine had not decreased at least 25% of the pretreatment values within the first 3 days, the dose was increased to a maximum of 2 mg/4 hour. Terlipressin was given until serum creatinine had decreased below 133 $\mu\text{mol/L}$ or for a maximum of 15 days. Terlipressin administration was withheld if patients developed signs or symptoms compatible with ischemic complications. An amendment was made during the study to allow treatment with terlipressin in patients assigned to albumin therapy who were potential candidates to liver transplantation if there was no improvement in renal function after 7 days. This amendment was requested by several institutional review boards on the basis of published studies reporting a reversal of HRS in patients treated with terlipressin.^{11,12,14,17} Patients were admitted to the intensive care unit if they developed a severe complication of cirrhosis, had hemodynamic instability, or required ventilatory support. The majority of patients was hospitalized in a general hepatology ward. Complications of cirrhosis developing during the study in patients from both groups were treated according

to standardized therapeutic measures.¹⁸ Briefly, patients with gastrointestinal bleeding because of esophageal varices were treated with endoscopic therapy, particularly band ligation; bacterial infections were treated empirically with IV ceftriaxone or other antibiotics according to the results of cultures; hepatic encephalopathy was treated with lactulose and rectal enemas. No prophylactic antibiotics were given except for patients with previous history of spontaneous bacterial peritonitis who received oral norfloxacin 400 mg/day (8 patients in each group). After discharge, patients were followed at regular intervals for 3 months. Patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt or undergoing transplantation during follow-up were considered censored at time of the intervention for survival analysis.

Statistical Analysis

The primary outcomes were survival at 3 months and improvement of renal function, defined either as complete response when there was a reduction in serum creatinine below 133 $\mu\text{mol/L}$ during treatment or partial response when there was a reduction in serum creatinine of greater than 50% of the pretreatment value but with an end-of-treatment value equal to or greater than 133 $\mu\text{mol/L}$. Sample size was calculated according to survival at 3 months. Assuming a 3-month survival rate of patients with HRS treated with terlipressin and albumin of 35%⁹⁻¹¹ and a survival rate of 5% in the control group,^{19,20} a minimum of 50 patients per group was required to allow a detection of a difference of 30% between the 2 groups, considering a “drop-out” rate of 15%, with a 2-sided type I error of 5% and a type II error rate of 20%. The final analysis was conducted on an intention-to-treat basis. Comparisons between groups were performed with the use of the χ^2 test or Fisher exact test for categorical data and Mann-Whitney and Wilcoxon tests for continuous data. The same univariate analyses were also used to identify factors predictive of 3-month survival and of response to therapy. Multivariate analyses were done using stepwise forward logistic regression. Probability curves were constructed using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. Calculations were performed with the SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL). Results are presented as mean \pm SD. All reported *P* values are 2-tailed, and values less than .05 were considered statistically significant.

Results

Baseline Characteristics of the Patients

There were no significant differences between the 2 groups in clinical and laboratory data at enrollment (Table 1). Both groups were also similar with respect to the percentage of patients with type 1 HRS (74% in the terlipressin and albumin group vs 78% in the albumin group). Twelve patients in the terlipressin and albumin group and 8 patients in the albumin group had an

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Included According to the Assigned Treatment

Variable	Terlipressin + albumin (n = 23)	Albumin (n = 23)
Age (y)	59 \pm 10	55 \pm 11
Sex (M/F)	16/7	13/10
Alcoholic cirrhosis (n)	14 (61%)	19 (83%)
Hepatorenal syndrome (type I/ type II)	17/6	18/5
MELD score ^a	30 \pm 9	28 \pm 8
Child-Pugh score ^b	10 \pm 2	11 \pm 2
Hepatic encephalopathy (n)	10 (44%)	10 (44%)
Serum bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	307.8 \pm 324.9	188.1 \pm 205.2
Serum albumin (g/L)	3.0 \pm 0.7	2.8 \pm 0.6
Prothrombin time (% of control)	45 \pm 17	44 \pm 18
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	318.2 \pm 123.8	362.4 \pm 212.2
Serum sodium (mmol/L)	124 \pm 7	129 \pm 8
Urine sodium (mmol/L)	10 \pm 9	9 \pm 7
Urine volume (mL/day)	607 \pm 350	596 \pm 539
Mean arterial pressure (mm Hg)	73 \pm 10	68 \pm 12
Central venous pressure (cm H ₂ O)	11 \pm 6	10 \pm 4

NOTE. Plus-minus values are means \pm SD. No significant differences were found between the 2 groups in any of the characteristics.

^aThe MELD score (range 6 to 40, with increasing values indicating a worse prognosis) was calculated according to the modified for UNOS MELD score of the Mayo Clinic following the following formula: 9.57 Ln(Creat) + 3.78 Ln(bili) + 11.2 Ln(INR) + 6.43. No patient was on dialysis on inclusion.

^bThe Child-Pugh score (range 5 to 15, where 15 indications a poor liver function) was calculated on the basis of grade of encephalopathy, grade of ascites the serum bilirubin level, the serum albumin level, and the prothrombin time.

infection as the precipitating event of HRS (spontaneous bacterial peritonitis in 5 and 2 patients, respectively).

Renal Function

Improvement of renal function was significantly more frequent in patients randomized to treatment with terlipressin and albumin than in patients randomized to albumin infusion alone: 10 out of 23 patients (43.5%), 9 with complete response, compared with 2 out of 23 patients (8.7%), 1 with complete response, respectively (*P* = .017). Out of the 10 patients who responded to terlipressin and albumin, 6 had type 1 HRS, and 4 had type 2 HRS. In this group, the rate of response in patients with type 1 HRS was 35% (6 out of 17 patients), whereas that of patients with type 2 HRS was 67% (4 out of 6 patients) (*P* = .34). The 2 patients who responded to treatment in the albumin group had type 1 HRS (response rate, 11% in type 1 HRS). There were no significant differences between the 2 groups with respect to the duration of randomized treatment (7 \pm 5 days in the terlipressin and albumin group vs 8 \pm 5 days in the albumin group, *P* = .741). The cumulative albumin dose given was greater in patients assigned to albumin alone compared with that of patients assigned to terlipressin and albumin (275 \pm 176 vs 190 \pm 213 g, *P* = .015).

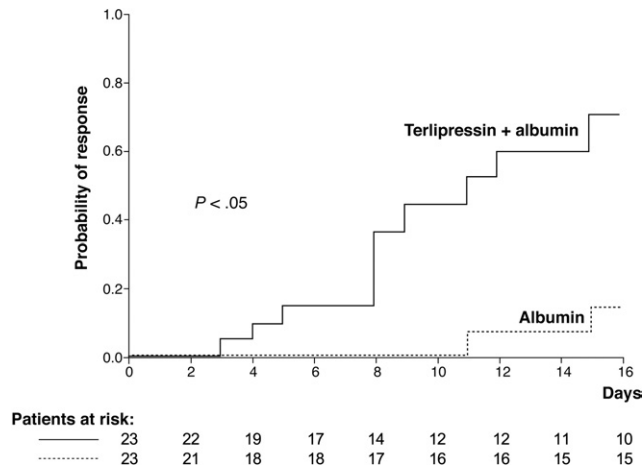


Figure 2. Inverse Kaplan–Meier curves estimating the cumulative incidence of improvement of renal function. The median time to improvement of renal function in patients treated with terlipressin and albumin was 11 days (95% CI: 6.1–15.9). Improvement of renal function was defined either as reduction in serum creatinine below 133 $\mu\text{mol/L}$ at the end of treatment (complete response) or reduction in serum creatinine of greater than 50% of the pretreatment value but with an end-of-treatment value equal to or greater than 133 $\mu\text{mol/L}$ (partial response).

Figure 2 shows the probability of achieving improvement of renal function in patients from both groups. Out of the 10 patients who responded with terlipressin and albumin, 7 had response with a dose of terlipressin of 1 mg/4 hour and 3 patients with 2 mg/4 hour. In patients who responded to treatment with terlipressin and albumin, serum creatinine decreased from 256 ± 71 to $115 \pm 18 \mu\text{mol/L}$ ($P = .005$) and mean arterial pressure increased from 75 ± 13 to $84 \pm 18 \text{ mm Hg}$ ($P = .02$). No significant changes were observed in these parameters in patients who did not respond to treatment with terlipressin and albumin (362 ± 195 vs $433 \pm 248 \mu\text{mol/L}$ and 68 ± 10 vs $69 \pm 12 \text{ mm Hg}$, respectively; $P = \text{ns}$ for both). In the 2 patients who showed an improvement of renal function in the albumin group, serum creatinine decreased from 409 to 150 and 230 to 106 $\mu\text{mol/L}$, respectively. No significant changes in renal function or systemic hemodynamic parameters were observed in patients treated with albumin who did not respond to therapy. To assess whether the number of patients included by center could have had an influence on response to therapy, the rate of response in centers that included 5 or more patients (3 centers) was compared with that of centers that included less than 5 patients (6 centers). Rate of response to terlipressin and albumin was 43% (6 out of 14 patients) and 44% (4 out of 9 patients) in both groups of centers, respectively ($P = 1.0$). Corresponding values in the albumin group were 8% (1 out of 13 patients) and 10% (1 out of 10 patients), respectively ($P = 1.0$).

In the whole series of patients, predictive factors of response to therapy were etiology of cirrhosis, baseline serum bilirubin, leukocyte count, serum creatinine and urine volume, and treatment assignment. In multivariate

analysis, the independent predictive factors of response to therapy were baseline urine volume, serum creatinine and leukocyte count, and treatment assignment (Table 2). Of the 10 patients who responded to terlipressin plus albumin, only 1 patient (10%) had recurrence of renal failure 18 days after terlipressin withdrawal. Eleven of the 23 patients assigned to albumin received terlipressin after treatment with albumin, and 1 of them had improvement of renal function.

Survival

There were no significant differences between the 2 groups with respect to the number of patients who were alive at 3 months, 6 in the terlipressin and albumin group (27%) and 4 in the albumin group (19%) ($P = .7$). Causes of death were similar in the 2 groups. In patients included in the terlipressin and albumin group, causes of death were multiorgan failure ($n = 11$), liver failure ($n = 2$), acute respiratory distress syndrome ($n = 1$), hepatorenal syndrome ($n = 1$), and unknown ($n = 2$). In patients in the albumin group, causes of death were multiorgan failure ($n = 7$), liver failure ($n = 6$), sepsis ($n = 2$), hepatorenal syndrome ($n = 1$), and unknown ($n = 1$). A univariate analysis of survival showed that baseline serum bilirubin, prothrombin time, serum creatinine, serum sodium, heart rate, leukocyte count, Child–Pugh score, and model for end-stage liver disease (MELD) score and response to therapy were associated with prognosis. In multivariate analysis, independent predictive factors of 3-month survival were only baseline MELD score and response to therapy (Figure 3).

Adverse Events

Table 3 shows the adverse events observed in both groups during randomized treatment. There was a similar incidence of hepatic encephalopathy, bacterial infections, and gastrointestinal bleeding in both groups. One patient in the terlipressin and albumin group developed a myocardial infarction, abdominal signs compatible with intestinal ischemia, and circulatory overload. Two patients developed abdominal signs suggestive of intestinal ischemia, in 1 of them associated with circulatory overload. Two other patients developed transient arrhythmia: 1 patient bradycardia and another patient ven-

Table 2. Independent Predictive Factors of Response to Treatment

Variable	Responders (n = 12)	Nonresponders (n = 34)	P value
Assigned to terlipressin + albumin therapy (n)	10 (83%)	13 (38%)	.005
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	256.4 ± 70.7	369.4 ± 194.5	.000
Urine volume (mL/day)	880 ± 440	496 ± 419	.005
White cell (per mm^3)	6649 ± 3556	10932 ± 8107	.001

NOTE. Plus-minus values are means \pm SD. P values result from the multivariate analysis.

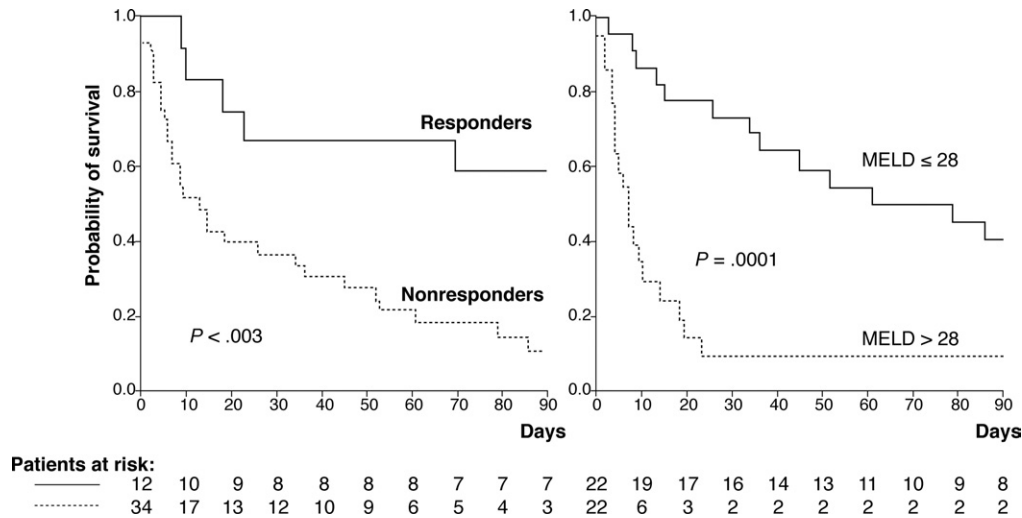


Figure 3. Probability of survival at 3 months of patients included in the study, classified according to improvement of renal function during randomized treatment (*left graph*) and base-line model for end-stage liver disease (MELD) score (*right graph*). MELD score could not be calculated in 2 patients.

tricular extrasystolia that did not require permanent treatment discontinuation. However, in 1 of these patients, terlipressin treatment was later discontinued because of high arterial pressure values. Finally, 9 patients (5 in the terlipressin and albumin group and 4 in the albumin group) developed signs of circulatory overload, which improved after temporary suppression of albumin together with furosemide administration and did not require permanent treatment discontinuation. Taken together, cardiovascular complications (myocardial infarction, intestinal ischemia, and/or circulatory overload) oc-

curred in 10 patients in the group treated with terlipressin and albumin compared with 4 patients in the group treated with albumin (Fisher exact test, $P = .108$).

Discussion

The main finding of this randomized comparative study is that the administration of terlipressin, a powerful vasoconstrictor drug acting through V1 vasopressin receptors, together with albumin is effective in improving renal function in patients with cirrhosis and HRS. In fact, renal function improved in 43.5% of patients treated with terlipressin and albumin compared with only 8.7% of control patients treated with albumin alone ($P = .017$). This indicates that HRS is reversible by pharmacologic treatment, at least in a significant proportion of patients, and provides indirect confirmation of the crucial role of arterial vasodilation in the pathogenesis of this condition. In patients treated with terlipressin and albumin, the response rate was higher in patients with type 2 HRS compared with that of patients with type 1 HRS (67% vs 35%, respectively), although the difference was not statistically significant perhaps because of the limited number of patients with type 2 HRS included in the study. The improvement of renal function was associated with a significant increase in arterial pressure, whereas no increase in arterial pressure was observed in patients who did not respond to therapy. These data are consistent with the existence of a major relationship between circulatory and renal function in patients with HRS and suggest that an impaired vascular response to vasoconstrictors may account, at least in part, for the lack of improvement of renal function in patients with HRS treated with terlipressin and albumin who did not respond to therapy. Nevertheless, other possibilities for lack of response to therapy should be considered. First, in

Table 3. Adverse Events During Randomized Treatment

	Terlipressin + albumin, n = 23 (%)	Albumin, n = 23 (%)	P value
Hepatic encephalopathy (n)	16 (70)	16 (70)	.538
Bacterial infection (n)	9 (39)	12 (55)	.23
Gastrointestinal bleeding (n)	4 (17)	6 (26)	.722
Myocardial infarction (n)	1 (4)	0	1.0
Suspected intestinal ischemia (n) ^a	3 (13)	0	.233
Arrhythmia (n) ^b	2 (9)	0	.489
Circulatory overload (n) ^c	7 (30)	4 (17)	.187
Arterial hypertension (n)	1 (4)	0	1.0
Other (n)	7 (30) ^d	2 (9) ^e	.135

^aAssociated with myocardial infarction in one patient.

^bTransient bradycardia in 1 patient and transient ventricular extrasystole in another patient.

^cAssociated with radiologic signs of pulmonary edema in 4 patients treated with terlipressin and albumin and in 1 patient treated with albumin alone.

^dRespiratory failure of unknown cause in 2 patients, transient abdominal pain and/or diarrhea in 4 patients, and pancytopenia of unknown cause in another patient.

^eAbdominal pain in 1 patient and anemia of unknown cause in another patient.

the whole series of patients, independent predictive factors of response were baseline serum creatinine, urine volume, and leukocyte count. This raises the possibility that the severity of renal failure and the existence of systemic inflammatory response at the time of initiation of therapy could have an important influence on the reversibility of HRS and/or effectiveness of therapy. Second, although all patients included in the study were carefully evaluated with respect to the etiology of renal failure and all met the internationally accepted diagnostic criteria of HRS, the possibility that renal failure in some patients was not due to HRS cannot be ruled out completely because there is no specific diagnostic test available currently to verify the diagnosis of HRS. Finally, recent studies have provided evidence suggesting that an impairment of cardiac function plays a role in the pathogenesis of HRS.²¹⁻²³ Therefore, although not evaluated in this study, the possibility exists that an associated impairment of cardiac function could account, at least in part, for lack of response in a proportion of patients treated with terlipressin and albumin. This suggestion deserves investigation in future studies.

Recent studies have shown that vasoconstrictors other than terlipressin, such as α -adrenergic agonists, particularly noradrenaline or midodrine, improve renal function in patients with HRS.^{6,7} However, the number of studies is very limited and includes low numbers of patients. Large, comparative studies between terlipressin and noradrenaline or midodrine are therefore needed to answer the question of whether other vasoconstrictors have similar efficacy to that of terlipressin.

The possibility of improving renal function in patients with HRS may be particularly relevant in patients awaiting liver transplantation. The presence of HRS at the time of transplantation is associated with an increased morbidity and mortality after transplantation.³⁻⁵ Therefore, the administration of terlipressin and albumin could be useful in these patients because the improvement of renal function before transplantation may lead to an improved posttransplantation outcome. Nevertheless, studies should be performed to assess specifically the beneficial effects of treatment with terlipressin and albumin in the transplant population.

The current study showed no significant differences in 3-month survival in the 2 treatment groups: 27% in the terlipressin and albumin group vs 19% in the albumin group ($P = .7$). It is important to note that, whereas the observed survival in the terlipressin and albumin group was only slightly lower than that expected on the basis of previous data from noncontrolled studies with vasopressin analogues,⁹⁻¹² the observed survival in the control group (19%) was much higher than that previously reported (5%).^{19,20} In these latter studies, patients with HRS either did not receive treatment or were treated with dopamine or peritoneovenous shunting, procedures that are known to have no effect on renal function or survival. The relatively

high 3-month survival observed in the control group of the current study was therefore unexpected and is difficult to explain. One possible explanation is that the administration of albumin has beneficial effects on the natural history of patients with advanced cirrhosis that could be related to some of the intrinsic properties of albumin, such as its antioxidant effects and/or its high capacity to bind substances that may have deleterious effects on organ function in patients with liver diseases, such as nitric oxide-related compounds, endotoxin, or cytokines.²⁴ Along these lines, few recent randomized, controlled studies have shown that the administration of albumin or treatment with albumin dialysis reduces the incidence of complications and/or improve survival in patients with advanced cirrhosis.²⁵⁻²⁹ With a 3-month survival difference of 8% between the 2 groups observed in the current study (27% in the terlipressin and albumin group vs 19% in the albumin group), the estimated sample size required to demonstrate a significant difference in survival in favor of terlipressin and albumin was of 431 patients per group. Considering that this sample size would have been impossible to achieve within a reasonable period of time, the current study was terminated after the inclusion of approximately half of the calculated sample size.

The independent predictors of survival in the whole series of patients were the improvement of renal function during treatment and baseline MELD score. In patients who responded to therapy, 3-month survival probability was 58% compared with 15% in patients who did not respond to therapy ($P = .003$) (median survival time greater than 90 days vs 13 days, respectively; $P = .003$) (Figure 3). This observation confirms findings from previous studies also pointing toward an association between response to therapy and improved survival and underscores the important contribution of renal failure to the poor outcome of patients with cirrhosis and HRS.^{12,14} The difference in median survival time between responders and nonresponders, although small in relative terms, may represent a crucial survival advantage in specific conditions, particularly patients who develop HRS while awaiting transplantation or potential candidates to liver transplantation who are not yet listed.

The adverse events observed in patients included in the current study deserve specific comments. First, the population of patients with HRS is a very labile population of patients because of the existence of extremely severe organ dysfunction, not only in the liver and kidneys but also in other organs such as heart, systemic arterial circulation, and brain.^{1,2} Therefore, these patients are prone to develop many severe complications. Second, terlipressin is a powerful vasoconstrictor with effects on several vascular beds because of its action on vasopressin V1 receptors present in vascular smooth muscle cells of the arterial wall. Although its safety profile is better than that of other vasopressin analogues, adverse effects on cardiovascular function have been reported during terlipressin administration.^{12,14,30} In the current study, 10 patients treated with terlipressin and

albumin developed adverse effects on cardiovascular function, including myocardial ischemia, arrhythmia, intestinal ischemia or circulatory overload, compared with 4 patients treated with albumin alone who developed circulatory overload. When circulatory overload was excluded, the number of patients who developed cardiovascular complications in both groups was 5 (22%) and 0, respectively. Therefore, patients with HRS treated with terlipressin should be submitted to a close clinical surveillance, together with cardiac monitoring, ideally in semi-intensive or intensive care unit, and if signs of ischemia develop, terlipressin should be discontinued promptly. Finally, because of the administration of albumin, patients should also be evaluated closely during treatment for early recognition of signs of circulatory overload.

The current study has some limitations that should be mentioned. First, as indicated previously, the sample size was not sufficient to demonstrate a significant improvement in survival. Second, ideally, the study should have been performed using a double-blind design. However, this was not possible because our study was not sponsored by a pharmaceutical company and hospital pharmacy services cannot comply with the strict European legislation for preparing double-blind placebo medication for studies sponsored by investigators independent from the medical industry.

In conclusion, the results of this randomized, comparative study indicate that terlipressin and albumin are effective in improving renal function in patients with cirrhosis and HRS compared with albumin administration alone. No significant effect of terlipressin and albumin therapy on survival was found. Nevertheless, given the lack of alternative therapies for HRS, the administration of terlipressin and albumin should be considered for the management of patients with cirrhosis and HRS, particularly in patients who are candidates to liver transplantation.

Appendix

List of Other Investigators of the Terlipressin and Albumin for Hepatorenal Syndrome Study (TAHRS) Trial

Dara de las Heras, Hospital Clínic, Barcelona; Maria Eugenia Baccaro, Hospital Clínic, Barcelona; Carlos Guarner, Hospital de Sant Pau, Barcelona; José Such, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante; Javier Salmeron, Hospital Universitario San Cecilio, Granada; Ana Gila, Hospital Universitario San Cecilio, Granada; Hernán Andreu, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca; Ricard Solá, Hospital del Mar, Barcelona; Carme Vila, Hospital del Mar, Barcelona.

References

- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–176.
- Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819–1827.
- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179–1185.
- Davis CL. Kidney failure in liver transplantation: it is time for action. *Am J Transplant* 2006;6:2533–2534.
- Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651–2659.
- Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut* 2007;56:1310–1318.
- Martin PY, Gines P, Schrier RW. Mechanisms of disease—nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533–541.
- Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35–41.
- Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870–875.
- Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43–48.
- Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
- Gines P, Guevara M. Good news for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2002;36:504–506.
- Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–948.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American-College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–874.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
- Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152–156.
- Cardenas A, Gines P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:S124–S133.
- Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, et al. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986;30:736–740.
- Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
- Ruiz-Del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–1218.
- Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–447.

23. Lee SS, Liu H. Cardiovascular determinants of survival in cirrhosis. *Gut* 2007;56:746–748.
24. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41:1211–1219.
25. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
26. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277–286.
27. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853–1862.
28. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403–1407.
29. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1).
30. Escorsell A, Del Arbol LR, Planas R, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: The TEST study. *Hepatology* 2000;32:471–476.

Received September 6, 2007. Accepted January 24, 2008.

Address requests for reprints to: Pere Ginès, MD, Liver Unit, Hospital Clínic, Villarroel, 170, Barcelona 08036, Spain. e-mail: pgines@clinic.ub.es

Supported by grants from Fundació Marató TV3 (2000.TV.2710-0) and Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 2001/0300) and Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrología; a grant from the Fundación Banco de Bilbao-Vizcaya-Argenteria (FBBVA; to M.M-L.); a grant from the Fondation du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM; to M-N.P.); and a grant from Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 01/3045; to M.G.). Ciberehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

The authors thank Raquel Cela, RN, for her technical assistance and the nursing staff of the Liver Unit for their support.

Financial disclosures and conflicts of interest: Pere Ginès has received research support and lecture fees from Ferring Pharmaceuticals and research support from Orphan Therapeutics. Mónica Guevara has received lecture fees from Ferring Pharmaceuticals. The remaining authors have no conflicts of interest.

M.M-L. and M-N.P. contributed equally to this work.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Saunders JB, Walters JRF, Davies P et al. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Brit Med J* 1981;282:263-6.
2. Planas R, Balleste B, Alvarez MA et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40:823-30.
3. Ginès P, Quintero E, Arroyo V et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8).
4. Powel WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med* 19968;44:406-20.
5. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:1507-13.
6. Salerno F, Borroni G, Moser P et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 patients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-19.
7. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginès P et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
8. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-85.
9. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-5.
10. Ginès P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In; Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;2179-205.
11. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.

12. Van Landeghem L, Laleman W, Vander Elst I, et al. Carbon monoxide produced by intrasinusoidally located haem-oxygenase-1 regulates the vascular tone in cirrhotic rat liver. *Liver Int.* 2009 May;29(5):650-60.
13. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-41.
14. Ros J, Clària J, To-Figueras J, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002;122:85-93.
15. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008;28:3-25.
16. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–176.
17. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
18. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233-43.
19. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.
20. Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for End-Stage Liver Disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872-82.
21. Salerno F, Badalamenti S. Drug-induced renal failure in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell, 2005:372-82.

22. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-57.
23. Poole BD, Schrier RW, Jani A. Glomerular disease in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell, 2005:360-71.
24. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute Kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 8: 2064-77.
25. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-18
26. Cruz DN, Bagshaw SM, Ronco C, et al. Acute Kidney injury:classification and staging. *Contrib Nephrol* 2010;164:24-32.
27. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute Kidney injury: a systematic review. *Kiney Int* 2008;73:538-46.
28. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute Kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
29. Francoz C, Glotz D, Moreau R et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605-13.
30. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1639-47.
31. Tu KH, Jenq CC, Tsai MH, et al. Outcome scoring systems for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock* 2011;36:445-50.
32. Fagundes C, Guevara M, Garcia-Lopez E, 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(Suppl.1): S329. (Abstract).

33. Fagundes C, Guevara M, Garcia-Lopez E, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute renal failure predicts outcome in hospitalized cirrhotic patients: a prospective study. *J Hepatol* 2011;54(Suppl.1):541 (Abstract).
34. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011 May;60(5):702-9.
35. Angeli P, Sanyal A, Moller S, 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* 2012;Apr 16. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02807.x.
36. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-5.
37. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-78.
38. DeSanto NG, Anastasio P, Loguercio C, et al. Creatinine clearance: an inadequate marker of renal filtration in patients with early posthepatic cirrhosis (Child A) without fluid retention and muscle wasting. *Nephron* 1995;70:421-424.
39. Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 1998;50:342-346.
40. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, et al. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1617-1622.
41. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):20-9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):681.

42. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-226.
43. Orlando R, Mussap M, Plebani M, et al. Diagnostic Value of Plasma Cystatin C as a Glomerular Filtration Marker in Decompensated Liver Cirrhosis. *Clinical Chemistry* 2002; 48:850–858.
44. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, et al. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992;183:801-806.
45. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(3):422-433.
46. Albillos A, De la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37(1):208-217.
47. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(3):818-824.
48. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*.2010;53(1):179-190.
49. Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal Syndrome: A severe, but treatable, cause of kidney Failure in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jun;59(6):874-85.
50. Bataller R, Ginès P, Guevara M, et al. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17(3):233-47.
51. Ginès P, Cardenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–1654.
52. Umgelter A, Reindl W, Wagner KS, et al. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on hemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with

- tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Crit Care*.2008;12(1):R4.
53. Ginès P, Angeli P, Lenz K, et al; for the European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417.
 54. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*.2010;51(1):219-226.
 55. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol*.2011;55(2):315-321.
 56. Ginès P. Pharmacological management of hepatorenal syndrome. Lessons from non-responders. *J Hepatol*.2011;55(2):268-269.
 57. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venoon W, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded pilot study. *J Hepatol*.2007;47(4):499-505.
 58. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenaline and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36(2):374-380.
 59. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octeotride, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40(1):55-64.
 60. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octeotride. *Hepatology*. 1999;29(6):1690-1697.
 61. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*.2010;51(2):576-584.

62. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*.1998;28(2):416-422.
63. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*.2000;47(2):288-295.
64. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002; 123(6):1839-1847.
65. Sort P, Navasa M, Arroyo V, 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(6):403-409.
66. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S et al. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2067-71.
67. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK et al. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:735-42.
68. Barnes PF, Arevalo C, Chan LS et al. A prospective evaluation of bacteremic patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1988;8:1099-103.
69. Fernández J, Navasa M, Gómez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis.*Hepatology* 2002;35:140-8.
70. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*.2009;50:2022-33.
71. Bleichner G, Boulanger R, Squara P et al. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724-6.
72. Soriano G, Guarner C, Tomas A et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.

73. Deitch EA, Morrison J, Berg R et al. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med* 1990;18:529-36.
74. Andreu M, Sola R, Sitges Serra A et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-8.
75. Fernández J, Navasa M, Garcia-Pagán JC, et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004; 41:384-390.
76. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944-53.
77. Guevara M, Terra C, Nazar A et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol*. 2012 Jun 23.
78. Cazziniga M, Dionigi E, Gobbo G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-82.
79. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005;146:347-51.
80. Acevedo J, Fernández J, Filella X, et al. Diagnostic capacity and prognostic value of procalcitonin in cirrhotic patients with bacterial infection. *Hepatology* 2010;52(4)Suppl:905A.
81. Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, et al. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2009;29:1538-42.

82. Dellinger RP, Levy MM, Carlat JM, et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
83. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1773-85.
84. Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1551-61.
85. Acevedo J, Fernandez J, Castro M, et al. Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection. *J Hepatol* 2009;Suppl 1:vol50:S5.
86. Yakar T, Güçlü M, Serin E, et al. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2009;55:1149-54.
87. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-9.
88. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
89. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.

90. De Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Oct;53(4):762-8.
91. Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724-7.
92. Tito LI, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
93. Ginès P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
94. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-6.
95. Berger J, Yaneva H, Nabarra B. Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1977;7:3-14.
96. Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD, et al. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:943-6.
97. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:465-70.
98. Misiani R, Bellavista P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;117:573-7.
99. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.

100. Adinolfi LE, Utili R, Attanasio V, et al. Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:1-9.
101. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-300.
102. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:650-71.
103. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, et al. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1573-80.
104. Combes B, Shorey J, Barrera A et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 1971;2(7718):234-7.
105. Hirose H, Udo K, Kojima M et al. Deposition of hepatitis B e antigen in membranous glomerulonephritis: identification by F(ab')₂ fragments of monoclonal antibody. *Kidney Int* 1984;26:338-41.
106. Shear L, Bonkowsky HL, Gabuzda GJ. Renal tubular acidosis in cirrhosis. A determinant of susceptibility to recurrent hepatic precoma. *N Engl J Med* 1969;280:1-7.
107. Benabe JE, Martinez Maldonado M. Renin angiotensin system. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 166-172.
108. Moore SD, Smith CR, Lipsky JJ et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycoside. *Ann Intern Med* 1984;100:352-7.
109. Lipsky JJ, Lietman PS. Aminoglycoside inhibition of a renal phosphatidylinositol phospholipase C. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;220:287-91.

110. Wilson CB, Dixon FJ. The renal response to immunological injury. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1986:800-90.
111. Brater DC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. In: Epstein M, ed. *The kidney in Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988;551-71.
112. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;1:1121-5.
113. Arroyo V, Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *J Hepatol* 2002;36:315-20.
114. Arroyo V, Bosch J, Gaya J et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981;94:198-201.
115. Llach J, Ginès P, Arroyo V et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94:482-7.
116. Genoud E, Gonvers JJ, Schaller MD, et al. Valeur pronostique du système rénine-angiotensine dans la réponse à la restriction sodée et le pronostic de l'ascite cirrhotique d'origine alcoolique. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116:463-9.
117. Shear L, Kleinerman J, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. I. Clinical and pathological characteristics. *Am J Med* 1965;39:184-98.
118. Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261-6.
119. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA et al. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249-56.
120. Porcel A, Diaz F, Rendon P et al. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis with and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323-8.

121. Cardenas A, Uriz J, Ginès P et al. Hepatorenal syndrome. *Liver Transplantation* 2000;6 (Suppl. 1):S63-71.
122. Maroto A, Ginès A, Saló J et al. Diagnosis of functional renal failure of cirrhosis by Doppler sonography. Prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994;20:839-44.
123. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994;20:362-9.
124. Malinchoc M, Kamath P, Gordon F et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
125. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
126. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
127. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651-9.
128. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
129. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1652-60.
130. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008 Sep 4;359(10):1018-26.
131. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, et al. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jul;43(6):580-5.

132. Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M, et al. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002;50:106–110
133. Mi Yeon Chung, Dae Won Jun, Su Ah Sung. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *The Korean Journal of Hepatology* 2010;16:301-307.
134. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, doubleblind, placebo-controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8).
135. Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43–48.
136. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
137. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–948.
138. Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebocontrolled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152–156.
139. Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30:725-32.
140. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-1289.

141. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283-1290.
142. Guevara M, Ginés P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
143. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-875.
144. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
145. Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, et al. Peritoneovenous shunt in the management of hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986;30:736-740.
146. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41:1211-1219.
147. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-1862.
148. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403-1407.
149. Davis CL. Kidney failure in liver transplantation: it is time for action. *Am J Transplant* 2006;6:2533-2534.
150. Escorsell A, Del Arbol LR, Planas R, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 2000;32:471-476.