

Enfoque clínico del síndrome hepatorenal

Clinical Focus of the hepatorenal Syndrome

Dr. Alfredo Enrique Arredondo Bruce^I; Gustavo Guerrero Jiménez^{II}

I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Universitario Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba. alfredoab@finlay.cmw.sld.cu

II Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome hepatorenal es un tipo de insuficiencia renal que ocurre en pacientes con cirrosis hepática. Es el resultado de la vasodilatación arterial esplácnica, la vasoconstricción renal, la reducción del volumen arterial eficaz, y la disminución potencial del gasto cardíaco. **Desarrollo:** el síndrome hepatorenal es una complicación fatal, y el único tratamiento definitivo actualmente disponible es el trasplante hepático o del hígado-riñón. Se han realizado otras modalidades terapéuticas en el manejo del síndrome hepatorenal, pero la gran mayoría se basan en estudios no controlados y con muestras muy pequeñas. El papel principal de estas opciones de tratamiento es proporcionar un puente al trasplante hepático. El tratamiento también puede proporcionar una regresión del fallo renal agudo y algún alivio sintomático, pero la recaída es la regla. Las mejores opciones terapéuticas parecen ser las que revierten la hipertensión portal, la vasodilatación esplácnica y la vasoconstricción renal. **Conclusiones:** las terapias artificiales de apoyo han demostrado la posibilidad de mejorar las anormalidades del laboratorio, y el cuadro clínico de estos pacientes, pero su efecto en la evolución al final no ha sido determinado. Las terapias de reemplazo renal, o las nuevas terapias de apoyo artificial del hígado necesitan de una extensa evaluación antes de que puedan recomendarse rutinariamente.

DeSC: SÍNDROME HEPATORRENAL/terapia; INSUFICIENCIA RENAL; TRASPLANTE DE HÍGADO; ASCITIS; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: hepatorenal syndrome is a type of renal insufficiency that occurs in patients with cirrhosis of liver. It is the result of splanchnic arterial vasodilatation, renal vasoconstriction, reduction of the effective arterial volume, and potential reduction of the cardiac output. **Development:** hepatorenal syndrome is a fatal complication and the only definitive treatment currently available is the liver or liver-kidney transplant. Some other therapeutic treatment modalities have been conducted in the management of hepatorenal syndrome, but most of them are based on non-controlled studies and small samples. The primary role of these treatment options is to provide a door to liver transplant. Treatment may also lead to a regression to renal insufficiency or may produce some symptomatic relief, but relapse is the most frequent occurrence. The best therapeutic options seem to be those that revert to portal hypertension, splanchnic vasodilatation, and/or renal vasoconstriction. **Conclusions:** artificial support therapies have demonstrated the possibilities to improve laboratory abnormalities and the clinical picture of these patients, but their effect on clinical outcomes has not been determined. Renal replacement therapies or the new artificial support therapies need further evaluation before they can be routinely recommended.

DeSC: HEPATORENAL SYNDROME/therapy; RENAL INSUFFICIENCY; LIVER TRANSPLANTATION; ASCITES; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatorenal (SHR) es la única insuficiencia renal funcional potencialmente reversible, que ocurre en presencia de una enfermedad aguda o crónica del hígado.^{1,2} Inicialmente, la estructura renal se mantiene intacta,³ pero luego la vasoconstricción asociada al SHR conlleva a una necrosis tubular aguda (ATN). El SHR se define como la elevación de las cifras de creatinina en suero a más del doble de las cifras normales a 2,5 mg/dL o más dentro de las primeras dos semanas del comienzo de la uremia.⁴ El SHR es raro en pacientes con cirrosis hepática compensada,⁵ pero está frecuentemente asociado a la presencia de ascitis como complicación de la cirrosis hepática. La ascitis como complicación frecuente de la cirrosis se desarrolla en el 50 % de los pacientes cirróticos en los primeros 10 años de diagnosticado⁶ y pronostica una mortalidad del 50 % en los dos a cinco primeros años después de desarrollada.⁷ Los pacientes con ascitis prolongada frecuentemente desarrollan peritonitis bacteriana espontánea y subsecuente el SHR.

DESARROLLO

Se han descrito dos tipos de SHR, ⁴ el tipo 1 aparece después de un evento desencadenante inicial, es progresivo con una rápida evolución hacia la oliguria y uremia. El tipo 2 se desarrolla más lentamente, aparece típicamente en pacientes con ascitis refractaria, es a menudo no oligúrico y la azoemia puede ser estable. El SHR se desarrolla cada año en el 8 % de los pacientes con cirrosis y ascitis, ⁸ y la supervivencia media es de aproximadamente seis meses. ⁴

Fisiopatología: el tipo 1 del SHR puede precipitarse por la hipovolemia, secundaria a un sangrado gastrointestinal, peritonitis bacteriana espontánea, sepsis, paracentesis de gran volumen, o el uso de agentes nefrotóxicos como los antiinflamatorios no esteroideos o los contrastes radiológicos. ^{9,10} Además de que la activación de una enfermedad renal subclínica y la necrosis tubular aguda también pueden producir uremia en los pacientes con hepatopatías crónicas.

Aunque el mecanismo de producción del SHR es aun incierto, al inicio los pacientes desarrollan vasoconstricción reno vascular y alteración del flujo sanguíneo intra renal, estos cambios pueden ser consecuencias de la vasodilatación esplácnica, disminución de la resistencia vascular sistémica, y el aumento del gasto cardíaco en los pacientes cirróticos. ^{11,12} La vasodilatación esplácnica ocurre en respuesta a los altos niveles de óxido nítrico en la hipertensión portal. ¹³ El resultado es una reducción del volumen vascular circulante y de la perfusión renal, para compensar este bajo volumen intravascular se activa el sistema renina angiotensina aldosterona, el sistema nervioso simpático y aumenta la secreción de vasopresina arginina, lo que termina en un aumento de la retención de sodio y agua, acoplada a la vasoconstricción renal, que disminuye aun más el flujo sanguíneo, y lleva finalmente a una hipo perfusión renal. ^{14, 15} Con el progreso de la cirrosis hepática, la disminución de la resistencia vascular periférica no se puede compensar con el aumento del gasto cardíaco, lo que provoca un mayor deterioro del flujo de sangre arterial. ¹⁶ La activación del sistema nervioso simpático produce vasoconstricción renal y reduce el flujo de sangre renal, origina también insuficiencia renal progresiva, disminución del filtrado glomerular y necrosis tubular aguda.

Evaluación del paciente

Los pacientes sospechosos de SHR necesitan una evaluación cuidadosa de los factores precipitantes, con una revisión exhaustiva de los medicamentos potencialmente nefrotóxicos, de las posibles enfermedades renales sub clínicas, y una evaluación del estado de le enfermedad hepática. Los criterios para el

diagnóstico del SHR se establecieron por el Club Internacional de Ascitis Internacional en 1996¹⁴ y revisado en el 2007¹⁷. (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios del Club Internacional de Ascitis, síndrome hepatorenal

Cirrosis y ascitis
Creatinina sérica > 1.5 mg/dL
No mejoría de la creatinina sérica después de la administración de albúmina (albúmina 1 g/kg hasta 100 g/día total)
Ausencia de TA ó significativa hipotensión
No uso de drogas nefrotóxicas
Ausencia de enfermedad renal sub clínica (proteinuria < 500 mg/día, < 50 hematíes/campo y ecografía renal normal)

Un paciente con cirrosis, ascitis y con creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL que no tienen una reducción de la misma después de la infusión de albúmina (de hasta 100 g/día) es sugestivo del SHR.

Debe obtenerse un estudio completo de laboratorio, pruebas de función hepática, hemograma completo, análisis de orina, proteinuria, sodio y potasio en orina. El ultrasonido del riñón e hígado, es muy útil para descartar la uropatía obstructiva, y verificar la presencia de hepatopatía aguda o crónica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del SHR se realiza fundamentalmente por exclusión. La azoemia pre renal debe ser excluida por la infusión de albúmina y/o cristaloides. La excreción fraccionaria de sodio de <1 % favorece el diagnóstico del SHR. La presencia de sedimento urinario normal con cifras bajas de sodio en orina puede verse en la insuficiencia renal por hipovolemia y en el SHR. Sin embargo, en los pacientes con SHR estos índices urinarios no mejorarán con el restablecimiento adecuado del volumen. La ATN se puede desarrollar en los pacientes con cirrosis, haciendo más difícil el diagnóstico.¹⁷ Los cilindros granulosos pueden verse en la ATN y el SHR, aunque la presencia de células epiteliales tubulares sugieren ATN. La insuficiencia post renal debe excluirse por el ultrasonido del riñón, uréter, y vejiga.

Tratamiento

El diagnóstico del SHR debe establecerse lo más rápido posible para poder implantar un tratamiento precoz, la respuesta al tratamiento es un factor pronostico de supervivencia,^{18,19} los pacientes que generalmente responden a la

terapia vasoconstrictora, más la infusión de albúmina al 25 % generalmente presentaron una creatinina antes del tratamiento de <3 mg/dL.²⁰

Todos los pacientes que desarrollen SHR deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos,²¹ para identificar los factores de riesgo, y posteriormente corregir los mismos. Por ejemplo, el tratamiento precoz de la hipovolemia, como consecuencia del sangramiento digestivo alto puede prevenir el desarrollo del SHR. El control de la presión venosa central puede reducir el riesgo de una sobre hidratación por exceso de volumen intravascular.²¹ Los diuréticos deben limitarse al igual que suspender las drogas nefrotóxicas, así como los antiinflamatorios no esteroideos. Si el paciente tiene evidencia de una sobre carga de volumen central, el uso cauto de la furosemida puede ser útil.²¹

Se debe obtener de urgencia cultivos de sangre y orina al igual que de la ascitis, junto a una radiografía del tórax, en búsqueda de algún foco infeccioso, si no se identifica ningún factor precipitante, se puede comenzar con la administración de antibióticos de amplio espectro, hasta tanto se disponga del resultado de los cultivos. Los pacientes sépticos pueden concomitar con una insuficiencia adrenocortical relativa por lo que pueden beneficiarse con la administración de hidrocortisona.²² En los pacientes con ascitis masiva y un posible síndrome compartimental del abdomen, las paracentesis de gran volumen acompañadas de albúmina intravenosa (IV) (8g/L removido) pueden ser beneficiosas.²³ Los autores generalmente utilizan albúmina al 25 % para expansión de volumen y reemplazo de las perdidas por paracentesis.

El objetivo del tratamiento actual para el SHR tipo 1 es mejorar la perfusión renal. Un aumento sostenido en la presión arterial se asocia con resultados satisfactorios.²⁰ La expansión de volumen inicial con 100 g de albúmina al 25 % IV y/o administración de 1.5 L de solución salina normal posteriormente, mejoran sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

La evidencia actual sugiere que la administración de agentes vaso constrictores unidos a la albúmina intravenosa mejora la función renal. La combinación de terlipressin y albúmina IV, se ha evaluado en las pacientes con HRS.²⁴⁻²⁶ El terlipressin es un análogo de la vasopresina y un agonista del receptor V1 de la vasopresina, pero con una vida media más larga que el vasopresina, es eficaz más del 50 % de los pacientes con SHR tipo 1.²⁷ Se necesitan más de tres días de tratamiento con terlipressin para obtener resultados favorables.²⁸ La respuesta terapéutica parece ser mejor en aquellos con bilirrubina sérica <10 mg/dL y un aumento 5mm Hg en la tensión arterial al tercer día de terapia,²⁹ además los

pacientes con un nivel sérico de creatinina <3mg/dL tienden a tener los mejores resultados con el uso de terlipressin y la infusión de la albúmina.²⁰

El tratamiento adecuado del SHR reduce la mortalidad a corto plazo,³⁰ considera que los resultados a largo plazo están relacionados con la severidad de la enfermedad hepática subyacente. Un meta-análisis de 223 pacientes con SHR de tipo 1 que recibió tratamiento con terlipressin y albúmina IV por tres días, respondió satisfactoriamente en un 52 % de los casos y presentó solo 8 % de recurrencia al discontinuar el tratamiento.²⁶ Aproximadamente 7 % de pacientes presentaron efectos adversos que requirieron la interrupción del tratamiento. Sin embargo, acorde a la severidad de la enfermedad hepática el uso de terlipressin más albúmina debe ser considerada sólo como un puente para el trasplante hepático en lugar que un tratamiento a largo plazo. Los riesgos de terapia vasoconstrictora incluyen eventos isquémicos en un 12 % de los pacientes.^{24, 27}

También se han estudiado la midodrina y octreótido.^{31, 32} La midodrina es un agente alfa-adrenérgico, y el octreótido es un análogo de acción prolongado de la somatostatina. La midodrina a dosis de 7,5-12,5mg tres veces/día con octreótido sub cutáneo 100-200µg tres veces/día con o sin albúmina IV ha reducido la mortalidad y mejorado la función renal en ambos tipos de SHR.³²⁻³⁴

La hemodiálisis no es una indicación para pacientes con HRS a menos que está usándose como un puente a corto plazo para el trasplante hepático. Las complicaciones más comunes son la hipotensión arterial y el sangramiento digestivo.³⁵ El papel de la desviación porto sistémica intrahepática (TIPS) no ha sido establecida en el SHR, aunque esta técnica ha sido utilizada con éxito en pequeñas series.³⁶ Algunos pacientes no son candidatos para las TIPS debido a la severidad de su enfermedad hepática y la encefalopatía. Los pacientes con SHR tipo 2 presentan frecuentemente cuantiosas ascitis, y el tratamiento de la ascitis puede mejorar la función renal. El uso de TIPS puede mejorar la ascitis, aumentar el retorno venoso, y mejorar la perfusión renal.

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo del SHR.³⁷ Si la función renal logra mejorarse antes del trasplante, mejorara la morbilidad y mortalidad postrasplante.³⁸ La creatinina antes del trasplante es un factor pronóstico importante de supervivencia.³⁹

Pronóstico

El pronóstico de pacientes con SHR de tipo 1 es pobre, con una supervivencia promedio de aproximadamente dos semanas cuando no se trata.⁴ La recurrencia ocurre por regla después de un tratamiento exitoso con vasoconstrictores, sobre todo en los pacientes con SHR tipo 2.²⁷

Prevención

La eliminación de los factores precipitantes como la peritonitis bacteriana espontánea, y el sangramiento digestivo, puede prevenir el SHR. El control precoz del volumen intravascular puede lograr una elevación inicial de la creatinina sérica sobre 0,3 mg/dL o más, puede reducir la probabilidad del SHR. El uso cuidadoso de diuréticos, la administración de albúmina después de las paracentesis de gran volumen, y la prohibición del uso de agentes nefrotóxicos pueden ser cruciales en el manejo de pacientes con cirrosis más ascitis. En los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, el tratamiento con antibióticos, y la administración adicional de albúmina IV puede reducir el riesgo de SHR.^{40, 41} En los pacientes con hepatitis alcohólicas, la administración de pentoxifilina puede mejorar la supervivencia al reducir la posibilidad de SHR.⁴² Los pacientes con ascitis, hipo proteinemia, uremia, e hiponatremia, además de una función hepática comprometida se pueden beneficiar con la administración a largo plazo de norfloxacin 400 mg/día para reducir el riesgo de SHR.⁴³

CONCLUSIONES

El SHR es la complicación más frecuente de pacientes con cirrosis hepática avanzada y ascitis, precipitada por diversos factores como son el sangramiento digestivo, la sepsis, peritonitis bacteriana espontánea, o la diuresis forzada. Se describen dos tipos de SHR: Tipo 1 el cual es rápidamente progresivo, asociado con uremia progresiva y oliguria, después de haber estado expuesto a cualquier factor precipitante, el tipo 2 se desarrolla más lentamente con ascitis refractaria al tratamiento y elevación paulatina de la creatinina sérica.

La terapia actual debe dirigirse a controlar y tratar cualquiera de los factores precipitantes, luego dirigirse a los eventos que marcan el desarrollo del SHR con la administración de agentes vasoconstrictores como el terlipressin o midodrine y octreotide más albúmina IV. Aunque la terapia puede ser inicialmente eficaz, la severidad de la enfermedad hepática subyacente invariablemente requerirá de trasplante hepático o hepato-renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:2064-77.
2. Arroyo V, Fernandez J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:517-26.

3. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-27.
4. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-6.
5. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology*. 2003;37:233-243.
6. Moore KP, Wong F, Gines P. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38:258-66.
7. Kuiper JJ, De Man RA, van Buren HR. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(suppl2):183-93.
8. Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008;28:81-95.
9. Thabut D, Massard J, Gangloff A. 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.
10. Cardenas A, Gines P, Uriz J. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34:671-6.
11. Huang HC, Lee FY, Ho T. Major adverse events, pretransplant assessment and outcome prediction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1716-24.
12. Oliver JA, Verna EC. Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Kidney Int*. 2010;77:669-80.
13. Kayali Z, Herring J, Baron P. Increased plasma nitric oxide, L-arginine, and arginase-1 in cirrhotic patients with progressive renal dysfunction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1030-7.
14. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology*. 1989;97:1304-12.
15. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.
16. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;22:370-6.

17. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310-8.
18. Peron JM, Bureau, C, Gonzalez L. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2702-7.
19. Moreau R, Durand F, Poynard T. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 a hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30.
20. Boyer T, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G. Terlipressin Study Group: predictors of response to terlipressin plus albumin and hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol*. 2011;55:315-21.
21. 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;53:397-417.
22. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44:1288-95.
23. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2001;120:726-48.
24. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD005162.
25. Ortega R, Ginés P, Uriz J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology*. 2002;36:941-8.
26. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 a hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:880-5.
27. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:935-44.
28. Colle I, Durrand F, Pessione F. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 and hepatorenal syndrome treated with terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:882-8.

29. Nazar A, Pereira GH, Guevara M. Predictors of response to therapy with Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:219-226.
30. Gluud LI, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:576-84.
31. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40:55-64.
32. Esralian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30 day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. 2007;52:742-8.
33. Skagen C, Einstein M, Lucey MR, Said A. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenalsyndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:680-5.
34. Angeli P, Volpin R, Gerunda G. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999;29:1690-7.
35. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1279-90.
36. Brensing KA, Textor J, Perz J. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotic swift hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000;47:288-95.
37. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med*. 1973;289:1155-9.
38. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:460-7.
39. Weismuller TJ, Prokein J, Becker T. Prediction of survival after liver transplantation by pretransplant parameters. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:736-46.
40. Sort P, Navasa M, Arroyo V. Effect of IV albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403-9.
41. Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2005;42:627-34.

42. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
43. Fernandez J, Navasa M, Planas R. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improve survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:818-24.

Recibido: 24 de enero de 2012

Aprobado: 7 de enero de 2013