

La prise en charge du syndrome hépato-rénal en réanimation



Correspondance : Pierre-Yves Martin,
Service de Néphrologie,
Département de Médecine Interne,
Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse.
pierre-yves.martin@hcuge.ch

Le syndrome hépatorénal (SHR) est une forme particulière d'insuffisance rénale aiguë (IRA) qui peut compliquer les maladies graves du foie, chroniques ou aiguës. La plupart du temps, les patients souffrent d'une cirrhose avancée avec hypertension portale et ascite, mais on en a décrit quelques cas lors d'insuffisance hépatique aiguë survenant suite à une hépatite alcoolique par exemple. L'aspect fonctionnel de cette IRA est conforté par l'absence de lésion rénale histologique spécifique. Les cirrhotiques peuvent comme tout patient présenter une IRA d'origine multiple (médicaments néphrotoxiques, sepsis, glomérulonéphrite, hypovolémie...) mais 18 % à 39 % de ceux qui ont une ascite vont développer un SHR respectivement à 1 et 5 ans (1). Le SHR signe un tournant dans la maladie hépatique, de par sa mortalité élevée à très court terme (90 % à 10 semaines) par rapport aux patients cirrhotiques sans atteinte rénale dont la survie est plus élevée. Tous les moyens doivent donc être mis en place pour prévenir, diagnostiquer et traiter tôt cette complication, afin d'en réduire la mortalité. Le but de cette revue est de rappeler les mécanismes physiopathologiques aboutissant à cette atteinte fonctionnelle et d'en comprendre le traitement.

■ Définition

Lors d'une conférence de consensus, l'International Ascites Club a défini les critères nécessaires au diagnostic de SHR (2). Les critères majeurs doivent être remplis et les critères mineurs sont facultatifs (tableau 1). En l'absence de tests diagnostiques spécifiques, il faut exclure toutes les autres causes d'IRA. Le SHR reste donc un diagnostic d'exclusion.

Bélen Ponte, Laurent Spahr, Pierre-Yves Martin (photo)

Deux types de syndrome hépatorénal sont décrits : les types 1 et 2. Ils se différencient par leur gravité, leur rapidité d'évolution et leur pronostic.

Le SHR de type 1 se développe en moins de 2 semaines, avec une créatinine sérique $> 221 \mu\text{mol/l}$ ($> 2,5 \text{ mg/dl}$) ou une clairance qui s'abaisse de 50 % pour passer au-dessous de 20 ml/min. L'espérance de vie est de moins de 2 semaines et la mortalité intrahospitalière avoisine 100 %. L'insuffisance rénale avec oligo-anurie domine le tableau.

Le type 2 est plus progressif, avec une insuffisance rénale moins sévère (créatinine $> 132 \mu\text{mol/l}$ ou clairance $< 40 \text{ ml/min}$) et une espérance de vie prolongée à 6 mois. L'élément clinique principal est la présence d'une ascite réfractaire aux diurétiques.

Tableau 1

Critères diagnostiques du SHR selon l'Ascites International Club.

Critères majeurs — indispensables

- maladie hépatique chronique ou aiguë avec insuffisance hépatique avancée et hypertension portale
- créatinine sérique $> 1,5 \text{ mg/dl}$ ($> 132 \mu\text{mol/l}$) ou clairance sur 24 h $< 40 \text{ ml/min}$
- pas d'état de choc, d'infection bactérienne intercurrente ou de médicaments néphrotoxiques en cours
- pas de pertes gastro-intestinales ou rénales engendrant une perte pondérale de $> 500 \text{ g/j}$ pendant plusieurs jours ou $> 1\,000 \text{ g/j}$ chez les patients œdémateux
- pas d'amélioration de la fonction rénale après arrêt des diurétiques et expansion volémique (1,5 l NaCl 0,9 %)

Protéinurie $< 500 \text{ mg/24 h}$

— absence d'uropathie obstructive ou d'anomalies du parenchyme rénal à l'échographie

Critères mineurs — facultatifs

- volume urinaire/24 h $< 500 \text{ ml/j}$
- Na urinaire $< 10 \text{ meq/j}$
- osmolarité urinaire $>$ osmolarité plasmatique
- hématurie < 50 érythrocytes/champ
- Na plasma $< 130 \text{ mmol/l}$

Nous nous attacherons surtout à discuter ici du SHR de type 1 qui concerne environ 5 à 6 % des patients atteints d'IRA aux soins intensifs (SI).

■ Physiopathologie (fig. 1)

En 1956, Sherlock et Hecker ont pour la première fois décrit 9 patients cirrhotiques se présentant avec une oligurie et une hyponatrémie. L'examen post-mortem de ces patients a révélé des reins d'aspects normaux, mais leur vascularisation était perturbée, avec une vasoconstriction très marquée, principalement corticale. La comparaison d'angiographies rénales pré- et post-mortem montrant la disparition des troubles de la perfusion rénale est en faveur d'une cause fonctionnelle à cette vasoconstriction. Dans une étude, on a également rapporté que les reins de patients décédés de SHR peuvent être transplantés chez des patients avec insuffisance rénale terminale. On note de plus une amélioration de la fonction rénale chez les patients dont le foie seul est transplanté.

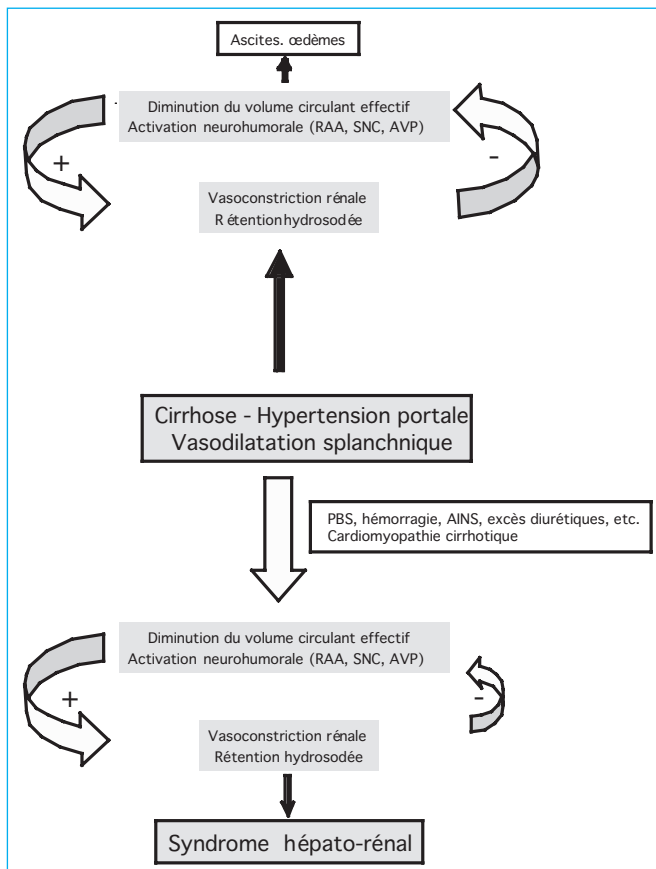


Figure 1. Physiopathologie du SHR.

Ces différentes observations démontrent que l'atteinte rénale est fonctionnelle, consécutive à la dysfonction hépatique et donc potentiellement réversible.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la vasoconstriction rénale restent encore mal connus, même si certains progrès ont été accomplis cette dernière décennie (3). On sait qu'il y a une inhomogénéité de perfusion des lits vasculaires : une vasodilatation intense de la circulation splanchnique contraste en effet avec la vasoconstriction des reins ou d'autres lits vasculaires, cutanés par exemple. Ainsi, pour comprendre les manifestations rénales, il faut les intégrer dans les altérations circulatoires caractérisant la cirrhose.

Vasodilatation splanchnique

Elle est la caractéristique typique de la maladie cirrhotique et augmente avec la sévérité de la maladie. C'est elle qui est responsable de la baisse des résistances vasculaires périphériques. En effet, la vascularisation splanchnique représente un énorme pool sanguin qui ne peut être compensé par la vasoconstriction d'autres lits vasculaires. On pense que la vasodilatation splanchnique est le facteur déclenchant d'une cascade de réponses compensatrices qui sont dans un premier temps adaptées et efficaces (cirrhose « compensée »), puis qui deviennent progressivement insuffisantes (cirrhose « décompensée » avec ascite) et finalement inadaptées, aboutissant au SHR et/ou à l'insuffisance hépatique terminale avec encéphalopathie hépatique (4). L'hypertension portale joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de cette vasodilatation mais ce seul facteur mécanique ne peut tout expliquer. Une production excessive de vasodilatateurs a été démontrée dans la cirrhose avec notamment un excès de NO, d'endocannabinoïdes, de glucagon, etc. Dans la cirrhose, la production de ces vasodilatateurs semble être favorisée par plusieurs facteurs dont l'hypertension portale, la dysfonction hépatique (non-détoxication ou non-métabolisation) et la translocation bactérienne digestive. On a également démontré que l'hypertension portale stimulait les voies afférentes du SNS qui conduisent aux noyaux du tractus solitaire, responsable des principales efférences contrôlant le tonus vasculaire (5).

Dysfonction rénale

La vasodilatation splanchnique est donc responsable de la baisse des résistances vasculaires périphériques systémiques et de la pression artérielle moyenne, ce qui à son tour abaisse la pression de perfusion rénale. Les mécanismes compensatoires neurohumoraux tels que les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone, sympathique et arginine-vasopressine sont activés précocement dans la

cirrhose. Tous ces systèmes sont vasoconstricteurs et antidiurétiques. En augmentant la vasoconstriction et le volume plasmatique, ils permettent dans un premier temps de compenser le vol splanchnique. Tant que ces différents médiateurs sont en équilibre, la fonction rénale se maintient.

■ **L'hyponatrémie est un facteur de mauvais pronostic chez le cirrhotique** ■

On note avant l'apparition du SHR un défaut d'excrétion du sodium et de l'eau libre très intense, entraînant une rétention hydrosodée, le développement d'ascite et d'œdèmes et une hyponatrémie. L'apparition de cette hyponatrémie est un facteur de très mauvais pronostic. Elle traduit en effet la stimulation de l'axe arginine-vasopressine en réponse à l'hypovolémie relative sévère et précède souvent le développement du SHR.

Dysfonction cardiocirculatoire

L'hémodynamique du patient cirrhotique se caractérise par un « état hyperdynamique » avec des résistances périphériques effondrées, un index cardiaque élevé et une tachycardie. Récemment, on a montré que les patients développant un SHR présentaient une chute du débit cardiaque. Plusieurs études évoquent du reste une cardiomyopathie liée à la cirrhose avec une dysfonction systolique ou diastolique réversible après transplantation hépatique (6). Cette dysfonction cardiaque joue probablement un rôle important dans la précipitation du SHR, en aggravant encore l'hypoperfusion rénale. Il semblerait qu'il existe une diminution de la perfusion globale, puisque certains travaux montrent que le cerveau, les muscles, la peau et le foie sont également concernés. Le SHR est donc en quelque sorte la traduction de l'échec des moyens compensatoires et représente un stade terminal dans la cirrhose.

Facteur précipitant

Divers facteurs précipitants ont été identifiés : hémorragies digestives hautes sur varices œsophagiennes (10 %), péritonites bactériennes spontanées (20 %), hépatites alcooliques (35 %), ponctions d'ascite récidivantes sans expansion volémique suffisante (15 %). Les diurétiques en excès et les médicaments néphrotoxiques aggravent également la situation. Dans 25 % des cas, on ne retrouve aucun facteur favorisant. Le stade de la cirrhose selon Child ne semble jouer aucun rôle, même si le SHR survient quasiment toujours dans le contexte d'insuffisance hépatique grave (Child C) (1).

Traitements médicamenteux

Le but du traitement médicamenteux est d'améliorer la perfusion rénale en diminuant la vasoconstriction secondaire à la vasodilatation splanchnique et/ou en augmentant le volume plasmatique. Comme il n'existe pas de vasodilatateur purement rénal, on cherche surtout à agir sur la vasodilatation splanchnique. Les vasoconstricteurs préférentiels du territoire splanchnique (comme les analogues de la vasopressine) sont certes efficaces dans le traitement du SHR, mais leurs effets indésirables liés à leurs propriétés vasoconstrictrices (accidents ischémiques coronariens et vasculaires périphériques) limitent leur utilisation.

Remplissage

Il apparaît dans différentes études que le remplissage seul ne suffit pas et qu'il faut l'associer à un traitement vasopresseur. En effet, l'administration de 1,5 l de NaCl à 0,9 % permet par définition d'exclure une composante hypovolémique « vraie » mais non de rétablir la fonction rénale. Le remplissage est donc indispensable mais doit s'associer à l'administration d'albumine intraveineuse, préférable dans cette indication aux autres expanseurs de volume. L'albumine (1 g/kg J1 puis 20-40 g/j) potentialise du reste l'effet bénéfique des vasoconstricteurs. On retrouve ainsi 75 % de réponse favorable lors de l'association terlipressine-albumine, *versus* 25 % lors de l'utilisation de terlipressine seule (7).

Vasoconstricteurs

Les principales molécules étudiées sont les analogues de la vasopressine (ornipressine et terlipressine) et les agonistes alpha-1 (noradrénaline et midodrine) qui agissent sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux.

Analogues de la vasopressine

Les analogues de la vasopressine administrés en intraveineux semblent être efficaces mais les études les concernant sont peu nombreuses. L'ornipressine a été abandonnée pour plusieurs raisons : demi-vie trop courte rendant nécessaire sa perfusion continue en milieu intensif, action antidiurétique importante et surtout effets secondaires sérieux et fréquents, puisque 33 % des patients développent une ischémie sévère nécessitant l'arrêt du traitement.

La terlipressine semble être mieux tolérée, avec des effets secondaires mineurs et une demi-vie plus longue, permettant son administration en discontinu en dehors des soins intensifs. Le dosage initial proposé est de 1 mg IV sur 12 heures mais il peut être

augmenté jusqu'à 2 mg IV toutes les 6 heures. L'amélioration est jugée sur une diminution de la créatinine de 20 % dans les 24-48 heures et on parle de réversibilité si la créatinine passe au-dessous de 132 $\mu\text{mol/l}$ ($< 1,5 \text{ mg/dl}$). On obtient une réponse dans 50-75 % des cas, avec également une augmentation de l'excrétion de l'eau libre, une normalisation du sodium plasmatique, une amélioration des pressions artérielles moyennes et une diminution de la concentration plasmatique de rénine, d'aldostérone et de noradrénaline (8). Il ne faut toutefois pas escompter restaurer la fonction rénale initiale. La plupart des collectifs examinés sont très petits (une dizaine de patients) et la seule étude comprenant une centaine de patients est rétrospective. Elle confirme toutefois une augmentation de la survie (40 % à 1 mois) et une amélioration de la fonction rénale dans 58 % des cas (9). Il semble du reste que la survie à 3 ans des patients traités en pré-transplantation par la terlipressine soit similaire à celle des patients transplantés sans SHR. Dans une étude cas-contrôle, on ne relevait pas non plus de différences significatives dans l'incidence d'insuffisance rénale ou d'infections sévères, ni dans la durée de séjour aux soins intensifs ou à l'hôpital (10).

La période maximale de traitement proposée est de 15 jours, même si plusieurs cas d'utilisation prolongée ont été décrits pour maintenir les patients en vie jusqu'à la greffe hépatique. On cherche dans ces cas à maintenir la dose efficace la plus faible possible. Aucune étude n'a rapporté de changement des bénéfices en fonction de la durée du traitement ni n'a comparé les différents dosages utilisés.

Catécholamines

Les agonistes de la vasopressine sont coûteux et pas forcément disponibles dans tous les pays. L'utilisation de catécholamines (noradrénaline et midodrine) a donc été également étudiée en milieu intensif.

La noradrénaline (NA) a été administrée dans une étude comportant 12 patients, en association avec l'albumine et le furosémide, en visant une pression veineuse centrale > 4 et < 10 (11). Les doses de départ étaient de 0,5 mg/h et étaient augmentées jusqu'à 3 mg/h pendant un maximum de 15 jours. On notait une réversibilité (soit une amélioration de la créatinine de 30 %) dans 83 % des cas et une survie à 3 mois de 50 % sans transplantation et de 58 % avec transplantation. Il n'existe toutefois pas de larges études randomisées ni d'études comparant la NA et la terlipressine. On sait également que la NA augmente la consommation d' O_2 du foie ce qui pourrait avoir un effet délétère et contrebalancer les bénéfices hémodynamiques.

La midodrine est la seule molécule vasopressive pouvant être administrée oralement, ce qui permettrait de poursuivre un traitement en ambulatoire. Son administration seule n'ayant pas apporté de résultat convainquant, elle a par la suite été étudiée en association avec l'octréotide IV et l'albumine, avec cette fois plus de succès (12).

Octréotide

L'octréotide inhibe la production du glucagon, un vasodilatateur splanchnique, et pourrait ainsi améliorer la perfusion rénale. Il apparaît toutefois dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle que la perfusion continue d'octréotide conjointement à l'albumine n'est pas efficace (13). Son efficacité n'a été démontrée qu'avec la midodrine, dans une seule étude, et les résultats n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs.

Traitements non médicamenteux

Shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)

Le SHR survient en cas d'hypertension portale. Une décompression portale par TIPS a été suivie d'une amélioration spectaculaire de manière anecdotique, dans une petite série non contrôlée et dans une série rétrospective de 91 patients (14, 15). L'insertion d'un TIPS semble prolonger la survie de 2-4 mois. Son rôle, après un traitement de première ligne d'albumine et de vasoconstricteurs, a également été étudié et semble tout à fait prometteur, avec une amélioration de la fonction rénale persistante à 1 an. Le TIPS peut ainsi, comme la terlipressine, permettre d'attendre la greffe hépatique.

Dialyse

L'hémodialyse conventionnelle a été utilisée chez la plupart des patients dans un effort désespéré de les maintenir en vie jusqu'à la transplantation. L'hémodialyse standard intermittente est toutefois mal tolérée en raison d'une hypotension systémique sévère et du risque d'aggravation de l'encéphalopathie hépatique. Aucune étude n'a pour l'instant permis de démontrer l'utilité de l'hémofiltration continue veineuse, mieux supportée sur le plan hémodynamique et cérébral, dans la prise en charge du SHR. En pratique, même si la dialyse ne modifie pas le pronostic dans le SHR de type I, elle doit cependant se discuter au cas par cas selon les perspectives thérapeutiques offertes au patient. Si une dialyse est décidée, on préfère une hémofiltration continue veineuse.

Dialyse hépatique : Molecular adsorbent recirculating system — MARS

Le MARS est une méthode de dialyse « hépatique ». Le dialysat est riche en albumine et passe à travers des colonnes de charbons échangeuses d'anions. Cette méthode est très efficace pour baisser la bilirubine. Le seul essai prospectif randomisé contrôlé à ce jour a montré un succès relatif, puisque 2 des 8 patients traités par l'association MARS et hémofiltration ont survécu *versus* aucun des 5 patients traités par hémofiltration seule (16). Il est encore un peu tôt pour en tirer des conclusions, mais il est intéressant de remarquer que tous les patients traités par MARS ont augmenté leur pression artérielle moyenne et amélioré leur débit cardiaque. Il se pourrait donc qu'un facteur humoral vasodilatateur soit retiré par cette méthode. Ce traitement reste cependant encore expérimental.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique reste le traitement de choix dans la cirrhose terminale avec SHR, et le seul traitement à long terme. La survie à 3 ans est de l'ordre de 60 %. On comprend néanmoins qu'en raison du manque d'organe et de la longue liste d'attente, il convient de gagner du temps en prolongeant la survie par d'autres moyens. L'amélioration de la fonction rénale préopératoire joue de plus un rôle dans le pronostic même de la transplantation hépatique (17). Il est certain que les patients devraient être sur liste de greffe avant le développement d'un SHR, d'où l'intérêt d'identifier les populations à risque. Dans cette optique, le recours à la classification MELD, qui tient compte du niveau de fonction rénale (contrairement à la classification de Child-Pugh) dans les critères de mise sur liste de transplantation hépatique, est un progrès. Bien souvent, la fonction rénale ne commence à s'améliorer que quelques mois après la transplantation. La transplantation simultanée foie-rein n'améliore pas la survie des patients et n'est donc pas recommandée lorsque l'insuffisance rénale est attribuée uniquement ou principalement au SHR.

■ Prévention

En connaissant les facteurs favorisants, il est possible de donner quelques recommandations validées par des études afin de prévenir le SHR.

En premier lieu il faut contrôler l'utilisation des diurétiques qui, bien que nécessaire, peut aboutir à une hypovolémie. Il en va de même pour les ponctions d'ascite répétées qui peuvent aggraver la vasoconstriction rénale réflexe, surtout si la substitution en albu-

mine n'est pas suffisante. L'albumine IV, administrée simultanément à raison de 8 g/l d'ascite enlevée, est donc recommandée.

Pour ce qui est de la péritonite bactérienne spontanée (PBS), il apparaît également que l'utilisation d'albumine (1,5 g/kg J1-J2 puis 1 g/kg en visant une albuminémie entre 25 et 30 g/l), simultanément aux antibiotiques, diminue l'incidence de SHR (10 % *versus* 33 % dans le groupe placebo).

Il faut également prévenir la PBS. Les personnes à risque sont celles qui ont déjà présenté une PBS dans le passé et celles ayant une hémorragie digestive haute. Dans ces deux cas de figure, une antibiothérapie prophylactique (Noroxine 400 mg/j) après la phase aiguë semble diminuer le risque de récurrence de PBS (18).

Quant aux médicaments néphrotoxiques (aminosides, AINS) ils sont évidemment à éviter.

Il peut exister des récurrences de SHR alors que la réponse au traitement initial était complète : 5 à 37 % respectivement à 1 et 3 mois (6). Le traitement est alors le même que pour l'épisode initial et on peut espérer une réponse similaire.

■ Conclusion

Toute insuffisance rénale aiguë chez un patient cirrhotique n'est pas synonyme de syndrome hépatorénal. Il faut rapidement distinguer cette entité, afin d'agir de façon appropriée. Mieux comprendre

Tableau 2

Prise en charge du SHR.

- **identification précoce** (tableau 1)
- exclusion d'une péritonite bactérienne spontanée
- arrêts des médicaments potentiellement néphrotoxiques (y compris les diurétiques)
- expansion volémique
- évaluation pour une transplantation hépatique

Traitements médicamenteux de première intention

- terlipressine 1 mg IV/12 h (max 2 mg IV/6 h) **et**
- albumine 1 g/kg J1 puis 20-40 g/j IV

Alternatives de traitements

- noradrénaline 0,5 mg/h IV et albumine 1 g/kg J1, puis 20-40 g/j IV. (si indisponibilité ou non réponse à Terlipressine)
- TIPS (à la suite du traitement médicamenteux ou éventuellement en première intention)

Traitement de choix

- transplantation hépatique

la physiopathologie a permis de mettre au point de nouveaux traitements associant un vasopresseur et un remplissage vasculaire avec de l'albumine. Cependant, la (les) molécule (s) à l'origine de la vasodilatation splanchnique reste à découvrir. Différentes études ont pu mettre en évidence une réduction de la mortalité, mais il manque encore des études randomisées contrôlées avec de grands collectifs. Le pronostic final reste malgré tout dépendant

d'une greffe hépatique qui peut tarder à venir... Il est donc indispensable de connaître puis de prévenir toutes les situations cliniques à risque. Les traitements répertoriés ici prolongent la survie et permettent ainsi d'attendre une transplantation hépatique, seul traitement qui change véritablement le pronostic (*tableau 2*). Une décision de mise ou non sur liste de transplantation est donc essentielle dans la prise en charge d'un SHR.

Références

- Gines A, Escorsell A, Gines P, *et al.* Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhotic with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:1923.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
- Ascites and renal dysfunction in Liver disease. Chapter 27th+28th. 2nd edition. Edited by P. Gines, V. Arroyo, J. Rodes, RW Schrier.
- Liu H, Gaskari Sa, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World Gastroenterol* 2006;12:837-42.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodès J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
- Ruiz-del-Arbol L, Nonacillo A, Arocena C, *et al.* Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
- Tega R, Gines P, Uriz J, *et al.* Terlipressin with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: result of a prospective non randomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
- Solanski P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effect of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152-6.
- Moreau R, Durand F, *et al.* Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30.
- Restuccia T, Ortega, Guevara M, *et al.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case control study. *Hepatology* 2004;40:140-6.
- Duvoux C, Zanditenas D, Hezode, *et al.* Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-80.
- Angeli P. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midrodine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
- Pomier-Layrargues, *et al.* Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003;38:238-43.
- Spahr L, Fenyves D, N'Guyen, *et al.* Improvement of hepatorenal syndrome by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *AJG* 1995;90:1169-71.
- Guevara M, Gines P, Babdi JC, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-22.
- Mitner SR, Strange J, *et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver transpl* 2000;6:277-9.
- Gadano TA, *et al.* Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-5.
- Rimola A, Garcia-Tsao, *et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.