

Ascitis y trastornos de la función renal del enfermo con cirrosis hepática

Mónica Guevara, Vicente Arroyo
 Unidad de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona.
 Universidad de Barcelona. IDIBAPS. Ciberhed. Barcelona

Introducción

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis¹ y se asocia con una supervivencia del 50% a los 3 años². Varios estudios indican que los parámetros que estiman la hemodinámica sistémica (presión arterial media, actividad renina plasmática) y la función renal (excreción urinaria de sodio, concentración plasmática de creatinina y de sodio) predicen mejor el pronóstico que aquellos que estiman la función hepática^{3,4}. Dentro de los trastornos de función renal, el que aparece más precozmente es la retención de sodio, el cual juega un papel fundamental en la fisiopatología de la ascitis. La hiponatremia dilucional (concentración plasmática de sodio inferior a 130 mEq/l) aparece más tardíamente en el curso evolutivo de la cirrosis con ascitis. Finalmente, cuando la enfermedad hepática está muy avanzada, los pacientes desarrollan síndrome hepatorenal.

Formación de ascitis

Desde hace más de 40 años se conoce que el desarrollo de ascitis en la cirrosis ocurre en asociación con varios factores, entre los que destacan la hipertensión portal sinusoidal y una disfunción circulatoria que conduce a una estimulación homeostática de los sistemas vasoactivos endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética). Consecuencia de este trastorno circulatorio es la retención renal de sodio y agua que se acumulan en la cavidad peritoneal en forma de ascitis⁵. A lo largo del tiempo se han ido formulando distintas teorías para explicar la naturaleza de estos mecanismos.

La hipótesis más antigua considera que el evento inicial es la ruptura del equilibrio de Starling en la

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer la fisiopatología de la formación de la ascitis.
- » Conocer e identificar cronológicamente los trastornos funcionales renales en el paciente con cirrosis.
- » Establecer el tratamiento adecuado de acuerdo con el trastorno funcional identificado.

REFERENCIAS CLAVE

1. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
2. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
3. 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.

microcirculación esplácnica como consecuencia de la hipertensión portal y de la hipoalbuminemia. Todo ello resulta en un incremento en la producción de linfa. Cuando la hipertensión portal es moderada, este proceso se compensa por un incremento en el retorno linfático a través del conducto torácico (el flujo linfático normal es de 1 l/día, y

oscila entre 5 y 20 l/día en pacientes con cirrosis e hipertensión portal⁶. Sin embargo, cuando la hipertensión portal es de mayor magnitud, la formación de linfa desborda la capacidad de absorción del conducto torácico, provocando la fuga de líquido del espacio intersticial a la cavidad abdominal y la consiguiente formación de ascitis. La salida de líquido del compartimento intravascular determinaría una disminución de la volemia y un deterioro secundario de la función renal. De acuerdo con esta hipótesis, el volumen plasmático y el gasto cardiaco en la cirrosis deberían estar disminuidos y las resistencias vasculares periféricas aumentadas.

Posteriormente se propuso la teoría del hiperflujo al demostrar cómo en los pacientes cirróticos con ascitis, contrariamente a lo que proponía la teoría inicial, el volumen plasmático y el gasto cardiaco están elevados y las resistencias vasculares periféricas disminuidas⁷. De acuerdo con esta teoría, el evento inicial en la formación de ascitis es una retención primaria de sodio y agua⁸ como consecuencia de un reflejo hepatorenal promovido por la hipertensión portal⁹. La retención renal de sodio y agua provocaría una expansión de la volemia, aumentando el gasto cardiaco. En consecuencia, las resistencias periféricas descenderían para acomodar este aumento del gasto y el flujo sanguíneo esplácnico aumentaría. De acuerdo con esta teoría, la alteración hemodinámica de la cirrosis sería consecuencia y no causa de la retención renal de sodio. La demostración de que la vasodilatación arterial no es un fenómeno generalizado, como ocurriría si fuera secundaria a un aumento del gasto cardiaco, sino localizado en el área esplácnica¹⁰ y que la presión arterial es baja y no alta como cabría esperar si la retención renal de sodio y agua fueran un fenómeno primario, determinaron que esta teoría pronto cayera en desuso.

La hipótesis actualmente más aceptada sobre la formación de la ascitis es la teoría de la vasodilatación arterial periférica (figura 1). De acuerdo con esta hipótesis, el evento inicial en la formación de ascitis es una vasodilatación arterial esplácnica secundaria a la hipertensión portal¹¹ (ver capítulo 60). En las fases iniciales de la enfermedad, cuando la ascitis aún no está presente, la homeostasis circulatoria se mantiene por el desarrollo de una circulación hiperdinámica (volumen plasmático, gasto cardiaco y frecuencia cardiaca elevados). Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, la vasodilatación arterial esplácnica se hace más intensa y este mecanismo compensador resulta insu-

ficiente para mantener la homeostasis circulatoria. La presión arterial disminuye, dando lugar a la estimulación de barorreceptores y secundariamente a un aumento de la actividad de los sistemas nervioso simpático, renina-angiotensina-aldosterona y ADH. Todo ello provoca una retención renal de sodio y agua¹². Esta hipótesis se sustenta en estudios que demuestran cómo el volumen sanguíneo del compartimento vascular central (circulación cardiopulmonar y aorta), donde se encuentran los barorreceptores de alta y baja presión, se encuentra reducido en los pacientes cirróticos con ascitis pero no en los pacientes sin ascitis¹⁴. Finalmente, el aumento de la presión hidrostática, debido a la entrada masiva de sangre a alta presión en los capilares del territorio esplácnico, determinaría la extravasación del agua y sodio, retenidos por el riñón, en la cavidad peritoneal.

El volumen de ascitis depende no sólo de la cantidad de líquido que se incorpora de la circulación esplácnica a la cavidad peritoneal, sino también de la velocidad de reabsorción de ascitis hacia el compartimento intravascular. En este aspecto, debe subrayarse el papel que desempeñan los linfáticos en la superficie externa del diafragma. Estos vasos y el peritoneo diafragmático están especialmente preparados para reabsorber ascitis. De hecho, existen unos orificios (estomas) que conectan directamente la cavidad peritoneal con la luz de los capilares linfáticos terminales. Estos orificios permiten la incorporación desde la cavidad peritoneal de agua, proteínas y elementos formes. Sin embargo, la capacidad de reabsorción de líquido ascítico es variable y oscila según los individuos entre 0,5 litros y 5 litros diarios, con un promedio de 1,4 litros¹⁵. Ello explica, en parte, la respuesta variable al tratamiento diurético en los pacientes cirróticos con hipertensión portal y ascitis.

Disfunción renal de la cirrosis

Los trastornos más relevantes de la función renal en el enfermo cirrótico son tres:

- 1 Reducción en la capacidad de excreción de sodio.
- 2 Disminución de la capacidad para excretar agua libre.
- 3 Descenso de la perfusión renal y del filtrado glomerular¹⁶.

El curso de estos trastornos es usualmente progresivo, exceptuando a los pacientes con cirrosis he-

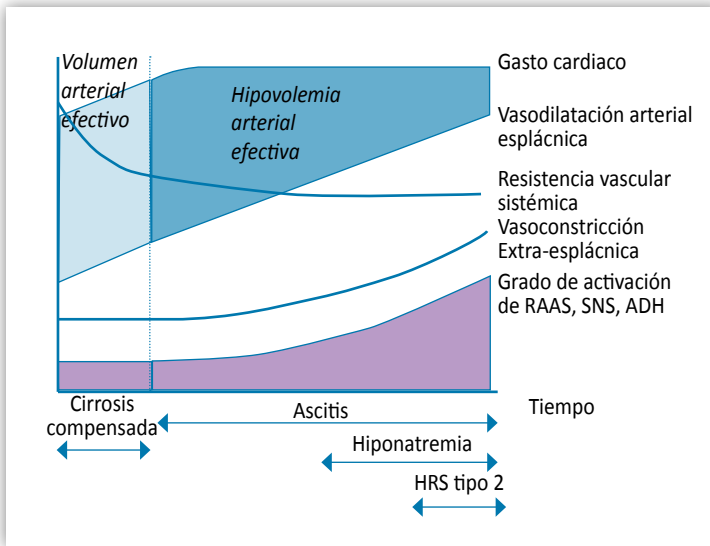


Figura 1.

pática alcohólica en los que la función renal puede mejorar tras suprimir la ingesta enólica. La principal consecuencia de la retención renal de sodio es la formación de ascitis. Esto ocurre cuando la excreción urinaria de sodio es inferior al aporte del mismo en la dieta¹⁷. Por lo que respecta al aclaramiento de agua libre, debe conocerse que la capacidad del riñón para excretar agua libre en sujetos sanos es muy superior a la requerida para eliminar el agua ingerida en una dieta estándar. De hecho, el aclaramiento de agua libre en individuos sanos se aproxima a 10 ml/min (14 l/día). Un volumen de agua de estas características sólo es ingerida por pacientes con serios problemas psiquiátricos¹⁸. La hiponatremia dilucional (arbitrariamente definida como sodio sérico menor de 130 mEq/l) es la consecuencia clínica de una disminución intensa de la capacidad renal de excretar agua libre (usualmente por debajo de 1 ml/min)¹⁹. Finalmente, la principal consecuencia de la hipoperfusión renal es el síndrome hepatorenal (SHR), el cual ha sido arbitrariamente definido como un aumento de la concentración sérica de creatinina superior a 1,5 mg/dl. Como ya se ha mencionado, la retención de sodio, la hiponatremia dilucional y el SHR aparecen cronológicamente en distintas etapas de la enfermedad²⁰⁻²² (figura 1). Por lo tanto, el curso clínico de la cirrosis con ascitis puede ser dividido en fases acorde con el inicio de cada una de las alteraciones de la función renal.

Fase 1: Alteración del metabolismo renal de sodio en la cirrosis compensada

Cronológicamente, el primer trastorno de la función renal que ocurre en la cirrosis es una alteración del metabolismo renal de sodio. Esta alteración puede ser detectada antes del desarrollo de ascitis, cuando la enfermedad está aún compensada. En esta fase de la enfermedad, los pacientes presentan perfusión renal, filtrado glomerular y aclaramiento de agua libre normales, siendo capaces de excretar el sodio ingerido en la dieta. Sin embargo, ya se detectan en esta fase anomalías mínimas en la excreción renal de sodio²³. Estos pacientes, por ejemplo, presentan una respuesta natriurética reducida a la administración aguda de una carga de sodio (infusión de solución salina) y pueden no ser capaces de compensar la retención de sodio inducida por mineralocorticoides²⁴. Otra alteración relevante en esta fase de la enfermedad es una respuesta natriurética anormal a los cambios posturales. Así, la excreción urinaria de sodio es menor cuando el enfermo permanece en posición ortostática, pero aumenta con el decúbito supino cuando se compara con sujetos normales²⁵. Estas anomalías se desarrollan en aquellos pacientes con mayor presión portal y resistencias periféricas más disminuidas, lo que indica una relación con el deterioro de la función circulatoria²⁵. El volumen plasmático está aumentado^{12,25}. El término de cirrosis pre-ascítica ha sido usado para definir

esta fase de la enfermedad aunque no existen evidencias de que estos cambios antecedan a la formación de ascitis en un corto espacio de tiempo. Es posible que en muchos de estos casos la capacidad renal de excretar sodio esté justamente por encima de la ingesta de sodio, y que sean estos pacientes los que desarrollan ascitis bien por un aumento de la ingesta de sodio o por cualquier deterioro de la hemodinámica sistémica propiciado por la administración de fármacos vasodilatadores como nitritos entre otros²⁶.

Fase 2: Retención renal de sodio sin activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático

Como resultado de la progresión de la enfermedad llega un momento en el que los pacientes son incapaces de excretar su ingesta regular de sodio. El sodio es retenido junto con agua y el líquido se acumula en la cavidad abdominal en forma de ascitis. La excreción urinaria de sodio, si bien reducida, es usualmente mayor a 10 mEq/día y en algunos casos por encima de 50-90 mEq/día. A partir de este momento, un balance negativo de sodio, y, por tanto, la disminución de la ascitis, puede lograrse reduciendo el contenido de sodio en la dieta²⁷. La perfusión renal, el filtrado glomerular y la capacidad renal de excretar agua libre, así como la actividad renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y ADH son todavía normales. La concentración plasmática de péptido natriurético atrial, péptido natriurético cerebral y hormona natriurética están incrementadas en estos pacientes, indicando que la retención de sodio no es debida a una síntesis reducida de péptidos natriuréticos endógenos²⁸. Se ha sugerido que la disfunción circulatoria en esta fase, aunque si bien es mayor que en la cirrosis sin ascitis, no es lo suficientemente intensa como para estimular la actividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, podría estimular factores antinatriuréticos aún desconocidos (renal o extrarrenales) sumamente sensibles a cambios hemodinámicos sistémicos²⁹. Otra posibilidad es que la retención de sodio en esta fase de la enfermedad fuera independiente de la disfunción circulatoria. Así, se ha sugerido que existiría una hipersensibilidad a la acción tubular renal de la aldosterona y catecolaminas³⁰, una disminución en la síntesis de un hipotético factor natriurético hepático, o la existencia de reflejos hepatorreales que promuevan

la retención de sodio⁹. Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, cualquier tipo de retención primaria de sodio (no relacionada con una disfunción circulatoria) llevaría aparejada un aumento de presión arterial. En cambio, la presión arterial en esta fase de la enfermedad es normal o baja.

Fase 3: Estimulación de sistemas vasoconstrictores endógenos e hiponatremia dilucional

Cuando la retención de sodio es intensa (excreción urinaria inferior a 10 mEq/día), la actividad renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de aldosterona y norepinefrina están invariablemente elevadas³¹. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos distal y colector. El sistema nervioso simpático estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal³². Por tanto, la retención de sodio en estos pacientes es secundaria a un aumento de la reabsorción tubular de sodio a lo largo de toda la nefrona. El volumen plasmático, gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas no difieren de la fase previa. La disfunción circulatoria, sin embargo, es más intensa dado que requiere de la estimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona para mantener la homeostasis. La presión arterial en esta fase de la enfermedad depende de la activación de estos sistemas vasoconstrictores, y la administración de drogas que interfieren con estos sistemas puede precipitar hipotensión arterial intensa e insuficiencia renal. A pesar de que la angiotensina II, la norepinefrina y la ADH son potentes vasoconstrictores renales, la perfusión renal y el filtrado glomerular son normales o sólo ligeramente reducidos en esta fase ya que sus efectos en la circulación renal son antagonizados por mecanismos vasodilatadores intrarrenales, particularmente prostaglandinas, cuya síntesis está aumentada en estos pacientes³³. La cirrosis hepática es la enfermedad en la que la perfusión renal y el filtrado glomerular son más dependientes de una adecuada producción local de prostaglandinas. Cuando se inhibe la síntesis renal de prostaglandinas, por ejemplo, tras la administración de antiinflamatorios no esteroideos, estos pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal aguda³⁴. Otros sistemas vasodilatadores involucrados en el mantenimiento de la función renal en esta fase son el óxido nítrico³⁵ y los péptidos natriuréticos³⁶. La capacidad renal de excretar agua libre se encuentra reducida debido a la existencia de nive-

les plasmáticos elevados de ADH³⁷. Estos pacientes desarrollan hiponatremia dilucional en el contexto de un aumento del volumen del líquido extracelular evidenciado por la presencia de ascitis o edemas³⁸. La hiponatremia suele ser una complicación tardía en la evolución de la cirrosis que ocurre cronológicamente después del desarrollo de retención de sodio y la aparición de ascitis y que se asocia a un mal pronóstico. En pacientes con cirrosis y ascitis, la prevalencia de la hiponatremia definida por un sodio inferior a 130 mEq/l es del 21,6% y aumenta hasta un 49% si se eleva el punto de corte a 135 mEq/l³⁹.

Fase 4: Desarrollo de Síndrome hepato-renal tipo II

El SHR es una insuficiencia renal funcional secundaria a una vasoconstricción e hipoperfusión renal intensas. Existen dos tipos de SHR. El SHR tipo II se caracteriza por una insuficiencia renal moderada (creatinina entre 1,5 y 2,5 mg/dl) que se mantiene relativamente estable durante meses⁴⁰, sin existir ninguna otra causa de insuficiencia renal (tabla 1). El SHR tipo II se desarrolla en etapas muy avanzadas de la cirrosis y es debido a un empeoramiento de la disfunción circulatoria. Los pacientes con SHR tipo II presentan niveles muy elevados de renina, aldosterona, norepinefrina y ADH, hipotensión arterial importante y aumento de la frecuencia cardíaca⁴¹. La resistencia vascular arterial en estos pacientes está incrementada no sólo en los riñones, sino también en el cerebro, músculo y piel^{42,43}, indicando una vasoconstricción arterial generalizada para compensar la vasodilatación arterial esplácnica. El SHR tipo II es probablemente debido a una sobreactivación extrema de los sistemas vasoconstrictores endógenos, los cuales sobrepasan a los mecanismos vasodilatadores intrarrenales. El grado de retención de sodio es muy intenso. Estos pacientes muestran una filtración de sodio disminuida y una marcada reabsorción de sodio en el túbulo proximal⁴⁴. El aporte de sodio a la nefrona distal (asa de Henle, túbulo distal y túbulo colector), lugar de acción de los diuréticos, es muy bajo⁴⁵. Consecuentemente, la mayoría de estos pacientes no responden a los diuréticos y presentan ascitis refractaria. El aclaramiento de agua libre también se encuentra muy disminuido y la mayoría de pacientes presentan hiponatremia. El pronóstico del SHR tipo II es malo con una supervivencia promedio después de su inicio del 50% entre 6 y 8 meses⁴⁶.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de Síndrome Hepatorrenal

- › Cirrosis con ascitis.
- › Creatinina sérica >133 umol/ (1,5 mg/dl).
- › Falta de mejoría en la creatinina sérica (disminución hasta un valor de 133 umol/L o inferior, al menos dos días después de la suspensión de los diuréticos y de la expansión con volumen. La dosis de volumen recomendada es 1 g/kg de peso de albúmina por día hasta un volumen máximo de 100 g/día.
- › Ausencia de *shock*.
- › No haber recibido tratamiento reciente con fármacos neurotóxicos.
- › Ausencia de enfermedad parenquimatosa renal estimado por proteinuria >500 mg/día, microhematuria (>50 glóbulos rojos por campo y/o ultrasonografía renal anormal).

Fase 5: Desarrollo de SHR tipo I

El SHR tipo I se caracteriza por una insuficiencia renal rápidamente progresiva, definida como un aumento del 100% en la creatinina hasta un nivel superior a 2,5 g/dl en menos de dos semanas. A pesar de que el SHR tipo I puede presentarse espontáneamente, frecuentemente aparece en estrecha relación cronológica con factores precipitantes tales como infección bacteriana, hepatitis aguda (isquémica, alcohólica, tóxica o viral) sobreimpuesta a una cirrosis, procedimientos quirúrgicos mayores o sangrado gastrointestinal masivo⁴⁷. El pronóstico de los enfermos con SHR tipo I es extremadamente grave, con un 80% de mortalidad en menos de dos semanas tras al inicio del síndrome^{48,49}. Los dos factores predictivos más importantes de SHR tipo I en la PBE son la presencia de insuficiencia renal (creatinina superior a 1,5 mg/dl) previa o en el momento de diagnóstico de la infección, la insuficiencia hepática estimada por un aumento de la bilirrubina y una intensa respuesta inflamatoria intraabdominal, sugerida por la presencia de elevadas concentraciones de polimorfonucleares y citocinas en el líquido ascítico^{50,51}.

Tipos de ascitis

La ascitis en el paciente cirrótico se clasifica en 2 grupos⁵²:

Ascitis no complicada

Se divide en tres grados:

- › **Grado I:** ascitis de pequeño volumen que sólo se detecta por ecografía.

- 】 **Grado II:** ascitis moderada manifestada por distensión asimétrica del abdomen.
- 】 **Grado III:** ascitis importante con marcada distensión abdominal.

Ascitis refractaria

Es la ascitis que no disminuye o que recidiva rápidamente (por ejemplo, tras paracentesis terapéutica) a pesar del tratamiento diurético. Ocurre en el 5-10% de los pacientes con ascitis, y se subdivide en dos subgrupos:

- 】 **Ascitis resistente a los diuréticos:** es la ascitis que no puede ser eliminada o cuya recidiva no puede ser evitada debido a una falta de respuesta a la restricción de la ingesta de sodio y dosis máxima de diuréticos.
- 】 **Ascitis intratable:** es la ascitis que no puede ser eliminada o cuya recurrencia no puede ser evitada debido al desarrollo de complicaciones, principalmente encefalopatía hepática, insuficiencia renal, hiponatremia e hiper o hipokalemia, inducidas por los propios diuréticos haciendo inviable el uso de dosis efectivas de estos fármacos.
 - La encefalopatía inducida por diuréticos consiste en el desarrollo de encefalopatía sin ningún otro factor precipitante que el propio tratamiento diurético.
 - La insuficiencia renal inducida por diuréticos se define como un aumento de la concentración plasmática de creatinina superior al 100%, por encima de 2 mg/dl, en pacientes con ascitis que están respondiendo al tratamiento diurético (aumento de la diuresis y natriuresis y disminución del peso corporal).
 - La hiponatremia inducida por diuréticos consiste en un descenso en la concentración plasmática de sodio superior a 10 mEq/l hasta un nivel inferior a 125 mEq/l.
 - Hipo o hiperkalemia inducida por diuréticos se definen como un descenso de la concentración plasmática de potasio por debajo de 3 mEq/l o un aumento hasta niveles superiores a 6 mEq/l, respectivamente, a pesar de usar medidas apropiadas para prevenirlas.

Tratamiento del paciente cirrótico con ascitis

Ascitis grado I

No requiere tratamiento específico. El paciente debe ser seguido restringiendo el contenido en so-

dio y administrando diuréticos sólo en el caso de que desarrolle ascitis clínica.

Ascitis grado II

REPOSO EN CAMA

Ha sido sugerido como medida inicial en los pacientes con ascitis moderada⁵³. La posición en decúbito disminuye el grado de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, no hay estudios clínicos que muestren que esta medida mejore la eficacia del tratamiento médico.

RESTRICCIÓN DE SODIO EN LA DIETA

La restricción de sodio consigue la desaparición lenta de la ascitis en un 10 a 15% de los pacientes⁵⁴. La restricción debe ser moderada, siendo aconsejable una dieta con 90 mmol/día (2 g). Ello se consigue evitando el consumo de alimentos salados y el uso de sal en la preparación de los alimentos. Dietas más estrictas son difíciles de cumplir y pueden agravar la desnutrición que presentan estos pacientes⁵⁵.

DIURÉTICOS

Existen estudios controlados en pacientes cirróticos con ascitis que demuestran que la espironolactona es más eficaz que la furosemida en lograr un balance negativo de sodio y la desaparición de la ascitis⁵⁶. La espironolactona constituye, por tanto, el diurético base en estos pacientes. Si se desea acelerar la pérdida de ascitis, puede asociarse la administración de furosemida⁵⁷. Sin embargo, administrar furosemida de forma aislada no es aconsejable. Un elevado porcentaje de pacientes no responden cuando este diurético se administra de forma aislada. Por otra parte, puede dar lugar a hipopotasemia. La respuesta al tratamiento diurético debe ser controlada midiendo periódicamente el peso corporal (tabla 2). La medición de la excreción urinaria de sodio es también un buen parámetro dado que permite identificar pacientes que no pierden ascitis por incumplimiento de la dieta hiposódica. Estos pacientes no pierden peso tomando diuréticos a pesar de tener excreciones urinarias de sodio muy superiores a 90 mmol/l⁵⁸. En todos los casos es aconsejable efectuar controles periódicos de la función renal para detectar precozmente signos de insuficiencia renal o alteraciones electrolíticas asociadas al uso de diuréticos.

TABLA 2. Esquema de tratamiento para la ascitis grado II

Edemas Peso corporal 500 - 1000 g/día				No edemas Peso corporal 200 - 500 g/día			
Retención de sodio moderada		Retención intensa de sodio		Retención de sodio moderada		Retención intensa de sodio	
ESP	Fur	Esp	Fur	Esp	Fur	Esp	Fur
100	40	200	40	100	—	200	—
200	80	300	80	200	—	200	—
300	120	400	120	200	40	300	80
400	160	400	160	300	80	400	120
				400	120	400	160
				400	160		

Ascitis grado III

PARACENTESIS

La paracentesis evacuadora es el tratamiento de elección para la ascitis grado III (figura 2). Una vez extraída la ascitis, los pacientes deben recibir diuréticos para prevenir la reacumulación de ascitis⁵⁹. La expansión plasmática es recomendada en todos los pacientes tratados con paracentesis, incluyendo aquellos con edema periférico. La realización de paracentesis terapéutica sin expansión del volumen plasmático se asocia a un deterioro de la hemodinámica sistémica en un alto porcentaje de pacientes y puede determinar la aparición de SHR. Cuando el volumen de líquido ascítico extraído es inferior a 5 litros pueden utilizarse expansores sintéticos. Sin embargo, en pacientes con ascitis de más de 5 litros es conveniente utilizar albúmina a dosis de 8 g por litro de ascitis extraída⁶⁰.

Ascitis refractaria

PARACENTESIS EVACUADORA

Al igual que en la ascitis tensa el tratamiento de la ascitis refractaria más recomendado consiste en las paracentesis evacuadoras periódicas junto con expansión de albúmina. La administración de diuréticos está indicada si se consigue una excreción de sodio superior a 30 mEq/l tras la administración del tratamiento. El objetivo es retrasar las paracentesis evacuadoras. Los pacientes con ascitis refractaria deben ser evaluados para realizar trasplante hepático.

TIPS

El *shunt* portocava percutáneo transyugular (*Transjugular inthahepatic portosystemic shunt*; TIPS) es otro tratamiento efectivo para la ascitis refractaria. A través de la disminución de la presión portal, el TIPS mejora los parámetros circulatorios y renales favoreciendo que los pacientes se mantengan sin ascitis a pesar de ser tratados con dosis bajas de diuréticos e incluso en ausencia de tratamiento diurético (figura 3). El TIPS, sin embargo, presenta problemas significativos. El tratamiento con el TIPS se asocia al desarrollo de encefalopatía hepática en un número significativo de pacientes. Hasta ahora se han realizado 5 estudios aleatorizados comparando el TIPS con la paracentesis evacuadora en pacientes con ascitis refractaria⁶¹⁻⁶⁵. Sin embargo, la mayoría de estos estudios excluyeron pacientes con enfermedad hepática avanzada, estimada por un aumento de la bilirrubina superior a 5 mg/dl, INR superior a 2, encefalopatía hepática superior a 2 o encefalopatía hepática persistente, entre otras. Por otro lado, algunos estudios incluyeron pacientes con ascitis recurrente pero que no cumplían el criterio de refractaria. Finalmente, los estudios muestran discrepancias respecto a diferencias en la supervivencia entre ambos tratamientos. Cinco metaanálisis han evaluado el resultado de estos estudios observando que la eficacia del TIPS en la prevención de la recurrencia de la ascitis es significativamente superior a la que se observa con la paracentesis. Sin embargo, la frecuencia de EH es mayor en los pacientes con el TIPS⁶⁶⁻⁷⁰. Respecto a diferencias en la supervivencia, 3 metaanálisis no observaron diferencia entre los 2 tratamientos⁶⁶⁻⁶⁸, uno observó una mejoría en la supervivencia en los pacientes tratados con TIPS⁶⁹ y el otro un aumento de la supervivencia libre de trasplante a favor del TIPS⁷⁰.



Figura 2.

Basándose en estos datos las guías clínicas recomiendan la paracentesis evacuadora como el tratamiento de elección en los pacientes con ascitis refractaria (figura 2)⁵². Este tratamiento tiene el inconveniente de que los pacientes requieren ingresos hospitalarios frecuentes para tratar episodios repetidos de ascitis. Sin embargo, este proceso puede ejecutarse con rapidez en un régimen de hospital de día. Cuando los pacientes no toleran paracentesis frecuentes y especialmente en aquellos con una función hepática no muy deteriorada estaría indicado el tratamiento con TIPS. También se ha sugerido que el tratamiento con TIPS estaría indicado en pacientes con hidrotórax de repetición, ya que estos pacientes requieren repetidas toracocentesis que vienen gravadas por una mayor tasa de complicaciones que la paracentesis. A ello se suma la frecuencia con que son necesarias para aliviar la disnea, debida a la acumulación de líquido en la pleura.

Hiponatremia dilucional

RESTRICCIÓN DE LÍQUIDOS

El tratamiento convencional de la hiponatremia dilucional es la restricción de líquidos a 1-1,5 l/día. El objetivo es conseguir un balance negativo de líquidos para disminuir la hiponatremia.

En la práctica esta medida es difícil de realizar y se ha observado que es eficaz en disminuir la progresión de la hiponatremia, pero que no es muy eficaz para producir un aumento en la concentración sérica de sodio.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR V2 DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

El futuro del tratamiento de la hiponatremia dilucional en la cirrosis son los fármacos acuaréticos,

que antagonizan de forma selectiva el receptor V2 de la AVP en los túbulos renales y, por tanto, inhiben la reabsorción de agua. Estos agentes aumentan la excreción renal de agua libre de solutos y son útiles para mejorar la hiponatremia en los pacientes con cirrosis u otras enfermedades asociadas con retención de agua libre, como la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome de secreción inadecuada de AVP (SIADH)⁷¹.

Recientemente en USA la FDA (*Food and Drug Administration*) ha aprobado el uso de un antagonista V2 de la AVP, Tolvaptan, como tratamiento de la hiponatremia grave en pacientes con cirrosis, insuficiencia cardíaca y SIADH. En Europa sólo se ha autorizado su administración en pacientes con SIADH. Por ahora la recomendación es emplearlo en pacientes ingresados con hiponatremia severa inferior a 125 mEq/l y administrarlo con mucho cuidado, sin buscar grandes aumentos del sodio. Los pacientes con cirrosis toleran bien los síntomas asociados a la hiponatremia y pueden ser tratados en forma lenta con el objetivo de alcanzar concentraciones plasmáticas por encima de 130 mEq/l. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas de 15 mg/día, seguidas de incrementos graduales. La concentración sérica de sodio debe controlarse después de cualquier variación en la dosis y la duración del tratamiento no debe prolongarse más de 30 días. Finalmente, el tratamiento debería realizarse con el paciente hospitalizado, con el objetivo de disminuir los efectos adversos (sed, deshidratación, aumento brusco del sodio sérico, mielolinosis pontina). Por último, es necesario realizar estudios de seguridad y eficacia a largo plazo en una serie más amplia de pacientes con cirrosis⁷².

Tratamiento del SHR tipo I

Vasoconstrictores y albúmina

El tratamiento médico de elección en estos pacientes son los vasoconstrictores junto con la expansión de volumen plasmático. Los vasoconstrictores se administran para revertir la vasodilatación arterial esplácnica y la expansión de volumen para mejorar el volumen arterial efectivo y el gasto cardíaco. La administración de terlipresina (0,5-2 mg /4-6 h *iv* durante 7-14 días) junto con la administración de albúmina puede lograr una respuesta terapéutica completa, definida por la reducción de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl, en el 40-50% de los pacientes con SHR tipo-1^{73,74}. Esta mejoría de la función renal ocurre en el contexto de una su-

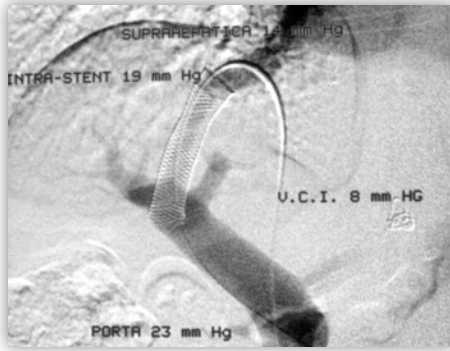


Figura 3.

presión intensa de la actividad renina plasmática y de la concentración plasmática de noradrenalina, y un aumento de la presión arterial media. El tratamiento con terlipresina ha de mantenerse hasta conseguir un descenso de la creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dl o por un máximo de 15 días. La expansión de volumen se logra mediante la administración intravenosa de albúmina (1 g/kg de peso durante el primer día, seguido de 20-40 g/día)⁷³. La administración de albúmina debe interrumpirse si la presión venosa central es superior a 18 cm de H₂O. Otras pautas vasoconstrictoras como midrodrina (un agonista α adrenérgico)^{75,76} asociada con albúmina *iv* y octreotide subcutáneo, y la norepinefrina (0,5-3 mg/h) + albúmina *iv* han demostrado ser efectivas en el tratamiento del SHR tipo 1⁷⁶⁻⁷⁸. Sin embargo, estos estudios han incluido pocos pacientes y estos resultados deberían confirmarse en estudios aleatorizados comparándolos con la terlipresina y la albúmina.

Si bien los estudios que utilizaron terlipresina y albúmina no observaron una diferencia clara en la supervivencia, un metaanálisis publicado recientemente demostró un aumento de supervivencia en los pacientes que recibían este tratamiento⁷⁹. Este hecho está en relación con un aumento significativo en la supervivencia que se observa en los pacientes que responden al tratamiento (supervivencia media de 90 días). Finalmente, la incidencia de efectos isquémicos (enfermedad cardíaca isquémica o isquemia arterial periférica) que requieren interrumpir el tratamiento es baja (5-15%) y los efectos adversos revierten con la supresión de la medicación.

TIPS

Dado que la hipertensión portal es el evento inicial de la disfunción circulatoria en el cirrótico, la disminución de la presión portal a través de una anastomosis portocava es un método racional en el tratamiento del SHR. Existen varios estudios en series cortas de pacientes que demuestran la normalización de la creatinina sérica en pacientes con SHR tratados con shunt portocava quirúrgico o TIPS^{80,81}. Una limitación a considerar es la mala función hepática que por lo general presentan estos pacientes.

Tratamiento de sustitución renal

La información respecto a la eficacia del tratamiento con diálisis en pacientes con SHR es escasa. En la mayoría de estudios estos pacientes están incluidos dentro del grupo de pacientes con insuficiencia renal y no es posible extraer conclusiones claras respecto a la evolución y pronóstico^{82,83}. Respecto a los sistemas de diálisis con albumina (MARS o Prometheus) existen pocos estudios y los resultados no son concluyentes^{84,85}. Por lo tanto, hasta ahora sólo deben utilizarse dentro del marco de estudios de investigación.

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo del SHR. Sin embargo, se sabe que estos pacientes tienen un pronóstico muy malo y que si se trasplantan con insuficiencia renal se observa un aumento importante de la morbi-mortalidad en el período precoz post-trasplante⁸⁶. Por tanto, debe iniciarse tratamiento médico con vasoconstrictores y albúmina para revertir el SHR antes de realizar el trasplante hepático. En este sentido, un solo estudio ha evaluado las complicaciones y supervivencia de pacientes con SHR tratados antes del trasplante. Este estudio observó que los pacientes tratados y trasplantados con creatinina inferior a 1,5 mg/dl presentaban igual morbilidad y supervivencia al año comparado con un grupo de pacientes trasplantados sin insuficiencia renal apareados por el grado de insuficiencia hepática y edad⁸⁷.

Tratamiento del SHR tipo 2

La principal complicación que presentan estos pacientes es la ascitis refractaria, por tanto, deben tratarse con paracentesis evacuadoras periódicas.

No existen estudios evaluando el uso de fármacos vasoconstrictores en estos pacientes. Sin embargo, algunos estudios que incluyeron pacientes con SHR tipo 1 también incluyeron algunos estudios con SHR tipo 2 con una respuesta similar. Sin embargo, deberían diseñarse estudios de tratamiento que incluyeran sólo a este grupo de pacientes. El trasplante hepático es el tratamiento definitivo y todos los pacientes con SHR tipo 2 deben evaluarse como candidatos para el trasplante.

Prevención del SHR

Pocos estudios han evaluado la prevención del desarrollo del SHR. Sin embargo, se ha observado que el SHR puede prevenirse en 3 situaciones clínicas bien definidas. El primer estudio hace referencia a los pacientes con PBE. En estos casos, la administración de albúmina (1,5 g/kg *iv* en el momento del diagnóstico de la infección y 1 g/k/h *iv* 48 h después) redujo la incidencia de disfunción circulatoria y SHR tipo-1 (10% de incidencia de SHR en pacientes que recibieron albúmina vs 33% en el grupo control). La mortalidad hospitalaria (10% vs 29%) y a los 3 meses (22 vs 41%) fue asimismo inferior en el grupo que recibió albúmina⁵⁰. El segundo caso se refiere a los pacientes con hepatitis alcohólica grave. En estos pacientes, la administración de pentoxifilina (un inhibidor del factor de necrosis tumoral) a dosis de 400 mg 3 veces al día redujo la incidencia de SHR (8% en el grupo de pentoxifilina vs 35% en el grupo control) y la mortalidad hospitalaria (24% vs 46% respectivamente)⁸⁸. En un estudio reciente, el tratamiento de la hepatitis alcohólica con pentoxifilina no se asoció a una mejoría en la supervivencia, sin embargo, hubo una disminución en la incidencia de complicaciones incluyendo el desarrollo de SHR en los pacientes que recibieron el tratamiento⁸⁹. Finalmente, el tercer estudio demuestra que la profilaxis con antibióticos en pacientes con insuficiencia hepática severa o insuficiencia renal previene el desarrollo de SHR⁹⁰.

Bibliografía

1. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
2. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S69-S89.

3. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ *et al.* A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
4. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S *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.
5. Eisenmenger WJ. Role of sodium in the formation and control of ascites in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med* 1952;37:261-72.
6. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971;61:742-50.
7. Maddrey WC, Boyer JL, Sen NN, Thomas J, Basu AK, Iber FL. Plasma volume expansion in portal hypertension. *Johns Hopkins Med J* 1969;125:171-83.
8. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. Relationship of Plasma Volume, Portal Hypertension, Ascites, and Renal Sodium Retention in Cirrhosis-Overflow Theory of Ascites Formation 3. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1970;170:202-&.
9. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980;238:R390-R394.
10. Vorobioff J, Bredfeldt J, Groszmann R. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244:G52-G57.
11. 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.
12. Bernardi M, Trevisani F, Santini C, Zoli G, Baralini M, Ligabue A *et al.* Plasma norepinephrine, weak neurotransmitters, and renin activity during active tilting in liver cirrhosis: relationship with cardiovascular homeostasis and renal function. *Hepatology* 1983;3:56-64.
13. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189-93.
14. Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TI, Staedeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989;97:1506-13.

15. Henriksen JH, Parving HH, Lassen NA, Winkler K. Filtration as the main mechanism of increased protein extravasation in liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:121-8.
16. Gines P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:175-89.
17. Arroyo V, Gines P, Rodes J. Treatment of ascites in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1986;2:504-12.
18. Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism: water retaining disorders. In: Brenner, Rector, eds. *The Kidney*. 5th ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 1996:873-928.
19. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G *et al*. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-76.
20. Lancestremere RG, Davidson PL, Earley LE, O'Brien FJ, Papper S. Renal failure in Laennec's cirrhosis II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. *J Clin Invest* 1962 ;41:1922-7.
21. Schroeder ET, Shear L, Sancetta SM, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. Evaluation of intrarenal blood flow by para-aminohippurate extraction and response to angiotensin. *Am J Med* 1967;43:887-96.
22. Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB. Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis. *J Clin Invest* 1969;48:975-81.
23. Papper S, Rosenbaum JD. Abnormalities in the excretion of water and sodium in compensated cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 1952;40:523-30.
24. La VG, Salmeron JM, Arroyo V, Bosch J, Gines P, García-Pagan JC *et al*. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:2114-9.
25. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, Fornale L, Andreone P, Cursaro C *et al*. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:188-93.
26. Salmeron JM, Ruiz-del-Arbol L, Gines A *et al*. Renal Effects of Acute Isosorbide-5-mononitrate Administration in Cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:800-6.
27. Gines P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodes J. Current concepts - Management of cirrhosis and ascites 32. *New England Journal of Medicine* 2004(15);350:1646-54.
28. Gines P, Jiménez W, Arroyo V, Navasa M, López C, Tito L *et al*. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988;8:636-42.
29. Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000;32 (1 Suppl):157-170.
30. Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, Christensen NJ. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology* 1982;2:304-10.
31. Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Pérez-Ayuso RM *et al*. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983;13:271-8.
32. DiBona GF, Sawin LL. Effect of renal nerve stimulation on NaCl and H₂O transport in Henle's loop of the rat. *Am J Physiol* 1982;243:F576-F580.
33. Laffi G, La Villa G, Pinzani M, Marra F, Gentilini P. Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Semin Nephrol* 1997;17:530-48.
34. Arroyo V, Gines P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986(259;81(2B)):104-22.
35. Ros J, Claria J, Jiménez W, Bosch-Marce M, Angeli P, Arroyo V *et al*. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:915-20.
36. Angeli P, Jiménez W, Arroyo V, Mackenzie HS, Zhang PL, Claria J *et al*. Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994;20(4 Pt 1):948-54.
37. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982;96:413-7.
38. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H *et al*. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor anta-

- gonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-9.
39. Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Del Arbol LR, Olteanu D. Effects of sivataptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204-13.
 40. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007;56:1310-8.
 41. Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17:233-47.
 42. Maroto A, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J *et al.* Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788-93.
 43. Guevara M, Bru C, Gines P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R *et al.* Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:39-44.
 44. Díez J, Simón MA, Antón F, Indart FJ, Prieto J. Tubular sodium handling in cirrhotic patients with ascites as analysed by the renal lithium clearance method. *Eur J Clin Invest* 1990;20:266-71.
 45. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-76.
 46. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V *et al.* MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation 9. *Hepatology* 2005;41:1282-9.
 47. Arroyo V, Fernández J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81-95.
 48. Alessandria C, Venon W, Marzano A. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-8.
 49. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A *et al.* Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
 50. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999(5);341:403-9.
 51. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R *et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.
 52. Gines P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moreau R *et al.* EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
 53. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 24;292(6532):1351-3.
 54. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-68, vii.
 55. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F *et al.* Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993 ;13:156-162.
 56. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A *et al.* Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84(5 Pt 1): 961-8.
 57. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM *et al.* Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-92.
 58. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66.
 59. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jiménez W, Gines P *et al.* Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in nonazotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614-20.
 60. Gines A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Doménech E, Abecasis R *et al.* Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites

- tes treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
61. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996;25:135-44.
 62. Gerbes AL, Gulberg V, Wiggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998;28:683-8.
 63. Gines P, Uriz J, Calahorra B, García-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.
 64. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K *et al.* The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-41.
 65. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M *et al.* Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-35.
 66. Albillos A, Bañares R, González M *et al.* A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990-6.
 67. D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282-93.
 68. Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005;25:349-56.
 69. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004889.
 70. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-34.
 71. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS *et al.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006 Nov 16;355:2099-2112.
 72. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:699-702.
 73. Martín-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A *et al.* Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
 74. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B *et al.* A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
 75. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R *et al.* Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
 76. 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.
 77. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W *et al.* Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.010.
 78. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F *et al.* Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-80.
 79. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576-84.
 80. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H *et al.* Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95.
 81. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-22.
 82. Capling R, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:563-68.
 83. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppen D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26

- patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995;17:135-46.
84. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD *et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial 300. *Liver Transplantation* 2000;6:277-86.
 85. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010 ;59:381-6.
 86. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients 128. *Transplantation* 1991;51:428-30.
 87. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O *et al.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-6.
 88. 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.
 89. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H *et al.* Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755-62.
 90. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G *et al.* Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.