

Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática

P. Ginès^a, J. Cabrera^b, M. Guevara^a, R. Morillas^c, L. Ruiz del Árbol^d, R. Solà^e y G. Soriano^f

^aServei d'Hepatologia. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ^bSección de Hepatología. Hospital Universitario de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. ^cDepartamento de Gastroenterología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ^dDepartamento de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^eSección de Hepatología. Unidad de Gastroenterología. Hospital del Mar. Barcelona. ^fSección de Hepatología. Departamento de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La ascitis y las alteraciones de la función renal son complicaciones muy frecuentes de los pacientes con cirrosis hepática. En los últimos años se ha asistido a importantes avances en el tratamiento y la prevención de estas complicaciones. Por este motivo, la Junta de la Asociación Española para el Estudio del Hígado consideró conveniente patrocinar una reunión de expertos para que emitiera unas recomendaciones en este campo, de gran trascendencia clínica. La dinámica seguida por el grupo de expertos fue la siguiente: en primer lugar se identificaron las situaciones clínicas de mayor relevancia; a continuación se asignó una situación clínica a cada uno de los expertos con el fin de que elaborara unas recomendaciones basadas en la evidencia, que luego se distribuyeron al resto de los integrantes del grupo; por último, se realizó una reunión conjunta en la que se discutieron una por una las situaciones clínicas y sus respectivas recomendaciones. Las recomendaciones finales se presentaron en el marco del XXVIII Congreso de Hepatología de la Asociación Española para el Estudio del Hígado celebrado en Barcelona en febrero de 2003. Las recomendaciones se hallan expuestas en la página web de la Asociación (www.aeeh.org). El presente manuscrito constituye una descripción detallada de la información más relevante publicada en relación con la evaluación y el tratamiento de

los pacientes con cirrosis y ascitis y las respectivas recomendaciones derivadas de la reunión de expertos. El manuscrito se ha dividido en 6 partes: *a)* evaluación general del paciente con cirrosis y ascitis; *b)* ascitis moderada; *c)* ascitis tensa; *d)* ascitis refractaria; *e)* hiponatremia dilucional, y *f)* síndrome hepatorenal.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON CIRROSIS Y ASCITIS

Aunque la ascitis puede ser la manifestación de diversas enfermedades como neoplasias, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, tuberculosis, hipotiroidismo y otras más raras, en el 75% de los casos es secundaria a una cirrosis hepática¹. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis compensada (que nunca han presentado complicaciones de la enfermedad) desarrolla ascitis durante los 10-15 años siguientes al diagnóstico; la ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis². La mediana de supervivencia de los pacientes con ascitis es de aproximadamente 2 años^{2,3}, por lo que todo paciente con ascitis debe ser considerado un potencial candidato a trasplante hepático⁴.

Diagnóstico de ascitis

El diagnóstico de ascitis suele ser evidente con la anamnesis y la exploración física⁴. En caso de duda, la ecografía abdominal permite confirmar o descartar fácilmente la presencia de ascitis⁵ y, además, aporta información sobre el patrón ecográfico del hígado y la posible presencia de lesiones focales hepáticas, trombosis portal o posibles neoplasias en otras localizaciones. El Club Internacional de

La realización de este documento ha sido posible gracias a la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Algunos de los estudios que se describen han sido realizados con ayudas del Instituto de Salud Carlos III (C03/2).

Correspondencia: Dr. P. Ginès.
Servei d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS).
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Ascitis distingue 3 grados de ascitis en función de su intensidad^{6,7}:

- Grado 1: ascitis mínima que sólo se detecta por ecografía. No precisa tratamiento, si bien es recomendable reducir la ingesta de sodio para evitar un balance positivo de sodio y el consiguiente aumento de la ascitis y los edemas. Aunque se desconoce la frecuencia con la que estos pacientes desarrollan ascitis clínica (presumiblemente elevada), se recomienda realizar un control evolutivo.
- Grado 2: ascitis moderada que se manifiesta por malestar abdominal que no interfiere con las actividades de la vida diaria.
- Grado 3: ascitis severa que se manifiesta por distensión abdominal importante o a tensión y que se caracteriza por malestar abdominal intenso, en ocasiones asociado a disnea, que interfiere de forma importante con las actividades diarias del paciente.

Cada uno de estos grados se puede acompañar de edemas en las extremidades inferiores.

Valoración general

En la valoración general inicial del paciente cirrótico con ascitis, además de la anamnesis y la exploración física. Debe realizarse una ecografía abdominal, una paracentesis diagnóstica, un análisis de sangre para determinar el perfil hepático (que incluya bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina sérica), el sodio y el potasio séricos y la función renal (urea o BUN y creatinina), y un análisis de orina para valorar la concentración urinaria de sodio, proteinuria y sedimento urinario. Esta evaluación general es útil para: *a)* determinar la presencia de complicaciones asociadas, como hiponatremia e insuficiencia renal; *b)* decidir el tratamiento adecuado, y *c)* establecer el pronóstico.

El perfil hepático es necesario para cuantificar la severidad de la insuficiencia hepática, tanto mediante la clasificación de Child-Pugh como con la MELD (*model for end-stage liver disease*)⁸⁻¹⁰. Dichas clasificaciones son útiles para la valoración del pronóstico y para la toma de decisiones como la indicación de trasplante hepático o la colocación de una derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI o TIPS).

El BUN o urea y la creatinina sérica permiten estimar de forma indirecta el filtrado glomerular y, por tanto, determinar la presencia de insuficiencia renal asociada, mientras que la concentración de sodio sérico define la presencia de hiponatremia. La excreción urinaria de sodio es una herramienta útil para decidir la dosis de diuréticos y también tiene significado pronóstico. Los pacientes con una excreción urinaria de sodio > 10 mEq/día en situación de dieta hiposódica y en ausencia de tratamiento diurético tienen una tasa más elevada de respuesta al tratamiento diurético y una supervivencia más prolongada en comparación con los pacientes con una excreción urinaria de sodio < 10 mEq/día¹¹⁻¹³.

Paracentesis diagnóstica

En la evaluación inicial de un paciente cirrótico con ascitis es esencial la práctica de una paracentesis diagnóstica con 2 finalidades: *a)* excluir otras causas de ascitis distintas de la cirrosis, y *b)* descartar la presencia de una peritonitis bacteriana espontánea (PBE)^{4,14,15}. Los parámetros esenciales que se deben determinar en líquido ascítico son: proteínas totales, recuento celular y de neutrófilos, y cultivo mediante la inoculación del líquido ascítico en frascos de hemocultivo (10 ml en frascos para gérmenes aerobios y anaerobios, respectivamente)^{4,14}. En los pacientes con cirrosis y ascitis, las proteínas en el líquido ascítico suelen ser < 25 g/l, el recuento de neutrófilos < 250/μl y el cultivo negativo. Sin embargo, un 15% de pacientes cirróticos presenta una concentración de proteínas > 25 g/l⁶. Un recuento de neutrófilos > 250/μl en ausencia de otra causa que aumente los neutrófilos en la ascitis (pancreatitis, hemoperitoneo) es diagnóstico de PBE. Puede encontrarse información detallada relacionada con el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de esta complicación en documentos de consenso recientes, incluido uno de la Asociación Española para el Estudio del Hígado^{15,16}.

La determinación de otros parámetros adicionales en líquido ascítico puede tener utilidad en situaciones concretas. La determinación de lactato deshidrogenasa, glucosa y fosfatasa alcalina puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre PBE y peritonitis secundaria a un absceso o a perforación intestinal¹⁵⁻¹⁸. La tinción de Gram suele ser positiva en menos del 10% de las PBE^{15,16}, pero es positiva en el 40% de las peritonitis secundarias¹⁸. La determinación de albúmina en líquido ascítico permite calcular el gradiente de albúmina entre suero y ascitis (concentración de albúmina en el suero menos concentración de albúmina en el líquido ascítico), que puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la causa de ascitis, ya que un gradiente > 11 g/l sugiere que la ascitis es debida a hipertensión portal (cirrosis en la mayoría de los casos), con una sensibilidad y especificidad muy elevadas (> 95% para ambas), mientras que un gradiente < 11 g/l es altamente indicativo de otras causas de ascitis distintas de la hipertensión portal¹⁹. La determinación de la amilasa y la citología son útiles cuando se sospecha una ascitis pancreática o una carcinomatosis peritoneal, respectivamente. Por último, no debe olvidarse que, aunque de forma infrecuente, algunos pacientes con cirrosis pueden desarrollar ascitis de otras etiologías, lo cual dificulta el diagnóstico. En especial, debe recordarse la relativa frecuencia con que la cirrosis alcohólica se complica con tuberculosis peritoneal²⁰.

Pronóstico

La evaluación del pronóstico de los pacientes con ascitis es importante para la adecuada toma de decisiones terapéuticas, en especial la indicación de trasplante hepático. El método más utilizado para la evaluación de la severidad de la insuficiencia hepática es la clasificación de Child-Pugh, aunque tiene el problema intrínseco de la relativa subjetivi-

TABLA I. Recomendaciones para la evaluación general de los pacientes con ascitis

<ol style="list-style-type: none">1. La evaluación inicial de un paciente con cirrosis y ascitis debe incluir: anamnesis, exploración física, parámetros analíticos en sangre y orina, ecografía abdominal y paracentesis diagnóstica2. Los parámetros analíticos deben incluir la función hepática, el sodio y el potasio séricos, el sodio urinario, la urea o BUN y la creatinina sérica, para estimar el pronóstico y adecuar el tratamiento3. Debe realizarse una paracentesis diagnóstica en todo paciente cirrótico:<ol style="list-style-type: none">a) En la primera descompensación ascíticab) En cada ingreso hospitalario en que presente ascitisc) Ante la menor sospecha de peritonitis bacteriana espontánea4. Debe considerarse candidato a trasplante hepático a todo paciente con ascitis sin contraindicaciones y que cumpla alguna de las siguientes condiciones:<ol style="list-style-type: none">a) Ascitis refractariab) Presencia de insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl) o hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/l)c) Peritonitis bacteriana espontánea resuelta o encefalopatía hepáticad) Clase B de la clasificación de Child-Pugh con disminución persistente de la excreción de sodio (< 10 mEq/l)e) Clase C de la clasificación de Child-Pugh

dad en la valoración de alguna de sus variables, en especial la ascitis y la encefalopatía¹². Diversos estudios han demostrado que la clasificación de Child-Pugh es útil para predecir el pronóstico de los pacientes con ascitis^{12,13}. No obstante, variables con una importante significación pronóstica en los pacientes con ascitis, como la excreción urinaria de sodio, la creatinina y el sodio séricos o los parámetros hemodinámicos, no están incluidas en dicha clasificación, de forma que es probable que la precisión de la clasificación de Child-Pugh en la evaluación del pronóstico de estos pacientes pueda mejorarse mediante modelos que incluyan variables relacionadas con la función renal y/o circulatoria. En este sentido, se han descrito algunos nuevos modelos que mejoran la precisión pronóstica de la clasificación de Child-Pugh^{9,10,12}. No obstante, no se ha generalizado el uso de estos modelos en la práctica clínica. El índice pronóstico MELD se usa en Estados Unidos desde el año 2002 para la asignación de órganos a pacientes en lista de espera de trasplante hepático e incluye bilirrubina sérica, coeficiente normalizado internacional (INR) y creatinina sérica^{9,10}. Es probable que la precisión pronóstica del MELD sea superior a la de la clasificación de Child-Pugh en pacientes con ascitis, dado que incluye la creatinina entre las variables pronósticas. Hasta el momento, sólo un estudio ha comparado la eficacia del MELD frente al Child-Pugh para predecir la mortalidad a los 3 meses²¹. Este estudio incluyó una serie amplia de pacientes en lista de espera para trasplante hepático y concluyó que el MELD era mejor que el Child-Pugh para predecir supervivencia en este grupo de pacientes.

Trasplante hepático

El trasplante hepático debe considerarse en todo paciente cirrótico con ascitis sin contraindicaciones y que presente criterios de mal pronóstico. Los criterios más relevantes de mal pronóstico que se pueden utilizar con facilidad en la práctica clínica diaria se hallan resumidos en la tabla I.

TRATAMIENTO DE LA ASCITIS MODERADA

Se define como ascitis moderada (grado 2) a la que se detecta por exploración física y que no está a tensión. Su tratamiento no precisa ingreso hospitalario.

El objetivo del tratamiento médico de la ascitis consiste en eliminar el líquido intraabdominal mediante la creación de un balance negativo de sodio, de forma que la excreción urinaria de sodio sea superior a la cantidad de éste ingerida con la dieta. Este objetivo se puede conseguir mediante la restricción de la ingesta de sodio y/o la administración de diuréticos.

Reposo

En los pacientes con cirrosis y ascitis, el hecho de adoptar una posición en bipedestación se acompaña de una activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático y de un descenso del filtrado glomerular, de la excreción urinaria de sodio y de la respuesta a los diuréticos de asa²²⁻²⁴. Ello sugiere, por tanto, que el reposo en cama puede ser beneficioso al inducir efectos contrarios a los de la bipedestación. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio clínico con el objetivo de investigar si el reposo mejora la eficacia del tratamiento médico, por lo que en el momento actual no se dispone de datos suficientes que permitan recomendar el reposo como método terapéutico eficaz en los pacientes con ascitis.

Restricción de sodio

La reducción de la ingesta de sodio favorece un balance negativo de sodio y, por tanto, de líquido extracelular, y facilita la desaparición de la ascitis y los edemas. Este argumento está apoyado por la observación clínica frecuente de que el tratamiento de la ascitis es más difícil en pacientes que no cumplen una dieta baja en sodio. Estos pacientes suelen requerir dosis más altas de diuréticos para conseguir la resolución de la ascitis y reingresan en el hospital con mayor frecuencia a causa de la reaparición de ascitis en comparación con los pacientes que realizan una dieta hiposódica. Cerca del 10-20% de los pacientes con cirrosis y ascitis excretan espontáneamente cantidades elevadas de sodio por la orina (> 50 mEq/día). En estos pacientes se puede lograr el control de la ascitis simplemente con la reducción del contenido de sodio de la dieta. En los demás pacientes con retención moderada o

TABLA II. Recomendaciones para el tratamiento de la ascitis moderada

1. El tratamiento de la ascitis moderada no precisa ingreso hospitalario
2. No se recomienda el reposo en cama
3. En los pacientes con retención de sodio leve probablemente no sea necesaria una restricción de sodio en la dieta
4. En los pacientes con intensa retención de sodio, la restricción de éste en la dieta (50-90 mEq de sodio o 1-2 g de cloruro sódico al día) puede facilitar la eliminación de la ascitis y retrasar la reacumulación del líquido tras dicha eliminación
5. No se recomienda una restricción más estricta de sodio (< 50 mEq/día) porque es mal aceptada por los pacientes y puede afectar a su estado nutricional
6. No es necesaria la restricción hídrica
7. Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona) se consideran los diuréticos de elección
8. No debe administrarse furosemida en monoterapia
9. En caso de complicaciones durante el tratamiento con espironolactona (ginecomastia), la amilorida puede ser una alternativa, aunque su eficacia es menor
10. Los pacientes han de ser reevaluados al cabo de 3-7 días y se debe ajustar la dosis de diuréticos según respuesta (fig. 1)
11. En los pacientes no respondedores se aconseja un seguimiento periódico de los parámetros de la función renal para detectar precozmente complicaciones relacionadas con el uso de los diuréticos
12. Una vez eliminada la ascitis, la dosis de diuréticos debe reducirse a la mitad y debe mantenerse la restricción de la ingesta de sodio. Si el paciente se mantiene sin ascitis se puede aumentar progresivamente la cantidad de sodio en la dieta y administrar una dosis de diurético de mantenimiento

intensa de sodio, la dieta hiposódica no es suficiente por sí sola para conseguir un balance negativo de sodio, pero puede disminuir la acumulación de líquido^{4,25-29}.

Por estos motivos, se recomienda restringir la ingesta de sodio en la dieta a 50-90 mEq/día (1-2 g de cloruro de sodio/día, aproximadamente) para facilitar la eliminación de la ascitis y retrasar su reacumulación tras el tratamiento. Aunque algunos pacientes necesitarían una mayor restricción salina, hay que tener en cuenta que las dietas con una restricción más intensa de sodio (< 40 mEq/día) son difíciles de cumplir y pueden contribuir a empeorar el estado nutricional, ya de por sí deficiente, de los pacientes con ascitis.

Diuréticos

Los diuréticos eliminan el exceso de líquido extracelular presente en forma de ascitis y edema mediante el aumento de la excreción renal de sodio, lo que conduce a un balance negativo de sodio y agua. Los diuréticos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis y ascitis son los antagonistas de la aldosterona, principalmente espironolactona y canreonato potásico, fármacos que antagonizan selectivamente la acción de la aldosterona en el túbulo colector renal, y los diuréticos de asa, especialmente la furosemida, que inhiben la reabsorción de cloro y sodio en la rama ascendente de la asa de Henle, pero carecen de acción en la nefrona distal (túbulos distal y colector).

El tratamiento con espironolactona en los pacientes con cirrosis y ascitis sin insuficiencia renal va seguido de una buena respuesta natriurética en la mayoría de los casos y,

contrariamente a lo que cabría esperar sobre la base de su baja potencia natriurética en sujetos sanos, la espironolactona es más eficaz que la furosemida en estos pacientes. Hay pocos estudios aleatorizados que comparen la eficacia de distintos diuréticos en el tratamiento de la ascitis³⁰⁻³². En los pacientes con ascitis sin insuficiencia renal, la espironolactona a dosis de 150 mg/día (o 300 mg/día en ausencia de respuesta a 150 mg/día) es más eficaz que la furosemida a dosis de 80 mg/día (o 160 mg/día en ausencia de respuesta a 80 mg/día) (el 90% de respuesta con espironolactona frente al 50% con furosemida)³⁰. Por tanto, los antagonistas de la aldosterona se consideran los diuréticos de elección en el tratamiento de la ascitis cirrótica. Su efecto farmacológico no se inicia hasta 24-48 h después de la administración del fármaco³³. Su absorción se ve favorecida por la presencia de alimentos, por lo que es preferible administrarla después de las comidas. La dosis inicial es de 50-200 mg/día y la dosis efectiva de espironolactona depende de la concentración plasmática de aldosterona. Los pacientes con cifras de aldosterona en plasma normales o moderadamente elevadas responden con dosis bajas (50-100 mg/día), mientras que puede ser necesario administrar cantidades de hasta 400 mg/día para antagonizar el efecto tubular de la aldosterona en los pacientes con hiperaldosteronismo intenso^{34,35}. Como hemos mencionado con anterioridad, la furosemida no debe administrarse como fármaco único. Sin embargo, puede asociarse a la espironolactona. La dosis inicial de furosemida es de 20-40 mg/día y la dosis máxima es de 160 mg/día. El comienzo de su acción es extremadamente rápido (en el plazo de 30 min a partir de su administración oral), los efectos máximos ocurren en 1-2 h y la mayor parte de la actividad natriurética finaliza en 3-4 h^{4,29}. En los pacientes con escasa retención de sodio, la furosemida debe usarse con cautela para evitar una diuresis excesiva que produzca insuficiencia renal prerrenal. La pérdida de peso máxima durante el tratamiento diurético para evitar la insuficiencia renal no debe exceder los 300-500 g/día en los pacientes sin edema y los 800-1.000 g/día en los pacientes con edema^{35,36}. En la figura 1 se expone un algoritmo de tratamiento de la ascitis moderada con diuréticos en función de la presencia o ausencia de edemas. En la tabla II aparecen las recomendaciones para el tratamiento de la ascitis moderada.

TRATAMIENTO DE LA ASCITIS TENSA

La ascitis tensa (o grado 3) representa la situación de máxima acumulación de líquido en la cavidad abdominal, independientemente de la capacidad de respuesta del paciente al tratamiento diurético.

Diuréticos frente a paracentesis terapéuticas

Hay 2 procedimientos eficaces para el tratamiento de la ascitis tensa: los diuréticos y las paracentesis terapéuticas. En el primer procedimiento se administran diuréticos a dosis progresivas (máximo de 400 mg/día de espironolac-

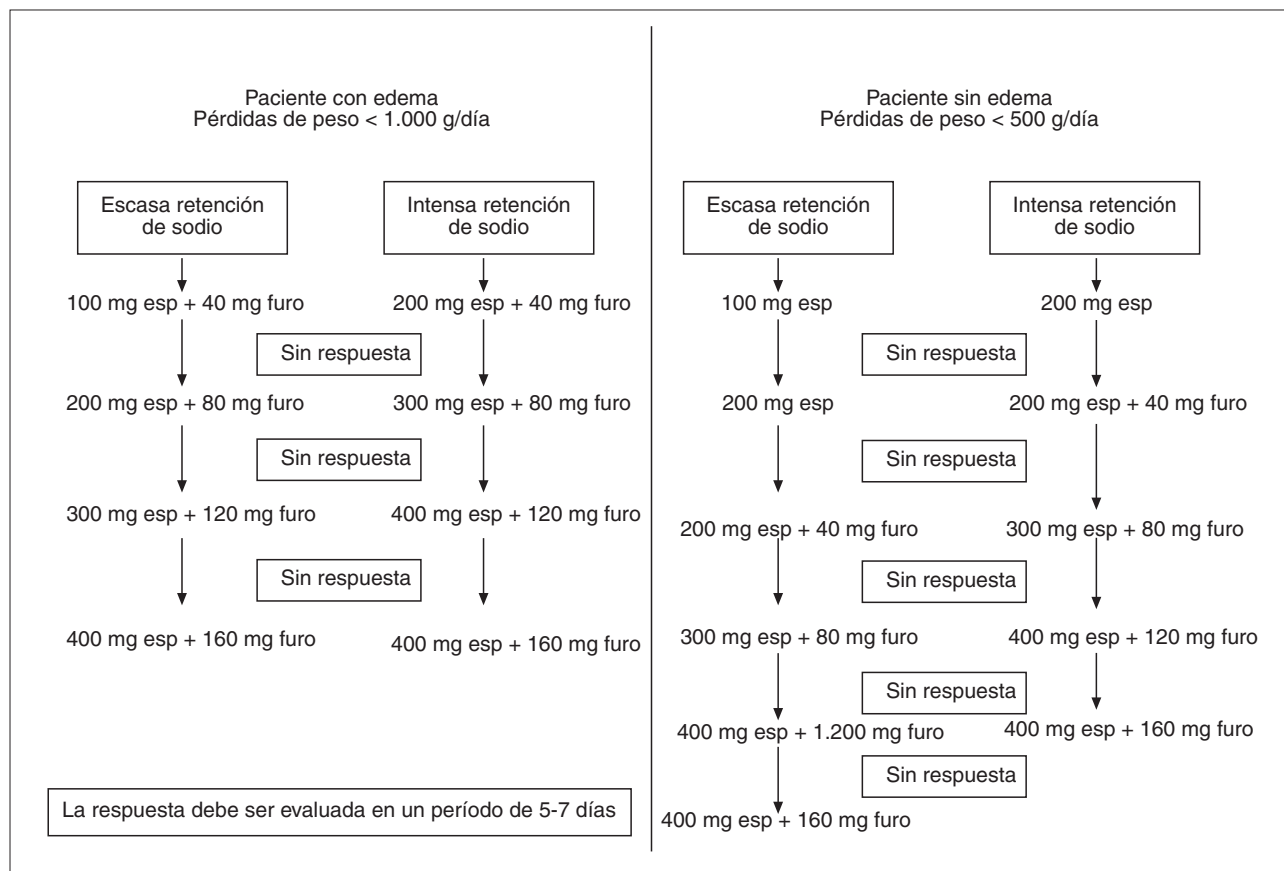


Fig. 1. Algoritmo del tratamiento de la ascitis moderada. Esp: espironolactona; furo: furosemida.

tona y 160 mg/día de furosemida) hasta que se consigue un balance negativo de sodio. En el segundo procedimiento, la ascitis se elimina por medio de una paracentesis de gran volumen. Los resultados de estudios aleatorizados que han comparado estos 2 tipos de procedimientos coinciden en que la paracentesis terapéutica es el método de elección para el tratamiento de la ascitis tensa^{37,38}. Aunque no hay diferencias en la supervivencia de los pacientes tratados con uno u otro tipo de tratamiento, la paracentesis terapéutica es más eficaz y rápida y produce menos complicaciones que el tratamiento con diuréticos. Con independencia del tipo de tratamiento utilizado, debe administrarse un tratamiento diurético de mantenimiento una vez eliminada la ascitis con la finalidad de prevenir su reacumulación³⁹.

Está bien demostrado que las paracentesis mayores de 5 l deben seguirse de una reposición de volumen con albúmina para evitar el desarrollo de disfunción circulatoria posparacentesis, ya que su aparición se asocia a un mayor número de complicaciones (insuficiencia renal, hiponatremia) y a una menor supervivencia. Si la paracentesis es inferior a 5 l, el riesgo de desarrollo de disfunción circulatoria posparacentesis es muy bajo o nulo, por lo que pueden utilizarse otros expansores plasmáticos distintos de la albúmina, como el dextrano 70 o la poligelina⁴⁰.

Técnica de la paracentesis

Es recomendable realizar la paracentesis en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen bajo estrictas condiciones de asepsia y utilizando agujas o cánulas estériles provistas de orificios laterales que facilitan la succión e impiden el bloqueo de la punta por intestino u omentos⁴¹. El drenaje de líquido puede realizarse de forma espontánea o con ayuda de una bomba de aspiración. No hay estudios comparativos entre ambos métodos, de forma que en el momento actual no es posible precisar cuál es el método de elección. Al finalizar la paracentesis, y tras la extracción de la cánula, es recomendable colocar al paciente en decúbito lateral, apoyado sobre el lado contrario a la zona de punción, con el fin de prevenir la salida espontánea de líquido hacia el exterior.

Generalmente, la infusión del expansor plasmático se inicia al finalizar la paracentesis, aunque nunca se ha analizado el mejor momento para realizarlo.

Como ya hemos señalado, la paracentesis evacuadora total no precisa ingreso hospitalario y puede realizarse con seguridad en régimen de hospital de día; la duración total del procedimiento (extracción más expansión) es de unas 3-4 h.

Complicaciones de la paracentesis

Independientemente de la disfunción circulatoria ya comentada con anterioridad, la paracentesis terapéutica tiene pocas complicaciones. Las más frecuentes son hematomas en el punto de punción y salida espontánea de líquido por el orificio de punción. La hemorragia importante por la lesión de vasos o la perforación de vísceras peritoneales es muy poco frecuente.

Contraindicaciones de la paracentesis

Dado que la peritonitis bacteriana espontánea se acompaña con mucha frecuencia de trastornos circulatorios y de insuficiencia renal, parece lógico no realizar paracentesis total en estos pacientes hasta que se haya curado la infección, recomendación que se recoge en el Documento de Consenso sobre Peritonitis Bacteriana de la Asociación Española para el Estudio del Hígado¹⁶. No obstante, conviene recordar que no se dispone de estudios que analicen específicamente el efecto de la paracentesis terapéutica sobre la función circulatoria y renal de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea. Por el contrario, los pacientes con ascitis tensa e hiponatremia dilucional severa pueden ser tratados con paracentesis^{16,42}. Otras situaciones, como los trastornos graves de la coagulación o la trombocitopenia severa, deben ser corregidas para evitar el riesgo de hemorragia. Finalmente, en los pacientes con ascitis compartimentada por la presencia de tabiques o bridas peritoneales, la paracentesis puede resultar poco o nada eficaz.

En la tabla III se exponen las recomendaciones para el tratamiento de la ascitis tensa.

TRATAMIENTO DE LA ASCITIS REFRACTARIA

Se define como ascitis refractaria a la que no puede ser eliminada o prevenida con un tratamiento médico adecuado. En esta definición se incluyen 2 conceptos: ascitis resistente a tratamiento diurético y ascitis intratable. Los pacientes con «ascitis resistente a tratamiento diurético» son aquellos en los que no se consigue eliminar la ascitis o la ascitis tensa reaparece antes de las 4 semanas, a pesar de que el paciente esté recibiendo una dieta hiposódica y tratamiento diurético a dosis máximas (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día). Para diagnosticar una ascitis como refractaria, el período de tratamiento diurético con la dosis máxima debe ser al menos de 1 semana. Los pacientes con «ascitis intratable con diuréticos» son los pacientes que no pueden recibir la dosis necesaria de diuréticos debido a que desarrollan complicaciones que obligan a interrumpir el tratamiento, en particular encefalopatía hepática en ausencia de otros factores desencadenantes, empeoramiento de la función renal (definido como un aumento del 100% en la creatinina sérica siempre que el valor final supere los 2 mg/dl), hiponatremia (definida como el descenso de la concentración

TABLA III. Recomendaciones para el tratamiento de la ascitis tensa

1. El tratamiento de elección de la ascitis tensa (grado 3) es la paracentesis evacuadora
2. La extracción de la ascitis mediante paracentesis debe realizarse en una única sesión en la que se obtendrá la mayor cantidad posible
3. Tras la paracentesis debe realizarse una expansión del volumen plasmático con la administración de albúmina o expansores sintéticos según el siguiente esquema:
 - a) Extracción de ≤ 5 l: expansores sintéticos (dextrano 70 o poligelina) a dosis de 8 g/l de ascitis extraída
 - b) Extracción de > 5 l: albúmina a dosis de 8 g/l de ascitis extraída
4. La realización de la paracentesis no precisa de ingreso hospitalario y puede practicarse en régimen de hospital de día o en un servicio de urgencias
5. Tras la extracción de la ascitis los pacientes deben seguir una dieta hiposódica y tratamiento diurético a las dosis recomendadas en el apartado anterior, con el fin de evitar la reaccumulación de la ascitis
6. No hay contraindicaciones absolutas a la práctica de paracentesis evacuadoras. Las contraindicaciones relativas son:
 - a) Trastornos graves de la coagulación (plaquetas $< 40.000/\mu\text{l}$ y/o tiempo de protrombina $< 40\%$)
 - b) Ascitis tabicada
7. No es recomendable realizar paracentesis parciales con el fin de aliviar la sintomatología de los pacientes, ya que esta práctica favorece la posible formación de fístulas con salida de líquido ascítico

sérica de sodio > 10 mEq siempre que el valor final sea < 125 mEq/l) o hiperpotasemia (definida como una concentración de potasio sérico > 6 mEq/l).

Se define como «ascitis recidivante» la ascitis tensa que ocurre al menos en 3 ocasiones en un período inferior a 1 año. Sin embargo, los miembros del presente comité de expertos de la AEEH consideran que este subgrupo tiene una composición muy heterogénea, puesto que incluye a pacientes con distintas características clínicas y fisiopatológicas, de forma que es muy difícil realizar un enfoque terapéutico común.

Paracentesis terapéutica frente a derivación portosistémica percutánea intrahepática

En la actualidad, el tratamiento utilizado con mayor frecuencia en los pacientes con ascitis refractaria es la paracentesis terapéutica repetida asociada con la administración intravenosa de albúmina⁴³. No obstante, debido a que la paracentesis no tiene ningún efecto sobre los mecanismos patogénicos que inducen la formación de ascitis, la recidiva de ésta tras la paracentesis es habitual en estos pacientes. No se dispone de datos objetivos sobre la eficacia/seguridad de los diuréticos en estos casos. Puesto que el diagnóstico de ascitis refractaria requiere la ausencia de respuesta al tratamiento diurético o la aparición de complicaciones durante éste, parece lógico que los diuréticos no sean útiles para prevenir la recidiva de la ascitis tras la paracentesis en pacientes con ascitis refractaria. No obstante, algunos enfermos pueden presentar una respuesta natriurética y diurética moderada a la administración de diuréticos que pueda retrasar la recidiva de la ascitis. No se han publicado datos objetivos sobre este punto y,

por tanto, la recomendación de administrar diuréticos es hasta cierto punto arbitraria. Se recomienda mantener el tratamiento diurético sólo en los pacientes con ascitis refractaria en los que la excreción urinaria de sodio con tratamiento diurético sea > 30 mEq/día. Otra situación sobre la que no hay unanimidad es la administración de los diuréticos en pacientes con hiponatremia dilucional, situación muy frecuente en pacientes con ascitis refractaria. En el documento de consenso del Club Internacional de Ascitis se recomendó retirar el tratamiento diurético en pacientes con hiponatremia dilucional extrema, aunque no se alcanzó un consenso en cuanto al grado de hiponatremia¹⁴. Los miembros del presente comité de expertos recomiendan no administrar diuréticos cuando la concentración sérica de sodio sérico sea < 120 mEq/l.

La DPPI es la innovación más relevante en el arsenal terapéutico de la hipertensión portal. Este procedimiento consiste en la implantación de una prótesis metálica autoexpandible que comunica una de las ramas intrahepáticas de la vena porta con una de las ramas de la vena suprahepática y da lugar a una derivación portocava latero-lateral. En los pacientes con ascitis, la DPPI produce un incremento de la diuresis, el filtrado glomerular renal y la excreción renal de sodio⁴⁴. Los resultados de los estudios controlados comparativos entre DPPI y paracentesis repetidas en pacientes con ascitis refractaria publicados hasta el momento indican que la DPPI mejora el control de la ascitis en comparación con la paracentesis (reduce la recidiva de la ascitis), pero se asocia con una mayor frecuencia de encefalopatía hepática⁴⁵⁻⁴⁷. Aunque hay algunas discrepancias entre los estudios, los resultados parecen indicar que la DPPI no mejora la supervivencia de estos pacientes. Por último, la anastomosis peritoneo-venosa de LeVeen se utilizó ampliamente en la década de los ochenta, pero en la actualidad se usa muy raramente en los pacientes con ascitis refractaria debido a la elevada incidencia de complicaciones y a la disponibilidad de tratamientos alternativos eficaces.

En la tabla IV se exponen las recomendaciones para el tratamiento de la ascitis refractaria.

HIPONATREMIA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

La hiponatremia se define como la concentración sérica de sodio < 130 mEq/l⁴⁸. En los pacientes con cirrosis, la hiponatremia tiene una prevalencia aproximada de un 30% y aparece cronológicamente después de la retención de sodio y la aparición de la ascitis. La hiponatremia es debida a una disminución intensa de la excreción renal de agua libre, secundaria a la disfunción circulatoria progresiva característica de la cirrosis, y ocurre en el contexto de un aumento de la cantidad total de sodio y del líquido extracelular del organismo, en presencia de ascitis y/o edema. Por este motivo recibe el nombre de hiponatremia dilucional. Se debe diferenciarla de la hiponatremia verdadera que aparece en pacientes que han perdido un exceso de líquido extracelular a consecuencia de un tratamiento diurético demasiado intenso y ocu-

TABLA IV. Recomendaciones para el tratamiento de la ascitis refractaria

1. Se recomienda la paracentesis asociada a albúmina intravenosa como tratamiento de elección en pacientes con ascitis refractaria
2. Los pacientes deben continuar con dieta hiposódica
3. El tratamiento diurético debe mantenerse siempre que la natriuresis sea clínicamente significativa (> 30 mEq/día)
4. En pacientes no candidatos a trasplante hepático o en los que la espera en lista sea previsiblemente larga y que precisen paracentesis muy frecuentes o tengan dificultad para evacuar la ascitis (ascitis tabicada), la DPPI podría constituir un tratamiento alternativo. Sin embargo, sólo cabe esta opción terapéutica en pacientes con una puntuación de Child-Pugh < 12 y sin antecedentes de encefalopatía hepática
5. A pesar de la utilidad de los procedimientos terapéuticos previamente mencionados y teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes con ascitis refractaria, los pacientes en esta situación deben ser incluidos en lista de espera de trasplante si no hay contraindicaciones que lo desaconsejen

DPPI: derivación percutánea portosistémica intrahepática.

re en ausencia de ascitis y edemas junto con signos de deshidratación. La presencia de hiponatremia dilucional es un factor predictivo de mal pronóstico en los pacientes con cirrosis, especialmente si se asocia a deterioro de la función renal⁴⁹.

En la actualidad no hay una terapia eficaz de la hiponatremia dilucional. El tratamiento clásico de ésta consiste en la restricción de líquido (500-1.000 ml/día)⁵⁰. Sin embargo, este tratamiento no corrige la hiponatremia dilucional aunque puede ser útil para prevenir su empeoramiento progresivo⁵¹. La administración de soluciones salinas hipertónicas por vía intravenosa no está indicada, ya que sólo tiene un efecto moderado sobre la concentración sérica de sodio y, por el contrario, aumenta la formación de ascitis y edemas. En un futuro próximo es probable que se disponga de fármacos que sean eficaces en el tratamiento de la hiponatremia dilucional. Estos fármacos son antagonistas de la hormona antidiurética y actúan aumentando la excreción renal de agua libre. En el momento actual se han realizado estudios clínicos en fase 2 con buenos resultados en cuanto a reversión de la hiponatremia dilucional⁵¹⁻⁵³.

En la tabla V se exponen las recomendaciones para el tratamiento de la hiponatremia dilucional.

SÍNDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorenal (SHR) es una complicación muy grave que ocurre en los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática avanzada⁷. Se caracteriza por ser una insuficiencia renal funcional y, por tanto, reversible, ya que no hay ninguna alteración estructural del riñón^{54,55}. El SHR se produce en el contexto de una alteración muy intensa de la hemodinámica sistémica⁵⁶. El diagnóstico del SHR se realiza por exclusión de otras etiologías. En 1996, el Club Internacional de Ascitis definió los criterios para diagnosticar el SHR (tabla VI). Hay 2 formas clínicas de SHR: los tipos 1 y 2. El SHR tipo 1 se define como un aumento en la creatinina sérica hasta un valor > 2,5 mg/dl en menos de 2 semanas. El pronóstico de estos pacientes es muy malo, con una supervivencia media sin tratamien-

TABLA V. Recomendaciones para el tratamiento de la hiponatremia dilucional

1. Restringir la administración de líquidos (1 l/día) en pacientes con sodio sérico ≤ 130 mEq/l
2. Evitar la administración de cantidades excesivas de líquido (> 2 l/día), ya sea oral o intravenoso, a pacientes con ascitis y sodio de 130-135 mEq/l
3. La administración de suero salino fisiológico o hipertónico no produce una corrección mantenida del sodio sérico y aumenta de forma importante la ascitis y los edemas, por lo que no debe utilizarse en el tratamiento de la hiponatremia dilucional
4. Es aconsejable la suspensión del tratamiento diurético cuando la hiponatremia es marcada (< 120 mEq/l). La eficacia de los diuréticos en estos pacientes debe valorarse mediante la determinación de la natriuresis

TABLA VI. Criterios diagnósticos mayores de síndrome hepatorenal

1. Creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl
2. Ausencia de infección, shock, deshidratación o administración de fármacos nefrotóxicos
3. Ausencia de mejoría de la función renal tras la supresión de diuréticos y expansión del volumen plasmático
4. Proteinuria < 500 mg/día
5. Ecografía renal normal

to < 1 mes. El SHR tipo 2 se caracteriza por un aumento moderado de la creatinina sérica (por encima de 1,5 mg/dl) que no cumple los criterios de SHR tipo 1. La supervivencia media de estos pacientes es de aproximadamente 6 meses.

Métodos terapéuticos

En los últimos años se ha avanzado considerablemente, no sólo en el conocimiento de nuevos aspectos fisiopatológicos del SHR, sino también en la consecución de la reversión del SHR tras la administración de distintos tratamientos, especialmente los fármacos vasoconstrictores y la colocación de la DPPI.

Vasoconstrictores

En la actualidad, los vasoconstrictores constituyen el tratamiento farmacológico más prometedor para revertir el SHR tipo 1 y en varios estudios se ha demostrado su eficacia. Los vasoconstrictores más utilizados son los análogos de la vasopresina, en especial la terlipresina. Se trata de un fármaco que posee una intensa acción vasoconstrictora esplácnica y ha sido empleado ampliamente en el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas en los pacientes con cirrosis, con una incidencia baja de efectos adversos. En los últimos años, varios estudios han demostrado la eficacia de la terlipresina en la reversión del SHR⁵⁷⁻⁶⁰. La dosis de terlipresina utilizada oscila entre 0,5 y 2 mg/4 h por vía intravenosa hasta la reversión del SHR o durante un período máximo de 15 días. La recidiva del SHR tras la suspensión del fármaco no es muy frecuente y, en caso de que se produzca, responde de nuevo a la administración del fármaco. La respuesta a la terlipresina parece asociarse a una mejoría de la supervivencia en los

pacientes con SHR tipo 1^{60,61}. En la mayoría de estos estudios se ha utilizado albúmina intravenosa junto con terlipresina para mejorar el efecto sobre el volumen arterial efectivo. Aunque no hay estudios aleatorizados comparativos entre la terlipresina sola o asociada a albúmina, los resultados de un estudio prospectivo demuestran una mayor eficacia de la combinación con respecto a la administración de terlipresina sola⁶¹. Por tanto, en la actualidad parece racional recomendar el uso combinado de ambos fármacos en el tratamiento del SHR.

Otros agentes vasoconstrictores utilizados en el tratamiento del SHR son los agonistas α -adrenérgicos, en particular la midodrina y la noradrenalina. En ambos casos se ha demostrado su eficacia para revertir el SHR. No obstante, tanto el número de estudios publicados como el de pacientes tratados es muy limitado, de forma que no es posible extraer recomendaciones terapéuticas de ellos.

Otros métodos

La DPPI se ha utilizado en algunos pacientes con SHR, con buenos resultados. No obstante, la información disponible es todavía muy limitada^{62,63}. La hemodiálisis ha sido un método ampliamente utilizado, aunque su eficacia no se ha investigado de forma específica. Recientemente se ha descrito un nuevo sistema de diálisis mediante hemofiltración con albúmina (MARS, sistema de reabsorción de moléculas circulantes)⁶⁴ que parece ser eficaz, aunque la información es todavía muy escasa. El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo del SHR, ya que cura la enfermedad hepática que es la que origina la insuficiencia renal. Sin embargo, es bien conocido que los pacientes trasplantados con SHR presentan una mayor morbilidad postoperatoria en comparación con los trasplantados sin SHR. Aun así, debemos destacar que los pacientes con SHR tipo 1 tienen una supervivencia muy breve y difícilmente pueden ser trasplantados una vez instaurado el SHR, excepto que se realice un tratamiento que sea efectivo para revertir el SHR y actúe como puente hasta la realización del trasplante⁶⁵.

Prevención del síndrome hepatorenal

Hay 2 situaciones clínicas en las que se ha demostrado que la aparición de SHR puede ser prevenida. La primera es la PBE⁶⁶, situación que con frecuencia se complica con el desarrollo de SHR a pesar de la resolución de la infección. Se ha demostrado que la administración de albúmina (1,5 g/kg en el momento del diagnóstico de la PBE y 1 g/kg 48 h después) previene el SHR y reduce la mortalidad de estos pacientes⁶⁶. La segunda situación es la hepatitis alcohólica aguda⁶⁷. En pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave, la administración de pentoxifilina (un inhibidor del factor de necrosis tumoral) disminuye de forma significativa la aparición del SHR y reduce la elevada mortalidad hospitalaria.

En la tabla VII se exponen las recomendaciones para el tratamiento del síndrome hepatorenal.

TABLA VII. Recomendaciones para el tratamiento del síndrome hepatorenal

<p>Tratamiento del SHR tipo 1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El tratamiento de primera elección es la administración de vasoconstrictores análogos de la vasopresina, específicamente la terlipresina (siempre que no haya contraindicaciones para su administración, en especial cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica) junto con albúmina: <ol style="list-style-type: none"> a) La dosis utilizada de terlipresina es de 0,5-2 mg/4 h y se administra en bolo intravenoso b) La terlipresina se administra hasta la reducción de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl o durante un máximo de 15 días c) La recidiva del SHR tras la supresión del tratamiento debe tratarse nuevamente con terlipresina 2. Los vasoconstrictores adrenérgicos, como la noradrenalina o la midodrina, parecen ser también eficaces en revertir el SHR. No obstante, la información es limitada y no hay estudios comparativos con la terlipresina 3. La DPPI mejora la función renal de los pacientes con SHR tipo 1 y puede utilizarse como un tratamiento de segunda elección en caso de falta de respuesta a vasoconstrictores o cuando éstos están contraindicados. No es recomendable su uso en pacientes con una puntuación de Child-Pugh > 12 o con encefalopatía hepática severa. 4. La hemodiálisis convencional puede utilizarse en pacientes candidatos a trasplante que no responden al tratamiento con vasoconstrictores o DPPI 5. El uso del MARS se recomienda sólo en protocolos de investigación 6. Se recomienda tratar a los pacientes candidatos a trasplante hepático con vasoconstrictores antes del trasplante <p>Tratamiento del SHR tipo 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Todo paciente con SHR tipo 2 debe ser evaluado como candidato a trasplante 2. Los fármacos vasoconstrictores no han sido evaluados suficientemente en el tratamiento del SHR tipo 2. Por el momento su uso no está recomendado <p>Prevención del SHR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La administración de albúmina junto con el tratamiento antibiótico disminuye la incidencia de SHR y mejora la supervivencia en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea 2. La administración de pentoxifilina a los pacientes con hepatitis aguda alcohólica disminuye la incidencia de SHR y mejora la supervivencia

DPPI: derivación percutánea portosistémica intrahepática; SHR: síndrome hepatorenal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-68.
2. 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.
3. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-75.
4. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.
5. Goldberg BB, Goodman GA, Clearfield HR. Evaluation of ascites by ultrasound. *Radiology* 1970;96:15-22.
6. Alexandrakis MG, Moschandra JA, Koulocheri SA, Kouroumalis E, Eliopoulos GD. Discrimination between malignant and nonmalignant ascites using serum and ascitic fluid proteins in a multivariate analysis model. *Dig Dis Sci* 2000;45:500-8.
7. 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.
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
10. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
11. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981;94:198-201.
12. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginés 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.
13. 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.
14. 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.
15. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-53.
16. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, De la Mata M, Planas R, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:37-46.
17. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001;34:215-21.
18. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-33.
19. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
20. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg* 2003;185:567-73.
21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
22. 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.
23. 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* 1986;292:1351-3.
24. Wilkinson SP, Jowett TP, Slater JD, Arroyo V, Moodie H, Williams R. Renal sodium retention in cirrhosis: relation to aldosterone and nephron site. *Clin Sci (Lond)* 1979;56:169-77.
25. Arroyo V, Gines P, Rodes J. Treatment of ascites in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1986;2:504-12.
26. Bataller R, Arroyo V, Gines P. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:723-33.
27. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-42.
28. Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997;17:249-60.
29. Salerno F, Angeli P, Bernardi M, Laffi G, Riggio O, Salvagnini M. Clinical practice guidelines for the management of cirrhotic patients with ascites. Committee on Ascites of the Italian Association for the Study of the Liver. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:626-34.
30. 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;84:961-8.
31. Descos L, Gauthier A, Levy VG, Michel H, Quinton A, Rueff B, et al. Comparison of six treatments of ascites in patients with liver cirrhosis. A clinical trial. *Hepatogastroenterol* 1983;30:15-20.
 32. 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;13:156-62.
 33. Eggert RC. Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis and ascites. *Br Med J* 1970;4:401-3.
 34. 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.
 35. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14:231-6.
 36. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282:1391-6.
 37. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-41.
 38. Quintero E, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Bory F, Planas R, et al. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet* 1985;1:611-2.
 39. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jiménez W, Ginés P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614-20.
 40. Ginés A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
 41. Tito L, Ginés P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-51.
 42. Vila MC, Coll S, Sola R, Andreu M, Gana J, Márquez J. Total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites and dilutional hyponatremia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2219-23.
 43. Arroyo V, Ginés A, Salo J. A European survey on the treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:667-72.
 44. Gerbes AL, Gulberg V, Waggerhauser 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.
 45. Ginés 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-64.
 49. Arroyo V, Rodes J, Gutiérrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249-56.
 50. Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985;89:1415-25.
 51. Gerbes AL, Gulberg V, Ginés P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-91.
 52. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-91.
 53. Guyader D, Patat A, Ellis-Grosse EJ, Orczyk GP. Pharmacodynamic effects of a nonpeptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2002;36:1197-205.
 54. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71.
 55. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, et al. Recovery from «hepatorenal syndrome» after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-9.
 56. 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.
 57. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:15-9.
 58. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiati E, Bernuau J, Barriere E, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome treated with terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:882-8.
 59. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, Mathurin P, Mofredj A, Di Martino V, et al. Effect of terlipressin (glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:153-8.
 60. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30.
 61. Ortega R, Ginés P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las HD, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
 62. Guevara M, Ginés 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.
 63. 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.
 64. Mitzner SR, Klamm S, Peszynski P, Hickstein H, Korten G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001;5:417-22.
 65. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginés 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.
 66. 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;341:403-9.
 67. 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.