



# Fisiopatología de la ascitis refractaria y el síndrome hepatorenal

V. Arroyo

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic Universitari. Instituto d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) e Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas (IRSIN). Universidad de Barcelona. Barcelona.

## TIPOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL (SHR)

El Síndrome Hepatorrenal (SHR) es una complicación de gravedad extrema caracterizado por un fallo renal funcional (un deterioro de la función renal en ausencia de lesiones histológicas renales) que frecuentemente se desarrolla en pacientes con cirrosis avanzada. Este fenómeno es debido a una intensa vasoconstricción renal que impide una correcta perfusión renal y reduce el GFR (*glomerular filtration rate*)<sup>1</sup>. El SHR ocurre en un escenario donde existe un deterioro de la función circulatoria sistémica que conlleva a hipotensión arterial y taquicardia, representando de esta manera la máxima expresión de esta disfunción circulatoria<sup>2</sup>. En estadios iniciales de la enfermedad, cuando la función circulatoria sistémica no está tan severamente deteriorada, los valores de GFR son normales o moderadamente reducidos, aunque los pacientes presentan retención de sodio y formación de ascitis. Las anomalías en la excreción de agua libre y el desarrollo secundario de hiponatremia dilucional (concentraciones de sodio menores de 130 mEq/L) representan un paso intermedio dentro del desarrollo de la disfunción circulatoria en la cirrosis descompensada<sup>3</sup>. Este fenómeno ocurre meses después de la aparición de la retención de sodio y ascitis y es un buen marcador predictivo del desarrollo de SHR. Hay dos tipos de SHR (fig. 1)<sup>4</sup>. El SHR tipo 1 se caracteriza por ser un fallo renal rápido y progresivo, asociado a un rápido incremento en la concentración de creatinina sérica (5 mg/dl), oliguria, concentraciones muy bajas de sodio urinario (aunque no siempre), hiponatremia y, en algunos casos, hipercaliemia. Aunque este síndrome puede aparecer de forma espontánea, suele desarrollarse en pacientes con episodios previos de SHR tipo 2. La causa más frecuente desencadenante del SHR tipo 1 es la peritonitis bacteriana espontánea u otro tipo de infecciones bacterianas graves<sup>5</sup>. La aparición de hemorragia gastrointestinal, una intervención quirúrgica importante, daño hepático agudo debido a una hepatitis alcohólica sobrepuesta, o bien, una hepatitis viral o hepatitis tóxica pueden precipitar el desarrollo del SHR tipo-1. El diagnóstico de SHR tipo 1 implica un pronóstico de gravedad extrema.

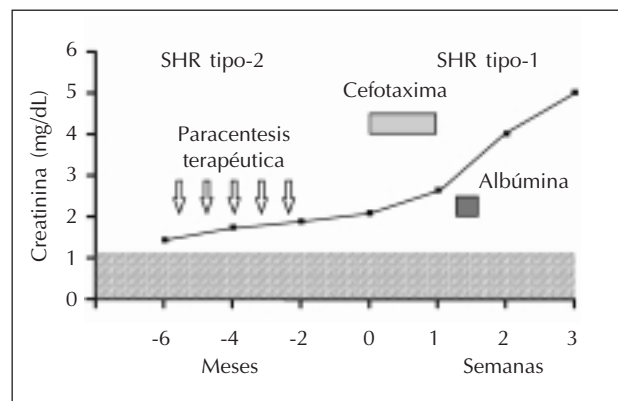


Fig. 1.—Evolución característica de un paciente con SHR de tipo 2 y ascitis refractaria que desarrolló un rápido y progresivo fallo renal (SHR tipo-1) tras un episodio de peritonitis bacteriana espontánea. El SHR tipo 1 ocurre a pesar de la rápida resolución de la infección con cefotaxima y la expansión del volumen plasmático con albúmina.

Prácticamente la mayoría de los pacientes fallecen en un plazo de 2 a 3 semanas tras la aparición del fallo renal<sup>4</sup>. El SHR tipo 2 es, sin embargo, un fallo renal moderado (concentración sérica de creatinina entre 1,5 y 2,5 mg/dl) que permanece estable durante meses. El problema mayor de los pacientes con SHR tipo 2 es la resistencia al tratamiento con diuréticos<sup>4</sup>. Muchos de los pacientes con ascitis refractaria presentan el SHR tipo 2.

El *International Ascites Club* ha definido recientemente el criterio diagnóstico del SHR (tabla I)<sup>4</sup>. La concentración sérica de creatinina escogida para el diagnóstico de SHR es de 1,5 mg/dl. Debe hacerse notar, sin embargo, que este parámetro es un marcador deficiente del GFR en la cirrosis. Aunque una concentración sérica de creatinina de 1,5 mg/dl, en pacientes con cirrosis avanzada, se asocia a un GFR menor que 40 ml/min (valores normales de GFR son de aproximadamente 125 ml/min), la condición inversa no es cierta. Un paciente con GFR menor de 40 ml/min puede presentar una concentración sérica

**Tabla I.** Criterio de diagnóstico del SHR (International Ascites Club)

1. Fallo hepático e hipertensión portal.
2. Creatinina > 1,5 mg/dL o GFR < 40 ml/min.
3. Ausencia de shock, transcurso de infección bacteriana, agentes nefrotóxicos o pérdida de fluidos.
4. No mejoría tras evacuación diurética e infusión de salino I.V. (1.500 ml).
5. Proteinuria < 500 mg/día, ecografía renal normal.

ca de creatinina inferior a 1,5 mg/dl o incluso cercanos a la normalidad (< 1,2 mg/dl).

**ASCITIS REFRACTARIA**

El *International Ascites Club* ha definido el término «ascitis refractaria» como la ascitis que no puede ser movilizada o que es de recurrencia temprana (p.ej. tras paracentesis terapéutica) y no puede ser prevenida mediante la restricción de sodio y/o el tratamiento con diuréticos<sup>4</sup>. Hay dos tipos de ascitis refractaria: la resistente al tratamiento con diuréticos y la ascitis intratable con diuréticos. Los pacientes diagnosticados con ascitis resistente a diuréticos no responden a una terapia diurética máxima (160 mg/día de furosemida más 400 mg/día de espironolactona). Por otro lado, la ascitis intratable con diuréticos es ascitis refractaria ya que el paciente no puede recibir dosis terapéuticas de diuréticos debido al desarrollo de complicaciones secundarias inducidas por los mismos (mayoritariamente encefalopatía hepática, disfunción renal, y anomalías electrolíticas). La furosemida inhibe la reabsorción de sodio en el asa de Henle, mientras que la espironolactona antagoniza el efecto de la aldosterona en el túbulo colector. Sin embargo, hasta la fecha, no hay ninguna droga descrita que inhiba la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Los pacientes con ascitis resistente a diuréticos, no responden a un tratamiento diurético debido a la reducción de la biodisponibilidad de sodio en los lugares de acción de estas drogas. Este hecho está causado, probablemente, por una disminución del índice de filtrado glomerular, o bien, una excesiva reabsorción de sodio en el túbulo proximal.

**PATOGÉNESIS DEL SHR tipo-2**

El evento central en la fisiopatogenia de la disfunción renal y el SHR en la cirrosis es la vasodilatación arterial esplácnica secundaria a la hiperten-

sión portal (fig. 2)<sup>2,6</sup>. En las fases iniciales de la cirrosis, cuando la enfermedad se encuentra en un estado de compensación, la vasodilatación en la zona esplácnica es moderada y los parámetros de presión arterial se mantiene a través de un incremento en el volumen plasmático y el gasto cardíaco (circulación hiperdinámica). Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa y la presión portal aumenta, la vasodilatación arterial esplácnica es más intensa y el anterior mecanismo compensatorio deja de ser suficiente para mantener la presión arterial. La hipotensión arterial se desarrolla a través de la estimulación de los mecanismos barorreceptores que activan el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina y la hormona antidiurética. Estos sistemas hormonales incrementan la presión arterial pero a su vez provocan la retención de sodio y agua, que se acumula en el peritoneo formando ascitis. Dentro del grupo de los pacientes cirróticos con ascitis, aquellos con SHR son los que presentan una mayor hipotensión arterial y los niveles plasmáticos más elevados de renina, norepinefrina y hormona antidiurética; todas ellas características asociadas a una insuficiencia severa de la función circulatoria (tablas II y III). La vasoconstricción renal, causante del SHR en estos pacientes, es una consecuencia de la activación intensa de agentes vasoconstrictores renales como: el sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático y la hormona antidiurética (fig. 3). Es por este motivo, por el que los pacientes con SHR presentan frecuentemente vasoconstricción en otros territorios vascularizados (cerebro, músculo y piel)<sup>6</sup>. La disfunción renal y el SHR son, por tanto, el precio que los pacientes cirróticos con hipertensión portal severa han de pagar para mantener la presión arterial dentro de los límites compatibles con la vida.

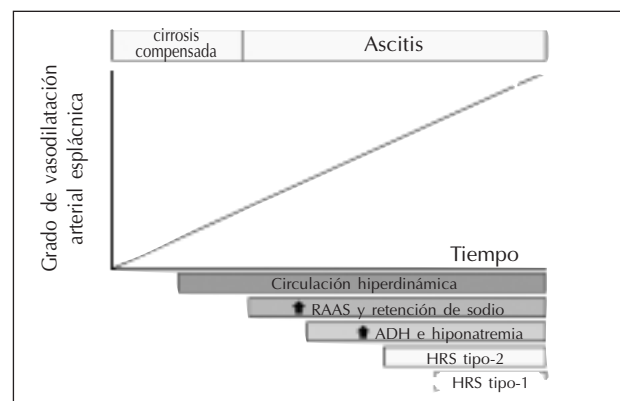


Fig. 2.—Evolución temporal de las anomalías circulatorias, neurohormonales y de la función renal en la cirrosis.

**Tabla II.** Hemodinámica sistémica en cirrosis con ascitis

	Cirrosis con ascitis		
	Sujetos sanos	no SHR	SHR
MAP (mmHg)	87 ± 3	82 ± 2	69 ± 5
Volumen plasmático (mL/kg)	44 ± 2	66 ± 2	59 ± 4
Índice cardíaco (L/min·m <sup>3</sup> )	3,0 ± 0,2	5,7 ± 0,2	5,5 ± 0,5

p < 0,001 para todos los valores (ANOVA). MAP (presión arterial media).

**Tabla III.** Sistema vasoactivo neurohormonal en cirrosis con ascitis

	Cirrosis con ascitis		
	Sujetos sanos	no SHR	SHR
Actividad de renina plasmática (ng/mL·h)	0,5 ± 01	8,2 ± 2	31,7 ± 10,4
Norepinefrina (pg/mL)	200 ± 22	512 ± 39	1.141 ± 1,34
Homona antidiurética (pg/mL)	2,4 ± 0,1	2,9 ± 0,1	4,2 ± 0,3

p < 0.001 para todos los valores (ANOVA).

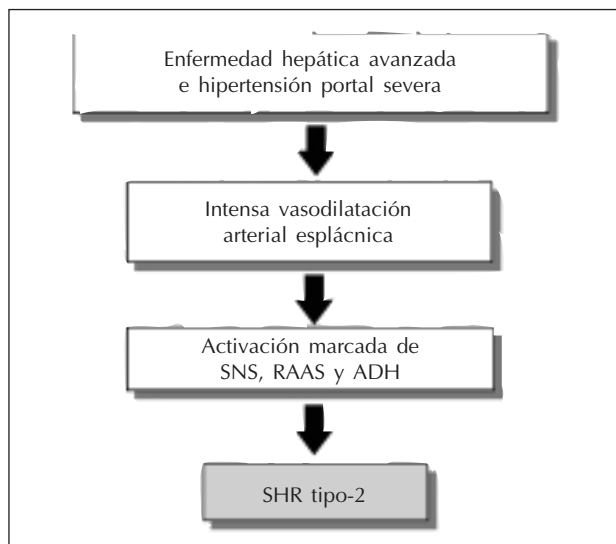


Fig. 3.—Posible mecanismo del SHR tipo 2 (SNS: sistema nervioso simpático; RAA: sistema renina angiotensina; ADH: Hormona antidiurética).

### PATOGÉNESIS DEL SHR tipo-1

El mecanismo por el que el SHR tipo 2 empeora de forma rápida y progresiva (tipo SHR-1) es desconocido hasta la fecha, pero puede estar relacionado con alteraciones en los mecanismos vasoactivos intrarre-

nales. En respuesta a una activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos renales (por ejemplo el sistema renina-angiotensina), el riñón sintetiza sustancias vasodilatadoras, particularmente prostaglandinas y NO (*nitric oxide*), con la finalidad de mantener la perfusión renal. Existen evidencias de que tanto las prostaglandinas como el NO participan en la homeostasis de la perfusión renal en la cirrosis descompensada<sup>7</sup>. Por otra parte, hay también mecanismos de vasoconstricción renal (angiotensina-II, endotelina, adenosina) que son activados en respuesta a isquemia renal. En este contexto, se podría hipotetizar que en pacientes con el SHR tipo-2 los vasodilatadores intrarrenales podrían estar totalmente activados con la finalidad de mantener la hemodinámica renal y que la hipoperfusión renal, aunque intensa, no sería suficiente para inducir la activación de vasoconstrictores intrarrenales. La aparición de complicaciones, como infecciones bacterianas u otro tipo de evento, en pacientes con el SHR tipo 2, produce un deterioro mayor de los parámetros circulatorios y de la perfusión renal. La isquemia renal puede ser, de esta forma, suficientemente intensa como para afectar la síntesis de vasodilatadores intrarrenales y estimular la producción intrarrenal de vasoconstrictores. Este hecho produciría un círculo vicioso por el que la isquemia renal provocaría un desequilibrio entre la síntesis de sustancias vasoactivas intrarrenales y la vasoconstricción renal, dirigiendo este proceso a un fallo renal progresivo (fig. 4). Desde este momento, el fallo renal se mantiene a través de mecanismos intrarrenales, y la evolución del SHR es independiente del factor desencadenante. Diversos datos apoyan esta hipótesis: a) el deterioro de la función circulatoria es una característica común de los eventos desencadenantes del SHR tipo-1. Por ejemplo, la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis induce una disminución de la resistencia vascular periférica y una activación marcada de los sistemas renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático, en asociación con un incremento en la concentración plasmática y ascítica de citocinas<sup>5,8</sup>. b) En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea o hemorragia debida a rotura de varices gastroesofágicas, el SHR tipo 1, si no es tratado, sigue un curso evolutivo rápido, a pesar de la rápida resolución de estas complicaciones<sup>5</sup>. c) La supresión de la actividad renina plasmática y la normalización de la concentración de norepinefrina plasmática, mediante la administración de vasoconstrictores y expansores del volumen plasmático, no se traduce en un rápido incremento de la perfusión renal en pacientes con el SHR<sup>9</sup>. Son necesarios períodos prolongados de tratamiento normalizador de la función circulatoria (durante tres-cuatro días) para conseguir una disminución en los niveles de creatinina plasmática (ver más abajo).

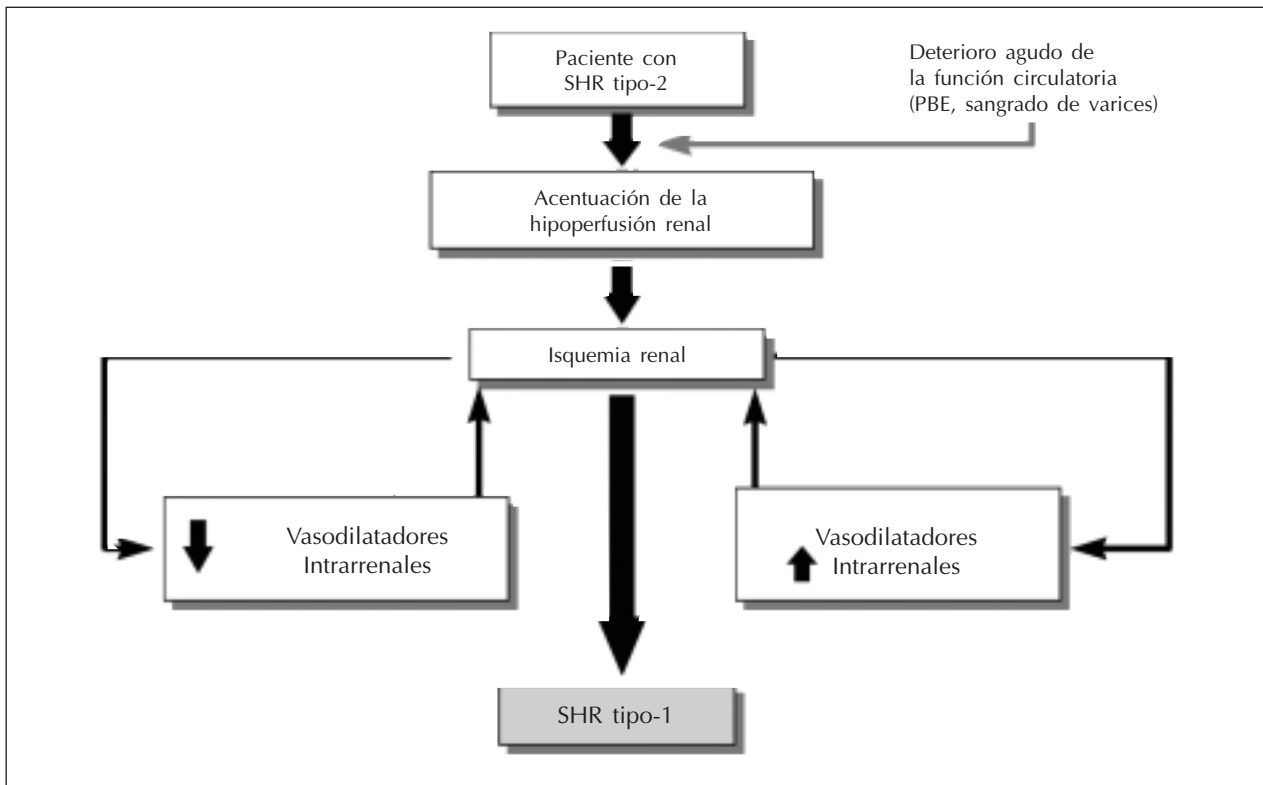


Fig. 4.—Posible mecanismo del SHR tipo 1 (SBP: peritonitis bacteriana espontánea).

### TRATAMIENTO DE LA ASCITIS REFRACTARIA

El dispositivo de *LeVeen* y otras formas de anastomosis peritoneovenosa (PVS) fueron las primeras estrategias específicamente diseñadas para tratar la ascitis refractaria. Estas técnicas fueron introducidas en 1974. A su vez, la paracentesis terapéutica fue reintroducida para el tratamiento de pacientes con cirrosis y ascitis en 1985. Finalmente, el uso del TIPS (*transjugular intrahepatic portocaval shunt*) en el tratamiento de la ascitis refractaria comenzó durante el inicio de los noventa. Por lo tanto, sorprende el hecho de que existan pocos artículos que comparen estos dos tratamientos terapéuticos. Solo hay dos ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparan PVS *versus* paracentesis<sup>10,11</sup> y tres estudios que comparan paracentesis *versus* TIPS<sup>12-14</sup>.

La PVS es una herramienta efectiva en el tratamiento de la ascitis refractaria que posibilita la expansión del volumen circulante sanguíneo y que mejora la función circulatoria, la función renal y la respuesta a diuréticos. El mayor inconveniente de la PVS es la obstrucción frecuente de la prótesis (aproximadamente el 50% de los casos durante los seis primeros meses), com-

plicación que requiere intervención quirúrgica. Por otro lado, otras complicaciones como trombosis afectando la vena cava superior o peritonitis obstructiva intestinal son complicaciones graves, aunque infrecuentes, en estos pacientes y contraindican el trasplante hepático. Como es de esperar, en los ensayos clínicos en los que se compara PVS *versus* paracentesis, el primer tratamiento fue mucho más efectivo en el control a largo plazo de la formación de ascitis<sup>10,11</sup>. Sin embargo, éste no representó ninguna ventaja real para el tratamiento de estos pacientes. El tiempo total en el hospital durante el seguimiento y la probabilidad de supervivencia fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Entre los tres ensayos clínicos que comparan TIPS *versus* paracentesis solo dos fueron realizados en pacientes con ascitis refractaria<sup>12,13</sup>, según la definición adoptada por el *International Ascites Club*. El tercero, incluye una elevada proporción de pacientes con ascitis recurrente (pacientes que responden al tratamiento médico pero desarrollan episodios frecuentes de ascitis por diferentes motivos)<sup>14</sup>. Estos estudios claramente muestran que el TIPS es un tratamiento efectivo de la ascitis refractaria. A través

de la disminución de la presión portal, el TIPS mejora los parámetros circulatorio y renales favoreciendo que los pacientes no acumulen ascitis al ser tratados con dosis bajas de diuréticos o incluso en ausencia de los mismos. El TIPS, sin embargo, presenta importantes problemas. Durante el primer año, aproximadamente un 50% de los pacientes desarrollan un malogamiento del TIPS, hecho que conlleva a la aparición de ascitis refractaria y el requerimiento de angioplastia o la inserción de una nueva prótesis. Por otra parte, el tratamiento con el TIPS cambia el curso natural de la enfermedad, desde ascitis refractaria a la aparición de episodios frecuentes de encefalopatía hepática en una proporción substancial de los pacientes. Finalmente, el TIPS no mejora los valores de supervivencia. En realidad, en pacientes con insuficiencia hepática severa se reduce la tasa de supervivencia.

Basándose en lo anteriormente expuesto, la paracentesis terapéutica es el tratamiento de elección en pacientes con ascitis refractaria. Este tratamiento tiene el inconveniente de que los pacientes requieren visitas hospitalarias frecuentes para movilizar el fluido ascítico. Sin embargo, este proceso puede ejecutarse con rapidez en un régimen ambulatorio. Cuando los pacientes no pueden admitir ascitis y/o existe la necesidad de realizar paracentesis terapéutica frecuentemente, el tratamiento con TIPS o PVS son los indicados. En pacientes en lista de espera para trasplante hepático, la PVS es el tratamiento claramente contraindicado. Por otra parte, en pacientes con fallo hepático severo (índice de Child-Pugh de 12), en los cuales el TIPS puede deteriorar aun más la función hepática, inducir encefalopatía hepática severa y reducir la tasa de supervivencia, la PVS puede ser el tratamiento terapéutico de elección.

## TRATAMIENTO DEL SHR

Numerosas alternativas terapéuticas (expansión del volumen plasmático, PVS, administración de vasodilatadores de forma intravenosa o intra-arterial, antagonistas del sistema renina-angiotensina, hemodiálisis) han sido utilizadas en el tratamiento del SHR sin producir efectos beneficiosos en los parámetros de función renal o en el pronóstico. Sin embargo, con el diseño de terapias basadas en nuevos conceptos fisiopatológicos de la disfunción renal en la cirrosis, esta situación ha cambiado. Actualmente, tenemos nuevos tratamientos del SHR que han sido propuestos en estudios publicados recientemente. En el primer estudio realizado por Lenz y cols., se mostró que la administración aguda de ornipresina, un análogo de la vasopresina con un fuerte efecto va-

soconstrictor sobre la circulación esplácnica, estuvo asociado con la supresión de la actividad plasmática renal, indicando de esta manera que la ornipresina produce una mejoría de la función circulatoria<sup>15</sup>. El segundo trabajo fue realizado por Fevery y cols. Estos autores expandieron marcadamente el volumen plasmático, utilizando albúmina principalmente, y administraron misoprostol (un análogo de prostaglandinas) a pacientes con SHR durante un plazo de varios días o incluso semanas, observando una mejoría en la función renal<sup>16</sup>. Sin embargo, investigaciones posteriores mostraron que misoprostol administrado aisladamente, no posee la propiedad de modificar los parámetros de función renal en pacientes con SHR. Por lo tanto, la mejoría de SHR observada por Fevery y cols., pudo ser debida, presumiblemente, a la expansión crónica del volumen plasmático provocada en estos pacientes. El tercer estudio fue desarrollado por Guevara y cols.<sup>9</sup>. Estos autores combinaron la administración de expansores de volumen plasmático, albúmina y ornipresina, en dos series de pacientes cirróticos con SHR severa (principalmente SHR tipo 1). En la primera serie, el tratamiento durante tres días, se correlacionó con la normalización de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona. Además, se observó una marcada supresión de la concentración elevada de norepinefrina plasmática mostrando una mejoría notable en la función circulatoria. Sin embargo, no se observó ningún efecto clínico significativo que indicase una mejoría de la función renal. En la serie segunda de pacientes, el tratamiento fue administrado durante dos semanas y se observó una normalización de los niveles de creatinina sérica en la mayoría de los pacientes. La disminución en la concentración sérica de creatinina comenzó entre el cuarto y quinto día de tratamiento, alcanzando valores normales entre siete y catorce días tras el inicio de la terapia. Desafortunadamente la administración continua de ornipresina, de forma i.v., también causó efectos isquémicos adversos en algunos de los pacientes. Finalmente, el cuarto estudio realizado por Uriz<sup>17</sup> mostró que la terlipresina (un análogo de la vasopresina con una vida media prolongada y administrada a una dosis de 0,5 mg cada 4 horas de forma intravenosa) asociada a la infusión de albúmina, es una terapia tan efectiva en el tratamiento de SHR como lo es la administración de ornipresina más albúmina, pero además, no presentó efectos isquémicos. En la tabla IV se muestran los principales resultados obtenidos por Guevara y cols., y Uriz y cols., referentes al efecto de la ornipresina y terlipresina sobre la función renal y circulatoria de los pacientes con SHR. El dato interesante fue que la mayoría de pacientes de ambos estudios no mos-

traron recurrencia de SHR tras la finalización del tratamiento. Datos no publicados de nuestro grupo sugieren que terlipresina administrada de forma aislada no es efectiva en la mayoría de los pacientes con SHR. La administración de agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (midodrina) asociados a la expansión de volumen puede ser también efectiva en la reversión de SHR<sup>18</sup>.

Aunque no hay estudios concretos que investiguen si la reversión de SHR mejora el índice de supervivencia, los datos de los estudios mencionados anteriormente sugieren que esto podría ser así.

El TIPS es también un tratamiento efectivo del SHR<sup>19</sup>. Su potencialidad de aplicación es, sin embargo, menor que el de la terapia farmacológica.

### PREVENCIÓN DEL SHR

El desarrollo de SHR tras un episodio de peritonitis bacteriana espontánea, una condición asociada al 30% de incidencia de este síndrome, puede ser prevenido mediante la expansión del volumen plasmático en el momento del diagnóstico de la infección<sup>8</sup>. Una gran serie de pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, fueron aleatorizados para recibir un tratamiento de cefotaxima, o bien, un tratamiento de cefotaxima más albúmina (1,5 g/Kg b-wt en el momento del diagnóstico de la infección y 1 g/kg b-wt al tercer día). La actividad de la renina plasmática aumentó en el grupo control pero disminuyó en el grupo de pacientes tratados con albúmina, indicando que la expansión del volumen plasmático es una condición que previene la disfunción circulatoria desencadenada por la infección en estos pacientes. Además, este fenómeno estuvo asociado a una disminución significativa de la incidencia de SHR y de la mortalidad hospitalaria (tabla IV).

**Tabla IV.** Efecto de vasoconstrictores (ornipresina y terlipresina) y de expansión de volumen en el SHR (Guevara y cols. *Hepatology* 27: 35-41, 1998 y Uriz y cols. *J Hepatol* 33: 43-48, 2000)

	Basal (n = 15)	Día 3 (n = 12)	Día 7 (n = 9)	Día 14 (n = 7)
MAP (mmHg)	70 ± 8	70 ± 8	77 ± 9	79 ± 12
PRA (ng/ml-h)	15 ± 15	4 ± 2	2 ± 3	1 ± 1
NE (pg/ml)	1.257 ± 938	750 ± 382	550 ± 410	316 ± 161
Creatinina(mg/dl)	3 ± 1	3 ± 1	2 ± 1	1 ± 1

Valores normales: PRA < 1,4 ng/ml-h; NE < 260 pg/ml  

$p < 0,001$  para todos los valores (ANOVA). MAP (presión arterial media), PRA (actividad de renina plasmática), NE (norepinefrina).

### BIBLIOGRAFÍA

- Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10: 1833-1839, 1999.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M y cols.: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-1157, 1988.
- Ginés P, Berl T, Bernardi M y cols.: Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 28: 851-864, 1998.
- Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL y cols.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 23: 164-176, 1996.
- Navasa M, Follo A, Filella X y cols.: Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 27: 1227-1232, 1998.
- Arroyo V, Jiménez W: Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 32: 157-170, 2000.
- Ros J, Claria J, Jiménez W y cols.: Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 22: 915-920, 1995.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V y cols.: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403-409, 1999.
- Guevara M, Ginés P, Fernández-Esparrach G y cols.: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27: 35-41, 1998.
- Ginés A, Planas R, Angeli P y cols.: Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 22: 124-131, 1995.
- Ginés P, Arroyo V, Vargas V y cols.: Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 325: 829-835, 1991.
- Lebrec D, Giiully N, Hadengue A y cols.: 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* 25: 135-144, 1996.
- Grupo Interhospitalario para el Estudio de la Ascitis. Estudio aleatorizado, comparativo y multicéntrico entre la derivación portosistémica percutánea intrahepática y la paracentesis con albúmina en el tratamiento de la ascitis refractaria. *Gastroenterol Hepatol* 24: 79, 2001.
- Rosslé M, Ochs A, Gulberg V y cols.: A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 342: 1701-1707, 2000.
- Lenz K, Hortnagl H, Druml W y cols.: Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 101: 1060-1067, 1991.
- Fevry J, Van Cutsem E, Nevens F y cols.: Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol* 11: 153-158, 1990.
- Uriz J, Ginés P, Cárdenas A y cols.: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33: 43-48, 2000.
- Angeli P, Volpin R, Gerunda G y cols.: Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrina and octreotide. *Hepatology* 29: 1690-1697, 1999.
- Guevara M, Ginés P, Bandi JC y cols.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 28: 416-422, 1998.