

# Tratamiento diurético de la ascitis

J. Llach, J. M. Salmerón, P. Ginès y V. Arroyo

Unidad de Hepatología. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

## Introducción

La ascitis es una de las complicaciones mayores que acompañan a la cirrosis hepática y constituye la causa más habitual de ingreso hospitalario de los pacientes afectados de esta enfermedad. Su aparición refleja la existencia de importantes alteraciones hemodinámicas, esplánicas y sistémicas y de la función hepática y renal. Así, no es de extrañar que la aparición de ascitis se asocie a un mal pronóstico de la enfermedad. La figura 1 muestra la curva de supervivencia de una serie de 139 pacientes ingresados en nuestra unidad para el tratamiento de un episodio de ascitis; en esta serie la probabilidad de supervivencia al año fue del 56 %<sup>1</sup>. Este hecho debe ser tenido en cuenta al considerar el tratamiento de estos pacientes.

El tratamiento más utilizado en la ascitis asociada a cirrosis hepática consiste en la restricción de sodio de la dieta y el empleo de fármacos diuréticos. Si bien suele observarse una buena respuesta a la terapéutica, ésta dista mucho de ser plenamente satisfactoria. La anorexia y malnutrición que pueden acompañar a la cirrosis hepática empeora ocasionalmente con la restricción salina de la dieta. La hiperglicemia y/o la encefalopatía hepática dificultan el manejo dietético de estos enfermos. La administración crónica de diuréticos puede desencadenar la aparición de complicaciones como encefalopatía hepática, insuficiencia renal, trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base, hiperuricemia y gota, hiperglicemia, alteraciones hematológicas, disfunciones sexuales y calambres musculares, entre otras. Aun cuando se realiza correctamente el tratamiento, un porcentaje elevado de pacientes requiere rehospitalización por episodios de ascitis a tensión. Finalmente es de resaltar que el 10-20 % de los pacientes ingresados no presentan buena respuesta al tratamiento. Todo ello justifica el hecho de que se estén estudiando otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la ascitis.

El presente trabajo pretende revisar el manejo de la ascitis en los pacientes con cirrosis hepática, haciendo especial énfasis en la utilización de los diuréticos. Para su exposición se ha dividido en cuatro secciones. En la primera se discuten los aspectos fisiopatológicos de la ascitis y de los trastornos de la función renal presentes en la cirrosis, que son importantes para el tratamiento de estos pacientes. La segunda se centra en la importancia del tratamiento convencional de la ascitis y específicamente en la utilización de los diuréticos. En la tercera sección se citan las opciones terapéuticas para aquellos pacientes que no muestran buena respuesta al tratamiento convencional (ascitis refractaria). Por último se ofrece una conclusión sumaria sobre el tema.

## Fisiopatología de la ascitis y trastornos de la función renal en la cirrosis hepática

Tradicionalmente se había considerado que la aparición de ascitis en pacientes con cirrosis hepática era debida a la ruptura del equilibrio de Starling en la circulación hepática y esplánica como consecuencia de la aparición de hipertensión portal. Sin embargo, numerosos estudios llevados a cabo en los últimos años demuestran que el mecanismo de formación de ascitis es mucho más complejo y precisa de la participación renal.

La retención renal de sodio es un hecho prácticamente constante en los pacientes cirróticos con ascitis. Si bien inicialmente se interpretó que esta alteración era secundaria a la contracción del volumen vascular motivado por la formación de ascitis, existen evidencias de que se trata de un hecho primario en la génesis de la ascitis. Así, cuando se obtiene un balance negativo de sodio con la dieta y el tratamiento diurético, se consigue la desaparición de la ascitis, que suele reaparecer al suprimir el tratamiento. Por otra parte, los fármacos que aumentan la reabsorción tubular de sodio, como la 9- $\alpha$ -fluorocortisona, son capaces de desencadenar la aparición de ascitis en enfermos con cirrosis compensada<sup>2</sup>. En estudios experimentales con animales inducidos a la cirrosis hepática se objetiva retención renal de sodio con anterioridad a la aparición de ascitis<sup>3, 4</sup>. Por último, los estudios hemodinámicos practicados, tanto en ani-

Correspondencia: Dr. Vicente Arroyo.  
Unidad de Hepatología.  
Hospital Clinic i Provincial.  
Villarroel, 170.  
08036 Barcelona.

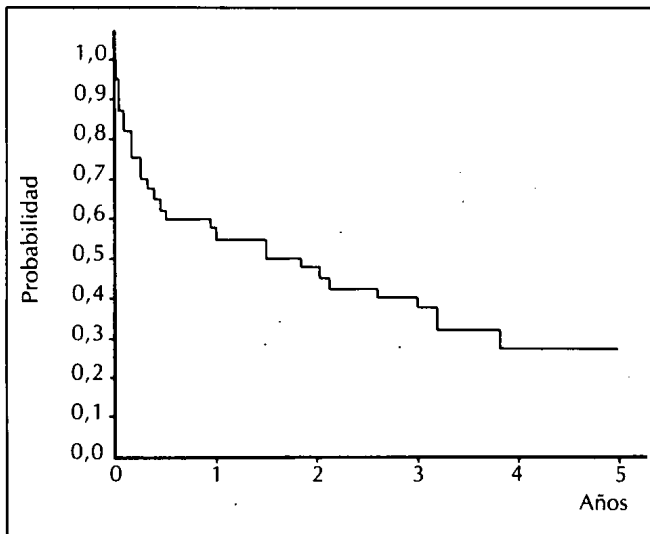


Fig. 1.—Probabilidad global de supervivencia en una serie de 139 pacientes ingresados para tratamiento de un episodio de ascitis (tomado de [1] con permiso).

males de experimentación como en pacientes cirróticos, muestran la existencia de un gasto cardíaco y volumen plasmático elevados<sup>5, 6</sup>. De todas maneras la intensidad de la retención renal de sodio varía considerablemente de un paciente a otro, lo que explica las diferencias en la respuesta al tratamiento<sup>7</sup>.

En segundo lugar los pacientes cirróticos con ascitis presentan trastornos de la capacidad renal de excretar agua libre<sup>8</sup>. Esta situación, subclínica en la mayor parte de los pacientes, se pone de manifiesto al determinar el aclaramiento de agua libre tras sobrecarga acuosa. Sin embargo, en algunos casos esta alteración es tan marcada que los pacientes son incapaces de eliminar la ingesta habitual de agua de la dieta. En estos casos se detecta hiponatremia e hiposmolaridad plasmáticas secundarias a hemodilución<sup>9, 10</sup>. Este hecho puede observarse en el 35 % de los cirróticos con ascitis<sup>9</sup>.

La insuficiencia renal funcional (IRF), también conocida como síndrome hepatorenal, constituye la alteración de la función renal más importante que presentan los pacientes cirróticos con ascitis. Se presenta por vasoconstricción arterial renal, que conduce a la disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular<sup>11</sup>. Clínicamente se caracteriza por la aparición de oliguria y azotemia, con excreción urinaria de sodio inferior a 10 meq/l y osmolaridad urinaria superior a la plasmática. Los riñones de estos pacientes no presentan anomalías orgánicas<sup>12</sup>. Habitualmente la IRF permanece estable durante meses, mientras que en otros casos, especialmente cuando existen factores precipitantes (hemorragias, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc.), su curso puede ser rápidamente progresivo, conduciendo a la muerte en pocas semanas<sup>13</sup>. Estudios retrospectivos

indican que la IRF se encuentra presente en el 17 % de los pacientes cirróticos que ingresan en un hospital por un episodio de ascitis y en el 50 % de ellos cuando fallecen<sup>13</sup>. Un elevado porcentaje de pacientes con ascitis refractaria al tratamiento diurético presentan IRF estable<sup>7</sup>.

Aunque la fisiopatología de estos trastornos de la función renal no es completamente conocida, existen evidencias de que se encuentra mediada por sistemas neurohumorales endógenos. Parece ser que la retención renal de sodio es un fenómeno multifactorial y ocurre a lo largo de toda la nefrona. Así, el sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>14</sup>, que estimula la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal, y el sistema nervioso simpático<sup>15</sup>, que lo hace en el túbulo contorneado proximal y en el asa de Henle, se encuentran activados en los pacientes cirróticos con ascitis y especialmente en los que se acompañan de IRF. Además parece ser que la secreción de hormonas natriuréticas está deprimida en estos pacientes<sup>16</sup>. Existe una clara correlación entre los niveles plasmáticos de hormona antidiurética, que se encuentran aumentados en estos pacientes, y la alteración en la capacidad de excreción renal de agua libre<sup>17</sup>. Se han constatado además alteraciones en la síntesis renal de prostaglandinas<sup>18, 19</sup>. La producción renal de prostaglandinas ( $E_2$ ,  $I_2$ ,  $F_{1\alpha}$  y  $TxA_2$ ), estimada por la excreción urinaria de sus metabolitos ( $PGE_2$ , 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\alpha}$  y  $TxB_2$ ), está aumentada en pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal. Parece ser que este hecho se encuentra en íntima relación con la activación de los sistemas neurohumorales endógenos. Así, la síntesis renal de prostaglandinas se inicia con la activación de la fosfolipasa  $A_2$  a partir de fosfolípidos almacenados en las membranas celulares. La ciclooxigenasa celular actúa sobre el ácido araquidónico liberado, convirtiéndolo en endoperóxidos PGG, PGH, que finalmente son transformados a  $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  y tromboxano  $A_2$  por acción de enzimas específicas. Dado que tanto la angiotensina II como la norepinefrina y la hormona natriurética son potentes estímulos de la fosfolipasa A, se piensa que estos factores juegan un papel importante en la génesis del aumento de la producción renal de prostaglandinas que presentan estos pacientes. Si se tiene en cuenta el antagonismo de la  $PGE_2$  y la  $PGI_2$  sobre el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y la norepinefrina, y sobre el efecto hidrosmótico de la hormona antidiurética, se hace fácil concluir que la elevada síntesis renal de prostaglandinas en estos pacientes intenta mantener la hemodinámica renal y la excreción de agua dentro de los límites de la normalidad. En pacientes con IRF se ha demostrado una disminución en la excreción urinaria de  $PGE_2$  y 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ , por lo que se ha postulado que esta insuficiente síntesis de prostaglandinas para contrarrestar la actividad de

los sistemas vasoconstrictores endógenos puede ser la génesis de la IRF que presentan los cirróticos con ascitis<sup>18, 19</sup>.

Los pacientes cirróticos presentan un trastorno hemodinámico característico consistente en hipotensión arterial, taquicardia y aumento del gasto cardíaco<sup>5, 6</sup>. Esta situación traduce la existencia de una disminución de las resistencias vasculares periféricas por vasodilatación arteriolar. Se ha demostrado en pacientes alcohólicos con hepatopatía crónica<sup>20</sup> y en animales de experimentación<sup>21</sup> que la hipertensión portal, por mecanismos no bien aclarados, provoca una intensa y generalizada vasodilatación arteriolar esplácnica. El bloqueo de la angiotensina II en estos pacientes se asocia a una reducción aún mayor de la tensión arterial y de la resistencia vascular periférica<sup>22, 23</sup>. Paralelamente, si se consigue una buena expansión plasmática, ya sea mediante la inmersión corporal en agua o bien tras la colocación de una anastomosis peritoneoyugular de LeVeen, se obtienen marcadas reducciones de la actividad renina plasmática y de las concentraciones plasmáticas de norepinefrina y de hormona antidiurética en los pacientes cirróticos con ascitis<sup>24-27</sup>. Todos estos datos han hecho sugerir que el hecho primario es la hipertensión portal, que por mecanismos no bien conocidos generaría una intensa y mantenida vasodilatación arteriolar esplácnica que daría lugar a una disminución de la tensión arterial. Esta activaría los sistemas vasoconstrictores endógenos, renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética, cuyo objetivo es mantener la tensión arterial dentro de los límites normales. En fases avanzadas de la enfermedad, cuando la hipertensión portal se hace más importante y los trastornos circulatorios son más marcados, la activación de estos sistemas vasoactivos es incapaz de compensar este trastorno hemodinámico, determinando finalmente la aparición de ascitis en la cirrosis hepática.

## Tratamiento convencional de la ascitis

### *Reposo y dieta hiposódica*

Es bien conocido que en los enfermos cirróticos con ascitis la posición de bipedestación se asocia a una activación marcada del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático, una reducción del filtrado glomerular y un aumento de la reabsorción tubular de sodio<sup>28</sup>. Por tanto, el reposo en cama puede ser de utilidad en el tratamiento de la ascitis de estos pacientes.

El eje fundamental del tratamiento de la ascitis consiste en la obtención de un balance negativo de sodio. Para ello la restricción de la ingesta de este ion (40-60 mEq/d) constituye la primera medida a

adoptar en estos enfermos, de manera que hasta el 20 % de ellos son capaces de eliminar su ascitis únicamente con la instauración de una dieta hiposódica<sup>7</sup>. Además la reducción en la ingesta de este ion hace posible disminuir las dosis de diurético requeridas en los restantes pacientes.

### *Diuréticos*

Los diuréticos más utilizados en el tratamiento de la ascitis de los enfermos cirróticos son los de asa, en particular la furosemida, y los distales, especialmente la espironolactona. Los diuréticos de asa ejercen su acción fundamentalmente a nivel de la rama ascendente del asa de Henle. Estos son los diuréticos más potentes que pueden utilizarse actualmente en la práctica clínica<sup>29, 30</sup>. A dosis elevadas pueden producir una excreción urinaria de sodio de hasta un 30 % del total del sodio filtrado. Esta elevada potencia natriurética puede atribuirse a dos hechos: por una parte, entre un 20 y un 50 % del sodio filtrado se reabsorbe en el asa de Henle, lugar de acción de estos diuréticos, y por otra parte, en ausencia de hiperaldosteronismo los túbulos distal y colector tienen una capacidad limitada para reabsorber este ion, siendo incapaces de contrarrestar la formidable natriuresis inducida por estos fármacos. Estos fármacos no constituyen un grupo homogéneo desde el punto de vista químico. La furosemida es un derivado sulfanilbencénico del ácido antranílico, el ácido etacrínico es un derivado cetónico del ácido fenoxiacético y la bumetanida deriva del ácido 3-aminobenzoico. Estos medicamentos son rápidamente absorbidos a través del tubo digestivo (diez-veinte minutos)<sup>31, 34</sup>. Su acción farmacológica se inicia muy precozmente (a los cinco minutos de su administración endovenosa) y su máximo efecto se registra a los quince-veinte minutos, desapareciendo la acción natriurética entre una y tres horas después de su administración<sup>35-38</sup>. Los diuréticos de asa circulan por la sangre fuertemente ligados a las proteínas plasmáticas, son secretados a través de un mecanismo de transporte activo de ácidos orgánicos<sup>37, 39, 40</sup> hacia la luz del túbulo proximal y posteriormente son transportados con el líquido luminal hacia la rama ascendente del asa de Henle. Una vez en la luz tubular, inhiben la reabsorción de cloro y sodio, de manera que el medicamento activo es el que alcanza la luz tubular. Aproximadamente un tercio de estos fármacos son eliminados por vías extrarrenales, particularmente a través del hígado<sup>32, 40</sup>. Esta vía de excreción tiene especial importancia en aquellos enfermos con insuficiencia renal. La acción diurética de la furosemida y la bumetanida se produce sin el concurso de ningún metabolismo. Sin embargo, existen evidencias de que la forma activa del ácido etacrínico es un derivado metabólico, etacrínico-cisteína, cuya actividad natriurética es muy superior a la del ácido etacrínico puro<sup>41</sup>.

La administración crónica de furosemida, bumetanida y ácido etacrínico a dosis farmacológicas produce un efecto similar sobre la excreción de sodio, cloro y potasio. Sin embargo, la administración de los mismos a dosis elevadas pone de manifiesto ciertas diferencias. La furosemida, por su acción inhibitoria sobre la anhidrasa carbónica, aumenta la secreción tubular de bicarbonato, poniendo de manifiesto un cierto grado de actuación a nivel de túbulo contorneado proximal<sup>35, 42</sup>. Esta sugerencia viene reforzada por el aumento que se registra en la excreción de fósforo, fenómeno también observado con la bumetanida<sup>43</sup>. Estos efectos no se observan tras la administración de ácido etacrínico. En condiciones basales estos fármacos reducen de forma marcada la capacidad renal de excretar agua libre, mientras que por otra parte, en condiciones de restricción hídrica, estos fármacos reducen considerablemente la capacidad renal de concentrar la orina. Estos hechos indican que estos fármacos producen una disminución de la reabsorción de cloro y sodio en la rama ascendente del asa de Henle<sup>43-45</sup>.

En los últimos años se ha investigado el mecanismo íntimo de acción de los diuréticos de asa. La reabsorción activa de iones en el túbulo renal es un proceso que requiere energía que en su mayor parte procede del ATP. El riñón dispone de una serie de sistemas enzimáticos (ATPasas) que a través de la hidrólisis del ATP proporcionan energía para un determinado proceso de reabsorción. Uno de estos sistemas,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPasa, interviene de forma importante en la reabsorción de cloro y sodio y en la secreción de potasio<sup>46</sup>. Estudios histoquímicos han demostrado que este sistema enzimático se halla ubicado fundamentalmente en las células tubulares de la rama ascendente del asa de Henle<sup>47</sup>. El túbulo contorneado distal también dispone de cantidades apreciables de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPasa; sin embargo, es poco importante a nivel del túbulo contorneado proximal. La inhibición de este sistema enzimático con ouabaina determina un aumento de la excreción urinaria de sodio y un descenso de la capacidad renal de concentración y dilución urinarias<sup>48</sup>, fenómenos similares a los observados tras la administración de diuréticos de asa. Existen evidencias que sugieren que estos fármacos ejercen su acción diurética mediante una inhibición de la síntesis aerobia de ATP y de la actividad del sistema enzimático  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPasa<sup>49</sup>.

La administración intravenosa de los diuréticos de asa produce aumentos transitorios del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal<sup>38, 50, 51</sup>. Investigaciones recientes han demostrado que los diuréticos de asa producen un aumento notable de la síntesis de prostaglandina  $\text{E}_2$ <sup>52-54</sup>. Este hecho es debido a un aumento de la síntesis y a una activación de la enzima PG  $\text{E}_2$ -9-ketorreductasa, que transforma la prosta-

glandina  $\text{F}_2\alpha$  en prostaglandina  $\text{E}_2$ <sup>55-57</sup>. La administración intrarrenal de prostaglandina  $\text{E}_2$  produce una vasodilatación renal marcada y un aumento notable del filtrado glomerular y de la excreción urinaria de sodio, fenómenos similares a los producidos por los diuréticos de asa<sup>58</sup>. Estos hechos han sugerido que la acción de los diuréticos de asa podría ser en parte producida por la estimulación de la síntesis renal de prostaglandinas. No obstante, y a pesar de que este mecanismo es el más aceptado para explicar los efectos hemodinámicos renales de la furosemida, existen estudios en animales de experimentación e individuos sanos que demuestran que la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, mediante la administración de antiinflamatorios no esteroideos, no modifica la respuesta diurética a los diuréticos de asa<sup>59, 60</sup>. Por el contrario, otros estudios en pacientes con síndrome edematoso han demostrado que la administración previa de indometacina o ácido acetilsalicílico disminuye de forma notable la diuresis y natriuresis provocadas, lo que parece indicar que en los individuos con función renal alterada la síntesis renal de prostaglandinas tiene un papel importante en la diuresis y natriuresis inducida por estos fármacos<sup>61-63</sup>. Los diuréticos de asa producen un aumento de la excreción urinaria de potasio y pueden inducir hipopotasemias marcadas. En los pacientes edematosos con hiperaldosteronismo marcado, el aumento de aporte de sodio a la nefrona distal producido por los diuréticos de asa va seguido de un aumento de la reabsorción distal de sodio y de la secreción de potasio inducido por la aldosterona. Además, la secreción de potasio es un fenómeno en parte dependiente del flujo urinario, de manera que aumenta cuando se incrementa el flujo tubular que circula por la nefrona distal. La administración de diuréticos que inhiben la reabsorción de sodio en segmentos proximales de la nefrona distal incrementan la secreción de potasio. Los diuréticos de asa también aumentan los niveles plasmáticos de ácido úrico, pudiendo desencadenar crisis de gota en individuos predispuestos. Otras complicaciones son las de hipersensibilidad, como la nefritis intersticial. La furosemida, y particularmente el ácido etacrínico, pueden provocar trastornos gástricos, especialmente hemorragia digestiva<sup>64</sup>, así como sordera en aquellos pacientes con insuficiencia renal<sup>65</sup> o cuando se utilizan dosis elevadas del fármaco.

El grupo de los denominados diuréticos distales está constituido por espironolactona, triamterene y amiloride. Estos diuréticos actúan inhibiendo la reabsorción de sodio en el túbulo distal y colector. A diferencia de lo que ocurre con los diuréticos de asa, el aumento de la natriuresis inducido por los diuréticos distales no se asocia a un aumento de la excreción urinaria de potasio, pudiendo provocar en ocasiones hiperkaliemia por disminución de la kaliuresis. Su

potencia natriurética es baja, siendo capaces solamente de eliminar alrededor del 2 % de la cantidad de sodio filtrada.

La espironolactona es un esteroide insoluble en agua, por lo que únicamente puede administrarse por vía oral<sup>66</sup>. Sin embargo, la sal potásica de su principal metabolito, el canrenoato, es fácilmente soluble en agua y puede administrarse por vía oral o intravenosa<sup>66</sup>. La espironolactona administrada por vía oral es absorbida alrededor del 80-90 %. Una vez absorbida, es rápidamente biotransformada en el hígado, habiéndose obtenido hasta 22 metabolitos diferentes. Sin embargo, el 80 % se transforma en canrenoato que a su vez es convertido en otros productos metabólicos. La mayoría de los metabolitos de la espironolactona tienen actividad antimineralcorticoidea y son excretados por la bilis y orina. El efecto anti-aldosterónico de esta sustancia se debe al efecto antimineralcorticoideo que poseen la espironolactona y sus metabolitos. Dada la rápida desaparición plasmática de la espironolactona, la mayoría de estudios farmacocinéticos se han realizado utilizando el canrenoato. Este metabolismo se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y su tiempo de vida media es muy prolongado (diez-treinta y cinco horas).

La acción natriurética de la espironolactona es debida al antagonismo competitivo sobre los receptores de acción de la aldosterona a nivel de la nefrona distal. Ello es debido a que la espironolactona y sus metabolitos no tienen acción mineralcorticoidea, su efecto es particularmente notable en los enfermos con hiperaldosteronismo, en tanto que carece de efecto diurético en individuos adrenalectomizados o en aquellos con disminución de los niveles plasmáticos de aldosterona<sup>67, 68</sup>. La acción diurética de la espironolactona se correlaciona directamente con los niveles plasmáticos de aldosterona<sup>69</sup>. La administración prolongada de espironolactona puede producir en el hombre impotencia, disminución de la libido y ginecomastia dolorosa, y en la mujer trastornos de la menstruación y aumento doloroso del tamaño de las mamas<sup>70</sup>.

El triamterene y el amiloride inhiben la reabsorción distal de sodio por un mecanismo no relacionado con la aldosterona. Ello determina que tengan efecto natriurético en individuos adrenalectomizados o tras dietas hipersódicas<sup>71, 72</sup>. El amiloride se excreta intacto por el riñón, mientras que el triamterene es transformado en el hígado, produciéndose un metabolito que carece de efecto natriurético<sup>73</sup>. La excreción renal de ambas sustancias se realiza preferentemente por secreción tubular a nivel proximal<sup>74</sup>. Si bien su mecanismo íntimo de actuación no es bien conocido, se sabe que la fracción farmacológicamente activa es la que se encuentra presente en la luz tubular.

Contrariamente a lo que sería de esperar por su potencia natriurética intrínseca, la espironolactona es mucho más efectiva que los diuréticos de asa en los pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal. Mientras la espironolactona es efectiva en la mayoría de cirróticos sin insuficiencia renal, la respuesta diurética a los diuréticos de asa sólo es satisfactoria en el 50 % de los pacientes<sup>69</sup>. Este hecho es fácilmente comprensible teniendo en cuenta el diferente lugar de actuación de estos fármacos sobre la nefrona y el mecanismo de retención de sodio en la cirrosis. Es un hecho bien conocido que estos pacientes presentan un marcado hiperaldosteronismo responsable de la intensa retención de sodio en la nefrona distal. Además, los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, pero carecen de acción sobre la nefrona distal. Se considera, por tanto, que los diuréticos de asa no son capaces de aumentar la excreción urinaria de sodio en estos enfermos, debido a que la mayor parte del sodio que no es reabsorbido en el asa de Henle, posteriormente es retenida a nivel de la nefrona distal por el efecto de la aldosterona. En el estudio de Pérez Ayuso RM et al.<sup>69</sup> se demostró que los enfermos que no habían respondido a la furosemida fueron aquellos que tenían mayores niveles plasmáticos de aldosterona. En base a todos estos hechos, actualmente se considera que el tratamiento adecuado de los pacientes cirróticos con ascitis y sin insuficiencia renal consiste en la administración de espironolactona, bien de forma aislada o asociada a diuréticos de asa. En muchos centros el esquema utilizado consiste en la administración inicial de 100 mg/d de espironolactona y 40 mg/d de furosemida durante cuatro-cinco días, aumentando progresivamente la dosis hasta 160 mg/d de furosemida y 400 mg/d de furosemida y 400 mg/d de espironolactona en caso de no obtenerse una respuesta diurética satisfactoria. Se considerará que la ascitis es refractaria al tratamiento diurético cuando no responda a estas dosis elevadas de diuréticos.

Si bien la mayoría de pacientes con función renal conservada responden a este esquema terapéutico, los enfermos con insuficiencia renal requieren dosis más elevadas o no responden a esta pauta diurética. Ello es debido a que en los enfermos con disminución del filtrado glomerular, el mecanismo predominante de la retención de sodio corresponde a un descenso del sodio filtrado y a un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, pudiendo coexistir una alteración en la secreción tubular de los diuréticos. Puesto que los diuréticos de que disponemos no actúan a estos niveles, en estos pacientes será importante bloquear al máximo la reabsorción de la escasa cantidad de sodio que alcanza el asa de Henle y la nefrona distal, utilizando para ello dosis elevadas de diuréticos distales y de asa.

### Ascitis refractaria a los diuréticos

En general, se considera que una ascitis es refractaria a los diuréticos cuando la respuesta diurética y natriurética es insatisfactoria, a pesar de la utilización de dosis elevadas de diuréticos distales y de asa (400 mg/d de espironolactona y 160 mg/d de furosemina). Esta situación constituye un problema poco frecuente, pero de difícil manejo clínico, lo que ha motivado el estudio de procedimientos terapéuticos alternativos para estos pacientes.

#### *Anastomosis peritoneovenosa*

La primera prótesis peritoneovenosa fue diseñada por LeVeen<sup>75</sup> en 1974 y consiste en un tubo multiperforado intraperitoneal que comunica, mediante una válvula unidireccional con otro tubo de silicona que, por vía subcutánea, alcanza la vena cava superior a través de la vena yugular interna. El objetivo de la comunicación es producir una expansión constante del volumen circulatorio efectivo por el paso de líquido ascítico desde la cavidad abdominal al torrente circulatorio. La prótesis de LeVeen es la anastomosis más ampliamente utilizada y en ella la válvula permanece abierta siempre y cuando el gradiente de presión entre la cavidad abdominal y la vena cava superior sea mayor de 3 cm de H<sub>2</sub>O. Para gradientes inferiores a 3 cm de H<sub>2</sub>O la válvula se cierra para evitar el reflujo de sangre al interior de la prótesis. Además, existen otros dos tipos de anastomosis: la prótesis de Denver<sup>76</sup> y la de Cordis-Hakim<sup>77</sup>. Ambas cuentan con un mecanismo de bombeo que se abre a gradientes más bajos de presión (1 y 1-3 cm de H<sub>2</sub>O, respectivamente) o presionando externamente la válvula. Aunque en un principio fueron diseñadas para disminuir la alta incidencia de obstrucción observada con la anastomosis peritoneovenosa de LeVeen, estudios posteriores no han demostrado este efecto beneficioso<sup>78</sup>.

Existen múltiples evidencias que demuestran que la colocación de anastomosis peritoneovenosas es capaz de corregir muchas de las alteraciones que intervienen en la fisiopatología de la ascitis. Tras su colocación se consigue un marcado aumento de la volemia y del gasto cardíaco<sup>79</sup> y una disminución mantenida de los niveles plasmáticos de renina, aldosterona<sup>26, 27</sup>, norepinefrina<sup>80</sup> y hormona antidiurética<sup>27</sup>. Todos estos fenómenos se asocian a un aumento significativo del volumen urinario, de la excreción renal de sodio y del aclaramiento de agua libre, lo que conduce a la desaparición total de la ascitis en un elevado número de casos<sup>81, 82</sup>. Además, con frecuencia se observa un descenso de la presión portal estimada como el gradiente entre las presiones suprahepáticas enclavada y libre<sup>83, 84</sup> y una mejoría del estado nutricional valorado por el

perímetro muscular del brazo<sup>85</sup>. En los pacientes con insuficiencia renal funcional se ha constatado un aumento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular tras la colocación de la prótesis<sup>86, 87</sup>.

Lamentablemente la implantación de prótesis peritoneovenosas se asocia a numerosas complicaciones. La complicación inmediata más importante es la infección bacteriana, generalmente provocada por estafilococos<sup>81</sup>, que con frecuencia colonizan la prótesis. La mayoría de enfermos desarrollan cambios biológicos de coagulación intravascular diseminada tras la colocación de la prótesis<sup>81</sup>. Otras complicaciones que pueden aparecer en el postoperatorio son la hemorragia digestiva<sup>88</sup>, edema agudo de pulmón e infarto de miocardio<sup>79</sup>, relacionados con la expansión aguda del volumen circulatorio. La complicación más frecuente durante el seguimiento es la obstrucción de la prótesis<sup>78, 82, 89</sup> que ocurre en alrededor del 30 % de los pacientes y que puede ser debida a depósitos de fibrina en el extremo venoso del tubo o en el interior de la válvula o a trombosis de la vena cava superior. Finalmente, otra complicación que puede observarse es la obstrucción intestinal secundaria a fibrosis peritoneal por efecto irritativo del extremo distal de la prótesis<sup>81, 90</sup>.

La mayoría de estudios clínicos realizados con este tratamiento no demuestran una mayor supervivencia de los enfermos así tratados<sup>91, 92</sup>. Este hecho, junto con la elevada incidencia de complicaciones que esta terapéutica comporta, restringe notablemente la aplicabilidad de este tratamiento. Por tanto, se hace necesario realizar estudios controlados comparando otros métodos terapéuticos para establecer las indicaciones precisas de utilización de esta prótesis en los enfermos con ascitis refractaria.

#### *Paracentesis*

Hasta la aparición de los diuréticos la paracentesis había constituido el único tratamiento que podía ofrecerse a los pacientes cirróticos con ascitis. El abandono de esta terapéutica fue debido a la creencia de que la paracentesis evacuadora podía seguirse de complicaciones como descenso marcado del volumen sanguíneo circulante, insuficiencia renal, trastornos hidroelectrolíticos, encefalopatía hepática y elevada incidencia de peritonitis bacterianas secundarias<sup>93</sup>. Sin embargo, ninguna investigación prospectiva controlada había demostrado alteraciones de la hemodinámica sistémica y renal tras la práctica de paracentesis evacuadoras. De hecho, Gines et al.<sup>94</sup> han demostrado que la paracentesis repetida de 4-6 litros/d asociada a la infusión intravenosa de albúmina (6 g/litro de ascitis extraída) es un procedimiento más rápido y eficaz para el tratamiento de la ascitis y produce menos complicaciones que el tratamiento diurético estándar. Recientemente, Titó et

al.<sup>95</sup> han demostrado que la paracentesis total (extracción total de la ascitis en una única paracentesis) asociada a infusión intravenosa de seroalbúmina (6 g/litro de ascitis extraída) es igualmente segura y eficaz para el tratamiento de la ascitis.

En base a estos hechos, y a la espera de la finalización de estudios comparativos entre la paracentesis y la anastomosis peritoneovenosa, la paracentesis parece ser el tratamiento más apropiado para eliminar la ascitis en aquellos casos refractarios al tratamiento diurético. Esta terapéutica debe seguirse de la administración de diuréticos con el objetivo de evitar o retrasar la reaccumulación de ascitis. Probablemente aquellos pacientes que requieran la práctica reiterativa de paracentesis para mantenerse libres de ascitis podrían constituir el subgrupo de enfermos candidatos a la colocación de una anastomosis peritoneovenosa.

### Conclusiones

La administración de diuréticos constituye la terapéutica fundamental para el manejo ambulatorio de la ascitis que presentan los pacientes cirróticos. Los diuréticos distales, especialmente la espironolactona, constituyen los fármacos de elección para estos casos, si bien suelen asociarse a diuréticos de asa para aumentar su eficacia. Durante la evolución de la enfermedad hepática, alrededor del 30 % de los pacientes requerirán ingreso hospitalario por acumulación de una cantidad importante de ascitis. Para estos pacientes con abundante ascitis y escasa excreción urinaria de sodio la paracentesis terapéutica constituye el tratamiento de elección. Una vez evacuada la ascitis, la mayoría seguirán una buena respuesta al tratamiento diurético habitual. Sin embargo, existe una pequeña proporción de pacientes que no responden satisfactoriamente porque no siguen correctamente el tratamiento o bien porque realmente se trata de pacientes con ascitis refractaria. En estos casos se impone la necesidad de practicar paracentesis terapéuticas repetidas o ensayar otros tipos de tratamiento como la colocación de una anastomosis peritoneovenosa. También con estos procedimientos se requiere la administración concomitante de diuréticos, bien para retrasar la reaccumulación de ascitis tras la paracentesis, bien para completar la eficacia de la anastomosis cuando se requiera. En el momento actual se hace imprescindible la realización de estudios controlados para identificar aquellos pacientes que pueden obtener mayor beneficio de las diferentes opciones terapéuticas que pueden aplicarse en la ascitis refractaria.

### Bibliografía

1. Llach J, Ginés P, Arroyo V et al.: Prognostic value of arterial

pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 94:482-487, 1988.

2. Denison EK, Lieberman FL y Reynolds TB: 9- $\alpha$ -fluorohydrocortisone induced ascites in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 61:497-503, 1971.

3. López Novoa JM, Rengel MA y Hernando L: Dynamics of ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 238:F353-F357, 1980.

4. Jiménez W, Martínez Pardo A, Arroyo V et al.: Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology* 5:245-250, 1985.

5. Bosch J, Arroyo V, Betriu A et al.: Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 78:92-99, 1980.

6. Tristani FE y Cohn JN: Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion. *J Clin Invest* 46:1894-1906, 1967.

7. Arroyo V y Rodés J: A rational approach to the treatment of ascitis. *Postgrad Med J* 51:558-562, 1975.

8. Shear L, Hall PW y Gabuzda GJ: Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. II. Factors influencing maximal urinary flow rate. *Am J Med* 39:199-209, 1966.

9. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA y Revert L: Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 21:249-256, 1976.

10. Birkenfeld LW, Leibman J y O'Meara MP: Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water in edematous patients with cirrhosis of the liver and congestive heart failure. *J Clin Invest* 37:687-698, 1958.

11. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK et al.: Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 49:175-185, 1970.

12. Shear L, Kleinerman J y Gabuzda GJ: Renal failure in patients with cirrhosis or the liver. I. Clinical and pathological characteristics. *Am J Med* 39:184-198, 1965.

13. Rodés J, Bosch J y Arroyo V: Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad Med J* 55:492-497, 1975.

14. Arroyo V, Bosch J, Mauri M et al.: Renin, aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Europ J Clin Invest* 9:69-73, 1979.

15. Bichet D, Van Putten VJ y Schrier RW: Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 307:1552-1557, 1982.

16. Naccarato RM, Messa P, D'Angelo A et al.: Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease. *Gastroenterology* 81:205-210, 1981.

17. Bichet D, Szatalowich V, Chaimovitz C y Schrier RW: Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Int Med* 96:413-417, 1982.

18. Arroyo V, Rimola A, Gaya J y Rodés J: Prostaglandins and renal function in cirrhosis. En Popper H y Schaffner F, eds. *Progress in Liver diseases*. Orlando, Grune & Stratton, 1986.

19. Zipser RD, Little T, Ziperovich H y Duke R: The role of arachidonic acid metabolites in the functional renal impairment associated with liver disease. En Dunn MJ, Patrono C y Cinnotti GA. *Prostaglandins and the kidney*. Nueva York, Plenum Medical Book Company, 1983.

20. Groszman RJ, Kotelanski B, Cohn JN y Khatri JM: Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic liver disease. *Am J Med* 53:715-722, 1972.

21. Vorobioff J, Bredfeldt JE y Groszman RJ: Increases blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 87:1120-1126, 1984.

22. Arroyo V, Bosch J, Mauri M et al.: Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic hemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Europ J Clin Invest* 11:221-229, 1981.



23. Schroeder ET, Anderson GH, Goldman SH y Streeten DHP: Effect of blockade of angiotensin-II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int* 9:511-519, 1976.
24. Epstein M, Levinson R, Sancho J et al.: Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. *Circ Res* 41:818-829, 1977.
25. Nochols KM, Shapiro MD, Van Putten VJ et al.: Elevated plasma norepinephrine concentrations in decompensated cirrhosis. Association with increased secretion rates, normal clearance rates and suppressibility by central blood volume expansion. *Circ Res* 56:457-461, 1985.
26. Berkowitz DH, Mullen JL, Miller LD y Rosato EF: Improved renal function and inhibition of renin and aldosterone secretion following peritoneovenous shunt for intractable ascites. *Gastroenterology* 77:250-257, 1979.
28. Bernardi M, Santini C, Trevisani F et al.: Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 26:629-635, 1985.
29. Goldsberg M: The renal physiology of diuretics. In handbook of Physiology, Section 8, Renal Physiology. American Physiological Society. Washington DC, 1973.
30. Suki WN, Stinebaugh BJ, Frommer JP y Eknoyan G: Physiology of Diuretic Action. In Seldin DW y Giebisch G, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Raven Press, New York, 1985.
31. Cannon PJ, Heineremann HO, Stason WD y Laragh JH: Ethacrynic acid. Effectiveness and mode of diuretic action in man. *Circulation* 31:5-17, 1965.
32. Kerr DNS y Robson AO: Furosemide. *Practitioner* 194:694-700, 1965.
33. Melvin KEW, Rarrelly RO y North JD: Ethacrynic acid: a new oral diuretic. *Brit Med J* 1:1521-1524, 1963.
34. Timmerman RJ, Springman FR y Thoms RK: Evaluation of furosemide, a new diuretic agent. *Curr Ther Res* 6:88-94, 1964.
35. Puschet JB y Goldberg G: The acute effects of furosemide on acid and electrolyte excretion in man. *J Lab Clin Med* 71:666-677, 1968.
36. Williamson HE: Furosemide and ethacrynic acid. *J Clin Pharmacol* 17:663-672, 1977.
37. Dabies DL, Lant AF, Millard BA, Smith AJ, Ward JW y Wilson GM: Renal action, therapeutic use and pharmacokinetics of the diuretic bumetanide. *Clin Pharm Ther* 15:141-155, 1974.
38. Higashio T, Abe Y y Kenjiro Y: Renal effects of bumetanide. *J Pharm Ther* 15:141-155, 1974.
39. Hook JB y Williamson HE: Influence of probenecid and alterations in acid-base balance of the saluretic activity of furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 149:404-408, 1965.
40. Beyer KH, Baer JE, Michaelson JF y Russo HF: Renotropic characteristics of ethacrynic acid: a phenoxacetic saluretic-diuretic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 147:1-22, 1965.
41. Burg M y Green N: Effect of ethacrynic acid on the thick ascending limb of Henle's loop. *Kidney Int* 4:301-308, 1977.
42. Stein JH, Wilson CB y Kirkendall WM: Differences in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid in man. *J Lab Clin Med* 71:654-655, 1968.
43. Bourke E, Asbury MJA, O'Sullivan S y Gatenby PBB: The sites of action of bumetanide in man. *Europ J Pharmacol* 23:283-289, 1973.
44. Goldberg M, McCurdy Mc, Foltz RL y Bluemle CW Jr.: Effects of ethacrynic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentrating mechanism: evidence for site of action in the loop of Henle. *J Clin Invest* 43:201-216, 1964.
45. Lezotte LA, McGaffey KM, Moore EW y Jick J: The effects of furosemide on renal concentration and dilution. *Clin Sci* 31:371-382, 1966.
46. Skou JC: Enzymatic basis for active transport of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> across cell membrane. *Physiol Rev* 45:596-607, 1965.
47. Hendler ED, Torreti J y Epstein FH: The distribution of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase in medullar and cortex of the kidney. *J Clin Invest* 50:1329-1338, 1971.
48. Torreti J, Hendler E, Weinstein E, Longnecker RE y Epstein GM: Functional significance of Na-K-ATPase in the kidney: effect of ouabain inhibition. *Amer J Physiol* 222:1398-1405, 1972.
49. Nechay BR: Biochemical basis of diuretic action. *J Clin Pharmacol* 17:626-641, 1977.
50. Ludens JH, Hook JB, Brooy MJ y Williamson HB: Enhancement of renal blood flow by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 163:456-460, 1968.
51. Dluhy RG, Wolf GL y Lauer DP: Vasodilator properties of ethacrynic acid in the perfused dog kidney. *Clin Sci* 38:347-357, 1970.
52. Abe K, Irokawa M, Yasujim AM, Seino M, Chiba S, Sakurai Y, Yoshinaga K y Saito T: The kallikrein-kinin system and prostaglandins in the kidney, their relation to furosemide induced diuresis and to the renin-angiotensin-aldosterone system in man. *Circulation Res* 43:254-260, 1978.
53. Patak RV, Fadem SZ, Roseblat SG, Lifshitz MD y Strin JH: Diuretic induced changes in renal blood flow and prostaglandin E excretion in the dog. *Am J Physiol* 236:F494-F500, 1979.
54. Scherer B, Schnermann J, Sofronoiev M y Weber PO: Prostaglandin (PG<sub>1</sub>) analysis in urine of humans and rats by different radioimmunoassays: effect on PG-excretion by PG-synthetase inhibitors, laparotomy and furosemide. *Prostaglandins* 15:255-256, 1978.
55. Paulsrued JR y Miller OW: Inhibition of 15-OH prostaglandin dehydrogenase by several diuretic drugs. *Federation Proc* 33:590, 1974.
56. Stone KJ y Hart M: Inhibition of renal PGE-9-ketoreductase by diuretics. *Prostaglandins* 12:197-208, 1976.
57. Weber PC, Scherer B y Larson C: Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *Europ J Pharmacol* 41:329-332, 1977.
58. Dunn MJ y Hood VL: Prostaglandins and the kidney. *Am J Physiol* 233:F169-F194, 1977.
59. Berg KJ: Acute effects of acetyl salicylic acid on renal function in normal man. *Europ J Clin Pharmacol* 11:117-123, 1977.
60. Bailie MD, Crossland K y Hook JB: Natriuretic effect of furosemide after inhibition of prostaglandin synthetase. *J Pharmacol Exp Ther* 199:469-476, 1976.
61. Tiggeler RGWL, Koene Rap y Wijdeveld PGAB: Inhibition of furosemide-induced natriuresis by indomethacin in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Sci Mol Med* 52:149-151, 1977.
62. Planas R, Arroyo V, Rimola A, Pérez-Ayuso RM y Rodés J: Acetylsalicylic acid suppresses the renal hemodynamic effect and reduces the diuretic action of furosemide in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 84:247-252, 1983.
63. Mirouze D, Zipser RD y Reynolds TB: Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis. *Hepatology* 3:50-55, 1983.
64. Slone D, Jick H, Lewis GP, Shapiro S y Miettinen OJ: Intravenously given ethacrynic acid and gastrointestinal bleeding. *JAMA* 209:1668-1671, 1969.
65. Greenblatt DJ, Duhme DW y Allen MD: Clinical toxicity of furosemide in hospitalized patients: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart* 94:6-17, 1977.
66. Karim A: Spironolactone: Disposition, metabolism, pharmacodynamics and bioavailability. *Drug Metab Rev* 8:151-188, 1978.
67. Liddle GW: Sodium diuresis induced by steroidal antagonists of aldosterone. *Science* 126:1016-1018, 1957.
68. Liddle GW: Specific and non-specific inhibition of mineralocorticoid activity. *Metabolism* 10:1021-1030, 1961.
69. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R et al.: Randomized



- comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 84:961-968, 1984.
70. Greenblatt DJ y Koch-Weser J: Adverse reaction of spironolactone: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 225:40-43, 1973.
  71. Baba WI, Tudhope GR y Wilson GM: Triamterene, a new diuretic drug. *Brit Med J* 2:756-764, 1962.
  72. Bull M y Laragh JH: Amiloride, a potassium sparing natriuretic agent. *Circulation* 37:45-53, 1968.
  73. Pruirr AW, Winkel JS y Dayton PG: Variations in the fate of triamterene. *Clin Pharmacol Ther* 21:610-619, 1977.
  74. Baer JB y Beyer KH: Subcellular pharmacology of natriuretic and potassium-sparing drug. *Prog Biochem Pharmacol* 7: 59-93, 1972.
  75. LeVeen HH, Christoudias G, Moon JP et al.: Peritoneovenous shunting for ascites. *Ann Surg* 180:580-591, 1974.
  76. Lund RH y Newkirk JB: Peritoneo-venous shunting for surgical management of ascites. *Contemp Surg* 14:31-45, 1979.
  77. Epstein M: Role of the peritoneovenous shunt in the management of ascites and the hepatorenal syndrome. En Epstein M, ed. *The Kidney in Liver Disease*. Nueva York, Elsevier Biomedical, 1983.
  78. Fulenwider JT, Galambos JD, Smith RB II et al.: LeVeen vs Denver Peritoneovenous shunts for intractable ascites of cirrhosis. A randomized, prospective trial. *Arch Surg* 121:351-355, 1986.
  79. Darsee JR, Fulenwider JT, Ridders LF et al.: Hemodynamics of LeVeen shunt pulmonary edema. *Ann Surg* 194:189-192, 1981.
  80. Blendis LM, Sole MJ, Lossing A et al.: The effects of peritoneovenous shunting (PVS) on blood and urinary catecholamines in hepatic ascites. *Hepatology* 5:960 (abstract), 1985.
  81. Kravetz D, Arroyo V, Bosch J et al.: Tratamiento de la ascitis refractaria mediante el shunt peritoneoyugular. Eficacia, complicaciones y supervivencia. *Gastroenterol Hepatol* 5:347-358, 1982.
  82. Smajda C y Franco D: The LeVeen shunt in the elective treatment of intractable ascites in cirrhosis. A prospective study on 149 patients. *Ann Surg* 201:488-493, 1985.
  83. Henriksen JH, Malchom-Moller A, Ring-Larsen H et al.: Peritoneovenous shunt in treatment of ascites in patients with cirrhosis. A preliminary report with special reference to pathophysiology. *Scand J Gastroenterol* 18:529-535, 1983.
  84. Greig PD, Blendis LM, Langer B et al.: Renal and hemodynamic effects of the peritoneovenous shunt. II. Long-term effects. *Gastroenterology* 80:119-125, 1981.
  85. Franco D, Charra M, Jeambrun P et al.: Nutrition and immunity after peritoneovenous drainage of intractable ascites in cirrhotic patients. *Am J Surg* 146:652-657, 1983.
  86. Schoeder ET, Anderson GH y Smulyan H: Effect of portacaval or peritoneovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 15:54-61, 1979.
  87. Schwartz ML y Vogel SB: Treatment of hepatorenal syndrome. *Am J Surg* 139:370-373, 1980.
  88. Markey W, Payne JA y Strauss A: Hemorrhage from esophageal varices after placement of the LeVeen shunt. *Gastroenterology* 77:341-343, 1979.
  89. LeVeen HH, Vujic I, D'Ovidio NG y Hutto RB: Peritoneovenous shunt occlusion. Etiology, diagnosis, therapy. *Ann Surg* 200:212-223, 1984.
  90. Greenlee HB, Stanley MM y Reinhart GF: Intractable ascites treated with peritoneovenous shunts (LeVeen). A 24 to 64 months follow-up of results in 52 alcoholic cirrhotics. *Arch Surg* 116:518-524, 1981.
  91. Stanley MM and Members of the VA Cooperative Study. *Hepatology* 5:980 (abstract), 1985.
  92. Borjes P, García Compean D, Michel H et al.: Treatment of cirrhotic refractory ascitis (RA) by LeVeen shunt (LS). A national multicenter controlled study of 57 patients. *J Hepatol* 3:212-218, 1986.
  93. Sherlock S: *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1963.
  94. Ginés P, Arroyo V, Quintero E et al.: Comparison between paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 93:234-241, 1987.
  95. Titó LL, Ginés P, Arroyo V et al.: Total paracentesis plus i.v. albumin infusion in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Gastroenterology* (en prensa).