

# Ascitis refractaria e hiponatremia dilucional: tratamiento actual y nuevos acuaréticos

Dr. Aldo Torre Delgadillo\*

\* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Aldo Torre Delgadillo. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

Recibido para publicación: 31 de agosto de 2005.

Aceptado para publicación: 2 de septiembre de 2005.

**RESUMEN.** La ascitis es la complicación más común de la cirrosis y se asocia con 50% de mortalidad a dos años si el paciente no recibe un trasplante hepático. Recientemente el Club Internacional de la Ascitis clasificó a la misma en tres grupos: Grado I, en la cual la ascitis es detectada mediante ultrasonografía; grado II, la cual es una ascitis moderada y simétrica a la exploración física, y grado III aquella con ascitis a tensión o marcada distensión abdominal. Cerca de 10% de los pacientes con ascitis son refractarios al tratamiento con diuréticos. En la ascitis refractaria, los pacientes no responden a altas dosis de diuréticos (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día) o desarrollan efectos colaterales (hiperkalemia, hiponatremia, encefalopatía hepática o insuficiencia renal) lo cual limita su uso. Los pacientes deben ser tratados con paracentesis repetidas de gran volumen + albúmina o con la colocación de TIPS. La hiponatremia dilucional en los pacientes cirróticos se define como un sodio sérico  $\leq 130$  mEq/L en presencia de un volumen extracelular expandido, manifestado por la presencia de ascitis y/o edema. Esta complicación de los pacientes cirróticos con ascitis recientemente ha ganado mayor atención, ya que hay varios reportes en la literatura que indican que cuando la concentración de sodio sérico se combina con el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) mejora la efectividad pronóstica de los pacientes en lista de espera a un trasplante hepático. El primer paso en el tratamiento de la hiponatremia dilucional es la restricción hídrica y el cese de diuréticos. La restricción de agua a 1,000 mL/día ayuda a prevenir la disminución progresiva en el sodio sérico, pero usualmente no corrige la hiponatremia en la mayoría de los casos. Actualmente están en desarrollo medicamentos que son activos oralmente y actúan por antagonismo selectivo de los receptores específicos de vasopresina (V2). Estos medicamentos actúan en el túbulo colector distal del riñón e

**SUMMARY.** Ascites is the most common complication of cirrhosis and is associated with 50% mortality at 2 years if patients do not receive orthotopic liver transplantation. Recently the International Ascites Club defined ascites into three groups: In grade I ascites fluid is detected only by ultrasound; in grade II, ascites is moderate with symmetrical distention of the abdomen; and in Grade 3 ascites is large or tense with marked abdominal distention. About 10% of patients with ascites are refractory to treatment with diuretics. In refractory ascites, patients do not respond to highest doses of diuretics (spironolactone 400 mg/day and furosemide 160 mg/day) or develop side effects (hyperkalemia, hyponatremia, hepatic encephalopathy, or renal failure) that prohibit their use. Patients may be treated either by repeated large volume paracentesis plus albumin or transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS). Dilutional hyponatremia in cirrhotic patients is defined as serum sodium  $\leq 130$  mEq/L in the presence of an expanded extracellular fluid volume, as indicated by the presence of ascites and/or edema. This complication of cirrhotic patients with ascites has recently gained attention given that several reports indicate that when serum sodium concentration is combined with the Model for End-Stage liver disease (MELD) it improves the prognostic accuracy of MELD score in patients awaiting orthotopic liver transplant (OLT). The first step in the management of dilutional hyponatremia is fluid restriction and discontinuation of diuretics. Water restriction at 1,000 mL/day helps prevent the progressive decrease in serum sodium concentration but usually does not correct hyponatremia in most cases. Actually are developing drugs that are active orally and act by selectively antagonizing the specific receptors (V2 receptor) of arginine vasopressin. These agents act in the distal collecting ducts of the kidneys, by increasing solute free water excretion and,

*incrementan la excreción de agua libre, y por tanto, mejoran la concentración de sodio sérico en los pacientes hiponatremicos.*

**Palabra clave:** Ascitis refractaria, hiponatremia dilucional, acuareéticos.

*thus, improving serum sodium concentration in hyponatremic patients.*

**Key words:** Refractory ascites, dilutional, hyponatremia, acquaretics.

## INTRODUCCIÓN

El primer trastorno de función renal que aparece en pacientes cirróticos es una disminución de la capacidad renal de excretar sodio. Inicialmente, cuando la enfermedad está compensada, esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga (administración de solución salina, tratamiento con mineralcorticoides). Sin embargo, cuando la enfermedad progresa la retención renal de sodio se hace más intensa y los enfermos son incapaces de excretar el sodio ingerido con la dieta. Éste se retiene junto con agua en proporciones isotónicas, acumulándose en la cavidad peritoneal en forma de ascitis. La retención renal de sodio en la cirrosis es debida fundamentalmente a un aumento de la reabsorción tubular renal de este ion. Al inicio del desarrollo de ascitis, cuando los pacientes tienen una retención renal de sodio moderada, las concentraciones plasmáticas de aldosterona y noradrenalina son normales. En esta fase de la enfermedad, por tanto, la retención de sodio es independiente de la actividad nerviosa simpática renal y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los dos sistemas antinatriuréticos más conocidos.

Por otro lado, la concentración de péptidos natriuréticos atriales es elevada, lo que indica que la retención renal de sodio tampoco está en relación con una disminución de factores natriuréticos endógenos. Se ha sugerido que mecanismos antinatriuréticos aun desconocidos serían los responsables de este hecho. También se ha postulado la existencia de un aumento de la sensibilidad renal al efecto de la aldosterona. Cuando la retención renal de sodio es intensa, los pacientes cirróticos con ascitis presentan invariablemente hiperaldosteronismo y un aumento de la actividad nerviosa simpática.

Tiempo después del inicio de la retención renal de sodio y ascitis, los pacientes desarrollan una segunda alteración de la función renal, consistente en una disminución de la capacidad renal de excretar agua libre. Como ocurre en el caso del sodio, inicialmente esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga acuosa. Sin embargo, en fases avanzadas de la enfermedad, el trastorno se hace tan

intenso que los pacientes son incapaces de excretar el agua ingerida con la dieta. El agua retenida diluye el medio interno y produce hiponatremia e hipoosmolaridad. La aparición tardía de este trastorno justifica su importante valor pronóstico. La hiponatremia dilucional (concentración plasmática de sodio inferior a 130 mEq/L) es uno de los parámetros pronósticos más importantes en los pacientes cirróticos.

La disfunción renal en la cirrosis es consecuencia de un trastorno circulatorio secundario a una vasodilatación arterial esplácnica. Es bien conocido que la hipertensión portal, por mecanismos no aclarados, determina una masiva liberación de vasodilatadores locales, especialmente óxido nítrico, en este compartimento vascular. Inicialmente, el trastorno circulatorio es compensado mediante un aumento de gasto cardiaco, lo cual determina la característica circulación hiperdinámica de la cirrosis. Sin embargo, cuando la enfermedad hepática y la vasodilatación arterial esplácnica progresan, la circulación hiperdinámica es insuficiente para mantener la homeostasis circulatoria, los pacientes desarrollan hipotensión arterial y se activan mecanismos homeostáticos que tratan de mantener la presión arterial en límites normales o casi normales. Los tres sistemas reguladores de la presión arterial más conocidos son el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina y la hormona antidiurética. Se activan a través de receptores de presión existentes en el seno carotídeo y arco aórtico. El sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina son más sensibles a cambios de la presión arterial que la hormona antidiurética, lo cual explica el desarrollo de retención renal de sodio con anterioridad al trastorno del metabolismo renal del agua en la cirrosis. Es posible que existan mecanismos aún más sensibles, todavía desconocidos, que se activarían en fases muy iniciales de la enfermedad y que explicarían la retención renal de sodio y el desarrollo de ascitis en ausencia de activación de los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático). En los pacientes con síndrome hepatorenal existe vasoconstricción intensa en otros territorios vasculares como la piel, el músculo, la circulación cerebral y el hígado (*Figuras 1 y 2*).

El objetivo del presente artículo es revisar el tratamiento actual de los pacientes con ascitis, ascitis refractaria e hiponatremia dilucional.

## DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIÓN DE LA ASCITIS

Todos los pacientes deben ser estudiados del líquido de ascitis aun cuando la cirrosis sea sospechada. El líquido de ascitis debe ser enviado para la determinación de albúmina o concentración de proteínas, con lo cual se hace el diagnóstico diferencial de la ascitis hasta en 97% de los casos a través del gradiente de albúmina (albúmina

sérica-albúmina en ascitis), ya que gradientes <sup>3</sup> 1.1 g/dL apoyan la etiología de hipertensión sinusoidal, mientras que gradientes < 1.1 g/dL apoyan diferentes mecanismos patogénicos como inflamación o malignidad.<sup>1</sup> Por otro lado, el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea debe ser excluido en todo paciente hospitalizado con ascitis sintomático o no mediante la realización de una paracentesis diagnóstica, estableciendo el mismo por la presencia de <sup>3</sup> 250 polimorfonucleares/mm<sup>3</sup>. La determinación de amilasa, DHL, bilirrubinas, lipasa, diferencial y cultivo en el líquido de ascitis se solicitará con base en la sospecha diagnóstica.

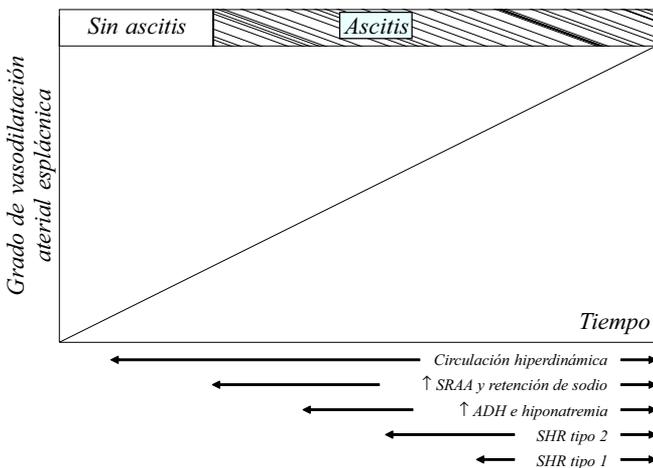
Se conocen dos tipos de ascitis en el paciente cirrótico:

- 1. Ascitis no complicada.** Es la ascitis no infectada y que no se asocia con la presencia de síndrome hepatorenal, la cual, a su vez, se subdivide en 3 grados:
  - a) Grado I:** Ascitis leve solo detectada por ultrasonido.
  - b) Grado II:** Ascitis moderada manifestada por distensión simétrica del abdomen.
  - c) Grado III:** Ascitis importante con marcada distensión abdominal.

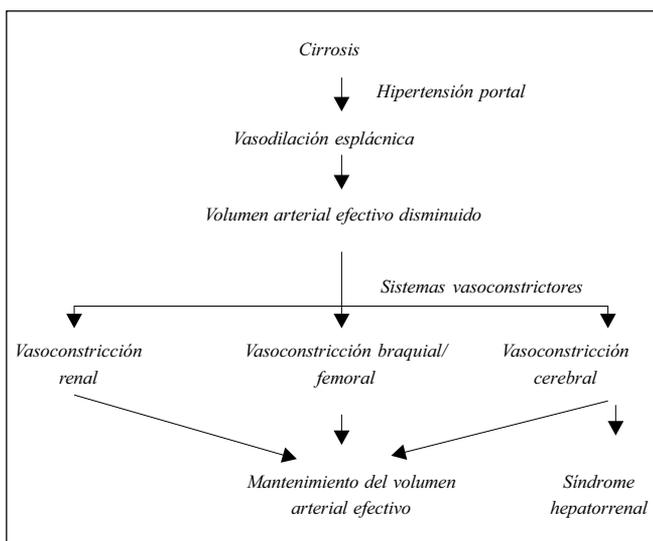
- 2. Ascitis refractaria.** Criterios definidos en 1996 por el Club Internacional de Ascitis<sup>2</sup> y que es aquella que no puede ser movilizada o que presenta recurrencia temprana (por ejemplo, posterior a paracentesis terapéutica). Ocurre en 5-10% de los pacientes con ascitis,<sup>3</sup> y se subdivide en dos subgrupos: Ascitis resistente a diuréticos y ascitis intratable a diuréticos.

Dentro del grupo de ascitis refractaria dos subgrupos deben ser identificados:

- a) Ascitis resistente a los diuréticos.** Es la ascitis que no puede ser eliminada o cuya recurrencia no puede ser evitada debido a una falta de respuesta a la restricción de la ingesta de sodio y dosis máxima de diuréticos.
- b) Ascitis intratable con diuréticos.** Es la ascitis que no puede ser eliminada o cuya recurrencia no puede ser evitada debido al desarrollo de complicaciones inducidas por diuréticos que impiden el uso de dosis efectivas de estos fármacos.



**Figura 1.** Historia natural de la activación de sistemas neurohormonales, retención de sodio y agua en los pacientes con cirrosis.



**Figura 2.** Activación de sistemas vasoconstrictores secundario a la vasodilatación esplácnica.

La duración del tratamiento es necesaria para definir una ascitis como refractaria, ya que los pacientes deben

estar tratados con dosis máximas de diuréticos (espirolactona 400 mg/día más furosemida 160 mg/día, bumetanida 4 mg/día o dosis equivalentes de otros diuréticos de asa), durante al menos una semana estableciendo falta de respuesta al diurético cuando la pérdida de peso es inferior a 200 g/día durante los últimos cuatro días de tratamiento diurético máximo, asociado a una excreción urinaria de sodio inferior a 50 mEq/día, y dieta en sodio restringida a 90 mmol/día.

### Complicaciones-inducidas por diuréticos

La encefalopatía inducida por diuréticos consiste en el desarrollo de encefalopatía hepática sin ningún otro factor precipitante. La insuficiencia renal inducida por diuréticos se define como un aumento de la concentración plasmática de creatinina superior al 100% por encima de 2 mg/dL en pacientes con ascitis que responden al tratamiento diurético. La hiponatremia inducida por diuréticos consiste en un descenso en la concentración plasmática de sodio superior a 10 mEq/L que alcance un nivel inferior a 125 mEq/L. Hipo o hiperkalemia inducida por diuréticos se define como un descenso de la concentración plasmática de potasio por debajo de 3 mEq/L o un aumento hasta niveles superiores a 6 mEq/L a pesar de usar medidas apropiadas para normalizarla.

Por último, la recurrencia de la ascitis es la reaparición de ascitis grado 2 (moderada) o 3 (masiva o a tensión) en cuatro semanas después de su eliminación por paracentesis. La reacumulación de ascitis en los primeros 2-3 días tras la paracentesis no debe ser considerada como recurrencia de ascitis dado que esta ascitis temprana es secundaria a una rápida traslocación de líquido desde el espacio intersticial al intraperitoneal.

### Tratamiento

El objetivo del tratamiento del paciente con ascitis es mejorar el balance de sodio o la función circulatoria hasta el trasplante hepático de ser posible, así mismo, todo paciente con cirrosis inducida por alcohol debe dejar de tomar, lo cual mejora la función hepática con resolución de la ascitis.

#### Ascitis grado I

No requiere tratamiento específico, pero el paciente debe ser seguido estrictamente en cuanto a su ingesta de sodio.

#### Ascitis grado II

**Reposo en cama.** Ha sido sugerido como una medida inicial en los pacientes con ascitis moderada,<sup>4</sup> estableciendo que la posición en decúbito activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo cual disminuye el flujo renal y compromete la excreción de sodio. Sin embargo, no hay estudios clínicos que muestren que el reposo en cama mejora la eficacia del tratamiento médico de inicio, siendo quizá su mejor opción en aquellos pacientes con pobre respuesta al tratamiento diurético una vez establecido.

**Restricción de sodio y agua.** Un balance negativo de sodio puede ser logrado mediante la restricción de sal en la dieta o por un incremento en la excreción renal de sodio.

**Restricción de sodio en la dieta.** Con la restricción de sal en la dieta la pérdida de la ascitis se logra en 10 a 15% de los pacientes.<sup>5</sup> La restricción debe ser moderada a razón de 90 mmol/día (considerando una pérdida de 78 mmol/día por orina y 10 mmol/día en pérdidas insensibles). Dietas más estrictas no aportan beneficio alguno, y se asocian con un menor apego, y mayores porcentajes de desnutrición.<sup>6</sup>

**Diuréticos.** El hiperaldosteronismo secundario es el principal factor promotor de la retención renal de sodio en los túbulos colectores de la nefrona.<sup>7</sup> Ante esto tanto estudios controlados como no controlados han demostrado que la espirolactona es el diurético de elección en el tratamiento inicial de la ascitis,<sup>8,9</sup> logrando su movilización en 75% de los pacientes. La restricción de sodio en la dieta debe continuar, y el objetivo principal del diurético es lograr un balance negativo de sodio hasta que la ascitis se resuelva. La espirolactona o el canreonato (no disponible en Norteamérica) debe ser dado sólo una vez por día con las comidas (100-200 mg de espirolactona/día). La respuesta inicial al diurético debe ser monitorizada con el peso diario del paciente, el cual no debe exceder a 500 mg/día en los pacientes sin edemas periféricos, y 1 kg/día en aquellos con edema periférico. La presencia de anomalías electrolíticas o renal debe ser vigilada con la medición de electrolitos, urea y creatinina periódicamente. La respuesta inicial al diurético es lenta y, por lo tanto, la dosis debe ser incrementada pausadamente cuando se establezca una respuesta insuficiente al diurético, definida la misma por:

1. Una pérdida ponderal menor a 1 kg en los primeros siete días, y
2. Una pérdida ponderal menor a 2 kg cada siete días hasta la adecuada movilización de la ascitis.

Los diuréticos de asa (furosemida) quizá sean añadidos si el paciente no responde a una dosis equivalente de 200 mg de espironolactona en las primeras dos a tres semanas<sup>10-12</sup>.

Para un mejor entendimiento del manejo, las dosis de diuréticos se muestra el *cuadro 1*.

El tratamiento médico basado en la dieta, diuréticos antiminerlocorticoides, y diuréticos de asa llega a lograr una respuesta de 90% en los pacientes sin falla renal al inicio del tratamiento.<sup>13</sup>

La ginecomastia es el principal efecto colateral del tratamiento con espironolactona, pero la acidosis metabólica con o sin hiperkalemia pueden estar presentes.<sup>14</sup> En estos casos la amilorida (5-30 mg/día) puede ser usado como una alternativa al diurético. La amilorida es particularmente efectiva en aquellos pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona no activado. Por su parte, la furosemida causa una mayor depleción de potasio, alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatremia, y disfunción renal con una frecuencia mayor que los diuréticos ahorradores de potasio.<sup>15</sup> El resto de las complicaciones inducidas por el tratamiento diurético han sido mencionadas con anterioridad en la definición de ascitis refractaria.

Por último, el tratamiento con diuréticos se ha relacionado con la presencia de calambres musculares,<sup>16</sup> secundario a la presencia de hipovolemia efectiva. Para aquellos casos en el cual la sintomatología sea incapacitante los diuréticos deben ser retirados. Las terapias establecidas incluyen albúmina, quinina, quinidina, y posiblemente sulfato de zinc.<sup>17-19</sup>

Contraindicaciones para iniciar el tratamiento diurético:  
Pocas son las contraindicaciones para iniciar el tratamiento, entre las cuales tenemos:

1. Hiponatremia severa (< 125 mEq/L).
2. Disfunción renal (creatinina sérica > 1.75 mg/dL).
3. Infección bacteriana activa.

En relación con el uso de diuréticos en pacientes con enfermedad renal parenquimatosa previa (nefropatía diabética, hipertensiva, Ig A) el uso de los mismos debe continuar, salvedad de que la hipovolemia sea un condicionante agregado del aumento de la creatinina.<sup>20</sup>

**Respuesta al tratamiento.** La excreción de sodio urinario es la clave para valorar la respuesta al tratamiento, diferenciando con esto pacientes no respondedores de aquellos sin apego a la dieta. Una excreción de mayor a 90 mmol/día en orina en un sujeto que no pierde peso orienta a pensar que no sigue la dieta adecuadamente, por lo que antes de aumentar la dosis del diurético se debe aclarar este punto por contraparte; una excreción urinaria menor a 90 mmol/día en un sujeto con aumento ponderal y persistencia de la ascitis habla de resistencia al tratamiento diurético, por lo que la dosis debe ser aumentada con base en las pautas establecidas (*Cuadro 1*).<sup>20</sup>

### Ascitis grado III

**Paracentesis.** La paracentesis evacuadora es el tratamiento de elección para la ascitis grado III, debiendo

**CUADRO 1**  
PAUTAS DE TRATAMIENTO DIURÉTICO EN LA ASCITIS MODERADA

Con edema periférico Pérdida de peso ideal ≤ 1,000 g/día				Sin edema periférico Pérdida de peso ideal ≤ 500 g/día			
Escasa retención de sodio		Intensa retención de sodio		Escasa retención de sodio		Intensa retención de sodio	
Esp	Fur	Esp	Fur	Esp	Fur	Esp	Fur
100	40	200	40	100	---	200	---
200	80	300	80	200	---	200	40
300	120	400	120	200	40	300	80
400	160	400	160	300	80	400	120
				400	120	400	160
				400	160		

Esp: espironolactona, Fur: furosemida, escasa retención de sodio: NaU > 40 mEq/L, intensa retención de sodio: NaU < 40 mEq/L. Valorar cambio de dosis cada semana.

continuar la terapia con diuréticos, ya que se ha demostrado que la reaparición de la ascitis en las cuatro semanas posteriores a la paracentesis en los sujetos que siguen con tratamiento diurético es de 18 vs. 93% de aquellos que no continúan con el diurético.<sup>21</sup> La expansión plasmática es recomendada en todos los pacientes, incluyendo aquellos con edema periférico para prevenir las complicaciones renales. La expansión con sustitutos plasmáticos sintéticos se puede realizar en los casos de una extracción menor a 5 litros, mientras que en las extracciones mayor a 5 litros se recomienda la expansión con albúmina a razón de 8 g/L con lo que la presencia de disfunción circulatoria posparacentesis disminuye importantemente.<sup>22</sup>

Al momento existen cinco estudios aleatorizados controlados que comparan la paracentesis terapéutica con los diuréticos,<sup>23-27</sup> mostrando todos que la paracentesis moviliza más rápido la ascitis y acorta el tiempo de hospitalización.

**Contraindicaciones y complicaciones de la paracentesis.** En general, se acepta que no hay contraindicaciones para la paracentesis. Algunos médicos optan por no realizar la paracentesis en aquellos pacientes con coagulopatía severa o marcada trombocitopenia, pero no hay estudios clínicos que soporten estas observaciones. En caso de cuentas plaquetarias  $< 50,000/\text{mm}^3$ , la corrección de la plaquetopenia puede minimizar el riesgo de hemorragia. El riesgo de perforación intestinal existe en un mínimo porcentaje, y es mayor en pacientes con cirugía previa, o aquellos con adhesiones peritoneales conocidas.

### Ascitis refractaria

El tratamiento de elección es la realización de paracentesis evacuadoras repetidas. Los diuréticos deben ser suspendidos si el sodio urinario es menor de 30 mmoles/día.

**Corto-circuitos porto sistémicos transyugulares (TIPS).** Un corto circuito creado entre la vena hepática (baja presión) y vena porta (alta presión), puede llevar a una mejoría en la función renal y en la excreción de sodio con resolución de la ascitis.<sup>28</sup> La principal indicación para la inserción del TIPS en el tratamiento de la ascitis refractaria es la frecuencia de las paracentesis, siendo considerado cuando se realizan más de tres paracentesis por mes.

Al momento existen cuatro estudios aleatorizados controlados que evalúan la aplicación del TIPS vs. paracen-

tesis en el tratamiento de la ascitis refractaria,<sup>29-32</sup> y el consenso actual restringe el uso de los mismos a los pacientes que no toleran paracentesis repetidas, inefectivas, presencia de ascitis loculada, o múltiples adhesiones.<sup>20</sup>

**Complicaciones y contraindicaciones del TIPS.** Los TIPS se asocian con 30% de incidencia de encefalopatía hepática. La estenosis u obstrucción del shunt ocurre en 70% de los casos a un año,<sup>29</sup> sugiriendo que los TIPS cubiertos con politetrafluoroetileno tienen un menor porcentaje de obstrucción.<sup>33</sup> Otras complicaciones importantes incluyen enfermedad cardiopulmonar o anemia hemolítica. Con lo anterior se ha establecido que las contraindicaciones al uso de TIPS son encefalopatía hepática preexistente, edad superior a 70 años, disfunción cardíaca previa (Fracción de eyección  $< 55$ ) y una puntuación Child-Pugh  $> 12$ .<sup>1</sup>

**Corto-circuitos peritoneo-venosos.** En 1975, Leven, et al. diseñaron una prótesis que comunica la cavidad peritoneal con el torrente circulatorio. Se trata de una válvula unidireccional que permite el paso de ascitis en sentido ascendente, pero impide el reflujo de sangre al interior del segmento intravenoso de la prótesis. El objetivo de esta anastomosis peritoneo venosa es revertir las consecuencias de la formación de ascitis. Si la ascitis es líquido que escapa del compartimento intravascular, lo que pretende la prótesis es retornarlo al torrente intravascular y con ello mejorar el estado circulatorio, corrigiendo la hipovolemia arterial. Existen numerosos estudios demostrando que la anastomosis peritoneo-venosa de LeVeen realmente consigue mejorar el estado circulatorio, reduciendo de forma marcada los niveles plasmáticos de renina, aldosterona, noradrenalina y hormona antidiurética.<sup>34</sup> En pacientes con SHR tipo 2 mejora la función renal y aumenta la eficacia del tratamiento diurético. Por ello, fue el primer tratamiento realmente útil en pacientes con ascitis refractaria. El principal inconveniente del shunt peritoneo-venoso es la frecuencia con la que se obstruye. La obstrucción puede ocurrir en la válvula por acúmulo de restos celulares y fibrina o en el segmento intravenosos por reflujo de sangre y obstrucción trombótica. La probabilidad de obstrucción de un shunt peritoneo-venoso es de 40% durante los primeros 6-9 meses tras su colocación<sup>35,36</sup>. Ello obliga a frecuentes reintervenciones quirúrgicas para extraer el shunt obstruido y reemplazarlo por uno nuevo. No es extraño que un paciente tenga que ser reintervenido en varias ocasiones si se desea mantener comunicada la cavidad peritoneal con el torrente circulatorio. Aunque se ha sugerido que la colocación de una punta de titanio (sus-

tancia muy tromborresistente) en el segmento intravenoso de la prótesis puede reducir la incidencia de la obstrucción, esto no se ha confirmado en un estudio controlado efectuado en una serie amplia de pacientes.<sup>36</sup> Otras complicaciones relacionadas con el shunt de LeVeen son la obstrucción trombótica de la vena cava superior por lesión del endotelio vascular y una peritonitis plástica por reacción desmoplástica al segmento intraperitoneal de la prótesis. Las consecuencias de estas complicaciones son el síndrome de la vena cava superior, generalmente mortal, y la obstrucción intestinal, en muchas ocasiones inoperable. Sin embargo, afortunadamente estas complicaciones son muy infrecuentes.

En la actualidad su uso es limitado en el tratamiento de la ascitis refractaria, siendo exitoso en los pacientes que no son candidatos a trasplante hepático, colocación de TIPS, o paracentesis evacuadora.

**Trasplante hepático.** Con una supervivencia media de 70-80% a cinco años, el trasplante hepático supera ampliamente a 20% de supervivencia de los pacientes cirróticos con ascitis no trasplantado. Varios estudios en pacientes cirróticos han demostrado la presencia de parámetros, en gran parte relacionados con los trastornos circulatorios y hemodinámicos, asociados a mal pronóstico a medio-corto plazo,<sup>37</sup> estos parámetros son:

1. Disminución de la excreción renal de agua (volumen urinario < 8 mL/min después de la sobrecarga hídrica con 20 mL/kg de solución glucosada a 5% por vía IV).
2. Hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/l en ausencia de tratamiento diurético).
3. Hipotensión arterial (presión arterial media < 80 mm Hg en ausencia de tratamiento diurético).
4. Filtrado glomerular disminuido.
5. Marcada retención renal de sodio (sodio urinario < 10 mEq/día en condiciones de dieta hiposódica con 60-90 mEq/día de sodio y en ausencia de terapia diurética).

Ante esto los pacientes con ascitis refractaria presentan a menudo una o más de las anteriores condiciones y se caracterizan por una probabilidad de supervivencia a medio-largo plazo muy baja, por lo que en ausencia de contraindicaciones, el trasplante hepático es el tratamiento de elección de estos pacientes.

El problema actual radica en un rápido crecimiento del número de pacientes que esperan este procedimiento, cifra que sobrepasa por mucho a los donadores viables. El tiempo medio de espera para trasplante hepático

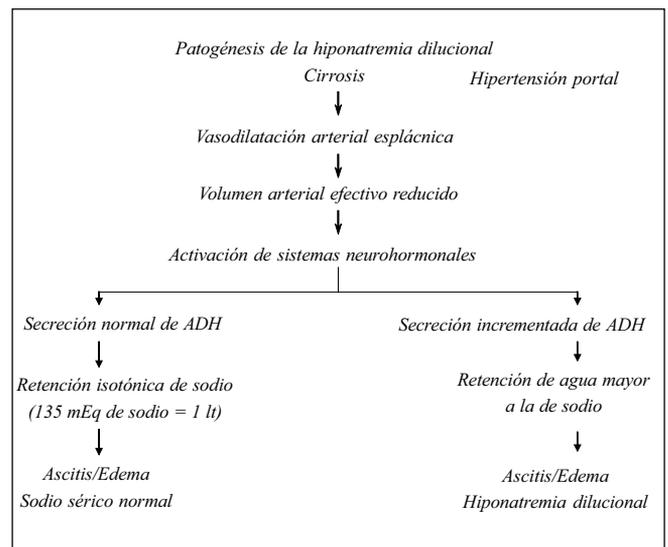
en los Estados Unidos de América es de alrededor de 500 días, tiempo acortado considerablemente en Reino Unido (120 días) y España (180 días).

## HIPONATREMIA DILUCIONAL

La hiponatremia en la cirrosis con ascitis no es debida a un déficit de sodio, sino a un exceso de agua y el tratamiento debe ir dirigido a corregir este punto (*Figura 3*). La incidencia de hiponatremia dilucional en pacientes cirróticos ingresados para el tratamiento de un episodio de ascitis es de aproximadamente 35%.<sup>38</sup>

### Hormona antidiurética

La ADH es producida por neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, es transportada en vesículas a través de los axones neuronales y, finalmente, es almacenada en gránulos secretores en las terminaciones neuronales de la neurohipófisis. La secreción de ADH se inicia con la propagación de un estímulo neuronal que causa despolarización de la membrana celular, entrada de calcio, fusión de los gránulos con la membrana celular y liberación de su contenido al espacio extracelular y a la sangre.<sup>39</sup> Los factores más importantes que influyen en la secreción de ADH son la presión osmótica del plasma y el estado circulatorio.<sup>40,41</sup> Pequeños cambios en la osmolaridad plasmática, actuando a través de un grupo de neuronas concentradas en el hipotálamo anterior (osmorreceptor), producen cambios drásticos en la secreción de ADH. Las alteraciones



**Figura 3.** Patogénesis de la hiponatremia dilucional.

hemodinámicas modifican la secreción de ADH mediante estímulos neurogénicos que, partiendo de receptores de presión y de volumen intravasculares (barorreceptores) alcanzan los núcleos supraópticos y paraventricular a través de los nervios glossofaríngeo y neumogástrico. Al contrario de lo que sucede con los estímulos osmóticos, descensos pequeños del volumen circulatorio (< 10%) o de la presión arterial tienen poco efecto en los niveles plasmáticos de ADH. Sin embargo, descensos más intensos se acompañan de un aumento progresivo de la ADH circulante. Cuando la osmolaridad plasmática y la volemia envían estímulos contradictorios a los núcleos supraópticos y paraventricular (por ejemplo, coexistencia de hipovolemia e hiponatremia) predomina el estímulo hemodinámico.<sup>40</sup>

Los dos efectos biológicos más importantes de la ADH son el aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo distal y colector, lo cual facilita la reabsorción pasiva de agua desde la luz tubular al intersticio medular hipertónico y la contracción de la musculatura lisa vascular (vasoconstricción). El efecto hidroosmótico de la ADH se inicia a través de su interacción con receptores V2 en la membrana basocelular de los túbulos colectores.<sup>42</sup> El resultado de esta interacción es una secuencia de eventos consistente en activación de la enzima adenil-ciclasa, formación de AMP cíclico, activación de una cinasa proteica citosólica, e inserción de canales de agua (acuaporina-2) en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. En condiciones de ausencia de ADH, la membrana luminal del túbulo colector es impermeable al agua debido a la ausencia de canales de agua. Por el contrario, la membrana basocelular es muy rica en acuaporina-3 (un canal de agua diferente que también transporta urea), es altamente permeable al agua aun en ausencia de ADH. El efecto vasoconstrictor de la ADH se inicia con la interacción de la hormona con receptores V1 situados en la musculatura lisa vascular.<sup>42</sup> El efecto final es un aumento de la concentración intracelular de calcio que determina contracción celular. El efecto vascular de la ADH es particularmente intenso en las circulaciones esplácnica, cutánea y muscular, siendo la circulación renal mucho menos sensible al efecto vasoconstrictor de esta hormona.

Existen muchas evidencias que indican que la ADH juega un papel muy importante en la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre en la cirrosis.<sup>43,44</sup> Los niveles plasmáticos de ADH están elevados en la mayoría de pacientes con cirrosis hepática y ascitis y se correlacionan inversamente con la capacidad renal de excretar agua libre. Estudios longitudinales con cirrosis

experimental y ascitis han demostrado que la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre aparece en estrecha relación cronológica con el inicio de una hipersecreción de ADH.

Los elevados niveles circulantes de ADH en la cirrosis con ascitis son debidos a un aumento de la síntesis hipotalámica y no a una disminución del aclaramiento hepático de la hormona. Existen evidencias que la hipersecreción de ADH es debida a un estímulo hemodinámico.<sup>42-44</sup> La mayoría de pacientes con hipersecreción de ADH tienen un grado de hiponatremia que suprimiría totalmente los niveles circulantes de la hormona en individuos normales. Por otra parte, la ADH en plasma de los pacientes cirróticos con ascitis se correlaciona directamente con la actividad de renina plasmática y la concentración de noradrenalina y sus niveles se suprimen por maniobras que aumentan el volumen arterial efectivo, como la inmersión en agua hasta el cuello o la inserción de un corto-circuito peritoneo-venoso. Finalmente, el bloqueo de los receptores V1 con antagonistas específicos de la ADH en modelos experimentales de cirrosis hepática se asocia a un descenso significativo de la presión arterial, efecto que no es observado en los animales sanos. Esto indica que la hipersecreción de ADH en la cirrosis hepática constituye un mecanismo homeostático para mantener la presión arterial en límites normales o casi normales, y que el estímulo más probable de la ADH en esta enfermedad es la hipotensión arterial.

### **Tratamiento de la hiponatremia dilucional. Agentes acuaréticos**

Tradicionalmente, el tratamiento de la hiponatremia dilucional en la cirrosis se ha basado en la restricción de la ingesta de agua. Sin embargo, este tratamiento es difícilmente aplicable y raramente es efectivo. La administración de sodio en estos pacientes está contraindicada por aumentar la velocidad de formación de ascitis.<sup>44</sup>

El futuro del tratamiento de la hiponatremia dilucional en la cirrosis son los fármacos acuaréticos. Se trata de fármacos que interfieren con los efectos renales de la ADH y, por lo tanto, inhiben la reabsorción de agua en los túbulos colectores,<sup>45-48</sup> e incrementan el volumen urinario sin afectar la excreción de solutos, llevando a poliuria hipotónica y, por tanto, son el tratamiento ideal de la hiponatremia en los pacientes con cirrosis u otras condiciones asociadas con retención de agua tales como insuficiencia cardiaca congestiva o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

El primer agente acuarético fue descubierto hace más de 25 años. La poliuria hipotónica fue vista como un efecto colateral de la demeclociclina, una tetraciclina usada para el tratamiento del acné. Este efecto es relacionado a una inhibición en el mensajero intracelular de la adenilato-ciclase de la ADH en las células del túbulo colector. El rol de la demeclociclina en el manejo de la hiponatremia fue estudiado en pacientes con SIADH y cirróticos con ascitis. En ambas condiciones se observó corrección en la retención de agua, y aumento en los niveles séricos de sodio. Desafortunadamente, la demeclociclina afectaba la perfusión renal y la filtración glomerular en la cirrosis, no continuando su uso.<sup>49</sup> Durante los 70s, y principios de los 80s, se encontró que los péptidos opiodes con afinidad por los  $\mu$  y  $\kappa$ -receptores tenían profundos efectos en el metabolismo renal de agua. Los  $\mu$ -agonistas típicamente causan antidiuresis por un incremento en la secreción de ADH. En contraste los  $\kappa$ -agonistas producen poliuria hipotónica por supresión de la ADH. A inicios de los 90s, el agonista selectivo  $\kappa$ -opioide niravoline fue desarrollado como un agente acuarético,<sup>50-52</sup> produciendo un marcado incremento en la excreción renal de agua y concentración sérica de sodio.

Avances en la fisiología de la ADH en los 70s y 80s fueron esenciales en el desarrollo de las actuales drogas acuaréticas. El efecto hidrosmótico de la ADH es mediado por la inserción de canales de agua (acuaporina-2), los cuales son almacenados en las vesículas citoplasmáticas cerca de la luz tubular, y en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. En un estado no estimulado, la membrana es casi impermeable al agua por ausencia de estos canales. En contraste, la membrana basocelular, la cual es rica en acuaporina-3, es altamente permeable al agua. El efecto hidrosmótico de la ADH es iniciado por la unión de la hormona al receptor V2 en la membrana basolateral de las células epiteliales del túbulo colector. Este receptor se une a la adenilato-ciclase, y la estimulación resulta en el paso de ATP a AMPc. El AMPc activa una protein cinasa citosólica que promueve la inserción de las moléculas de acuaporina-2 en la membrana luminal. El agua es reabsorbida pasivamente del lumen tubular hipotónico al intersticio medular hipertónico (Figura 4). En contraste, el efecto vasoconstrictor de la ADH depende de la interacción de la hormona con los receptores V1 en la membrana de las células musculares lisas. El mecanismo intracelular es similar a la de otros vasoconstrictores e involucra un incremento en el calcio citosólico.

Manning y Sawyer<sup>53-54</sup> fueron los primeros investigadores que desarrollaron antagonistas específicos de los

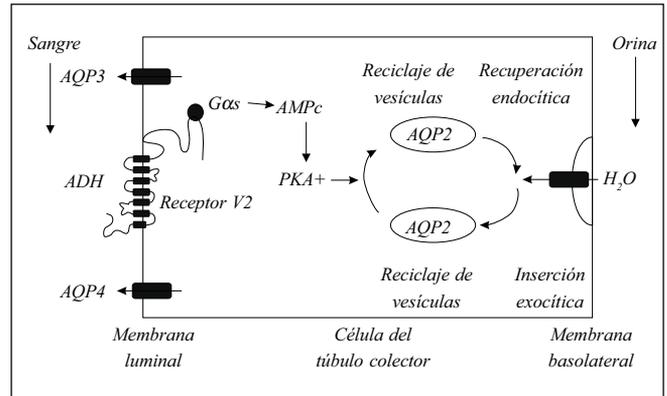


Figura 4. Representación del receptor de acuaporina.

receptores V2. Ellos modificaron la molécula de desmopresina, un antagonista selectivo de V2, y obtuvieron numerosos péptidos con afinidad por los receptores V2, pero sin actividad antidiurética en animales experimentales. Claria y col. usaron uno de estos péptidos en ratas con cirrosis, ascitis e hiponatremia y observaron una normalización en el metabolismo renal de agua.<sup>55</sup> Desafortunadamente, cuando estos péptidos fueron usados en humanos paradójicamente exhibían un débil agonismo V2.

La era moderna de las drogas acuaréticas inició en 1991, cuando un antagonista V1 no peptídico activo oralmente fue descrito. Un año más tarde, mediante modificaciones estructurales de la molécula, el primer antagonista selectivo no peptídico de los receptores V2 (OPC-31260) fue obtenido, y sentó las bases para la síntesis de otros antagonistas V2 (VPA -985; SR.121463, OPC-41061, YM-087).<sup>56-60</sup> En animales normales y sujetos sanos, la administración de los antagonistas de los receptores V2 se asocia con un marcado incremento en el volumen urinario sin cambios mayores en la excreción de solutos, llevando a una poliuria hipotónica. Estudios posteriores han reportado efectos similares en pacientes y animales de experimentación con SIADH, insuficiencia cardiaca congestiva, y cirrosis.

Varias enfermedades podrían beneficiarse de las drogas acuaréticas, y la cirrosis es probablemente la principal indicación para estos agentes por los siguientes motivos:

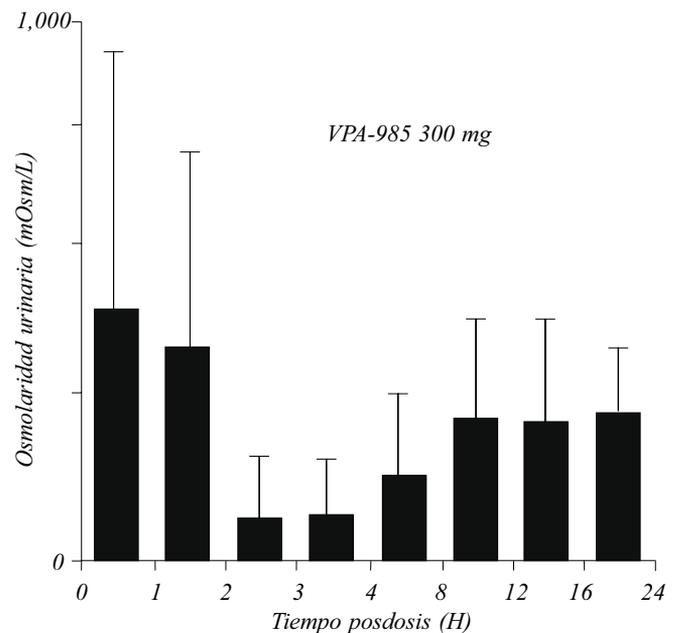
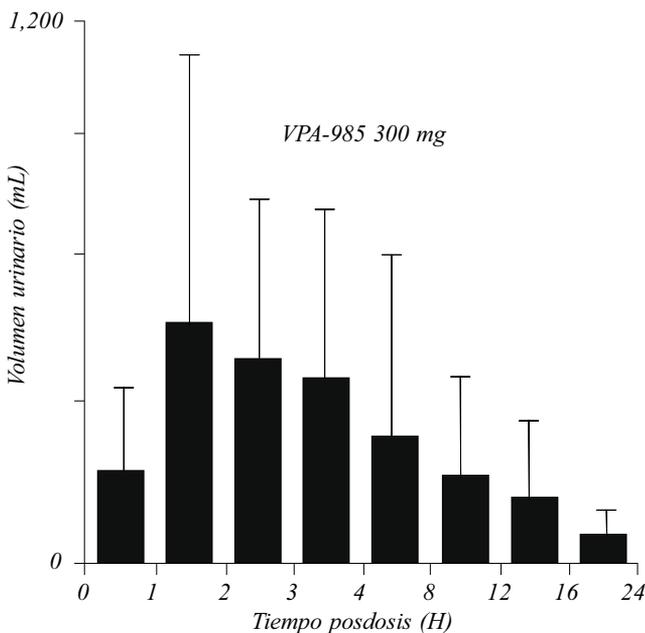
1. La frecuencia de retención de agua en la cirrosis es muy alta. Mientras la prevalencia de hiponatremia importante (sodio sérico < 130 mEq/l) en los pacientes hospitalizados oscila entre 1 y 4%, en los pacientes con cirrosis y ascitis es de 30%.
2. Al momento no hay terapia para la hiponatremia en cirrosis descompensada. La restricción de líquidos

es impráctica e inefectiva. Por otro lado, la administración de sodio quizá incremente las concentraciones séricas de sodio, pero a expensas de un incremento en la ascitis.

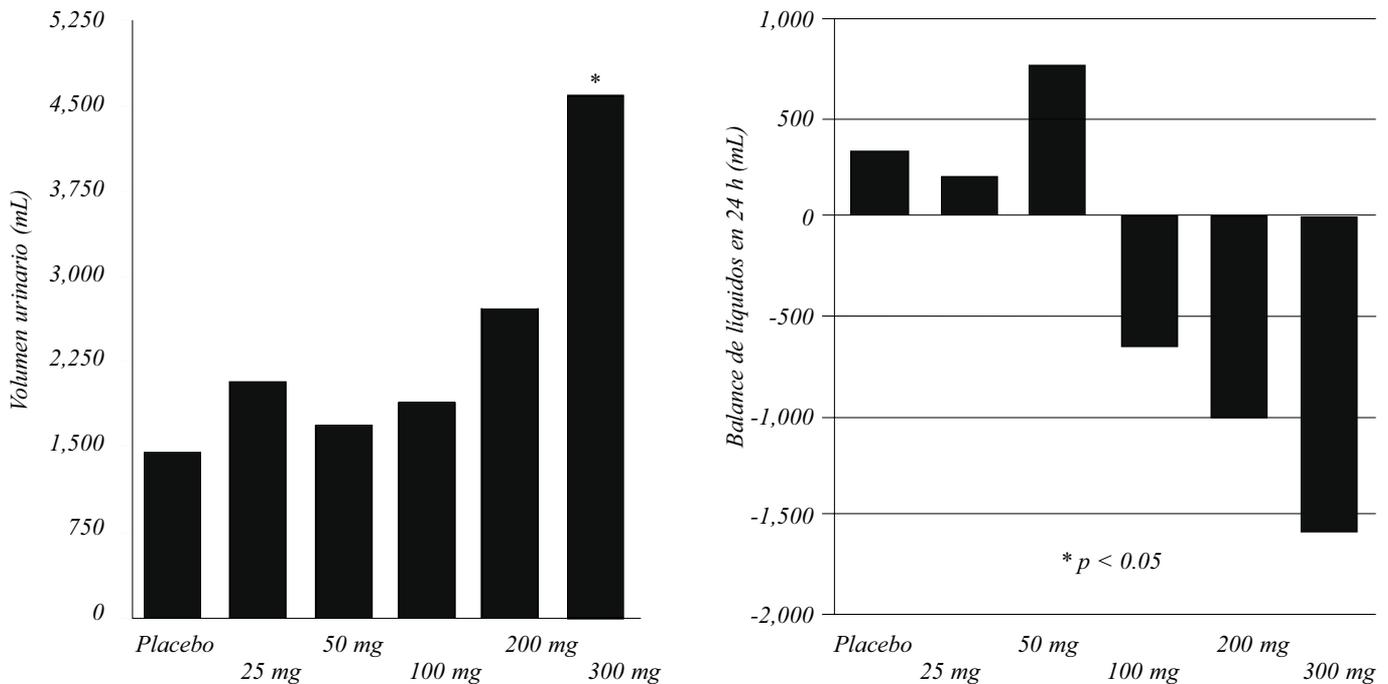
3. El principal componente del edema en la cirrosis es el agua isotónicamente reabsorbida con sodio en los túbulos renales por acción de la aldosterona y otros sistemas antinatriuréticos, el agua retenida por acción de la ADH en pacientes con hiponatremia dilucional es también un componente importante. Por lo tanto, los agentes acuaréticos pueden mejorar el manejo de la ascitis y el edema en estos pacientes.
4. Aproximadamente 25% de los pacientes cirróticos requieren dosis elevadas de diuréticos y secundariamente desarrollan hiponatremia. Un empeoramiento de la hipovolemia arterial efectiva secundaria a la depleción de volumen es el mecanismo más probable. Los agentes acuaréticos pudiesen prevenir este efecto adverso del tratamiento diurético.
5. Síntomas asociados con hiponatremia incluyen un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, que van de síntomas inespecíficos como cefalea, náusea, calambres, hasta problemas mayores como desorientación, confusión, letargia, convulsiones, déficit neuronales focales, e incluso coma. Esto refleja edema cerebral resultado del paso osmótico del agua hacia el cerebro. Síntomas neurológicos significantes no suelen ocurrir hasta que el sodio sérico es menor a

125 mEq/L, con una variabilidad individual marcada. Mucho de esta variabilidad puede ser entendida considerando el proceso de regulación del volumen cerebral. El cerebro y la osmolaridad del líquido extracelular están en equilibrio. Después de la inducción de hipoosmolaridad en el líquido extracelular, el movimiento de agua hacia el cerebro provoca edema cerebral. Sin embargo, en respuesta al edema cerebral, la pérdida rápida de osmolitos orgánicos y electrolitos del espacio extracelular, llevan a la pérdida de agua intracelular y disminución en el volumen cerebral con tendencia a la normalidad. Esta respuesta homeostática, la cual ocurre en un lapso de 48 horas, explica porque la encefalopatía hiponatémica es frecuente en pacientes con hiponatremia aguda y no crónica. La hiponatremia espontánea en la cirrosis es generalmente asintomática, ya que se desarrolla lentamente. Sin embargo, no es infrecuente que los pacientes presenten una caída rápida en la concentración sérica de sodio (después de paracentesis o mediante tratamiento agresivo con diuréticos) llevando a encefalopatía hiponatémica. El tratamiento en estos pacientes se basa en la infusión IV de soluciones salinas, y en estos casos el uso de drogas acuaréticas puede ser otra indicación.

6. Finalmente, las drogas acuaréticas quizá sean de interés en los pacientes cirróticos con hiponatremia previo al trasplante hepático. Muchos donadores tienen hipernatremia e hiperosmolaridad, y hay evidencias



**Figura 5.** Modificación de volúmenes urinarios y osmolaridad plasmática tiempo dependiente en pacientes bajo tratamiento con VPA-985. Guyader, et al. *Hepatology* 2002.



**Figura 6.** Modificación de volúmenes urinarios y balance de líquidos en 24 horas en pacientes bajo tratamiento con diferentes dosis de VPA-985. Guyader, et al. *Hepatology* 2002.

que las grandes diferencias en la concentración de sodio sérico entre el donador y recipiente predisponen a la disfunción temprana del injerto.<sup>61</sup> Sin embargo, la rápida normalización del sodio sérico con la infusión de soluciones salinas y plasma durante la cirugía quizá precipiten síndromes osmóticos desmielinizantes.<sup>62</sup> El incremento prequirúrgico en el sodio sérico con las drogas acuaréticas quizá reduzca este problema.

Varias investigaciones experimentales en fase 1 y 2 en pacientes, han demostrado que los antagonistas V2 de vasopresina son extremadamente efectivos en incrementar el aclaramiento de agua libre y normalizar las concentraciones séricas de sodio en pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia dilucional. El incremento en el volumen urinario es dosis dependiente y cuando la dosis apropiada es dada las concentraciones de sodio se normalizan en pocos días<sup>63</sup> (Figuras 5 y 6). Sin embargo, hay muchos aspectos concernientes al uso de las drogas acuaréticas en los cirróticos que tienen que ser investigados. La manera en que estos agentes deben ser usados en los pacientes con cirrosis es un aspecto importante, ya que estos fármacos tienen múltiples interacciones con agentes natriuréticos usados en estos pacientes. Por tanto, es esencial conocer cómo estas drogas

afectan la excreción de sodio en pacientes con cirrosis y ascitis. En condiciones normales los agentes acuaréticos incrementan el volumen urinario sin afectar la excreción de sodio, esto no ha sido el caso en pacientes y en animales experimentales con cirrosis y ascitis, ya que en adición a una poliuria hipotónica, estos agentes incrementan la excreción urinaria de sodio, por lo que las indicaciones de su uso fuera de la hiponatremia dilucional espontánea (ej., hiponatremia inducida por diuréticos, hiponatremia previa a trasplante) deben ser confirmadas. Finalmente, hay evidencia de que 60% de los pacientes cirróticos con hiponatremia dilucional responden a las drogas acuaréticas, por lo que los factores que influyen en dicha respuesta deben ser investigados.<sup>64</sup>

#### REFERENCIAS

1. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-20.
2. Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
3. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 514-19.
4. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986; 292: 1351-3.

5. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 151-68.
6. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, 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.
7. Wilkinson SP, Jowett TP, Slater JD, et al. Renal sodium retention in cirrhosis: relation to aldosterone and nephron site. *Clin Sci* 1979; 56: 169-77.
8. Fogel MR, Sawhney VK, Neal Ea, et al. Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3(Suppl. 1): 73-80.
9. Pérez Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascities. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-8.
10. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, et al. 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.
11. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy amiloride and potassium canreonate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994; 19: 72-9.
12. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, et al. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with liver cirrhosis and ascites. *Hepatology* 1991; 14: 231-6.
13. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, 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.
14. Gabow PA, Moore S, Schrider RW. Spironolactone-induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1979; 90: 338-40.
15. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986; 90: 1827-33.
16. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23: 264-73.
17. Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, et al. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double blind, placebo controlled, parallel group, multicentre trial. *Int Clin J Pract* 2002; 56: 243.
18. Kugelmas M. Preliminary observation: oral zinc sulphate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 13-15.
19. Lee FY, Lee SD, Tsai YT et al. A randomized controlled trial of quinine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J Hepatol* 1991; 12: 236-240.
20. Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
21. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort 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.
22. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-10.
23. Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-341.
24. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and iv albumin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 5: 102-8.
25. Sola R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994; 20: 282-8.
26. Cotrim HP, Garrido V, Parana R, et al. Paracentesis associated to dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in patients with chronic liver disease: a randomized therapeutic study. *Arch Gastroenterol* 1994; 31: 125-9.
27. Hagenue H, Ink O, Ducreux M, et al. Treatment of ascites in patients with liver cirrhosis without neither hyponatremia nor renal insufficiency. Results of a randomized study comparing diuretics and punctures compensated by albumin. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 751-5.
28. Wong F, Sniderman K, Liu P, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on systemic and renal hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhotics patients with refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995; 122: 816-22.
29. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. North American Study for the treatment of refractory ascites group. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-41.
30. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-47.
31. Lebrech D, Giuily N, Hadenque A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25: 135-44.
32. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Eng J Med* 2000; 342: 1701-7.
33. Saxon RR, Timmermans HA, Uchida BT, et al. Stent grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 539-48.
34. Arroyo V, Ginès P, Planas R, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of ascites. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J (eds.). Ed. Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd. New York: Oxford Medical Publications; p. 699-731.
35. Ginès P, Arroyo V, Vargas V, et al. Paracentesis with infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991; 325: 829-35.
36. Ginés A, Planas R, Angeli P, et al. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 1995; 22: 124-31.
37. Guevara M, Alessandria C, Uriz J. TIPS y ascitis refractaria. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(4): 285-91.
38. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, et al. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 249-56.
39. Ishikawa S, Schrier RW. Arginine vasopressin in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW (eds.). Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Malden, MA: Blackwell Science; 1999, p. 220-30.
40. Ginés P, Rodés J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW (eds.). Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Malden, MA: Blackwell Science; 1999, p. 36-62.
41. Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, Rector FC (eds.). The Kidney. Philadelphia: Saunders Company; 1991, p. 677-736.
42. Skirecki KL, Brown D, Ercolani L, et al. Molecular mechanism of vasopressin action in the kidney. In: Windhager EE (ed.). Handbook of physiology. Section 8, renal physiology. New York: Oxford University Press; 1992, p. 1185-218.
43. Arroyo V, Clària J, Saló J, et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Sem Liver Dis* 1994; 14: 44-58.
44. Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28: 851-64.
45. Palm C, Reimann D, Gross P. The role of V2 vasopressin antagonists in hyponatremia. *Cardiovascular Res* 2001; 51: 403-8.
46. Gross P, Palm C. The treatment of hyponatremia using vasopressin antagonists. *Exp Physiol* 200; 85S: 253S-257S.

47. Wong LL, Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *Cardiovascular Res* 2001; 51: 391-402.
48. Torre A, Martín-Llahi M, Ginès P. Hiponatremia dilucional, ascitis refractaria y síndrome hepatorenal. Tratamiento actual. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 4(Suppl 4): 26-39.
49. Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, et al. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Int Med* 1977; 87: 195-7.
50. Bosch-Marcé M, Jiménez W, Angeli P, et al. Aquaretic effect of the kappa-opioid agonist RU 51599 in cirrhotic rats with ascites and water retention. *Gastroenterology* 1995; 109: 217-33.
51. Bosch-Marcé M, Poo JL, Jiménez W, et al. Comparison of two aquaretic drugs (Niravoline and OPC-31260) in cirrhotic rats with ascites and water retention. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 194-201.
52. Gadano A, Moreau R, Passione F, et al. Aquaretic effects of niravoline, a  $\kappa$ -opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 38-42.
53. Sawyer WH, Pang PK, Seto J, et al. Vasopressin analogs that antagonize anti-diuretic responses by rats to the anti-diuretic hormone. *Science* 1981; 212: 49-51.
54. Manning M, Sawyer WH. Discovery, development and some uses of vasopressin and oxytocin antagonists. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 617-32.
55. Clària J, Jiménez W, Arroyo V, et al. Blockade of the hydroosmotic effect of vasopressin normalizes water excretion in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1989; 97: 1294-9.
56. Tsuboi Y, Ishikawa SE, Fujisawa G, et al. Therapeutic efficacy of the non-peptide AVP antagonist OPC-31260 in cirrhotic rats. *Kidney Int* 1994; 46: 237-44.
57. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 561-70.
58. Yamamura Y, Ogawa H, Chihara T, et al. OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science* 1991; 252: 572-4.
59. Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Brit J Pharmacol* 1992; 105: 787-91.
60. Jiménez W, Serradeil-Le Gal C, Ros J, et al. Long-term aquaretic efficacy of a selective nonpeptide V2 vasopressin receptor antagonist, SR 121463, in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 83-90.
61. González FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 565-73.
62. Rimola A. Indications of liver transplantation in patients with portal hypertension. In: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginès P, Navasa M, Rodés J (eds.). *Therapy in hepatology*. Barcelona: Medicina STM Editores, S.L.; 2001, p. 73-9.
63. Guyader D, Patat A, Ellis-Grosse EJ, et al. Pharmacodynamic effect of a non peptide anti-diuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2002; 36: 1197-205.
64. Arroyo V, Jiménez W. Clinical need for anti-diuretic hormone antagonists in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 13-5.