

# Ascitis

DIAGNÓSTICO pág. 6

TRATAMIENTO MÉDICO pág. 11

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS pág. 16

## Puntos clave

La formación de ascitis en la cirrosis es el resultado de la existencia simultánea de factores locales que favorecen el escape de líquido desde los capilares hepáticos y espláncnicos a la cavidad peritoneal, y alteraciones sistémicas que determinan retención renal de sodio y agua.

El factor local más importante es una vasodilatación arterial espláncnica. Determina un aumento marcado de flujo de sangre a alta presión a los capilares espláncnicos, lo cual ocasiona un incremento de la presión hidrostática y permeabilidad en la microcirculación espláncnica.

La alteración sistémica más relevante consiste en una disfunción circulatoria secundaria a vasodilatación arterial espláncnica y a una disminución de la función cardíaca. Determina una activación compensadora de sistemas vasoconstrictores endógenos (sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética) que también tienen efectos en el riñón (retención renal de sodio y agua).

En fases avanzadas de la enfermedad, estos sistemas vasoactivos dan lugar a vasoconstricción extraespláncnica. El síndrome hepatorenal representa la expresión más extrema de este trastorno.

## Fisiopatología de la ascitis y del síndrome hepatorenal en la cirrosis

VICENTE ARROYO PÉREZ

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis. Su fisiopatología es compleja e intervienen factores locales, como la hipertensión portal y una vasodilatación arterial espláncnica, que distorsionan la hemodinámica en la microcirculación espláncnica y favorecen el escape de líquido a la cavidad peritoneal, y un trastorno circulatorio sistémico que condiciona la activación de sistemas vasoactivos, la vasoconstricción extraespláncnica y, en casos extremos, la disfunción multiorgánica. Estudios recientes han logrado introducir importantes innovaciones en el campo de la ascitis. Entre ellas, destacan la participación del corazón en la fisiopatología de la disfunción circulatoria, el papel de las infecciones bacterianas endógenas en la patogenia del síndrome hepatorenal (HRS) y el diseño de nuevos métodos terapéuticos.

### Factores locales

El bloqueo de la circulación venosa portal en el ámbito sinusoidal es un factor esencial en la fisiopatología de la ascitis que tiene lugar mediante 2 mecanismos. El primero consiste en un aumento de la presión hidrostática en los sinusoides hepáticos y capilares espláncnicos. El segundo consiste en una vasodilatación arterial espláncnica asociada a la hipertensión portal, que determina un aumento de la afluencia de sangre a alta presión en los capilares espláncnicos. Este segundo mecanismo explica más del 70% de los casos del aumento de la presión hidrostática en la microcirculación espláncnica en la cirrosis<sup>1</sup>. La principal consecuencia de estos cambios es un aumento del escape de líquido desde los sinusoides hepáticos y capilares espláncnicos al intersticio. Inicialmente, esto se amortigua con un aumento del retorno de líquido al torrente circulatorio a través de la cir-

culación linfática. De hecho, el flujo de linfa a través del conducto torácico puede alcanzar valores 24 veces más elevados que en los individuos sanos ( $< 1$  l/día)<sup>2</sup>. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, la formación de linfa sobrepasa la capacidad de drenaje del conducto torácico, lo que determina un escape de líquido a la cavidad peritoneal.

Una vez formada, la ascitis se reabsorbe a través de estomas localizados en la superficie peritoneal del diafragma que comunican directamente la cavidad peritoneal con linfáticos supradiaphragmáticos<sup>3</sup>. La reabsorción de ascitis oscila entre 1 y 5 l/día. El desarrollo de ascitis ocurre cuando su velocidad de formación supera la capacidad de reabsorción a través del diafragma.

La concentración de proteínas de la ascitis es generalmente baja, debido a la poca permeabilidad de los sinusoides hepáticos en la cirrosis. Hay una disminución muy intensa en la porosidad de la pared de los sinusoides y un aumento de contenido proteico en el intersticio, lo que da lugar a lo que se denomina capilarización del sinusoide<sup>4,5</sup>. Algunas proteínas en el líquido ascítico (fibronectina, complemento) tienen actividad antibacteriana. La concentración de proteínas en el líquido ascítico disminuye a medida que la enfermedad hepática y la hipertensión portal progresan<sup>6</sup>. Por tanto, no es sorprendente la alta frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en fases avanzadas de la cirrosis.

### Disfunción circulatoria

Los pacientes con cirrosis hepática son, en general, hipotensos, debido a la vasodilatación arterial espláncnica<sup>7</sup>. Para mantener la presión arterial, estos pacientes desarrollan 2 tipos di-

## Lectura rápida



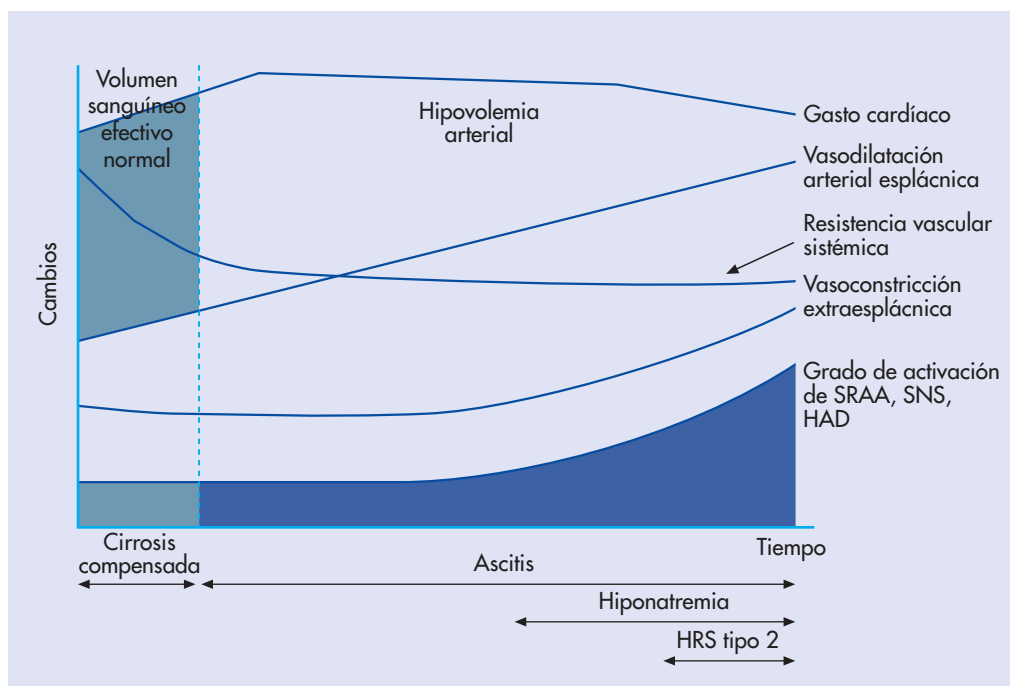
La ascitis aparece cuando la extravasación de líquido desde la circulación hepática y esplácnica supera la capacidad de drenaje del sistema linfático esplácnico e infradiaphragmático, y siempre en el marco de una disfunción circulatoria sistémica que determina retención renal de sodio.

La concentración de proteínas en líquido ascítico en fases avanzadas de la enfermedad es invariablemente baja. La capilarización de los sinusoides hepáticos, que pierden porosidad y desarrollan una membrana basal, y la escasa permeabilidad de los capilares espláncnicos son la causa de este fenómeno.

El factor local más importante en la formación de ascitis es una vasodilatación arterial esplácnica. Determina un aumento marcado de flujo de sangre a alta presión a los capilares espláncnicos, lo cual ocasiona un incremento de la presión hidrostática y permeabilidad en la microcirculación esplácnica.

En fases iniciales de la cirrosis, cuando la enfermedad está compensada, o poco después del inicio de la ascitis, la vasodilatación arterial esplácnica se compensa mediante el desarrollo de una circulación hiperdinámica (aumento de gasto cardíaco por incremento de la contractibilidad y la frecuencia cardíacas).

La disfunción circulatoria sistémica de la cirrosis progresa durante el curso de la enfermedad como consecuencia de un progresivo aumento de la vasodilatación arterial esplácnica, pero también por un descenso del gasto cardíaco.



**Figura 1.** Patogenia de la disfunción circulatoria en la cirrosis. El mecanismo central del trastorno es una vasodilatación arterial esplácnica que aumenta progresivamente durante el curso de la enfermedad. En fases iniciales, este trastorno se compensa con un aumento comparable del gasto cardíaco. El volumen arterial efectivo se mantiene, por tanto, estable y los pacientes no desarrollan retención renal de sodio ni ascitis. Sin embargo, conforme la enfermedad hepática progresa, el corazón es incapaz de aumentar el gasto cardíaco. En fases avanzadas, hay incluso un descenso de la función cardíaca. Ello determina una hipovolemia efectiva, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervioso simpático (SNS) y hormona antidiurética (HAD), retención renal de sodio y vasoconstricción extraesplácnica. El síndrome hepatorenal (HRS) tipo 2 representa la expresión más extrema de este trastorno circulatorio.

ferentes de mecanismos compensadores. En primer lugar, aumentan el gasto cardíaco mediante un aumento de la contractibilidad ventricular y de la frecuencia cardíaca (circulación hiperdinámica). Este mecanismo es particularmente importante en fases tempranas, cuando la enfermedad se mantiene todavía compensada, o poco después de la aparición de ascitis (fig. 1)<sup>8</sup>.

A medida que la enfermedad progresa, la hipertensión portal aumenta y la vasodilatación esplácnica es más intensa. En estas circunstancias, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca deberían también aumentar. Sin embargo, esto no es así. La frecuencia cardíaca no aumenta y el gasto cardíaco, aunque más elevado que en condiciones normales, disminuye (fig. 1)<sup>8</sup>. La presión arterial debe, por tanto, mantenerse mediante una estimulación de sistemas vasoconstrictores endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética)<sup>9</sup>. Estos sistemas no consiguen corregir la vasodilatación arterial esplácnica, que es resistente a la acción de estos sistemas debido a una liberación masiva de óxido nítrico y otros vasodiladores locales en esta región<sup>10</sup>. Sin embargo,

producen vasoconstricción en territorios extraespláncnicos (riñones, cerebro, piel y músculo)<sup>11,12</sup>. Las arterias renales son muy sensibles al efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, la noradrenalina y la vasopresina. Ello explica la baja perfusión renal y el filtrado glomerular observado en pacientes con cirrosis y ascitis<sup>13</sup>. El HRS es la expresión más extrema de esta vasoconstricción renal.

## Disfunción renal

El sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático estimulan la reabsorción de sodio y agua por los túbulos renales, y éste es el segundo mecanismo esencial en la formación de ascitis. Es importante reconocer que en la cirrosis hay una disociación temporal clara entre la activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático, y la retención renal de sodio y la formación de ascitis<sup>14,15</sup>. Estos sistemas se activan en la cirrosis cuando la función circulatoria está afectada de una forma significativa. No obstante, hay pacientes que desarrollan retención de sodio y formación de ascitis con nor-

malidad de la actividad renina plasmática y de los valores plasmáticos de aldosterona y noradrenalina. Es posible que haya sistemas antinatriuréticos muy sensibles y aún desconocidos que se activen antes que el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático. La hormona antidiurética se activa en fases más tardías de la enfermedad, produce retención renal de agua y es el mecanismo más importante en la fisiopatología de la hiponatremia dilucional en la cirrosis.

## Características clínicas y fisiopatología

El HRS es una insuficiencia renal funcional que ocurre en pacientes con cirrosis avanzada. Los pacientes con HRS presentan perfusión renal baja y filtrado glomerular (< 40 ml/min y frecuentemente < 10 ml/min), concentración plasmática de creatinina > 1,5 mg/dl, hiponatremia dilucional (concentración plasmática de sodio < 130 mEq/l), hipotensión arterial secundaria a vasodilatación esplácnica, vasoconstricción en territorios extraespláncnicos y valores circulantes muy elevados de renina, noradrenalina y hormona antidiurética<sup>8,13</sup>. La frecuencia cardíaca es similar a la observada en pacientes sin HRS, a pesar de una activación más intensa del sistema nervioso simpático, lo que indica un deterioro importante de la actividad cronotrópica cardíaca<sup>13,16</sup>. El gasto cardíaco puede estar bajo, normal o alto, pero es claramente inferior al observado en pacientes con hipertensión

portal sin ascitis o con ascitis sin HRS<sup>13,16</sup>. La disfunción circulatoria en pacientes con HRS se debe, por tanto, a la progresión de la vasodilatación esplácnica y a una alteración en la función cardíaca<sup>16,17</sup>. El mecanismo que determina el descenso del flujo sanguíneo renal y filtrado glomerular es también complejo. Está relacionado con el efecto vasoconstrictor renal de la angiotensina II, la noradrenalina y la vasopresina<sup>13</sup>. Sin embargo, también se produce una síntesis renal disminuida de vasodilatadores (prostaglandinas y óxido nítrico) y un aumento de producción intrarrenal de otros vasoconstrictores (adenosina, leucotrienos)<sup>13,18-20</sup>.

## Síndrome hepatorenal tipo 2

Hay 2 tipos de HRS<sup>21</sup> (fig. 2). El HRS tipo 2 se caracteriza por una insuficiencia renal moderada (concentración sérica de creatinina < 2,5 mg/dl) que permanece estable o progresa lentamente. En la mayoría de los pacientes aparece en ausencia de factor precipitante y representa la expresión más extrema del deterioro circulatorio que se desarrolla espontáneamente en los pacientes con cirrosis. La consecuencia clínica más importante del HRS tipo 2 es la ascitis refractaria. Sin embargo, numerosos pacientes con ascitis refractaria presentan una concentración plasmática de creatinina inferior a 1,5 mg/dl (límite a partir del cual se diagnostica la existencia de HRS). No obstante, es importante señalar que la creatinina infraestima el filtrado glomerular en pacientes con cirrosis avanzada debido a atrofia muscular. La probabilidad de

### Lectura rápida



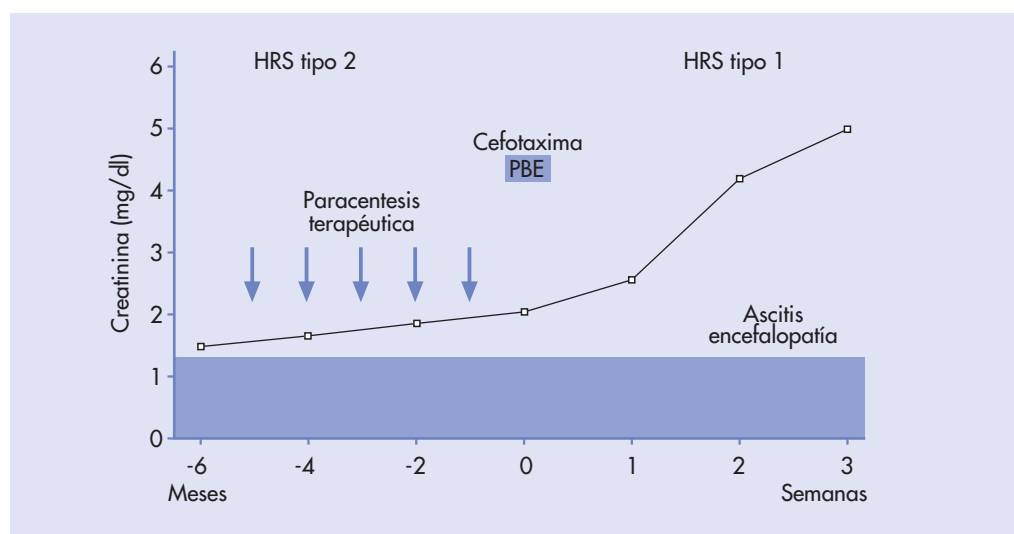
La estimulación de los sistemas nervioso simpático, renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética es un mecanismo homeostático para mantener la presión arterial.

Los sistemas nerviosos simpático, renina-angiotensina y hormona antidiurética producen vasoconstricción preferentemente en territorios extraespláncnicos. La circulación esplácnica es resistente al efecto vasoactivo de estos sistemas, por producirse una marcada liberación de vasodilatadores locales en este territorio vascular.

Los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático y la hormona antidiurética participan en la patogenia de disfunción renal en fases relativamente avanzadas de la cirrosis con ascitis. En fases tempranas, los pacientes desarrollan retención renal de sodio y formación de ascitis en ausencia de activación de los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático.

Hay 2 tipos de síndrome hepatorenal (HRS) que se diferencian por su curso evolutivo, asociación a factores precipitantes, afectación de otros órganos y pronóstico.

El HRS tipo 2 es una insuficiencia renal estable o lentamente progresiva. En la mayoría de los pacientes aparece espontáneamente y representa la expresión más extrema de la disfunción circulatoria de la cirrosis.



**Figura 2.** Evolución clínica de un paciente con ascitis refractaria asociada a síndrome hepatorenal (HRS) tipo 2 que desarrolla un HRS tipo 1 tras una peritonitis bacteriana espontánea (PBE) que curó rápidamente mediante la administración intravenosa de cefotaxima. El paciente falleció a las 3 semanas del inicio del HRS tipo 1, con un cuadro de insuficiencia renal e insuficiencia hepática intensas.

## Lectura rápida



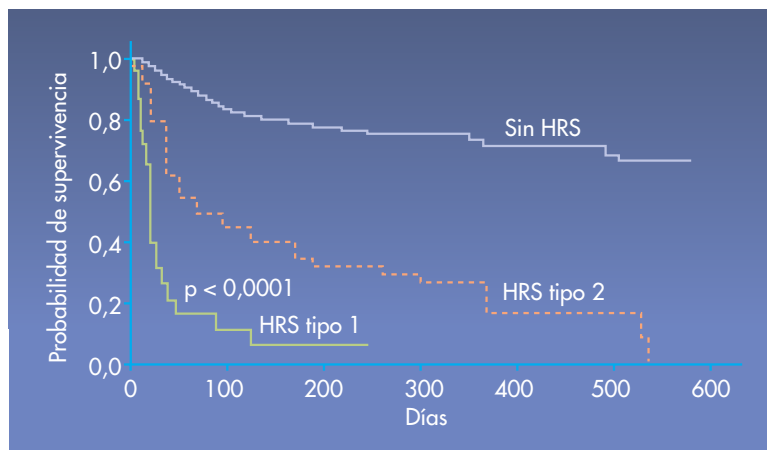
El HRS tipo 1 es una insuficiencia renal rápidamente progresiva. En la mayoría de los pacientes, aparece en estrecha relación cronológica con un factor precipitante, particularmente la peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

La PBE induce disfunción circulatoria y HRS, incluso en el contexto de una rápida respuesta al tratamiento antibiótico.

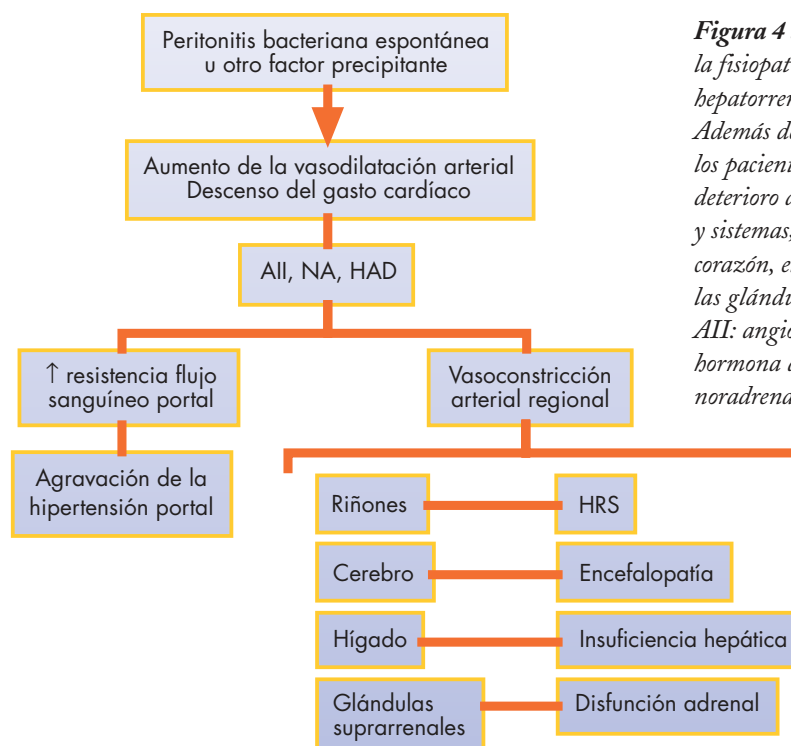
Los factores predictivos más importantes de desarrollo de HRS tipo 1 tras PBE son la existencia de una disfunción circulatoria marcada previa a la infección (HRS tipo 2, hiponatremia dilucional o valores muy altos de renina y noradrenalina en plasma) y una reacción inflamatoria local intensa con valores elevados de polimorfonucleares y citocinas en líquido ascítico.

La vasodilatación arterial es muy intensa en los pacientes con HRS tipo 1. El gasto cardíaco puede estar elevado, ser normal o incluso ser bajo. Hay vasoconstricción intensa en territorios extraespláncnicos, incluidos el riñón, el hígado, el cerebro, la piel y los músculos y, posiblemente, las glándulas suprarrenales.

El HRS tipo 1 es una especie de fracaso multiorgánico en pacientes con cirrosis hepática con afectación cardiovascular, renal, hepática, cerebral y suprarrenal.



**Figura 3.** Probabilidad de supervivencia de pacientes cirróticos con creatinina en plasma inferior 1,5 mg/dl y con síndrome hepatorenal (HRS) tipo 1 y tipo 2.



**Figura 4.** Concepto actual sobre la fisiopatología del síndrome hepatorenal (HRS) tipo 1. Además de la insuficiencia renal, los pacientes desarrollan un deterioro agudo de otros órganos y sistemas, como la circulación, el corazón, el cerebro, el hígado y las glándulas suprarrenales. AII: angiotensina II; HAD: hormona antidiurética; NA: noradrenalina.

supervivencia de los pacientes con HRS tipo 2 (50% a los 6 meses) es inferior a la de los pacientes sin HRS (fig. 3).

## Síndrome hepatorenal tipo 1

El HRS tipo 1 consiste en una insuficiencia renal rápidamente progresiva, que aparece en estrecha relación cronológica con un factor precipitante<sup>21</sup> (fig. 2). Ocurre en el marco de un deterioro agudo de la función circulatoria, caracterizada por un descenso de la presión arterial y una estimulación intensa de los siste-

mas renina-angiotensina y nervioso simpático<sup>8</sup>. En estudios hemodinámicos se ha constatado una acentuación de la vasodilatación arterial. El gasto cardíaco desciende (puede alcanzar valores inferiores a los normales) y la frecuencia cardíaca no aumenta<sup>8,16</sup>. El factor precipitante más frecuente del HRS tipo 1 es la PBE<sup>22-24</sup>. El desarrollo de HRS ocurre a pesar de la curación de la infección. Los pacientes cirróticos con ascitis e intensa disfunción circulatoria (aquellos con renina alta y gasto cardíaco no excesivamente elevado), hiponatremia dilucional o HRS tipo 2 están especialmente predispuestos a desarrollar un HRS tipo 1 tras una PBE. La gravedad de la respuesta inflamatoria, estimada por los valores

de citocinas en sangre y ascitis (factor de necrosis tumoral alfa o interleucina 6) o de polimorfonucleares en líquido ascítico, es otro factor predictivo de HRS tipo 1 tras PBE. El desarrollo de insuficiencia renal es un fenómeno frecuente en otras infecciones bacterianas en la cirrosis. Sin embargo, revierte en la mayoría de las ocasiones tras la curación de la infección<sup>25,26</sup>. Los pacientes con HRS tipo 1 presentan un deterioro agudo de la función hepática. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los pacientes fallece en pocos días, con un cuadro caracterizado por insuficiencia renal, ictericia y encefalopatía. Dado que el desarrollo de HRS tipo 1 se asocia a un aumento significativo de la presión portal y a un descenso del flujo sanguíneo hepático<sup>8,16</sup>, se ha indicado que el deterioro agudo de la función hepática podría estar relacionado con una hipoperfusión hepática. De hecho, la angiotensina II, la noradrenalina y la vasopresina tienen un potente efecto constrictor en las arteriolas y vénulas hepáticas y células estrelladas. Finalmente, en estudios recientes se indica que los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas graves, inestabilidad hemodinámica e insuficiencia renal presentan con frecuencia una insuficiencia suprarrenal y que podrían beneficiarse de la administración de hidrocortisona<sup>27,28</sup>. Por tanto, el HRS tipo 1 debe considerarse como una forma especial de fracaso multiorgánico, caracterizado por un deterioro agudo de la función cardiovascular, hepática, renal, cerebral y suprarrenal (fig. 4).

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, Slattery KA, Stogsdill P, Granger DN. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol.* 1988;254:G339-G45.
- Witte CL, Witte MH, Dumont AM. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology.* 1971;61:742-50.
- Leak LW, Rahil K. Permeability of the diaphragmatic mesothelium: the ultrastructural basis for 'stomata'. *Am J Anat.* 1978;151:557-94.
- Huet PM, Goresky CA, Villeneuve JP, Marleau D, Lough JO. Assessment of liver microcirculation in human cirrhosis. *J Clin Invest.* 1982;70:1234-44.
- Richardson PDI, Granger DN, Mailman D, Kvietys PR. Permeability characteristics of colonic capillaries. *Am J Physiol.* 1980;239:6300-5.
- Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med.* 1983;102:260-73.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006;43:S121-S131.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Gines P, Moreira V, Milicua JM, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42:439-47.
- Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Rivera F, Navarro F, Rodes J. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic hemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest.* 1981;11:221-9.
- Sieber CC, Lopez-Talavera JC, Groszmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology.* 1993;104:1750-4.
- Maroto A, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis. Relationship with renal dysfunction. *Hepatology.* 1993;17:788-93.
- Guevara M, Bru C, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebral vascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology.* 1998;28:39-44.
- Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Pérez-Ayuso RM, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Europ J Clin Invest.* 1983;13:271-8.
- Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980;78:92-9.
- Salo J, Gines A, Anibarro L, Jimenez W, Bataller R, Claria J, et al. Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal plasma renin, aldosterone and norepinephrine levels. *Hepatology.* 1995;22:479-87.
- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38:1210-8.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8:1151-7.
- Ros J, Claria J, Jimenez W, Bosch M, Angeli P, Arroyo V, et al. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology.* 1995;22:915-20.
- Salmeron JM, Ruiz-del-Arbol L, Gines A, Garcia-Pagan JC, Gines P, Feu F, et al. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology.* 1993;17:800-6.
- Moore KP, Taylor GW, Maltby NH, Siegers D, Fuller RW, Dollery CT, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes in hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 1990;11:263-71.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:164-76.
- Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, Navasa M, Arroyo V, Llach J, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology.* 1993;17:251-7.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology.* 1994;20:1495-501.
- Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal failure and mortality. *Hepatology.* 1998;27:1227-32.
- Terra C, Guevara M, Torre A, Gilibert R, Fernandez J, Martín-Llahi M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. Value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129:1944-53.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45:223-9.
- Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology.* 2006;43:673-81.
- Fernández J, Escorsell A, Sabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in cirrhotic patients with septic shock. Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology.* 2006;44:1288-95.

## Bibliografía recomendada

**Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, Slattery KA, Stogsdill P, Granger DN. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol.* 1988;254:G339-G345.**

*Consiste en un estudio experimental en ratas con hipertensión portal aguda y crónica por ligadura de la porta. Es el único estudio en el que se investiga la fisiología de la microcirculación esplácnica y su papel en la formación de ascitis.*

**Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8:1151-7.**

*Describe las conclusiones de una conferencia de consenso sobre la fisiopatología de la ascitis y de la disfunción renal en la cirrosis. Representa el punto de inflexión entre el concepto tradicional y moderno de los mecanismos de esta complicación.*

**Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:164-76.**

*Describe las conclusiones de una conferencia de consenso sobre la definición y los criterios diagnósticos de la ascitis refractaria y síndrome hepatorenal en la cirrosis. Ha sido de gran importancia para el diseño de los modernos estudios terapéuticos en estas complicaciones.*

**Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Gines P, Moreira V, Milicua JM, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42:439-47.**

*Es el primer estudio longitudinal sobre disfunción circulatoria en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1. Demuestra por primera vez que el trastorno se debe a una acentuación de la vasodilatación arterial y a una disminución de la función cardíaca.*