EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Guías de práctica clínica de la EASL sobre el manejo de la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, y el síndrome hepatorrenal en la cirrosis

European Association for the Study of the Liver
(Asociación Europea para el Estudio del Hígado)[1]

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis, y aproximadamente el 60% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan ascitis en un plazo de 10 años durante el curso de su enfermedad [1]. La ascitis sólo ocurre cuando se ha desarrollado hipertensión portal [2] y se relaciona principalmente con la incapacidad de excretar una cantidad adecuada de sodio en la orina, causando un balance de sodio positivo. Existe mucha evidencia que sugiere que la retención renal de sodio en pacientes con cirrosis es secundaria a la vasodilatación arterial esplácnica. Esto causa una disminución en el volumen sanguíneo arterial efectivo con activación de receptores de volumen cardiopulmonares y arteriales, y la consecuente activación homeostática de sistemas de retención de sodio y vasoconstrictores (por ejemplo, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona). La retención renal de sodio conduce a la expansión del volumen extracelular y a la formación de ascitis y edema [3–5]. El desarrollo de ascitis se asocia con un mal pronóstico y un deterioro de la calidad de vida de los pacientes con cirrosis [6,7]. ,Por este motivo, los pacientes con ascitis deben ser considerados generalmente para ser derivados a centros de referencia con programa de trasplante hepático. Por tanto, existen razones claras para el correcto manejo de la ascitis en los pacientes con cirrosis, ya que un tratamiento exitoso puede mejorar el pronóstico y los síntomas.

La Junta Directiva de la EASL seleccionó un panel de expertos que se reunieron en varias ocasiones durante 2008-2009 para discutir y escribir estas guías. Estas guías se escribieron de acuerdo a los estudios publicados en Pubmed. La evidencia y recomendaciones que se hacen en estas guías siguen un orden en función del sistema GRADE (Gradación de Recomendaciones para Análisis de Desarrollo y Evaluación). La fuerza de la evidencia se ha clasificado en tres niveles: A, alta; B, moderada; y C, evidencia de baja calidad, mientras que las recomendaciones se han clasificado en dos: fuerte y débil (Tabla 1). Mientras no existía evidencia, las recomendaciones se basaban en el consejo consensuado de opinión(es) expertas en la literatura y del comité redactor de las guías.

1. Ascitis no complicada

1.1. Evaluación de los pacientes con ascitis

Aproximadamente el 75% de pacientes con ascitis en Europa occidental o los EEUU tienen como causa subyacente la cirrosis.

1.2. Diagnóstico de la ascitis

La evaluación inicial de un paciente con ascitis debe incluir la historia clínica, el examen físico, ecografía abdominal y análisis de laboratorio de función hepática y renal, electrolitos en sangre y orina, así como un análisis del líquido ascítico.

El Club Internacional de la Ascitis propuso basar la elección del tratamiento de la ascitis no complicada con una clasificación de la ascitis basada en criterios cuantitativos (Tabla 2). Los autores de estas guías están de acuerdo con esta propuesta.

En todos los pacientes evaluados por ascitis es esencial la realizaón de una paracentesis diagnóstica con análisis apropiado del líquido ascítico antes de iniciar cualquier terapia, para excluir causas de ascitis diferentes a la cirrosis y descartar una peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Cuando el diagnóstico de cirrosis no es clínicamente evidente, la ascitis debida a hipertensión portal se puede diferenciar de la ascitis debida a otras causas por el gradiente de albúmina suero-ascitis (GASA). Si el GASA es igual o mayor que 1,1 g/dL (o 11 g/L), la ascitis se puede atribuir a hipertensión portal con una precisión aproximada del 97% [8,9]. Se debe medir la concentración de proteínas en el líquido ascítico para evaluar el riesgo de PBE, ya que los pacientes con niveles inferiores a 15 g/L presentan un riesgo aumentado de sufrir PBE [10].

Para descartar la existencia de PBE se debe obtener un recuento de neutrófilos [10]. La inoculación de líquido ascítico (10 ml) en frascos para hemocultivo se debe realizar a pie de cama en todos los pacientes. Otras determinaciones, como amilasa, citología, PCR y cultivo para micobacterias se deben realizar sólo cuando el diagnóstico es incierto o si hay sospecha clínica de enfermedad pancreática, enfermedad maligna o tuberculosis [8–11].

***Recomendaciones.* Se debe realizar una paracentesis diagnóstica a todos los pacientes con debut de ascitis en grado 2 o 3, y en todos los pacientes hospitalizados por empeoramiento de la ascitis o cualquier complicación de la cirrosis (Nivel A1).**

Se debe realizar el recuento de neutrófilos y cultivo de líquido ascítico (por inoculación en frascos de hemocultivo a pie de cama) para excluir peritonitis bacteriana (Nivel A1).

Es importante medir la concentración total de proteínas en líquido ascítico, ya que los pacientes con concentraciones

Recibido 25 de mayo de 2010; aceptado 25 de mayo de 2010

[1] Correspondencia: 7 rue des Battoirs, CH-1205 Ginebra, Suiza. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 07 24.

Contribuidores: Presidente: Pere Ginès; Miembros de las Guías de Práctica Clínica: Paolo Angeli, Kurt Lenz, Søren Møller, Kevin Moore, Richard Moreau; Representante de Journal of Hepatology: Carlo Merkel; Representantes de la Junta Directiva de la EASL: Helmer Ring-Larsen y Mauro Bernardi; Revisores: Guadalupe Garcia-Tsao, Peter Hayes.

ELSEVIER

Tabla 1. Clasificación de evidencia y recomendaciones (adaptado del sistema GRADE).

	Apuntes	Símbolo
Clasificación de evidencia		
Evidencia de alta calidad	Es improbable que más investigación cambie la confianza atribuida a la estimación del efecto	A
Evidencia de calidad moderada	Es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla	B
Evidencia de calidad baja o muy baja	Es muy probable que más investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla. Toda estimación del efecto es incierta	C
Clasificación de recomendaciones		
Recomendación fuerte garantizada	Los factores que influyen en la fuerza de la recomendación, incluyen la calidad de la evidencia, resultados importantes en el paciente, y coste.	1
Recomendación débil	Hay variabilidad en preferencias y valores, o una mayor incertidumbre. La recomendación se hace con menos certeza, mayor coste o consumo de recursos	2

inferiores a 15 g/L tienen un riesgo mayor de sufrir peritonitis bacteriana espontánea (Nivel A1) y se pueden beneficiar de la profilaxis antibiótica (Nivel A1).

El análisis del gradiente de albúmina suero-ascitis puede ser útil cuando el diagnóstico de cirrosis no es clínicamente evidente o en pacientes con cirrosis en los que se sospecha una causa de ascitis distinta a la cirrosis (Nivel A2).

1.3. Pronóstico de los pacientes con ascitis

El desarrollo de ascitis en la cirrosis indica un mal pronóstico. La mortalidad es aproximadamente del 40% en un año y del 50% en dos años [7]. Los factores más fiables en la predicción de mal pronóstico incluyen: hiponatremia, presión arterial baja, aumento de la creatinina sérica y sodio en orina bajo [7,12]. Estos parámetros no se incluyen en la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) y de entre todos ellos, sólo la creatinina sérica se incluye en la puntuación MELD (Model for end-stage liver disease) Además, como la creatinina sérica tiene limitaciones para estimar la tasa de filtración glomerular en la cirrosis [13], estas puntuaciones posiblemente infraestiman el riesgo de mortalidad en pacientes con ascitis [14]. Teniendo en cuenta que en muchos países el orden de prioridad para trasplante hepático se basa en la puntuación MELD, los pacientes con ascitis pueden no recibir una prioridad adecuada en las lista de trasplante. Por ello, se necesita mejorar los métodos para evaluar el pronóstico en pacientes con ascitis.

***Recomendaciones.* Como el desarrollo de ascitis de grado 2 o 3 en pacientes con cirrosis se asocia a menor supervivencia, se debe considerar el TH como una potencial opción terapéutica (Nivel B1).**

1.4. Manejo de la ascitis no complicada

Los pacientes con cirrosis y ascitis tienen un riesgo elevado de sufrir otras complicaciones de enfermedad hepática, incluyendo ascitis refractaria, PBE, hiponatremia o síndrome hepatorrenal (SHR). La ausencia de estas complicaciones asociadas a la ascitis permite calificar la ascitis como no complicada [11].

1.4.1. Grado 1 o ascitis leve

No existen datos sobre la historia natural de la ascitis de grado 1, y no se sabe con qué frecuencia los pacientes con ascitis leve o de grado 1 desarrollarán ascitis de grados 2 o 3.

1.4.2. Grado 2 o ascitis moderada

Los pacientes con ascitis moderada pueden ser tratados como pacientes ambulatorios y no requieren hospitalización a no ser que tengan otras complicaciones de la cirrosis. La excreción renal de sodio no está afectada de forma severa en la mayoría de estos pacientes, pero la excreción de sodio suele ser baja en relación a la ingesta. El tratamiento pretende contrarrestar la retención renal de sodio y conseguir un balance de sodio negativo. Esto se consigue mediante la reducción de la ingesta de sodio y potenciando la excreción renal de sodio administrando diuréticos. Aunque se asume que la posición vertical activa los sistemas de retención de sodio e impide ligeramente la perfusión renal [15], no se recomienda el reposo en cama, ya que no hay ensayos clínicos que evalúen si esto mejora la eficacia clínica del tratamiento médico de la ascitis.

1.4.2.1. Restricción de sodio. Se puede conseguir un balance negativo de sodio reduciendo la ingesta de sal en la dieta en aproximadamente un 10–20% de los pacientes cirróticos con ascitis, especialmente en aquellos que presentan sus primeros episodios de ascitis [16,17]. No hay ensayos clínicos controlados que comparen la restricción de ingesta de sodio versus no restricción y los resultados de ensayos clínicos donde se compararon distintos regímenes de ingesta reducida de sodio son controvertidos [17,18]. Sin embargo, la opinión actual es que la ingesta de sal en la dieta se debe restringir moderadamente (aproximadamente 80–120 mmol de sodio al día). Una reducción más severa del contenido de sodio se considera innecesaria e incluso potencialmente perjudicial, ya que puede

Tabla 2. Clasificación de la ascitis y tratamiento sugerido.

Grado de ascitis	Definición	Tratamiento
Ascitis de Grado 1	Ascitis leve sólo detectable por ecografía	Sin tratamiento
Ascitis de Grado 2	Ascitis moderada evidente por distensión simétrica moderada del abdomen	Restricción de ingesta de sodio y diuréticos
Ascitis de Grado 3	Ascitis abundante con marcada marcada distensión abdominal	Paracentesis de gran volumen seguida de restricción de ingesta de sodio y diuréticos (a menos que los pacientes tengan ascitis refractaria)

afectar al estado nutricional. No hay datos que apoyen el uso profiláctico de la restricción de sal en pacientes que nunca han tenido ascitis. La ingesta de líquidos se debe restringir sólo en pacientes con hiponatremia dilucional.

Recomendaciones. **La restricción moderada de la ingesta de sal es un componente importante del manejo de la ascitis (ingesta de sodio de 80-120 mmol/día, que corresponde a 4,6-6,9 g de sal/día) (Nivel B1). Esto equivale generalmente a no añadir sal y a evitar comidas precocinadas.**

La evidencia para recomendar reposo en cama como parte del tratamiento de la ascitis es insuficiente. No hay datos que apoyen la restricción de líquidos en pacientes con ascitis con concentraciones séricas de sodio normales (Nivel B1).

1.4.2.2. Diuréticos. La evidencia demuestra que la retención renal de sodio en pacientes con cirrosis y ascitis es principalmente debida al aumento tanto proximal como distal de la reabsorción tubular de sodio, y no a la disminución de la cantidad de sodio filtrado [19,20]. Los mediadores del aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio no han sido completamente descritos, pero el aumento de la reabsorción de sodio a lo largo del túbulo distal se asocia principalmente al hiperaldosteronismo [21]. Los antagonistas de la aldosterona son más efectivos que los diuréticos del asa en el manejo de ascitis y son los diuréticos de elección [22]. La aldosterona estimula la reabsorción renal de sodio aumentando tanto la permeabilidad al sodio de la membrana luminal de las células principales como la actividad de la bomba ATPasa Na/K en la membrana basolateral. Como el efecto de la aldosterona es lento, porque implica la interacción con un receptor citosólico y posteriormente con un receptor nuclear, la dosis de fármacos antagonistas de la aldosterona se debe aumentar cada 7 días. La amilorida, un diurético que actúa en el conducto colector, es menos efectiva que los antagonistas de la aldosterona y se debe usar sólo en aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos graves a antagonistas de aldosterona [23].

Un debate siempre presente en el manejo de la ascitis es si los antagonistas de la aldosterona deben ser administrados solos o en combinación con un diurético del asa (por ejemplo, furosemida). Dos estudios han evaluado cuál es la mejor aproximación terapéutica, bien antagonistas de aldosterona con aumento paulatino cada 7 días (100–400 mg/día en aumentos de 100 mg/día) con furosemida (40–160 mg/día, en aumentos de 40 mg/día) añadida sólo en pacientes que no responden a altas dosis de aldosterona, o bien terapia combinada de antagonistas de la aldosterona y furosemida desde el inicio del tratamiento (100 y 40 mg/día aumentados paulatinamente cada 7 días en caso de no respuesta, hasta 400 y 160 mg/día) [24,25]. Estos estudios demostraron hallazgos discrepantes que fueron posiblemente debidos a las diferencias en las poblaciones de pacientes estudiadas, específicamente respecto al porcentaje de pacientes con un primer episodio de ascitis incluido en ambos estudios [26]. De estos estudios se puede concluir que un régimen de diuréticos basado en la combinación de antagonistas de aldosterona y furosemida es lo más adecuado para pacientes con ascitis recurrente, pero no para pacientes con un primer episodio de ascitis. Estos últimos pacientes deben ser tratados inicialmente sólo con un antagonista de la aldosterona (por ejemplo, espironolactona 100 mg/día) desde el inicio del tratamiento y aumentando progresivamente la dosis cada 7 días hasta 400 mg/día en el improbable caso de falta de respuesta.

En todos los pacientes, la dosis de diuréticos se debe ajustar para alcanzar una tasa de pérdida de peso no superior a 0,5 kg/día en pacientes sin edema periférico y a 1 kg/día en aquéllos con edema periférico, para evitar el fallo renal inducido por diuréticos y/o hiponatremia [27]. Después de la eliminación de la ascitis, se deben reducir los diuréticos a la dosis mínima para mantener a los pacientes sin ascitis o con ascitis mínima evitando las complicaciones inducidas por diuréticos. La abstinencia alcohólica es crucial para controlar la ascitis en pacientes con cirrosis asociada a alcohol.

1.4.2.3. Complicaciones del tratamiento diurético. El uso de diuréticos se puede asociar a varias complicaciones como insuficiencia renal, encefalopatía hepática, alteraciones electrolíticas, ginecomastia y calambres musculares [20–29]. El fallo renal causado por diuréticos es habitualmente debido a la depleción del volumen intravascular que suele ocurrir como resultado de un tratamiento diurético excesivo [27]. El tratamiento diurético se ha considerado clásicamente un factor precipitante de encefalopatía hepática, aunque el mecanismo se desconoce. La hipokalemia se puede producir en pacientes tratados únicamente con diuréticos del asa. Se puede desarrollar hiperkalemia como resultado del tratamiento con antagonistas de la aldosterona u otros diuréticos ahorradores de potasio, sobre todo en pacientes con afectación renal. La hiponatremia es otra complicación frecuente del tratamiento diurético. El nivel de hiponatremia en el que los diuréticos se deben discontinuar genera debate. Sin embargo, muchos expertos están de acuerdo en que los diuréticos se deben parar temporalmente en pacientes cuyo sodio en sangre disminuye hasta menos de 120–125 mmol/L. La ginecomastia es común con el uso de antagonistas de aldosterona, pero no suele requerir discontinuación del tratamiento. Finalmente, los diuréticos pueden causar calambres musculares [28,29]. Si son severos, se debe reducir o parar el tratamiento y la infusión de albúmina puede aliviar los síntomas [29].

Una proporción significativa de pacientes desarrollan complicaciones causadas por diuréticos en las primeras semanas del tratamiento [24]. Por ello, se deben medir frecuentemente los niveles de creatinina sérica, sodio, y potasio durante este periodo. No es necesario medir rutinariamente el sodio en orina, excepto en no respondedores en los que esta medición aporta una evaluación de la respuesta natriurética a los diuréticos.

Recomendaciones. **DLos pacientes con un primer episodio de ascitis de grado 2 (moderada) deben recibir sólo antagonistas de la aldosterona como la espironolactona, empezando a 100 mg/día y aumentando paulatinamente cada 7 días (en intervalos de 100 mg) hasta un máximo de 400 mg/día si no hay respuesta (Nivel A1). En pacientes que no responden a antagonistas de la aldosterona, definidos por una reducción del peso corporal inferior a 2 kg/semana, o en pacientes que desarrollan hiperkalemia, se debe añadir la furose-**

mida a una dosis que vaya incrementando desde 40 mg/día hasta un máximo de 160 mg/día (en intervalos de 40 mg) (Nivel A1). Los pacientes se deben someter frecuentemente a monitorización clínica y bioquímica, especialmente en el primer mes de tratamiento (Nivel A1).

Los pacientes con ascitis recurrente deben ser tratados con combinación de antagonistas de la aldosterona más furosemida, cuya dosis se debe incrementar secuencialmente según la respuesta, como se ha explicado anteriormente (Nivel A1).

La pérdida de peso máxima recomendada durante el tratamiento diurético debe ser de 0,5 kg/día en pacientes sin edemas y de 1 kg/día en pacientes con edemas (Nivel A1).

El objetivo del tratamiento a largo plazo es mantener a los pacientes libres de ascitis con la dosis mínima de diuréticos. Por ello, cuando la ascitis se ha resuelto, la dosis de diuréticos se debe reducir y discontinuar posteriormente, cuando sea posible (Nivel B1).

Se debe actuar con precaución cuando se inicia un tratamiento con diuréticos en pacientes con afectación renal, hiponatremia, o alteraciones en la concentración sérica de potasio, y los pacientes se deben someter a monitorización clínica y bioquímica frecuente. No hay evidencia clara de cuál es el nivel de afectación renal e hiponatremia a partir del cuál no se debe iniciar el tratamiento con diuréticos. Los niveles de potasio en sangre deben ser corregidos antes de empezar el tratamiento. Los diuréticos están generalmente contraindicados en pacientes con encefalopatía hepática (Nivel B1).

Se deben discontinuar todos los diuréticos si hay hiponatremia severa (concentración sérica de sodio <120 mmol/L), fallo renal progresivo, empeoramiento de la encefalopatía hepática, o calambres musculares incapacitantes (Nivel B1).

La furosemida se debe parar si hay hipokalemia severa (< 3 mmol/L). Los antagonistas de aldosterona se deben parar si los pacientes desarrollan hiperkalemia severa (potasio sérico >6 mmol/L) (Nivel B1).

1.4.3. Grado 3 o ascitis severa

La paracentesis de gran volumen (PGV) es el tratamiento de elección para el manejo de pacientes con ascitis de grado 3. Los principales hallazgos de los estudios que comparan la PGV con diuréticos en pacientes con ascitis de grado 3 se resumen a continuación [30–36]: (1) La combinación de PGV con infusión de albúmina es más efectiva que los diuréticos y acorta significativamente el ingreso hospitalario. (2) La PGV más albúmina es más segura que los diuréticos, siendo la frecuencia de hiponatremia, afectación renal, y encefalopatía hepática inferior en pacientes tratados con PGV que en aquéllos con diuréticos, en la mayoría de estudios. (3) No hubo diferencias entre las dos aproximaciones respecto al reingresohospitalario o a la supervivencia. (4) La PGV es un procedimiento seguro y el riesgo de complicaciones locales, como hemorragia o perforación intestinal es extremadamente bajo [37]. La retirada de grandes volúmenes de líquido ascítico se asocia a disfunción circulatoria caracterizada por una reducción del volumen sanguíneo efectivo, una condición conocida como disfunción circulatoria post-paracentesis (DCPP) [31,36,38]. Varias líneas de evidencia indican que esta disfunción circulatoria y/o los mecanismos que se activan para mantener la homeostasis circulatoria tienen efectos perjudiciales en los pacientes cirróticos. Primero, la disfunción circulatoria se asocia a una rápida reacumulación de ascitis [35]. A continuación, aproximadamente un 20% de estos pacientes desarrollan SHR y/o retención de agua que conduce a hiponatremia dilucional [31]. Además, la presión portal aumenta en pacientes con disfunción circulatoria tras PGV, probablemente debido a un aumento de resistencia intrahepática por la acción de sistemas vasoconstrictores en el lecho vascular hepático [39]. Por último, la disfunción circulatoria se asocia a una reducción de supervivencia [36].

El método más efectivo para evitar la disfunción circulatoria tras las PGV es la administración de albúmina. La albúmina es más efectiva que otros expansores de plasma (dextrano-70, poligelina) para la prevención de la DCPP [36]. Cuando se retiran menos de 5 L de ascitis, el dextrano-70 (8 g/L de ascitis retirados) o la poligelina (150 mL/L de ascitis retirados) muestran eficacia similar a la albúmina. Sin embargo, la albúmina es más efectiva que estos otros expansores de plasma cuando se deben retirar más de 5 L [36]. A pesar de la gran eficacia, los ensayos aleatorizados no han mostrado diferencias en la supervivencia de pacientes tratados con albúmina en comparación con aquellos tratados con otros expansores plasmáticos [36,40,41]. Se precisarían ensayos más amplios para demostrar el beneficio de la albúmina en la supervivencia. A pesar de no haber estudios en cómo de rápido y cuándo se debe administrar la albúmina a pacientes tratados con PGV, parece recomendable administrarla lentamente para evitar una posible sobrecarga cardíaca debida a la existencia de una cardiomiopatía cirrótica latente y al final de la PGV, cuando se conoce el volumen de ascitis retirado y el aumento del gasto cardíaco va volviendo al nivel basal [42].

Respecto a los expansores plasmáticos alternativos, se debe tener en cuenta que la poligelina ya no se usa en muchos países por su potencial riesgo de transmisión de priones. A pesar de alguna evidencia de que el uso de suero salino no se asocia a un aumento de riesgo de desarrollar DCPP tras paracentesis de pequeño volumen [40], no hay estudios randomizados controlados comparando suero salino con albúmina en pacientes que requieran PGV de menos de 5 L. Existen pocos datos del uso de almidón como expansor plasmático en pacientes con cirrosis y ascitis de grado 3 tratados con PGV, mientras hay algunas dudas por la posibilidad de que el almidón induzca fallo renal [43] y por la acumulación de almidón en el hígado [44].

Asimismo, un análisis económico reciente sugirió que la utilización de albúmina tras la PGV es más coste-efectivo comparado con expansores plasmáticos alternativos más baratos ya que la administración de albúmina postparacentesis se asocia con menos complicaciones de la cirrosis en los primeros 30 días [41].

Aunque la PGV es el tratamiento de elección para la ascitis severa en los pacientes con cirrosis, es importante tener en cuenta que la PGV no resuelve la causa subyacente de la ascitis, es decir la retención renal de sodio y agua. Por ello, los pacientes tratados con PGV requieren tratamiento diurético

tras la retirada del líquido ascítico para evitar la reacumulación de ascitis [45].

La PGV se debe realizar bajo condiciones estrictamente estériles usando materiales estériles desechables. En general se considera que la única contraindicación para la PGV es la ascitis loculada, a pesar de que algunos estudios han excluido varios subgrupos de pacientes. Las complicaciones hemorrágicas tras la PGV son poco frecuentes. En un estudio, que también incluyó pacientes con INR >1,5 y recuento de plaquetas <50,000/µL,

sólo dos pacientes sufrieron sangrado cutáneo menor sobre 142 paracentesis totales [46]. La frecuencia de complicaciones por sangrado en pacientes con coagulopatía tras PGV se ha descrito como baja en otros estudios y no apoya la relación entre el riesgo de sangrado y el grado de coagulopatía [37]. Por lo tanto, no hay datos que apoyen el uso de plasma fresco congelado o plaquetas antes de la PGV, aunque en muchos centros se administran estos productos si hay coagulopatía severa (actividad de protrombina inferior al 40%) y/o trombocitopenia (menos de 40.000/L). Sin embargo, hay que prestar atención en pacientes con coagulopatía severa y se debe evitar la PGV en presencia de coagulación intravascular diseminada.

Recomendaciones. **La paracentesis de gran volumen (PGV) es la terapia de primera línea en pacientes con ascitis severa (ascitis de grado 3) (Nivel A1). La PGV se debe completar en una única sesión (Nivel A1).**

La PGV se debe realizar conjuntamente con la administración de albúmina (8 g/L de líquido ascítico retirado) para evitar disfunción circulatoria tras la PGV (Nivel A1).

En pacientes sometidos a PGV de más de 5 L de ascitis, el uso de expansores plasmáticos distintos a la albúmina no está recomendado porque son menos efectivos en la prevención de la disfunción circulatoria post-paracentesis (Nivel A1). En pacientes con PGV de menos de 5 L de ascitis, el riesgo de desarrollar disfunción circulatoria post-paracentesis es bajo. Sin embargo, generalmente se considera que estos pacientes deben ser tratados con albúmina por las dudas generadas sobre el uso de expansores plasmáticos alternativos (Nivel B1).

Tras la PGV, los pacientes deben recibir la dosis mínima de diuréticos necesaria para evitar la reacumulación de ascitis (Nivel A1).

1.5. Fármacos contraindicados en pacientes con ascitis

La administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como indometacina, ibuprofeno, aspirina y sulindaco a pacientes con cirrosis y ascitis se asocia a un alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, hiponatremia y mala respuesta a diuréticos [47]. El deterioro del filtrado glomerular es debido a una reducción de la perfusión renal secundaria a la inhibición de síntesis de prostaglandinas a nivel renal. Por ello, los AINEs no se deben usar en pacientes con cirrosis y ascitis. Esto representa una limitación terapéutica importante para estos pacientes cuando precisan analgesia. Datos preliminares muestran que la administración por un corto plazo de inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 no altera la función renal y la respuesta a diuréticos. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar la seguridad de estos fármacos [48].

Se deben evitar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluso a dosis bajas, en pacientes con cirrosis y ascitis ya que pueden inducir hipotensión arterial [49] e insuficiencia renal [50]. De la misma manera, los bloqueantes α1-adrenérgicos, como la prazosina, se deben usar con gran precaución ya que, a pesar de una reducción en la presión portal, también pueden afectar la retención renal de sodio y agua y provocar un aumento de ascitis y/o edema [51]. Entre los fármacos cardiovasculares, el dipiridamol se debe usar con precaución ya que puede causar afectación renal [52]. Se deben evitar los aminoglucósidos en solitario o en combinación con ampicilina, cefalotina o mezlocilina en el tratamiento de infecciones bacterianas, ya que se asocian a alta incidencia de nefrotoxicidad [53,54].

La nefrotoxicidad causada por la administración de contraste es una causa frecuente de fallo renal en la población general de pacientes hospitalizados. Sin embargo, se ha demostrado que la cirrosis con ascitis y una función renal sustancialmente normal no parece ser un factor de riesgo para desarrollar fallo renal inducido por medio de contraste [55]. Sin embargo, la posibilidad de que el medio de contraste pueda causar un mayor deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia renal preexistente no puede ser excluida.

Recomendaciones. **Recomendaciones Los fármacos antiin-**

Tabla 3. Definición y criterios diagnósticos para ascitis refractaria en la cirrosis.

Ascitis resistente a diuréticos	Ascitis que no puede ser movilizada o cuya recurrencia temprana no se puede evitar por la falta de respuesta a la restricción de sodio y al tratamiento diurético
Ascitis intratable con diuréticos	Ascitis que no puede ser movilizada o cuya recurrencia no se puede evitar por el desarrollo de complicaciones causadas por diuréticos que impiden el uso de una dosis efectiva
Requisitos	
1. Duración de la terapia	Los pacientes deben estar bajo terapia intensiva (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día) durante al menos una semana y con dieta con restricción de sal a cantidades inferiores a 90 mmol/día
2. Falta de respuesta	Promedio de pérdida de peso de <0,8 kg en 4 días y excreción urinaria de sodio inferior a la ingesta de sodio
3. Recurrencia temprana de ascitis	Reaparición de ascitis de grado 2 o 3 en las primeras 4 semanas posteriores a la movilización
4. Complicaciones debidas a diuréticos	La encefalopatía hepática causada por diuréticos es el desarrollo de encefalopatía en ausencia de otros factores desencadenantes La afectación renal causada por diuréticos es un aumento de la creatinina sérica de >100% hasta un valor de >2 mg/dL (177 µmol/L) en pacientes con ascitis que responden a la terapia La hiponatremia causada por diuréticos se define como la reducción de sodio en sangre de >10 mmol/L hasta niveles <125 mmol/L La hipo- o hiperkalemia causada por diuréticos se define como el cambio en el potasio sérico de <3 mmol/L o >6 mmol/L a pesar de haber tomado medidas apropiadas

Modificado con permiso de Moore KP, Wong F, Ginès P, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38:258–266.

flamatorios no esteroideos (AINEs) están contraindicados en pacientes con ascitis por el alto riesgo de causar más retención de sodio, hiponatremia e insuficiencia renal (Nivel A1).

Los fármacos que provocan disminución de la presión arterial o del flujo sanguíneo renal como los inhibidores de ECA, antagonistas de angiotensina II, o bloqueantes de receptores α1-adrenérgicos no se deben usar generalmente en pacientes con ascitis por el alto riesgo de afectación renal (Nivel A1).

El uso de aminoglucósidos se asocia a un riesgo elevado de insuficiencia renal. Por ello, se debe reservar su uso para pacientes con infecciones bacterianas que no puedan ser tratadas con antibióticos (Nivel A1).

En pacientes con ascitis sin insuficiencia renal, el uso de medio de contraste no parece estar asociado a un aumento del riesgo de afectación renal (Nivel B1). En pacientes con insuficiencia renal no hay datos suficientes. Sin embargo, el medio de contraste se debe usar con precaución y se recomienda el uso de medidas preventivas de afectación renal (Nivel C1).

2. Ascitis refractaria

2.1. Evaluación de pacientes con ascitis refractaria

Según los criterios del Club Internacional de Ascitis, la ascitis refractaria se define como "ascitis que no puede ser movilizada o cuya recurrencia temprana (por ejemplo, tras PGV) no se puede evitar satisfactoriamente con tratamiento médico" [11,56]. Los criterios diagnósticos de ascitis refractaria se muestran en la Tabla 3.

Cuando la ascitis se vuelve refractaria al tratamiento médico, el promedio de supervivencia de los pacientes es de unos 6 meses [7,56–59]. Como consecuencia, los pacientes con ascitis refractaria deben ser considerados para trasplante hepático. El sistema de puntuación MELD predice la supervivencia en pacientes con cirrosis [60,61]. Sin embargo, otros factores también se asocian a mal pronóstico en pacientes con cirrosis y ascitis, incluyendo la presión arterial baja, niveles de sodio bajos sérico, sodio en orina bajo y alta puntuación Child-Pugh [7,57–61]. Los pacientes con ascitis refractaria pueden tener un mal pronóstico a pesar de tener un MELD relativamente bajo (por ejemplo <18) y esto puede ser importante respecto al orden de prioridad para trasplante hepático [14]. Por estas razones, se ha sugerido la inclusión de parámetros adicionales en la puntuación de MELD, como el sodio sérico [14,61–65].

***Recomendaciones.* La evaluación de la respuesta de la ascitis al tratamiento diurético y la restricción de sal se debe realizar en pacientes estables sin complicaciones asociadas, como el sangrado o la infección (Nivel B1).**

El pronóstico de pacientes con ascitis refractaria es malo y, por lo tanto, deben ser considerados para trasplante hepático (Nivel B1).

2.2. Manejo de la ascitis refractaria

Los métodos para tratar la ascitis refractaria incluyen la PGV con administración de albúmina, seguida de tratamiento diurético (si es efectivo induciendo natriuresis), inserción de derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS), y trasplante hepático. También se discutirán tratamientos en investigación.

2.2.1. Paracentesis de gran volumen

Una gran cantidad de evidencia indica que las PGV repetidas son un tratamiento efectivo y seguro de la ascitis refractaria [8,11,56,66]. La administración de albúmina evita la disfunción circulatoria asociada a las PGV (ver discusión en la sección previa de estas guías).

2.2.2. Diuréticos en pacientes con ascitis refractaria

En muchos pacientes (>90%), los diuréticos no son efectivos en la prevención o retraso de la recurrencia de ascitis tras la PGV, ya que por definición los pacientes tienen ascitis refractaria al tratamiento diurética [56]. Los diuréticos se deben discontinuar de manera permanente en pacientes con complicaciones debidas a los diuréticos (encefalopatía hepática, afectación renal, o desequilibrios electrolíticos). En los pacientes restantes, se debe continuar el tratamiento sólo si la excreción urinaria de sodio con tratamiento diurético es mayor de 30 mmol/día [11].

2.2.3. Derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS)

2.2.3.1. Estudios no controlados. El TIPS descomprime el sistema portal como una derivación portocava insertada entre el área de presión venosa portal alta y el área de presión venosa hepática baja [67]. Debido a la reducción en la presión portal, el TIPS ha demostrado ser efectivo en el control de la ascitis recurrente. A corto plazo, el TIPS induce un aumento en el gasto cardíaco, la presión auricularl derecha, y la presión de

Tabla 4. Características y resultados de cinco ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos comparando la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) y la paracentesis de gran volumen (PGV) en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria o recurrente.

Referencia	Ascitis refractaria / recurrente	Número de pacientes %		Mejoría ascitis (%)		Encefalopatía (%)		Supervivencia (%)	
		TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP
Lebrec *et al.*, 1996 [89]	100/0	13	12	38	0	15	6	29	60
Rössle *et al.*, 2000 [79]	55/45	29	31	84	43	23	13	58	32
Ginès *et al.*, 2002 [90]	100/0	35	35	51	17	60	34	26	30
Sanyal *et al.*, 2003 [91]	100/0	52	57	58	16	38	21	35	33
Salerno *et al.*, 2004 [92]	68/32	33	33	79	42	61	39	59	29

Tabla 5. Resultados principales de 5 meta-análisis en ensayos controlados aleatorizados multicéntricos de los efectos de la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) y la paracentesis de gran volumen (PGV) en ascitis refractaria.

Referencia	Número de ensayos incluidos	Número de pacientes incluidos	Heterogeneidad significativa entre ensayos	Recurrencia de ascitis	Encefalopatía	Supervivencia
Albillos *et al.*, 2005 [93]	5	330	Sí	Inferior en el grupo TIPS. RR 0.56	Mayor en grupo TIPS. RR 1,72	Sin diferencias entre grupos. RR 0,93
Deltenre *et al.*, 2005 [94]	5	330	No	Inferior en el grupo TIPS. $DifE_{4M}$: 0.41, p <0,001 $DifE_{12M}$: 0,35, p <0,001	Mayor en el grupo TIPS. DifE: 0,17, p <0,001	Sin diferencias entre grupos $DifE_{1a}$: 0,03, *p* = 0,7 $DifE_{2a}$: 0,07, *p* = 0,4
D'Amico *et al.*, 2005 [95]	5	330	Sí	Inferior en el grupo TIPS. OR 0.14 (0,7–0,27)	Mayor en el grupo TIPS. OR 2,26 (1,35–3,76)	Sin diferencias entre grupos. Tendencia a mejor supervivencia en grupo TIPS. OR 0,74 (0,40–1,37)
Saab *et al.*, 2006 [96]	5	330	?	Inferior tras 3 meses en el grupo TIPS. OR 0,07 (0,03–0,18, p <0,01) 12 meses OR 0,14 (0,06–0,28, p <0,01)	Mayor en el grupo TIPS. OR 2,24 (1,39–3,6) p <0,01	30-días OR 1,0 (0,10–0,06, *p* = 1) 24 meses OR 1,29 (0,65–2,56, *p* = 0,5)
Salerno *et al.*, 2007 [97]	4	305	No	Inferior en el grupo TIPS. 42 versus 89% en el grupo PGV (p <0,0001)	Mayor en el grupo TIPS. (1,13 versus 0,63 (*p* = 0,006)).	Mejor supervivencia libre de trasplante en el grupo TIPS (*p* = 0,035)

$DifE_{4M}$ y $DifE_{12M}$: Diferencia en efectos a 4 y 12 meses. $DifE_{1a}$ y $DifE_{2a}$: Diferencia en efecto a 1 y 2 años. OR, odds ratio. RR, riesgo relativo.

la arteria pulmonar, conduciendo a una reducción secundaria de la resistencia vascular sistémica y el volumen sanguíneo arterial efectivo [68–79]. Con el tiempo, el aumento de gasto cardíaco que sigue a la inserción del TIPS tiende a volver a los niveles pre-TIPS [72,74,75]. Los efectos beneficiosos sobre la función renal incluyen un aumento en la excreción urinaria de sodio y del filtrado glomerular [72,76–78]. Además, el TIPS puede tener efectos beneficiosos sobre el balance de nitrógeno y el peso corporal [79–81]. El TIPS también mejora la calidad de vida, pero en estudios randomizados el grado de mejora es similar al observado en pacientes tratados con PGV repetidas y albúmina [82]. El TIPS se ha usado con éxito en pacientes con hidrotórax recurrente, pero el pronóstico parece estar altamente relacionado con función hepática y la edad [83–86].

Una complicación mayor tras la inserción de TIPS es el desarrollo de encefalopatía hepática que ocurre en el 30-50% de pacientes [67,87]. Otras complicaciones incluyen trombosis y estenosis de la derivación. La estenosis causa complicaciones en stents no recubiertos hasta en un 80% de los casos [67,88].

2.2.3.2. Estudios controlados. Los efectos del TIPS en el control de la ascitis, frecuencia de encefalopatía, y supervivencia en 5 ensayos controlados randomizados publicados hasta ahora se muestran en la Tabla 4 [79,89–92]. El TIPS fue superior a la PGV en el control de la ascitis pero se asoció a mayor frecuencia de encefalopatía. Los estudios discrepan en cuanto a la supervivencia.

La mayoría de los ensayos excluyeron pacientes con enfermedad muy avanzada como indica la bilirrubina sérica >5 mg/dl [79,91], INR >2 [91], encefalopatía hepática episódica >grado 2, o encefalopatía persistente [90], infecciones bacterianas [89,91,92], insuficiencia renal [79,89–92], y fallo respiratorio y cardíaco [79,91,92]. Debido a datos insuficientes de eficacia y seguridad, no se puede recomendar el TIPS a pacientes con enfermedad hepática muy avanzada o enfermedades extrahepáticas asociadas.

2.2.3.3. Meta-análisis. Los pacientes en los cinco ensayos clínicos randomizados mencionados previamente han sido incluidos de forma variada en cinco metaanálisis que han aportado conclusiones similares (Tabla 5) [93–97]. Los cinco metaanálisis concuerdan en que la recurrencia de ascitis tras 3 y 12 meses es inferior en pacientes tratados con TIPS respecto a los pacientes tratados con PGV. La frecuencia de encefalopatía hepática es más alta en los pacientes tratados con TIPS en todos los metaanálisis. Tres metaanálisis no mostraron diferencias en supervivencia entre los grupos de TIPS y de PGV [93,94,96]. Un meta-análisis encontró una tendencia hacia una mortalidad reducida en pacientes tratados con TIPS tras haber excluido un ensayo aislado [95] y otro metaanálisis encontró una supervivencia libre de trasplante aumentada en el grupo con TIPS [97].

2.2.4. Derivación peritoneovenosa

Debido a complicaciones frecuentes relacionadas a la inserción quirúrgica, a la disfunción de la derivación e infecciones, este tratamiento tiene actualmente un papel muy reducido en el manejo de pacientes con ascitis refractaria [11].

2.2.5. Otros tratamientos

Como la disfunción circulatoria y la activación de los sistemas neuro-hormonales que condicionan retención de sodio y agua tienen un papel destacado en la patogenia de la ascitis refractaria, ha habido un creciente interés en la búsqueda de fármacos que puedan mejorar la función circulatoria y la función renal, especialmente vasoconstrictores y antagonistas selectivos de los receptores V2 de vasopresina, conocidos como vaptanes. Vasoconstrictores como el agonista α1-adrenérgico, midodrina, o la terlipresina mejoran la función circulatoria y la función renal en pacientes con y sin ascitis refractaria [98–100]. Sin embargo, todavía no se han publicado estudios amplios controlados y randomizados. La terlipresina tiene el inconveniente que requiere administración intravenosa. En estudios de fase 2, la administración de un vaptan, satavaptan, combinado con dosis fijas de diuréticos, además de me-

jorar los niveles de sodio sérico se asoció a pérdida de peso, sugiriendo un efecto del fármaco en el maneio de la ascitis y/o edemas [101,102]. En otro estudio de fase 2, la administración de satavaptan se asoció con una reducción de la recurrencia de la ascitis tras las PGV [103]. Sin embargo, estudios aleatorizados de fase 3 controlados con placebo no pudieron demostrar un efecto beneficioso significativo del satavaptan en combinación con los diuréticos en el control de la ascitis y además el tratamiento se asoció a un aumento de morbilidad y mortalidad, cuyas causas no están claras [104].

Recomendaciones. **La paracentesis de gran volumen repetidas más albúmina (8 g/L de ascitis retirados) son el tratamiento de primera línea para la ascitis refractaria (Nivel A1). Se deben discontinuar los diuréticos en pacientes con ascitis refractaria a que no excretan >30 mmol/día de sodio.**

El TIPS es efectivo en el manejo de la ascitis refractaria pero se asocia a un alto riesgo de encefalopatía hepática y los estudios no han demostrado que mejore convincentemente la supervivencia en comparación con las paracentesis de gran volumen repetidas (Nivel A1). El TIPS se debe considerar en pacientes con necesidades muy frecuentes de paracentesis de gran volumen, o en aquellos en los que la paracentesis no es efectiva (por ejemplo debido a la presencia de ascitis loculada) (Nivel B1).

La resolución de la ascitis tras el TIPS es lenta y muchos pacientes requieren administración continua de diuréticos y restricción de sal (Nivel B1).

No se puede recomendar el TIPS a pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica >5 mg/dl, INR >2 o puntuación Child-Pugh >11, presencia de encefalopatía hepática de grado 2 o encefalopatía hepática crónica), infección severa activa concomitante , insuficiencia renal progresiva, o enfermedades cardiopulmonares severas (Nivel B1).

En pacientes seleccionados, el TIPS puede ser de ayuda para el tratamiento del hidrotórax sintomático (Nivel B2).

3. Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE es una infección bacteriana muy común en pacientes con cirrosis y ascitis [10,105–107]. Cuando se describió por primera vez, la mortalidad excedía el 90% pero ésta se ha reducido hasta aproximadamente el 20% gracias al diagnóstico y tratamiento precoz [6,108].

3.1. Diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea

3.1.1. Paracentesis diagnóstica: a quién y cuando

El diagnóstico de PBE se basa en la paracentesis diagnóstica [10]. Todos los pacientes con cirrosis y ascitis tienen riesgo de PBE y la prevalencia de PBE en pacientes no hospitalizados es de 1,5–3,5% [109,110] y ~10% en pacientes hospitalizados [109]. La mitad de los episodios de PBE están ya presentes en el momento del ingreso y el resto se adquieren durante la hospitalización [10].

Los pacientes con PBE pueden tener una de las siguientes manifestaciones [10,109,111]:

(1) síntomas locales y/o signos de peritonitis: dolor abdominal, distensión abdominal, vómitos, diarrea, íleon; (2) signos de inflamación sistémica: hiper o hipotermia, resfriado, recuento leucocitos alterado, taquicardia, y/o taquipnea; (3) empeoramiento de la función hepática; (4) encefalopatía hepática; (5) shock; (6) insuficiencia renal; y (7) hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, es importante resaltar que la PBE puede ser asintomática, sobretodo en pacientes no hospitalizados [109,110].

3.1.2. Análisis celular del líquido ascítico

La infección peritoneal causa una reacción inflamatoria resultando en un aumento del número de neutrófilos en el líquido ascítico. A pesar del uso de métodos sensibles, el cultivo de la ascitis es negativo en hasta el 60% de pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de PBE y recuento de neutrófilos en ascitis elevado [10,106–108]. El recuento de neutrófilos en líquido ascítico se obtiene de la siguiente manera: se centrifuga el fluido ascítico, y se tiñe un frotis con Giemsa, para contar en microscopio óptico el número de células totales y diferenciadas. Esto se puede hacer en menos de 4 h [10,107,108,112]. Históricamente, se recomendaba el contaje manual, ya que las determinaciones por contador Coulter eran imprecisas a niveles relativamente bajos de neutrófilos en líquido ascítico [10]. Sin embargo, un estudio reciente halló una excelente correlación entre estas dos técnicas, incluso a niveles bajos, sugiriendo que el contaje automático puede sustituir al contaje manual [113]. La mayor sensibilidad para el diagnóstico de PBE se alcanza con un valor de corte para el recuento de neutrófilos de 250/mm^3, aunque la mayor especificidad se consigue con un valor de corte de 500 neutrófilos/mm^3 [10,66,107]. Como puede haber retraso en conseguir el recuento de células en líquido ascítico, se ha propuesto el uso de tiras reactivas (TRs) para un diagnóstico rápido de PBE (revisado en [114]). Estas tiras reactivas, diseñadas para su uso en orina, identifican leucocitos mediante detección de la actividad esterasa por reacción colorimétrica [114]. Sin embargo, un gran estudio multicéntrico prospectivo ha demostrado que las TRs Multistix 8 SG® tienen una precisión diagnóstica baja para diagnosticar PBE [109]. Una revisión crítica de 19 estudios comparativos de TRs (i.e., tanto Multistix 8 SG®, Nephur®, Combur®, UriScan®, como Aution®) para métodos citobacteriológicos ha demostrado que las TRs tienen baja sensibilidad y un alto riesgo de resultados falsos negativos, en especial en pacientes con PBE y recuento bajo de neutrófilos [114]. Por ello, el uso de tiras reactivas no puede ser recomendado para el diagnóstico rápido de PBE.

3.1.3. Cultivo de líquido ascítico

Cuando un cultivo es positivo (~40% de casos), los patógenos más comunes incluyen bacterias Gram-negativas (BGN), normalmente Escherichia coli y cocos Gram positivos (principalmente especies de Streptococcus y Enterococcus) [10,105–108]. Un estudio reciente ha demostrado que el 30% de BGN aislados son resistentes a quinolonas y el 30% son resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol [106]. El 70% de los BGN resistentes a quinolonas son también resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol [106]. La incidencia de PBE debida a BGN resistentes a quinolonas es más alta en pacien-

tes en tratamiento con norfloxacino que en pacientes nunca tratados con este fármaco [106]. La tasa de BGN resistentes a cefalosporinas es baja en pacientes con PBE independientemente de la profilaxis con norfloxacino [106]. Los pacientes en profilaxis con norfloxacino pueden desarrollar PBE causada por cocos Gram positivos [10,106–108]. Finalmente, la epidemiología de las infecciones bacterianas difiere entre las adquiridas en comunidad (donde predominan las BGN) e infecciones nosocomiales (donde predominan las Gram-positivas) [106].

Los pacientes con recuento de neutrófilos en líquido ascítico de ≥250 células/mm^3 y cultivo negativo tienen PBE de cultivo negativo [10,115]. Su clínica es similar a la de la BPE de cultivo positivo [10,116] y se les debe tratar de forma similar.

Algunos pacientes tienen 'bacterioascitis' en la que los cultivos son positivos pero hay un recuento de neutrófilos en ascitis normal (<250/mm^3) [10]. En algunos casos, la bacterioascitis es el resultado de una colonización bacteriana secundaria de la ascitis a partir de una infección extraperitoneal. Estos pacientes suelen tener síntomas generales y signos de infección. En otros pacientes, la "bacterioascitis" es debida a la colonización espontánea de ascitis, y pueden estar o bien clínicamente asintomáticos o tener dolor abdominal o fiebre. Mientras en algunos pacientes, especialmente en los asintomáticos, la bacterioascitis representa una colonización transitoria y espontáneamente reversible de la ascitis, en otros pacientes, especialmente en los sintomáticos, la bacterioascitis puede ser el inicio del desarrollo de PBE [10].

3.1.4. Empiema pleural bacteriano espontáneo

La infección del hidrotórax preexistente, conocido como empiema pleural bacteriano espontáneo, es poco común aunque se desconoce la prevalencia exacta [112]. El diagnóstico se basa en el análisis de líquido pleural obtenido por toracentesis diagnóstica. En el mayor estudio observacional publicado hasta el momento, el diagnóstico del empiema bacteriano espontáneo fue establecido cuando el análisis de líquido pleural mostraba un cultivo positivo y más de 250 neutrófilos/mm^3 o un cultivo negativo y más de 500 neutrófilos/mm^3, en ausencia de infección pulmonar [117]. El cultivo de líquido pleural en frascos de hemocultivo fue positivo en el 75% de los casos [117]. El empiema pleural bacteriano espontáneo se asoció a PBE en ~50% de casos [117].

3.1.5. Peritonitis bacteriana secundaria

Una pequeña proporción de pacientes con cirrosis pueden desarrollar peritonitis debido a la perforación o inflamación de un órgano intraabdominal, lo que se conoce como peritonitis bacteriana secundaria. Es importante diferenciar esta condición de la PBE. Se debe sospechar la peritonitis bacteriana secundaria en pacientes con síntomas o signos abdominales localizados, presencia de múltiples organismos en el cultivo de ascitis, recuento de neutrófilos muy alto y/o alta concentración de proteínas en ascitis, o en aquellos pacientes con respuesta inapropiada a al tratamiento [112]. Los pacientes con sospecha de peritonitis bacteriana secundaria se deben someter a una exploración radiológica apropiada como un escaner abdominal [112]. Se ha sugerido el uso de otros tests como el análisis de glucosa o lactato deshidrogenasa en líquido ascítico para ayudar al diagnóstico de peritonitis bacteriana secundaria [112]. Sin embargo, hay datos limitados sobre especificidad y sensibilidad de estos tests en esta situación.

***Recomendaciones.* DSe debe realizar una paracentesis diagnóstica en todos los pacientes con cirrosis y ascitis al ingreso hospitalario para descartar PBE. También se debe realizar la paracentesis diagnóstica en pacientes con hemorragia gastrointestinal, shock, fiebre u otros signos de inflamación sistémica, síntomas gastrointestinales, así como en pacientes con empeoramiento de la función hepática y/o renal, y encefalopatía hepática (Nivel A1).**

El diagnóstico de PBE se basa en un recuento de neutrófilos en líquido ascítico de >250/mm^3 determinados por microscopía (Nivel A1). Actualmente, los datos son insuficientes para recomendar el uso de contadores de células automáticos o tiras reactivas para el diagnóstico rápido de PBE.

El cultivo de líquido ascítico suele ser negativo, incluso si se realiza en frascos de hemocultivo y no es necesario para el diagnóstico de PBE, pero es importante para guiar el tratamiento antibiótico (Nivel A1). Los hemocultivos se deben realizar en todos los pacientes con sospecha de PBE antes de empezar tratamiento antibiótico (Nivel A1).

Algunos pacientes pueden tener un recuento de neutrófilos inferior a 250/mm^3 pero con un cultivo de líquido ascítico positivo. Esta condición se conoce como bacterioascitis. Si el paciente muestra signos de inflamación sistémica o infección, el paciente debe ser tratado con antibióticos (Nivel A1). En caso contrario, el paciente se debe someter a una segunda paracentesis cuando se obtenga el resultado

Tabla 6. Tratamiento antibiótico para peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis.

Referencia	Tratamientos	Número de pacientes	Resolución de la infección (%)	Supervivencia hospitalaria (%)
Felisart, 1985 [118]	Tobramicina (1,75 mg/kg/8h IV) más ampicilina (2 g/4h IV) versus cefotaxima (2 g/4h IV)	36 37	56 85*	61 73
Rimola, 1995 [119]	Cefotaxima (2 g/6h IV) versus cefotaxima (2 g/12h IV)	71 72	77 79	69 79
Navasa, 1996 [120]	Ofloxacino (400 mg/12h v.o.) versus cefotaxima (2 g/6h IV)	64 59	84 85	81 81
Sort, 1999 [121]	Cefotaxima (2 g/6h IV) versus cefotaxima (2 g/6h IV) más albúmina IV	63 63	94 98	71 90**
Ricart, 2000 [122]	Amoxicilina/ácido clavulánico (1/0,2 g/8h) IV seguido de 0,5/0,125 g/8h v.o. versus cefotaxima (1 g/6h IV)	24 24	87 83	87 79
Terg, 2000 [124]	Ciprofloxacino (200 mg/12h IV durante 7 días) versus ciprofloxacino (200 mg/12h durante 2 días, seguido de 500 mg/12h v.o. durante 5 días)	40 40	76 78	77 77

*p <0,02 versus tobramicina más ampicilina.

**p = 0,01 versus cefotaxima en solitario.

del cultivo positivo. Los pacientes cuyos contajes repetidos de neutrófilos en ascitis son >250/mm^3 deben ser tratados como una PBE, y los pacientes restantes (i.e., neutrófilos <250/mm^3) deben ser seguidos (Nivel B1).

El empiema pleural bacteriano espontáneo puede complicar el hidrotórax hepático. Se debe realizar toracentesis diagnóstica en pacientes con efusión pleural y sospecha de infección con inoculación del líquido en frascos de hemocultivo (Nivel A1). El diagnóstico se basa en un cultivo positivo de líquido pleural y un recuento elevado de neutrófilos >250/mm^3 o cultivo negativo de líquido pleural y >500 neutrófilos/mm^3 en ausencia de neumonía (Nivel B1).

Los pacientes con sospecha de peritonitis bacteriana secundaria se deben someter a una exploración radiológica apropiada con TC (Nivel A1). El uso de otros tests como análisis de glucosa o lactato deshidrogenasa en líquido ascítico no se puede recomendar para diagnosticar peritonitis bacteriana secundaria (Nivel B1).

3.2. Manejo de peritonitis bacteriana espontánea

3.2.1. Tratamiento antibiótico empírico

El tratamiento antibiótico empírico se debe iniciar inmediatamente después del diagnóstico de la PBE, sin esperar a los resultados del cultivo de líquido ascítico [10,107]. Los antibióticos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo los aminoglucósidos) no se deben usar como terapia empírica [10]. La cefotaxima, una cefalosporina de tercera generación, ha sido investigada extensamente en pacientes con PBE porque cubre la mayoría de organismos causantes y por su alta concentración en líquido ascítico durante el tratamiento [118–122]. Se consigue resolver la infección en el 77–98% de los pacientes. Una dosis de 4 g/día es tan efectiva como una dosis de 8 g/día [119]. Un tratamiento de 5 días es tan efectivo como un tratamiento de 10 días [123] (Tabla 6).

Alternativamente, la administración de amoxicilina/ácido clavulánico, primero por vía intravenosa y después oral, tiene resultados similares respecto a la resolución de la PBE y la mortalidad, comparado con la cefotaxima [122] y a un coste muy inferior. Sin embargo, sólo hay un estudio comparativo con una muestra pequeña y los resultados se deben confirmar en ensayos más grandes. El ciprofloxacino, administrado o bien durante 7 días por vía intravenosa o bien durante 2 días por vía intravenosa seguidos de 5 días por vía oral, resulta en una tasa de resolución de PBE y supervivencia hospitalaria similares en comparación con cefotaxima, pero con un coste significativamente menor [124]. Sin embargo, la terapia secuencial (por ejemplo uso de antibiótico intravenoso inicial, seguido de una administración oral con reducción progresiva) con ciprofloxacino es más coste-efectiva que la cefotaxima intravenosa [125]. El ofloxacino oral ha dado resultados similares a la cefotaxima intravenosa en PBE no complicada, sin insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal, íleon, o shock [120]. La cefotaxima o la amoxicilina/ácido clavulánico son efectivas en pacientes que desarrollan PBE durante la profilaxis con norfloxacino [10].

Si el recuento de neutrófilos en líquido ascítico no disminuye hasta menos del 25% del valor pretratamiento tras 2 días de tratamiento antibiótico, es muy posible que falle la respuesta al tratamiento[10,112]. Esto debería generar sospechas de una infección causada por bacterias resistentes al tratamiento antibiótico, indicando la necesidad de modificar el tratamiento antibiótico según la sensibilidad *in vitro* o según fundamentos empíricos o la presencia de 'peritonitis secundaria'.

***Recomendaciones.* Se deben iniciar el antibiótico empírico inmediatamente después del diagnóstico de PBE (Nivel A1).**

Como los organismos más comunes causantes de PBE son las bacterias aeróbicas Gram negativas, como E. coli, la primera línea de tratamiento antibiótico son cefalosporinas de tercera generación (Nivel A1). Las opciones alternativas incluyen amoxicilina/ácido clavulánico y quinolonas como ciprofloxacino u ofloxacino. Sin embargo, el uso de quinolonas no se debe considerar en pacientes que toman estos fármacos para profilaxis frente a PBE, en áreas donde hay alta prevalencia de bacterias resistentes a quinolonas o en casos de PBE nosocomial (Nivel B1).

La PBE se resuelve con tratamiento antibiótico en aproximadamente el 90% de pacientes. La resolución de la PBE debe ser demostrada mediante demostración de una reducción del recuento de neutrófilos en líquido ascítico hasta <250/mm^3 y cultivos estériles de líquido ascítico, si hay diagnóstico positivo (Nivel A1). Una segunda paracentesis tras 48h del inicio de del tratamiento puede ayudar a guiar el efecto de la terapia antibiótica.

Se debe sospechar fallo del tratamiento antibiótico si hay empeoramiento de signos y síntomas clínicos y/o reducción o aumento marcado del recuento de neutrófilos en líquido ascítico comparado con los niveles del diagnóstico. El fallo del tratamiento antibiótico suele ser debido a bacterias resistentes o a peritonitis bacteriana secundaria. Una vez excluida la peritonitis bacteriana secundaria, se deben cambiar los antibióticos según la susceptibilidad in vitro de organismos aislados, o modificar a agentes empíricos alternativos de amplio espectro (Nivel A1).

El empiema bacteriano espontáneo se debe manejar de forma similar a la PBE.

3.2.2. Albúmina intravenosa en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea sin "shock" séptico

La PBE sin shock séptico puede precipitar el deterioro de la función circulatoria con insuficiencia hepática severa, encefalopatía hepática, y síndrome hepatorrenal (SHR) de tipo 1 [121,126,127] y tiene aproximadamente un 20% de tasa de mortalidad hospitalaria aunque se resuelva la infección [121,126].

Un estudio controlado, aleatorizado en pacientes con PBE tratados con cefotaxima mostró que la albúmina (1,5 g/kg de peso corporal en el diagnóstico, seguidos de 1 g/kg a día 3) redujo significativamente la incidencia de SHR de tipo 1 (del 30% al 10%) y redujo la mortalidad de un 29% a un 10% en comparación con cefotaxima en solitario.

El tratamiento con albúmina fue especialmente efectivo en pacientes con bilirrubina sérica basal de ≥68 μmol/L (4 mg/dL) o creatinina sérica de ≥88 μmol/L (1 mg/dl). No está claro si la albúmina intravenosa es útil o no en pacientes con bilirrubina basal de <68 μmol/L y creatinina de <88 μmol/L,

Tabla 7. Tratamiento antibiótico para la profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en pacientes con cirrosis[a]

Referencia	Tipo de profilaxis	Tratamientos	Número de pacientes	Número de infecciones por BGN[b]	*p*	Incidencia de PBE n (%)	*p*
Ginés, 1990 [158]	Reclutó sólo pacientes con SBP previa[c]	Norfloxacino versus placebo	40 40	1 10	-	5 (12) 14 (35)	0,02
Soriano, 1991 [153]	Reclutó pacientes sin PBE previa y pacientes con PBE previa[d]	Norfloxacino versus no tratados	32 32	0 9	< 0,001	0 (0) 7 (22,5)	< 0,02
Singh, 1995 [161]	Reclutó pacientes sin PBE previa y pacientes con PBE previa[d]	Trimetoprim–sulfametoxazol versus no tratados	30 30	9 0	-	1 (3) 8 (27)[e]	0,03
Rolachon, 1995 [160]	Reclutó pacientes sin PBE previa y pacientes con PBE previa[c]	Ciprofloxacino versus placebo	28 32	1 0	-	1 (4) 7 (22)	< 0,05
Novella, 1997 [154]	Reclutó sólo pacientes sin PBE previa[d]	Norfloxacino continuo versus pacientes sólo en profilaxis	56 53	11 13	-	1 (1,8) 9 (16,9)	< 0,01
Grangé, 1998 [155]	Reclutó sólo pacientes sin PBE previa[d]	Norfloxacino continuo versus pacientes sólo en profilaxis	53 54	0 6	<0,04	0 (0) 5 (9)	НД
Fernández, 2007 [156]	Reclutó sólo pacientes sin PBE previa[c]	Norfloxacino versus placebo	35 35	13 6	-	2 (6) 10 (30)	0,02
Terg, 2008 [157]	Reclutó sólo pacientes sin PBE previa[c]	Ciprofloxacino versus placebo	50 50	-	-	2 (4) 7 (14)	0,076

ND, no disponible.
[a] Los estudios aparecen en orden cronológico.
[b] BNG significa bacterias Gram-negativas.
[c] Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.
[d] Ensayo aleatorizado, no ciego.
[e] Incluye un paciente con bacteriemia espontánea debida a *Klebsiella pneumonia.*

ya que la incidencia de SHR de tipo 1 fue muy baja en los dos grupos de tratamiento (7% sin albúmina y 0%

con albúmina) [121]. Estudios no aleatorizados en pacientes con PBE mostraron también que la incidencia de insuficiencia renal y mortalidad son muy bajas en pacientes con insuficiencia hepática moderada y sin disfunción renal en el diagnóstico de PBE [128–130]. Se desconoce si la albúmina podría ser reemplazada por cristaloides o coloides artificiales para prevenir el SHR en pacientes con PBE. La albúmina mejora la función circulatoria en pacientes con PBE mientras dosis equivalentes de almidón hidroximetilado no tienen este mismo efecto beneficioso [131]. Claramente, se precisan más estudios para evaluar la eficacia de la albúmina así como otros expansores en el manejo de la PBE. Hasta que se completen más ensayos, la infusión de albúmina parece ser un adyuvante valioso en el tratamiento de la PBE.

***Recomendaciones.* El SHR ocurre en un 30% de pacientes**

con PBE tratados únicamente con antibióticos, y se asocia a peor supervivencia. La administración de albúmina (1,5 g/kg en el diagnóstico y 1g/kg a día 3) reduce la frecuencia de SHR y mejora la supervivencia (Nivel A1). No está claro si la albúmina es útil o no en el subgrupo de pacientes con bilirrubina sérica basal de <68 µmol/L y creatinina <88 µmol/L (Nivel B2). Hasta que no se disponga de más información, recomendamos que todos los pacientes que desarrollan PBE deben ser tratados con antibióticos de amplio espectro y albúmina intravenosa (Nivel A2).

3.3. Profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea

Como se considera que muchos episodios de PBE resultan de la translocación de BGN entéricas, el agente profiláctico ideal debe ser seguro, costeable, y efectivo en la reducción de la cantidad de estos microorganismos en el intestino mientras mantiene la flora aeróbica (descontaminación intestinal selectiva) [108]. Dado el alto coste y el riesgo inevitable de desarrollar microorganismos resistentes, el uso de antibióticos profilácticos debe ser estrictamente restringido a pacientes con alto riesgo de PBE. Se han identificado tres poblaciones de pacientes de alto riesgo: (1) pacientes con hemorragia digestiva aguda; (2) pacientes con bajo contenido de proteínas totales en el líquido ascítico y sin historia previa de PBE (profilaxis primaria); y (3) pacientes con una historia previa de PBE (profilaxis secundaria).

3.3.1. Pacientes con hemorragias digestiva

La infección bacteriana, incluyendo la PBE, es un problema mayor en pacientes con cirrosis y hemorragias digestiva, ocurriendo en un 25-65% de los pacientes con sangrado gastrointestinal [132–141]. La incidencia de infección bacteriana es particularmente alta en pacientes con cirrosis avanzada y/o hemorragias severas [138,139]. Además, la presencia de infección bacteriana en pacientes con hemorragia por varices se asocia a una tasa elevada de fracaso en el control del sangrado [142,143], re-sangrado [136,138], y mortalidad hospitalaria [139,143–145]. La profilaxis antibiótica ha demostrado evitar infecciones en pacientes con hemorragia digestiva [10,107,108] y reducir la tasa de resangrado [144]. Un metaanálisis [139] de cinco estudios realizado en pacientes con hemorragia digestiva [132,134,135,137,140] ha demostrado que la profilaxis antibiótica reduce significativamente tanto la incidencia de infecciones severas (PBE y/o septicemia) como de mortalidad.

La descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino (400 mg/12 h vía oral durante 7 días), una quinolona con absorción gastrointestinal relativamente pobre, y que tiene actividad antibacteriana contra BGN pero no contra cocos Gram positivos o bacterias anaeróbicas, es la aproximación más habitualmente usada para la profilaxis de infecciones bacterianas en pacientes con hemorragia digestiva [10,107,134]. En los últimos años, la epidemiología de las infecciones bacterianas en la cirrosis ha cambiado, con una incidencia creciente

de PBE y otras infecciones causadas por bacterias resistentes a quinolonas (ver más arriba) [106,146,147]. Además, un número sustancial de infecciones en pacientes con hemorragia digestiva son causadas por bacterias Gram positivas, posiblemente debido a los procedimientos invasivos usados en estos pacientes [106].

Un estudio reciente que comparó el norfloxacino oral con la ceftriaxona intravenosa para la profilaxis de infección bacteriana en pacientes con hemorragia digestiva y cirrosis avanzada (con al menos 2 de los siguientes signos: ascitis, malnutrición severa, encefalopatía, o bilirrubina >3 mg/dL) mostró que la ceftriaxona era más efectiva que el norfloxacino en la prevención de infecciones [148].

Recomendaciones. **En pacientes con hemorragia digestiva y enfermedad hepática severa (ver texto) la ceftriaxona es el antibiótico profiláctico de elección, mientras que a los pacientes con enfermedad hepática más leve se les puede administrar norfloxacino oral o una quinolona alternativa oral para evitar el desarrollo de PBE (Nivel A1).**

3.3.2. Pacientes con bajo contenido proteinas totales en líquido ascítico sin historia previa de peritonitis bacteriana espontánea

Los pacientes cirróticos con baja concentración de proteínas en líquido ascítico (<10 g/L) y/o altos niveles de bilirrubina sérica tienen alto riesgo de desarrollar un primer episodio de PBE [10,149–152]. Varios estudios han evaluado la profilaxis con norfloxacino en pacientes sin historia previa de PBE (Tabla 7) [153–157]. Se realizó un ensayo piloto abierto, aleatorizado para comparar la profilaxis primaria continua con norfloxacino con profilaxis sólo en 109 pacientes ingresados con cirrosis y niveles de proteínas totales en líquido ascítico de =<15 g/L o bilirrubina sérica >2,5 mg/dl [154]. La PBE se redujo en el grupo de tratamiento continuo a expensas de una flora intestinal más resistente a norfloxacino en este grupo. En otro estudio, 107 pacientes con niveles de proteínas totales en líquido ascítico <15 g/L fueron aleatorizados a doble ciego para recibir norfloxacino (400 mg/día durante 6 meses) o placebo [155]. Cabe resaltar que la existencia de insuficiencia hepática severa no fue un criterio de inclusión. La variable primaria primaria fue la presencia de infección por BGN. El norfloxacino disminuyó significativamente la probabilidad de desarrollar infecciones por BGN, pero no tuvo efecto significativo sobre la probabilidad de desarrollar PBE o sobre la supervivencia. Sin embargo, en este ensayo el tamaño de la muestra no se calculó para detectar diferencias en la supervivencia. En un tercer estudio, 68 pacientes con cirrosis y niveles bajos de proteínas en ascitis (<15 g/L) con insuficiencia hepática avanzada [puntuación Child-Pugh ≥9 puntos con niveles de bilirrubina sérica ≥3 mg/dL o función renal afectada (nivel de creatinina sérica ≥1,2 mg/dL, nivel de nitrógeno de urea en sangre ≥25 mg/dL, o nivel de sodio sérico ≤130 mEq/L)] fueron aleatorizados en un ensayo doble ciego controlado con placebo, para recibir norfloxacino (400 mg/día durante 12 meses) o placebo [156]. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia a los 3 meses y a 1 año. El norfloxacino mejoró significativamente la probabilidad de supervivencia a los 3 meses (94% versus 62%; p = 0,03) pero la diferencia de supervivencia a 1 año no fue significativa (60% versus 48%; p = 0,05). La administración de norfloxacino redujo significativamente la probabilidad de desarrollar PBE en 1 año (7% versus 61%) y SHR (28% versus 41%). En un cuarto estudio, 100 pacientes con niveles totales de proteínas en líquido ascítico <15 g/L fueron aleatorizados en un ensayo doble ciego controlado con placebo a ciprofloxacino (500 mg/día durante 12 meses) o a placebo [157]. Los pacientes reclutados tenían insuficiencia hepáticamoderada (las puntuaciones Child-Pugh eran de 8,3 ± 1,3 y 8,5 ± 1,5, en los grupos de placebo y ciprofloxacino, respectivamente). El objetivo primario era la aparición de PBE. Aunque la PBE ocurrió en 2 (4%) pacientes del grupo de ciprofloxacino y en 7 (14%) pacientes del grupo placebo, esta diferencia no fue significativa. Además, la probabilidad de quedar libre de PBE tampoco fue significativa (p = 0,076). La probabilidad de mantenerse libre de infecciones bacterianas fue más alta en los pacientes que recibieron ciprofloxacino (80% versus 55%; p = 0,05). La probabilidad de supervivencia a 1 año fue más alta en pacientes que recibieron ciprofloxacino (86% versus 66%; p < 0,04). Sin embargo, no se puede excluir un error de tipo II ya que el tamaño de muestra no fue calculado para detectar diferencias en cuanto a supervivencia. La duración de la profilaxis primaria no ha sido establecida.

Recomendaciones. **Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en pacientes con enfermedad hepática severa (ver texto) con menos de 15 g/L de proteínas en líquido ascítico y sin PBE previa mostró que el norfloxacino (400mg/día) reduce el riesgo de PBE y mejora la supervivencia. Por ello, estos pacientes deben ser considerados para profilaxis a largo plazo con norfloxacino (Nivel A1).**

En pacientes con enfermedad hepática moderada, concentración de proteínas en líquido ascítico inferior a 15 g/L, y sin historia previa de PBE, la eficacia de las quinolonas en evitar PBE o mejorar la supervivencia no está claramente establecida. Se requieren más estudios en este campo.

3.3.3. Pacientes con peritonitis bacteriana espontánea previa

En pacientes que sobreviven a un episodio de PBE, la tasa acumulativa de recurrencia en un año es aproximadamente del 70% [108]. La probabilidad de supervivencia a 1 año tras un episodio de PBE es del 30–50% y baja hasta el 25–30% a los 2 años. Por ello, los pacientes que se recuperan de un episodio de PBE deben ser considerados para trasplante hepático. Sólo hay un ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego de norfloxacino (400 mg/día por vía oral) en pacientes que habían tenido un episodio previo de PBE [158] (Tabla 7). El tratamiento con norfloxacino redujo la probabilidad de recurrencia de PBE de un 68% a un 20% y la probabilidad de PBE debida a BGN de un 60% a un 3%. La supervivencia no era un objetivo de este estudio. En un estudio abierto, aleatorizado comparando norfloxacino a 400 mg/día con rufloxacino a 400 mg/semana en la prevención de recurrencia de PBE, la probabilidad de recurrencia en 1 año fue de 26% y 36%, respectivamente (p = 0,16) [159]. El norfloxacino fue más efectivo evitando recurrencia de PBE debida a Enterobacterias (0% versus 22%, p = 0,01). Otros tres estudios evaluaron el efecto de ciprofloxacino, trimetoprim-sulfame-

toxazol, y norfloxacino, pero incluyeron pacientes con y sin episodios previos de PBE [153,160,161] (Tabla 7). Todos los estudios mostraron una incidencia reducida de PBE con profilaxis antibiótica.

No está claro si la profilaxis debe ser continua sin interrupción hasta el trasplante hepático o la muerte en todos los pacientes con PBE previa o si el tratamiento podría ser discontinuado en pacientes que muestren mejoría de la enfermedad hepática.

Recomendaciones. **Los pacientes que se recuperan de un episodio de PBE tienen un alto riesgo de desarrollar PBE recurrente. En estos pacientes, la administración de antibióticos profilácticos reduce el riesgo de PBE recurrente. El norfloxacino (400 mg/día, por vía oral) es el tratamiento de elección (Nivel A1). Antibióticos alternativos incluyen ciprofloxacino (750 mg semanales, por vía oral) o cotrimoxazol (800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim diarios, vía oral), pero la evidencia es menor que con norfloxacino (Nivel A2).**

Los pacientes que se recuperan de PBE tienen una reducción de la supervivencia a largo plazo y deben ser considerados para trasplante hepático (Nivel A1).

3.3.4. Problemas con la profilaxis antibiótica prolongada

Como se ha mencionado antes, la profilaxis antibiótica prolongada (primaria o secundaria) ha comportado la aparición de BGN resistentes a quinolonas e incluso a trimetoprim/sulfametoxazol [106]. Además, hay un aumento de las posibilidades de infección por bacterias Gram positivas en pacientes que han recibido profilaxis para PBE a largo plazo [156,162]. Esto subraya la necesidad de restringir el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con mayor riesgo de PBE. El sentido común sugeriría que la profilaxis con quinolonas debe ser discontinuada en pacientes que desarrollan infección por bacterias resistentes a quinolonas. Sin embargo, no hay datos que apoyen esta afirmación.

4. Hiponatremia

La hiponatremia es común en pacientes con cirrosis descompensada y se relaciona con una alteración de la excreción de agua libre de solutos secundaria a la hipersecreción no osmótica de vasopresina (la hormona antidiurética), que resulta en una retención desproporcionada de agua en relación a la retención de sodio [163–166]. La hiponatremia en cirrosis se define arbitrariamente como la reducción de la concentración sérica de sodio por debajo de 130 mmol/L [163], pero también se deberían considerar como hiponatremia las reducciones por debajo de 135 mmol/L, según las guías recientes sobre hiponatremia en población general de pacientes [167].

Los pacientes con cirrosis pueden desarrollar dos tipos de hiponatremia: hipovolémica e hipervolémica. La hiponatremia hipervolémica es la más común y se caracteriza por niveles séricos de sodio bajos con expansión del volumen de fluido extracelular, con ascitis y edemas. Puede ocurrir espontáneamente o como consecuencia de un exceso de fluidos hipotónicos (i.e., dextrosa al 5%) o secundaria a complicaciones de la cirrosis, especialmente infecciones bacterianas. Por el contrario, la hiponatremia hipovolémica es menos común y se caracteriza por niveles bajos de sodio en suero y ausencia de ascitis y edemas, y es más frecuentemente secundaria al tratamiento diurética.

La concentración sérica de sodio es un marcador pronóstico importante en la cirrosis y la presencia de hiponatremia se asocia a una peor supervivencia [64,65,168–174]. Además, la hiponatremia se puede asociar también a una mayor morbilidad, especialmente a complicaciones neurológicas, y a una supervivencia reducida después de trasplante [175–177], aunque los resultados de diferentes estudios muestran discrepancias respecto a la supervivencia.

4.1. Manejo de la hiponatremia

Generalmente se considera que la hiponatremia debe ser tratada cuando el sodio sérico es inferior a 130 mmol/L, aunque no hay evidencia suficiente de cuál es el nivel de sodio sérico al que se debe iniciar el tratamiento.

El tratamiento de la hiponatremia hipovolémica consiste en la administración de sodio junto con la identificación del factor causante (habitualmente, una administración excesiva de diuréticos) y no será considerada más allá en estas guías.

La clave del manejo de la hiponatremia hipervolémica es inducir un balance de agua negativo con el objetivo de normalizar el aumento de agua corporal total, que resulte en una mejora de la concentración sérica de sodio. La restricción de líquidos ha sido el tratamiento estándar pero raramente es efectivo. Es la experiencia clínica la que muestra que la restricción de líquidos ayuda a prevenir una mayor reducción en los niveles de sodio sérico, aunque es raramente efectiva en mejorar la concentración sérica de sodio. La falta de eficacia es probablemente debida al hecho que, en la práctica clínica, no se puede restringir la ingesta total de líquidos diaria a menos de 1 L/día.

Aunque la administración de cloruro sódico hipertónico se ha usado habitualmente en hiponatremia hipervolémica severa, su eficacia es parcial, normalmente de corta duración, y aumenta el volumen de ascitis y el edemas. La administración de albúmina parece mejorar la concentración sérica de sodio, pero se precisa más información [178,179].

El tratamiento de hiponatremia orientado fisiopatológicamente consiste en mejorar la excreción de agua libre de solutos que está marcadamente afectada en estos pacientes. Intentos previos de usar agentes como la demeclociclina

Tabla 8. Criterios para el diagnóstico de síndrome hepatorrenal en la cirrosis.

Cirrosis con ascitis
Creatinina sérica >1,5 mg/dL (133 μmol/L)
Ausencia de shock
Ausencia de hipovolemia definida por la falta de mejora sostenida de la función renal (disminución de creatinina hasta <133 μmol/L) tras al menos 2 días de la retirada de los diuréticos (si había terapia con diuréticos), y de expansión con albúmina a 1 g/kg/día hasta un máximo de 100 g/día
Ausencia de tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos
Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa definida como proteinuria <0,5 g/día, microhematuria (<50 células rojas/campo de alta resolución), y ecografía renal normal

o agonistas κ-opioides fracasaron por sus efectos adversos [180–183]. En los últimos años, la aproximación farmacológica al tratamiento de la hiponatremia hipervolémica ha dado un paso adelante con el descubrimiento de los vaptanes, fármacos que son activos por vía oral y causan un bloqueo selectivo de receptores V2 de AVP en las células principales de los conductos colectores a nivel renal [184–186]. Estos fármacos son efectivos en mejorar la concentración sérica de sodio en condiciones asociadas a niveles altos de vasopresina, como el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), fallo cardíaco, o cirrosis [101,184,187–191]. Los resultados de estos estudios demuestran consistentemente que la administración de vaptanes por un periodo corto de tiempo (de 1 semana a 1 mes en la mayoría de estudios) se asocia a un aumento del volumen de orina y de la excreción de agua libre de solutos y a la mejoría de niveles bajos de sodio sérico en un 45–82% de los pacientes. No se han observado cambios significativos en la función renal, sodio en orina, función circulatoria, y actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El efecto adverso más frecuente es la sed. Las teóricas dudas potenciales sobre la administración de vaptanes en pacientes con cirrosis incluyen la hipernatremia, deshidratación, afectación renal y síndrome de desmielinización osmótica debidos a un aumento demasiado rápido de la concentración sérica de sodio. Sin embargo, en los estudios reportados, la frecuencia de hipernatremia, deshidratación y afectación renal ha sido muy baja y no se ha descrito ningún caso de síndrome de desmielinización osmótica. Sin embargo, estas complicaciones se deben tener en cuenta y el tratamiento se debe iniciar siempre en el hospital con monitorización clínica cercana y evaluación de niveles de sodio en suero, para evitar aumentos de sodio de más de 8–10 mmol/L/día. No se deben administrar vaptanes a pacientes con estado neurológico alterado (i.e., encefalopatía) que no puedan beber cantidades apropiadas de líquidos por riesgo de deshidratación e hipernatremia. Los vaptanes son metabolizados por enzimas del CYP3A en el hígado; por ello, los fármacos que son inhibidores del CYP3A como el ketoconazol, zumo de pomelo, y claritromicina entre otros, aumentan la exposición a vaptanes y se pueden asociar a grandes aumentos en la concentración sérica de sodio. En cambio, los fármacos inductores del sistema CYP3A, como rifampicina, barbitúricos, y fenitoína pueden reducir la efectividad de los vaptanes.

El tolvaptan ha sido aprobado recientemente en los EEUU para el manejo de hiponatremia hipervolémica severa (<125 mmol/L) asociada a cirrosis, fallo cardíaco y el SIADH. En Europa, el fármaco sólo tiene autorización actualmente para tratar el SIADH. El conivaptan también está aprobado en EEUU para el tratamiento intravenoso a corto plazo (5 días) de la hiponatremia hipervolémica en distintas situaciones. El tratamiento con tolvaptan se inicia con 15 mg/día y se aumenta progresivamente a 30 y 60 mg/día, si es necesario, de acuerdo a los cambios en la concentración sérica de sodio. En estudios aleatorizados, se reportó un leve aumento de frecuencia de sangrado gastrointestinal en pacientes bajo tratamiento con tolvaptan en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias en la incidencia de otros efectos adversos. Sin embargo, se debe destacar que el tolvaptan se administró durante un periodo de 1 mes y sólo existen datos limitados sobre seguridad a largo plazo con el uso de este fármaco. Se necesitan claramente estudios a largo plazo y controlados con placebo en pacientes con cirrosis tratados con tolvaptan. No se ha realizado ninguna evaluación prospectiva sobre la eficacia y seguridad del conivaptan en pacientes con cirrosis e hiponatremia.

Como se ha comentado anteriormente, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de fase-3 comparando la eficacia del tratamiento a largo plazo con satavaptan combinado con diuréticos con el objetivo de evitar la recurrencia de ascitis en pacientes con cirrosis tras PGV mostró un aumento de la frecuencia de complicaciones y redujo la supervivencia en pacientes tratados con satavaptan comparados con aquellos que recibieron placebo [104].

Recomendaciones. **Es importante diferenciar la hiponatremia hipovolémica de la hipervolémica. La hiponatremia hipovolémica se caracteriza por concentraciones bajas de sodio en suero en ausencia de ascitis y edemas, y suele ocurrir tras un balance de sodio negativo prolongado con marcada pérdida de fluido extracelular. El manejo consiste en la administración de suero salino y el tratamiento de la causa (normalmente, la retirada de los diuréticos) (Nivel A1).**

La restricción de líquidos a 1000 mL/día es efectiva aumentando la concentración sérica de sodio sólo en una minoría de pacientes con hiponatremia hipervolémica, pero puede ser efectiva para evitar una reducción mayor de los niveles de sodio sérico (Nivel A1). No hay datos que apoyen el uso de soluciones salinas normales o hipertónicas en el manejo de hiponatremia hipervolémica (Nivel A1). La administración de albúmina puede ser efectiva pero los datos actuales que apoyan su uso son muy limitados (Nivel B2).

El tratamiento con vaptanes puede ser considerado en pacientes con hiponatremia hipervolémica severa (<125 mmol/L). El tolvaptan está autorizado en algunos países para tratamiento oral. El conivaptan sólo está autorizado en algunos países para terapia intravenosa a corto plazo. El tratamiento con tolvaptan se debe iniciar en el hospital y la dosis se debe monitorizar para conseguir un aumento progresivo del sodio en suero. El sodio sérico debe ser monitorizado de forma cercana especialmente durante los primeros días de la pauta y cuando se aumente la dosis del fármaco. Se deben evitar aumentos rápidos en la concentración sérica de sodio (>8–10 mmol/día) para que no se produzca el síndrome de desmielinización osmótica. Ni la restricción de líquidos ni la administración de suero salino se deben usar en combinación con vaptanes para evitar un incremento demasiado rápido de la concentración sérica de sodio. Los pacientes pueden ser dados de alta cuando los niveles de sodio se estabilizan y no se precisan más aumentos de la dosis del fármaco. Se debe evitar el tratamiento concomitante con fármacos que sean inductores o inhibidores del CYP3A. La duración del tratamiento con vaptanes es desconocida. Sólo se ha establecido la seguridad para tratamientos a corto plazo (1 mes) (Nivel B1).

5. Síndrome hepatorrenal

5.1. Definición y diagnóstico del síndrome hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal (SHR) se define como la aparición de insuficiencia renal en un paciente con enfermedad hepática avanzada en ausencia de una causa de insuficiencia renal identificable [56]. Por lo tanto, el diagnóstico es esencialmente por exclusión de otras causas de insuficiencia renal. En 1994, el Club Internacional de la Ascitis definió los criterios mayores para el diagnóstico de SHR y designó los tipos 1 y 2 de SHR [56]. Estos fueron modificados en 2007 [192]. Los nuevos criterios diagnósticos se muestran en la Tabla 8. Desde la publicación de la primera definición y criterios para SHR en 1996 han aparecido varios conceptos nuevos [56]. Estos son la vasodilatación que ocurre principalmente en el lecho arterial esplácnico, el hecho de que el gasto cardíaco en pacientes con SHR puede ser baja o normal (raramente alto), pero insuficiente para las necesidades de los pacientes, que el desencadenante principal del desarrollo del SHR de tipo 1 es la infección bacteriana, y que la función renal se puede mejorar gracias al tratamiento facrmacológico[192].

Hay 2 tipos de SHR. El SHR de tipo 1 es una insuficiencia renal aguda progresiva que se desarrolla habitualmente en relación temporal a un factor causante del deterioro de la función hepática junto al deterioro de la función de otros órganos. Suele ocurrir en la hepatitis alcohólica severa o en pacientes con cirrosis terminal tras un episodio de sepsis como la PBE, aunque en algunos pacientes puede ocurrir en ausencia de algún evento identificable. Convencionalmente, el SHR de tipo 1 se diagnostica solo cuando la creatinina sérica aumenta más del 100% del valor basal hasta un nivel final superior a 2,5 mg/dL (221 µmol/L). El SHR de tipo 2 ocurre en pacientes con ascitis refractaria y se presenta como una alteración constante pero moderada de la función renal l, a menudo con retención intensa de sodio. Los pacientes con SHR de tipo 2 pueden finalmente desarrollar SHR de tipo 1 ya sea espontáneamente o tras un evento desencadenante como la PBE [56]. La comunidad renal ha redefinido recientemente la insuficiencia renal aguda como lesión renal aguda (AKI, de Acute kidney Injury en inglés) [193]. Sin embargo, la aplicabilidad y utilidad de la clasificación AKI en pacientes con cirrosis requiere una evaluación en estudios prospectivos.

Recomendaciones. **Es importante hacer el diagnóstico de SHR o identificar otras causas conocidas de insuficiencia renal en la cirrosis tan pronto como sea posible. Las causas de insuficiencia renal en cirrosis que se deben excluir antes de diagnosticar SHR son: hipovolemia, shock, enfermedad renal parenquimatosa, y uso concomitante de fármacos nefrotóxicos. Las enfermedades renales parenquimatosas se deben sospechar si hay proteinuria o microhematuria significativa, o si la ecografía renal demuestra anomalías en el tamaño de los riñones. La biopsia renal es importante en estos pacientes para ayudar en la planificación del manejo posterior, incluyendo la necesidad potencial de combinar trasplante de riñón e hígado (Nivel B1).**

El SHR se debe diagnosticar mediante la existencia de un aumento significativo de la creatinina sérica y excluyendo otras causas conocidas de insuficiencia renal. Para propósitos terapéuticos, el SHR se suele diagnosticar sólo cuando la creatinina sérica aumenta hasta >133 µmol/L (1,5mg/dL). La medición repetida de la creatinina sérica, especialmente en pacientes hospitalizados, es útil en la identificación temprana del SHR (Nivel B1).

El SHR se clasifica en dos tipos: SHR tipo 1, caracterizado por una afectación rápida y progresiva de la función renal (aumento de creatinina sérica igual o mayor del 100% en comparación con el nivel basal hasta un nivel superior a 2,5 mg/dL en menos de 2 semanas), y SHR de tipo 2 caracterizado por una afectación estable o menos progresiva de la función renal (Nivel A1).

5.2. Fisiopatología del síndrome hepatorrenal

Hay 4 factores implicados en la patogénia del SHR. Son (1) desarrollo de vasodilatación arterial esplácnica que causa una reducción en el volumen sanguíneo arterial efectivo y una reducción en la presión arterial media. (2) activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona que causa vasoconstricción renal y cambios de la curva autoregulatoria renal [194], que convierte el flujo sanguíneo renal en más sensible a cambios de presión arterial media. (3) afectación de la función cardíaca por el desarrollo de cardiomiopatía cirrótica, que implica una afectación relativa del aumento compensatorio del gasto cardíaco secundario a la vasodilatación. (4) síntesis elevada de varios mediadores vasoactivos que puedan afectar al flujo sanguíneo renal o a la hemodinámica de microcirculación glomerular, como cisteinil-leucotrienos, tromboxano A2, F2-isoprostanos, y endotelina-1, ya que el papel de estos factores en la patogénesis del SHR aún se desconoce. Una discusión amplia sobre la fisiopatología del SHR queda fuera del objetivo de estas guías y se puede encontrar fácilmente en otros artículos [165,195,196].

5.3. Factores de riesgo y pronóstico del síndrome hepatorrenal

El desarrollo de infecciones bacterianas, especialmente PBE, es el factor de riesgo más importante para el SHR [121,127,197,198]. El SHR se desarrolla aproximadamente en el 30% de pacientes con PBE [121]. El tratamiento de la PBE con infusión de albúmina junto con antibióticos reduce el riesgo de desarrollar SHR y mejora la supervivencia [121]. El pronóstico del SHR sigue siendo pobre, con un tiempo de supervivencia media de todos los pacientes con SHR de sólo 3 meses, aproximadamente [195,199]. Puntuaciones de MELD altas y el SHR de tipo 1 se asocian a muy mal pronóstico. La supervivencia media de pacientes con SHR tipo 1 no tratado es de aproximadamente 1 mes [200].

5.4. Manejo del síndrome hepatorrenal

5.4.1. Medidas generales

Todos los comentarios de esta guía respecto al tratamiento se refieren al SHR de tipo 1, a no ser que se especifique lo contrario. Una vez diagnosticado, el tratamiento se debe empezar pronto para evitar la progresión del fallo renal. Las medidas generales de soporte incluyen la atenta monitorización de los signos vitales, puebas de función hepática y renal estándar, y evaluación clínica frecuente, así como el manejo de las complicaciones concomitantes de la cirrosis. Se debe evitar una

administración excesiva de líquidos para evitar una sobrecarga de fluidos y el desarrollo/progreso de la hiponatremia dilucional. Los diuréticos ahorradores de potasio no se deben administrar por el riesgo de hiperkalemia.

Recomendaciones. **Monitorización: Los pacientes con SHR de tipo 1 deben ser monitorizados estrechamente. Los parámetros a monitorizar incluyen diuresis, balance de líquidos y presión arterial, así como las constantes vitales estándar. Idealmente, se debe monitorizar la presión venosa central para ayudar en el manejo del balance de líquidos y evitar la sobrecarga de volumen. Los pacientes se monitorizan generalmente mejor en una unidad de cuidados intensivos o semi-intensivos (Nivel A1).**

Cribado de sepsis: Las infecciones bacterianas se deben identificar pronto, por cultivos de sangre, orina y líquido ascítico, y tratar con antibióticos. Los pacientes sin signos de infección deben seguir tomando la profilaxis antibiótica, si se les ha prescrito anteriormente. No hay datos sobre el uso de antibióticos como tratamiento empírico para infecciones no demostradas en pacientes con SHR de tipo 1 (Nivel C1).

Uso de betabloqueantes: No hay datos sobre si es mejor parar o seguir el tratamiento con betabloqueantes en pacientes de SHR tipo 1 que toman estos fármacos como profilaxis de hemorragia por varices (Nivel C1).

Uso de paracentesis: Hay pocos datos sobre el uso de paracentesis en pacientes con SHR de tipo 1. Sin embargo, en pacientes con ascitis tensa, la paracentesis de gran volumen es útil para aliviar la incomodidad de los pacientes (Nivel B1).

Uso de diuréticos: Se deben parar todos los diuréticos en la evaluación inicial y diagnóstico de SHR. No hay datos que apoyen el uso de furosemida en pacientes con SHR de tipo 1 activo. Sin embargo, la furosemida puede ser útil para mantener la diuresis y tratar la sobrecarga de volumen, si está presente. La espironolactona está contraindicada por el alto riesgo de hiperkalemia que puede poner en riesgo la vida del paciente (Nivel A1).

5.4.2. Tratamiento específico

5.4.2.1. Tratamiento médico. El método más efectivo disponible actualmente es la administración de fármacos vasoconstrictores. Entre los vasoconstrictores utilizados, aquellos que han sido investigados de forma más extensa son los análogos de la vasopresina, especialmente la terlipresina [195,201–209]. El motivo del uso de análogos de la vasopresina en el SHR es la mejoría de la función circulatoria claramente alterada mediante una vasoconstricción del lecho vascular esplácnico extremadamente dilatado y un aumento de la presión arterial [210,211]. Un gran número de estudios, aleatorizados y no aleatorizados, han mostrado que la terlipresina mejora la función renal en pacientes con SHR de tipo 1. El tratamiento es efectivo en un 40-50% de pacientes, aproximadamente (revisado en [195,210]). No hay una pauta de dosis estándar para la administración de terlipresina por la falta de estudios para encontrar la mejor dosis. La terlipresina se inicia generalmente a dosis de 1 mg/4-6 h y se aumenta hasta un máximo de 2 mg/4–6 h si no hay reducción de la creatinina sérica al tercer día de tratamiento de un 25% como mínimo respecto al valor basal. El tratamiento se mantiene hasta que la creatinina sérica disminuye por debajo de 1,5 mg/dl (133 μmol/L), normalmente alrededor de 1-1,2 mg/dl (88–106 μmol/L).

La respuesta al tratamiento se caracteriza normalmente por una reducción progresiva lenta de la creatinina sérica (hasta menos de 1,5 mg/dl–133 μmol/L), y un aumento de la presión arterial, diuresis y concentración sérica de sodio. El tiempo medio de respuesta es de 14 días y suele depender de la creatinina sérica pre-tratamiento, siendo más corto el tiempo en pacientes con menor creatinina sérica basal [212]. Una bilirrubina sérica inferior a 10 mg/dl antes del tratamiento y un aumento de la presión arterial media de >5 mm Hg al día 3 del tratamiento se asocian a una alta probabilidad de respuesta al tratamiento [212]. La recurrencia tras la retirada del tratamiento no es común y el tratamiento de nuevo con terlipresina suele ser efectivo. Los efectos adversos más frecuentes son las complicaciones isquémicas cardiovasculares, que se han descrito en un 12% de pacientes tratados [195,210]. Es importante enfatizar que la mayoría de estudios excluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares o isquémicas severas conocidas. En muchos estudios, la terlipresina se administró en combinación con albúmina (1 g/kg a día 1 seguido de 40 g/día) para mejorar la eficacia del tratamiento sobre la función circulatoria [213].

Se ha demostrado que el tratamiento con terlipresina mejora la supervivencia en algunos estudios, pero no en otros. Una revisión sistemática reciente de estudios randomizados usando terlipresina, así como otros vasoconstrictores, ha demostrado que el tratamiento con terlipresina se asocia a una mejor supervivencia a corto plazo [214]. La mayoría de ensayos clínicos sobre el uso de terlipresina han excluido a pacientes con sepsis activa. La efectividad de la terlipresina en el tratamiento del SHR con sepsis concomitante es desconocida. Finalmente, el tratamiento con terlipresina en pacientes con SHR de tipo 2 se asocia también a una mejoría de la función renal [209,215]. No obstante, la información sobre el uso de terlipresina en estos pacientes aún es limitada.

Otros vasoconstrictores distintos a análogos de vasopresina que se han usado en el manejo del SHR de tipo 1 incluyen noradrenalina y midodrina más octreótido, ambos en combinación con albúmina. La midodrina se administra por vía oral a dosis iniciales de 2,5 a 75 mg/8 h y el octreótido a 100 μg/8 h por vía subcutánea, con un

aumento de 12,5 mg/8 h y 200 μg/8 h, respectivamente, si no hay mejora de la función renal. Aunque se ha demostrado que esta aproximación mejora la función renal, el número de pacientes descritos usando este tratamiento es muy bajo [216,217]. La noradrenalina (0,5–3 mg/h) se administra como infusión continua y se aumenta la dosis para alcanzar un subida de presión arterial y una mejoría de la función renal en pacientes con SHR de tipo 1 [218]. Desafortunadamente, el número de pacientes tratados con noradrenalina es también bajo y no se han realizado estudios comparativos randomizados con un grupo control de pacientes que no reciba tratamiento vasoconstrictor para evaluar su eficacia.

Ha habido pocos estudios sobre la prevención del SHR. El tratamiento a corto plazo (4 semanas) con pentoxifilina (400

mg tres veces al día) en un estudio randomizado doble ciego demostró que evitaba el desarrollo de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica severa [219]. En un estudio más reciente, el tratamiento a largo plazo con pentoxifilina no se asoció a una mejoría en la supervivencia pero sí con una frecuencia reducida de algunas complicaciones de la cirrosis, incluyendo la insuficiencia renal, aunque éste no fuera el objetivo principal del estudio [220]. Se precisan más estudios para evaluar la utilidad de la pentoxifilina en la prevención del SHR en pacientes con cirrosis. Finalmente, como se ha descrito anteriormente, un estudio randomizado doble ciego mostró que el norfloxacino (400 mg/día) redujo la incidencia de SHR en la cirrosis avanzada [156].

5.4.2.2. Desviacion portosistémica transyugular intrahepática. Se ha descrito que la desviacion portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) mejora la función renal en pacientes con SHR de tipo 1 [77,221]. Sin embargo, la aplicabilidad del TIPS en este caso es muy limitada porque en muchos pacientes el uso del TIPS está contraindicado. Se precisan más estudios para evaluar el uso de TIPS en pacientes con SHR de tipo 1. También se ha demostrado que el TIPS mejora la función renal y el control de la ascitis en pacientes con SHR de tipo 2 [90]. Sin embargo, en estos últimos pacientes no se ha comparado específicamente el TIPS con el tratamiento médico estándar.

5.4.2.3. Terapia de sustitución renal. Tanto la hemodiálisis como la hemofiltración venosa continua, se han utilizado para tratar pacientes con SHR de tipo 1 [222,223]. Sin embargo, la información publicada es muy escasa y en muchos estudios no se ha diferenciado a los pacientes con SHR de tipo 1 de pacientes con otras causas de insuficiencia renal. Además, no se han descrito estudios comparativos entre la terapia de sustitución renal y otros métodos de tratamiento, como fármacos vasoconstrictores. Las circunstancias que precisan un tratamiento con terapia de sustitución renal inmediata, como la hiperkalemia severa, la acidosis metabólica y la sobrecarga de volumen son poco frecuentes en pacientes con SHR de tipo 1, especialmente en estadíos tempranos. Hay datos aislados y un pequeño estudio randomizado que sugieren que los llamados sistemas de soporte hepático artificial, tanto el sistema recirculante de adsorbentes moleculares (MARS) o el Prometheus, pueden tener efectos beneficiosos en pacientes con SHR de tipo 1 [224,225]. De todas formas, estas aproximaciones aún deben ser consideradas en fase exploratoria hasta disponer de más datos.

5.4.2.4. Trasplante hepático. El trasplante hepático es el tratamiento de elección tanto en el SHR de tipo 1 como el de tipo 2, con tasas de supervivencia aproximadas del 65% en SHR de tipo 1 [226]. La baja tasa de supervivencia comparada con pacientes con cirrosis sin SHR es debida al hecho que el fallo renal es un gran predictor de peor pronóstico tras el trasplante. Además, los pacientes con SHR de tipo 1 tienen una alta mortalidad mientras están en la lista de espera, e idealmente deberían tener prioridad para el trasplante.

No parece haber ventajas en el uso del trasplante combinado de hígado y riñón versus el trasplante único de hígado en pacientes con SHR, con la excepción posible de los pacientes que han estado bajo terapia de sustitución renal prolongada (>12 semanas) [227, 228].

Aunque no se ha estudiado prospectivamente, el tratamiento del SHR antes del trasplante (por ejemplo, con vasoconstrictores) puede mejorar el pronóstico tras el trasplante [229]. La reducción de niveles de creatinina sérica tras el tratamiento y la disminución asociada de la puntuación MELD no debe cambiar la decisión de realizar el trasplante hepático ya que el pronóstico tras la recuperación de un SHR de tipo 1 es todavía pobre.

Recomendaciones. **Manejo de síndrome hepatorrenal de tipo 1**

El tratamiento farmacológico del síndrome hepatorrenal de tipo 1 con terlipresina (1 mg/4–6 h en bolus intravenoso) combinada con albúmina se debe considerar como la opción de primera línea para el SHR de tipo 1. El objetivo del tratamiento es mejorar la función renal lo suficiente como para reducir la creatinina sérica a menos de 133 µmol/L

(1,5 mg/dL) (respuesta completa). Si la creatinina sérica no se reduce al menos un 25% tras 3 días, la dosis de terlipresina se debe aumentar hasta un máximo de 2 mg/4 h. Para pacientes con respuesta parcial (la creatinina sérica no baja de <133 µmol/L) o en aquellos pacientes sin reducción de la creatinina sérica el tratamiento debe ser discontinuado en un plazo de 14 días (Nivel A1).

Las contraindicaciones al tratamientocon terlipresina incluyen enfermedades cardiovasculares isquémicas. Los pacientes tratados con terlipresina deben ser monitorizados estrechamente para descartar el desarrollo de arritmias cardíacas o signos de isquemia esplácnica o digital y sobrecarga de líquidos, y en caso de que aparezcan el tratamiento debe ser modificado o parado en . La recurrencia de SHR de tipo 1 tras discontinuar el tratamiento con terlipresina es relativamente rara. Se debe repetir el tratamiento con terlipresina y este frecuentemente tiene éxito (Nivel A1).

Los potenciales tratamientos alternativos a la terlipresina incluyen norepinefrina o midodrina más octreótido, ambos en asociación con albúmina, pero la información respecto al uso de estos fármacos en pacientes con SHR de tipo 1 es limitada (Nivel B1).

Tratamiento no farmacológico del síndrome hepatorrenal: Aunque la inserción de TIPS mejora la función renal en algunos pacientes, no hay datos suficientes que apoyen el uso de TIPS para tratar a pacientes con SHR de tipo 1.

La terapia de sustitución renal puede ser útil en pacientes que no responden a terapia vasoconstrictora, y que cumplen los criterios de soporte renal. Hay datos muy limitados sobre los sistemas de soporte hepático artificiales, y se precisan más estudios antes de que se puedan recomendar en la práctica clínica rutinaria (Nivel B1).

Manejo del síndrome hepatorrenal de tipo 2

La terlipresina más albúmina es efectiva en 60–70% de pacientes con SHR de tipo 2. Los datos del impacto de este tratamiento en el pronóstico clínico son insuficientes (Nivel B1).

Guías de Práctica Clínica

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el mejor tratamiento para el SHR de tipos 1 y 2. El SHR se debe tratar antes del trasplante, ya que esto puede mejorar el pronóstico post-trasplante (Nivel A1).

Los pacientes con SHR que responden al tratamiento vasoconstrictor deben ser tratados sólo con trasplante hepático. Los pacientes con SHR que no responden a tratamiento vasoconstrictor, y que requieren soporte renal deben ser tratados generalmente sólo con trasplante hepático, ya que la mayoría pueden alcanzar la recuperación de la función renal tras el trasplante hepático. Hay un subgrupo de pacientes que requieren soporte renal prolongado (>12 semanas), y es el grupo que debe ser considerado para trasplante combinado de hígado y riñón (Nivel B2).

Prevención del síndrome hepatorrenal

Los pacientes con PBE deben ser tratados con albúmina intravenosa ya que se ha demostrado que reduce la incidencia de SHR y mejora la supervivencia (Nivel A1).

Hay algunos datos que sugieren que el tratamiento con pentoxifilina reduce la incidencia de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica severa y cirrosis avanzada y el tratamiento con norfloxacino reduce la incidencia de SHR en la cirrosis avanzada, respectivamente. Se precisan más estudios (Nivel B2).

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Nicki van Berckel por su excelente trabajo en la preparación del manuscrito.

Declaración: Kevin Moore recibió becas y apoyo para la investigación de Otsuka. Trabajó como consultor para la compañía y recibió un sueldo por sus servicios de consultoría.

Referencias:

[1] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987;7:122–128.

[2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, *et al.* Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481–488.

[3] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, *et al.* Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 1988;8:1151–1157.

[4] Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005. p. 139–155.

[5] Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005. p. 174–185.

[6] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:26–42.

[7] Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Malden: Blackwell; 2005. p. 260–270.

[8] Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39:841–855.

[9] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, *et al.* The serum–ascites albumin gradient is superior to the exudate–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992;117:215–220.

[10] Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, *et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000;32:142–153.

[11] Moore KP, Wong F, Ginès P, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38:258–266.

[12] Llach J, Ginès P, Arroyo V, *et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988;94:482–487.

[13] Caregaro L, Menon F, Angeli P, *et al.* Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. Arch Intern Med 1994;154:201–205.

[14] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, *et al.* Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. Hepatology 2004;40:802–810.

[15] 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;292:1351–1353.

[16] Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1991;14:231–236.

[17] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, *et al.* Efficacy and safety of the stepped caremedicaltreatmentofascitesinlivercirrhosis:arandomizedcontrolled clinical trial comparing two diets with different sodium content. Liver 1993;13:156–162.

[18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. Gut 1986;27:705–709.

[19] Angeli P, Gatta A, Caregaro L, *et al.* Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. Eur J Clin Invest 1990;20:111–117.

[20] Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, *et al.* Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. Hepatology 1992;15:651–654.

[21] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, *et al.* Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. Digestion 1985;31:189–193.

[22] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, *et al.* Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1984;84:961–968.

[23] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, *et al.* Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1994;19:72–79.

[24] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, *et al.* Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. Gut 2010;59:98–104.

[25] Santos J, Planas R, Pardo A, *et al.* Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003;39:187–192.

[26] Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. Gut 2010;59:10–11.

[27] Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartimentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1970;282:1391–1395.

[28] Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, *et al.* Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology 2001;120:170–178.

[29] Angeli P, Albino G, Carraro P, *et al.* Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. Hepatology 1996;23:264–273.

[30] 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;92:234–241.

[31] Ginès P, Tito LV, Arroyo V, *et al.* Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988;94:1493–1502.

[32] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, *et al.* Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat "tense ascites" in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. J Hepatol 1987;5:102–108.

[33] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, *et al.* Paracentesis with dextran 70 *vs.* paracentesis with albumin in ci-

rrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. J Hepatol 1992;14:310–316.

[34] Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, *et al.* Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. J Clin Gastroentrol 1992;14:31–35.

[35] Solà 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;20:282–288.

[36] GinèsA,Fernandez-Esparrach G, MonescilloA,etal.Randomized controlled trialcomparingalbumin,dextran-70andpolygelinincirrhoticpatientswith ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996;111:1002–1010.

[37] Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:525–529.

[38] Pozzi M, Osculati G, Boari G, *et al.* Time course of circulatory and humoral effects ofrapid totalparacentesisincirrhotic patients withtense, refractory ascites. Gastroenterology 1994;106:709–719.

[39] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, *et al.* Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:579–586.

[40] Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, *et al.* Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 2003;37: 1147–1153.

[41] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, *et al.* Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. Liver Int 2006;26: 46–54.

[42] Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers JB, Anderson JV, *et al.* Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. Hepatology 1990;11:662–667.

[43] Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarchresuscitationinseveresepsis. NEnglJMed2008;358:125–139.

[44] Christidis C, Mal F, Ramos J, *et al.* Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. J Hepatol 2001;35:726–732.

[45] 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;26:614–620.

[46] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? Dig Liver Dis 2005;37:946–951.

[47] Boyer TD, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. Gastroenterology 1979;77:215–222.

[48] Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, *et al.* Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonaziotemic patients with cirrhosis and ascites. Hepatology 2005;41:579–587.

[49] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1985;88:1255–1259.

[50] Gentilini P, Romanelli RG, La Villla G, *et al.* Effects of low-dose captopril on renal haemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1993;104:588–594.

[51] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, *et al.* Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. Gastroenterology 1995;109:1257–1265.

[52] Llach J, Ginès P, Arroyo V, *et al.* Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. Hepatology 1993;17:59–64.

[53] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, *et al.* Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renalfailurefromacutetubulardamage.Gastroenterology1982;82:97–105.

[54] Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2001;96:2206–2210.

[55] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, *et al.* Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. Hepatology 2004;40:646–651.

[56] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23:164–176.

[57] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, *et al.* Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. Am J Gastroenterol 1993;88:514–519.

[58] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Ginès P, Ventura P, *et al.* External validationof aprognosticmodel for predicting survival ofcirrhotic patients with refractory ascites. Am J Gastroenterol 2002;97:2374–2378.

[59] MoreauR,DelegueP,PessioneF,HillaireS,DurandF,LebrecD,etal.Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int 2004;24:457–464.

[60] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464–470.

[61] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:110–122.

[62] Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, *et al.* Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? Transpl Int 2006;19:275–281.

[63] O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. Gastroenterology 2008;134:1764–1766.

[64] KimWR,BigginsSW, KrmersWK,etal. Hyponatremia andmortality among patients on the liver transplant waiting list. N Engl J Med 2008;359: 1018–1026.

[65] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, *et al.* An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. Liver Transpl 2007;13:1174–1180.

[66] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006;55:vi1–vi12.

[67] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. Hepatology 2005;41:386–400.

[68] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, *et al.* The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 1995;332:1192–1197.

[69] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. Ann Intern Med 1995;122:816–822.

[70] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Demeo J, *et al.* The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Gastroenterology 1997;112:889–898.

[71] Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, *et al.* Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. Hepatology 1995;21:986–994.

[72] Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, *et al.* Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. Gut 1996;39: 600–604.

[73] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugularintrahepaticportosystemicstentshunt. Gut1999;44:743–748.

[74] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, *et al.* Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Am J Gastroenterol 2002;97:142–148.

[75] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. Hepatology 1999;29:632–639.

[76] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gastroenterology 1997;112:899–907.

[77] Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology 1998;28:416–422.

[78] Gerbes AL, Gulberg V, Waggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patientswithascites,withrefractoryascites,orwithoutascites.Hepatology 1998;28:683–688.

[79] Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, *et al.*

A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. N Engl J Med 2000;342:1701–1707.

[80] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality oflifein patients with refractoryor recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Digestion 2002;66: 127–130.

[81] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, *et al.* Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body compositioninmalnourishedpatientswithcirrhosisandhypermetabolism. J Hepatol 2004;40:228–233.

[82] Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, *et al.* Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. Hepatology 2005;42:635–640.

[83] Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature. Liver Int 2004;24:281–284.

[84] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, *et al.* The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Hepatology 1997;25:1366–1369.

[85] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:529–534.

[86] Wilputte JY, Goffette P, Zech F, Godoy-Gepert A, Geubel A. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. Acta Gastroenterol Belg 2007;70:6–10.

[87] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, *et al.* Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. Am J Gastroenterol 2008;103:2738–2746.

[88] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, *et al.* Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. Gastroenterology 1998;114:1296–1303.

[89] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. J Hepatol 1996;25:135–144.

[90] Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology 2002;123:1839–1847.

[91] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, *et al.* The North American study for the treatment of refractory ascites. Gastroenterology 2003;124:634–641.

[92] Salerno F, Merli M, Riggio O, *et al.* Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. Hepatology 2004;40:629–635.

[93] Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. J Hepatol 2005;43:990–996.

[94] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. Liver Int 2005;25:349–356.

[95] D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. Gastroenterology 2005;129:1282–1293.

[96] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004889.

[97] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology 2007;133:825–834.

[98] Singh V, Dheerendra PC, Singh B, *et al.* Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. Am J Gastroenterol 2008;103:1399–1405.

[99] Angeli P, VolpinR, Piovan D,etal. Acute effects oftheoral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1998;28:937–943.

[100] Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. Hepatology 2007;46:1863–1871.

[101] Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. Hepatology 2008;48: 204–213.

[102] Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, *et al.* Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:834–845.

[103] Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, *et al.* Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. J Hepatol 2010;53:283–290.

[104] Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. J Hepatol 2009;50:S42–S43.

[105] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993;18:353–358.

[106] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002;35:140–148.

[107] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, *et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54:718–725.

[108] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2001;120:726–748.

[109] Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, *et al.* Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2007;45:1275–1281.

[110] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003;37:897–901.

[111] Plessier A,Denninger MA,Consigny Y,Pessione F,Francoz C,Durand-F,etal. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. Liver Int 2003;23:440–448.

[112] Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. Semin Liver Dis 1997;17:203–217.

[113] Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, *et al.* Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol 2003;98: 1844–1848.

[114] Nguyen Khac E, Cadranel JF, Thévenot T, Nousbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:282–288.

[115] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1984;4:1209–1211.

[116] Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, *et al.* Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. Dig Dis Sci 1992;37:1499–1504.

[117] Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, *et al.* Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. Hepatology 1996;23:719–723.

[118] Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, *et al.* Cefotaxime is more effective than is ampicillin–tobramycin in cirrhotics with severe infections. Hepatology 1985;5:457–462.

[119] Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, *et al.* Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. Hepatology 1995;21:674–679.

[120] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, *et al.* Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1996;111:1011–1017.

[121] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J

Med 1999;341:403–409.

[122] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, *et al.* Amoxicillin– clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. J Hepatol 2000;32:596–602.

[123] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology 1991;100:1737–1742.

[124] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, *et al.* Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. J Hepatol 2000;33:564–569.

[125] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, *et al.* Switch therapy with ciprofloxacin *vs.* intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. Aliment Pharmacol Ther 2006;23: 75–84.

[126] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, *et al.* Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994;20: 1495–1501.

[127] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, *et al.* Renal failure andbacterialinfectionsinpatients with cirrhosis:epidemiology and clinical features. Hepatology 2007;45:223–229.

[128] Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez 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 impairment and mortality. Hepatology 1998;27:1227–1232.

[129] Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. Gut 2007;56:597–599.

[130] Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, *et al.* Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. Liver Int 2009;29: 415–419.

[131] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, *et al.* A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2005;42:627–634.

[132] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1985;5:463–467.

[133] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. Br J Surg 1986;73:724–726.

[134] Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D, *et al.* Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology 1992;103:1267–1272.

[135] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1994;20:34–38.

[136] Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. Gastroenterology 1995;108:1828–1834.

[137] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. Hepatology 1996;24:802–806.

[138] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999;94:2193–2197.

[139] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology 1999;29: 1655–1661.

[140] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, *et al.* The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1998;93:962–966.

[141] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, *et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. Hepatology 2004;39:746–753.

[142] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1998;27:1207–1212.

[143] Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. Dig Dis Sci 2001;46:2752–2757.

[144] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002907.

[145] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology 2004;40:652–659.

[146] Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:340–344.

[147] Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, *et al.* Development of quinolone-resistant strains of Escherichia coli in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. J Hepatol 1999;31:277–283.

[148] Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, *et al.* Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006;131:1049–1056.

[149] Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1986;91:1343–1346.

[150] Andreu M, Solá R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila M C, *et al.* Riskfactors for spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1993;104: 1133–1138.

[151] Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, *et al.* Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. Hepatology 1992;16:724–727.

[152] Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila C, *et al.* Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. Gastroenterology 1999;117:414–419.

[153] Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, *et al.* Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1991;100:477–481.

[154] Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, *et al.* Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. Hepatology 1997;25:532–536.

[155] Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, *et al.* Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. J Hepatol 1998;29:430–436.

[156] Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, *et al.* Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:818–824.

[157] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, *et al.* Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. J Hepatol 2008;48:774–779.

[158] Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, *et al.* Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1990;12:716–724.

[159] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, *et al.* Daily norfloxacin is more effective than weekly rufloxacin in prevention of spontaneousbacterialperitonitisrecurrence.DigDisSci2002;47:1356–1361.

[160] Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, *et al.* Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. Hepatology 1995;22: 1171–1174.

[161] Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim–sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med 1995;122:595–598.

[162] Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 1998;26: 1066–1070.

[163] Ginès P, Berl T, Bernardi M, *et al.* Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Hepatology 1998;28:851–864.

[164] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. Semin Liver Dis 1986;6:353–369.

[165] Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier Robert W, editor. Diseases of the kidney & urinary tract. 8th ed., vol. III. Lippincott Williams & Wilkins; p. 2179–2205.

[166] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006;44:1535–1542.

[167] Hyponatremia treatment guidelines 2007. Expert panel recommendations. Am J Med 2007;120:S1–S21.

[168] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. Am J Dig Dis 1976;21:249–256.

[169] Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. Miner Electrolyte Metab 1989;15:261–266.

[170] Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macias M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. Arch Intern Med 2002;162:323–328.

[171] Biggins S, Rodriguez HJ, Bachetti P, Bass NM, Robert JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology 2005;41:32–39.

[172] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transpl 2005;11:336–343.

[173] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, *et al.* Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 2006;130: 1652–1660.

[174] Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, *et al.* MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. Gut 2007;56:1283–1290.

[175] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, *et al.* Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. Gastroenterology 2006;130:1135–1143.

[176] Dawas MF, Lewsey JD, Neuberger J, *et al.* The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. Liver Transpl 2007;13:1115–1124.

[177] Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, *et al.* Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. Hepatology 2009;49:1610–1615.

[178] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. Gut 1990;31:204–207.

[179] Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, *et al.* Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trail. J Hepatol 2007;46:232A, [Abstract].

[180] Troyer A, Pilloy W, Broeckaert I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. Ann Intern Med 1976;85:336–337.

[181] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, *et al.* Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. Nephron 1984;36:30–37.

[182] Carrilho F, BoschJ, ArroyoV,Mas A,Viver J,RodésJ. Renalfailureassociated with demeclocycline in cirrhosis. Ann Intern Med 1977;87:195–197.

[183] Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuily N, Sinnassamy P, *et al.* Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. J Hepatol 2000;32:38–42.

[184] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. Semin Nephrol 2006;26:234–243.

[185] Ginès P. The vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. J Hepatol 2007;46:1150–1152.

[186] Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine–vasopressin antagonists: the vaptans. Lancet 2008;371:1624–1632.

[187] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, *et al.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006;355:2099–2112.

[188] Afdhal N,CardenasA,Ginès P,etal.Randomized,placebo-controlled trialof tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. Hepatology 2005;42:LB19A, [Abstract].

[189] O'Leary JG, Favis G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. Liver Transpl 2009;15:1325–1329.

[190] Gerbes A, Gülberg V, Ginès P, et alThe VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. Gastroenterology 2003;124:933–939.

[191] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2003;37:182–191.

[192] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007;56:1310–1318.

[193] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al.* Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. Crit Care 2004;8:R204–R212.

[194] StadlbauerV,WrightGA,BanajiM,etal.Relationshipbetween activationof the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. Gastroenterology 2008;134:111–119.

[195] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009;361:1279–1290.

[196] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. Gut 2001;19:729–737.

[197] Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, *et al.* Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. Hepatology 2007;46:1872–1882.

[198] Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, *et al.* Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. Gastroenterology 2005;129: 1944–1953.

[199] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, *et al.* Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105:229–236.

[200] AlessandriaC,OzdoganO,GuevaraM,RestucciaT,JiménezW,ArroyoV,etal. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. Hepatology 2005;41:1282–1289.

[201] Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. Gut 1972;13: 293–296.

[202] Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, *et al.* Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. Gastroenterology 1991;101:1060–1067.

[203] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, *et al.* Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. Hepatology 1998;27:35–41.

[204] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. Hepatology 1999;30:870–875.

[205] Moreau R, Durand F, Poynard T, *et al.* Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology 2002;122:923–930.

[206] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:935–944.

[207] Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD005162.

[208] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, *et al.* A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology 2008;134:1360–1368.

[209] Martin L, Lahi M, Pepin MN, Guevara M, *et al.* Terlipressin and albúmina vs albúmina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. Gastroenterology 2008;134:1352–1359.

[210] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. Hepatology 2006;43:385–394.

[211] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. Hepatology 2007;46:1685–1687.

[212] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahí M, Pepin MN, etal. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. Hepatology 2010;51:219–226.

[213] Ortega R, Ginès P, Uriz J, *et al.* Terlipressin therapy with and without albúmina for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospec-

tive, nonrandomized study. Hepatology 2002;36:941–948.

[214] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. Hepatology 2010;51:576–584.

[215] Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenalsyndrometype2.EurJGastroenterolHepatol2002;47:401–404.

[216] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, *et al.* Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. Hepatology 1999;29:1690–1697.

[217] Wong F,Pantea L,Sniderman K.Midodrine, octreotide, albumin,and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. Hepatology 2004;40:55–64.

[218] DuvouxC,ZanditenasD,HézodeC,ChauvatA,MoninJL, Roudot-ThoravalF, *et al.* Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. Hepatology 2002;36:374–380.

[219] Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119:1637–1648.

[220] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, *et al.* Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2010;138:1755–1762.

[221] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, *et al.* Longterm outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorena syndrome: a phase II study. Gut 2000;47:288–295.

[222] Keller F, Heinze H, Jochimson F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. Ren Fail 1995;17:135–146.

[223] Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. Ren Fail 2004;26: 563–568.

[224] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, *et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Liver Transpl 2000;6:287–289.

[225] Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Seegers M, Zaman Z, *et al.* Crit Care 2006;10:R108.

[226] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. Transplantation 1991;51:428–430.

[227] Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, *et al.* Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. Transplantation 1997;64:1760–1765.

[228] Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, *et al.* International liver transplantation expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:S1–S34.

[229] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, *et al.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case–control study. J Hepatol 2004;40: 140–146.