Complicaciones crónicas de la cirrosis hepática: ascitis y peritonitis bacteriana espontánea

Autores: Ramírez Stieben, Luis Agustín; Sabatini, Luciana; Celentano, Andrés.

Servicio de Clínica Médica. Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez

Introducción

En el estadio de enfermedad hepática avanzada, la acumulación de líquido como ascitis, edema o derrame pleural debido a la cirrosis es común y es resultado de una disfunción en los mecanismos reguladores del volumen de líquido extracelular.[1] Se asocia a un mal pronóstico, con una tasa de supervivencia de 85% al año y 56% a los cinco años.[2] Los pacientes con ascitis deberían se considerados para trasplante hepático, preferentemente antes del desarrollo de la disfunción renal.[3]

El tratamiento de la ascitis es de suma importancia, ya que no solo mejora la calidad de vida sino que evita la aparición de otras complicaciones como la Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE), el hidrotórax hepático, las atelectasias, los trastornos absortivos, y las hemorragias variceales.

Concepto

La ascitis se define como la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal. Constituye la complicación clínica más frecuente de la cirrosis, con una frecuencia del 50% a los diez años, y se encuentra asociada a una pobre calidad de vida, incremento del riesgo de infecciones y falla renal, con pronóstico malo a corto plazo. De acuerdo al *Club Internacional de Ascitis*, se clasifica en grado 1, 2 y 3.[4] Teniendo en cuenta la presencia de complicaciones (por ejemplo, peritonitis bacteriana espontánea o síndrome hepatorrenal) y la respuesta terapéutica, puede también clasificarse en *no complicada*, *complicada* y *refractaria* (*Tabla 1*).

Tabla 1. **Clasificación de la ascitis**	
De acuerdo a la severidad	
Grado 1 (leve)	Clínicamente no evidente, diagnosticada por ecografía abdominal
Grado 2 (moderada)	Moderada distensión abdominal
Grado 3 (severa)	Abdomen a tensión
De acuerdo a respuesta terapéutica	
No complicada	Ascitis sin infección o asociada a SHR[#]
Refractaria	Ascitis que no puede ser evacuada, rápida recurrencia luego de paracentesis de gran volumen, o incapacidad de ser prevenida satisfactoriamente con tratamiento médico (hasta 1 semana).
Resistente a diuréticos	Ausencia de respuesta completa a tratamiento diurético intensivo.
Intratable con diuréticos	Efectos adversos relacionados con diuréticos.

[#]*SHR: Síndrome hepatorrenal.*

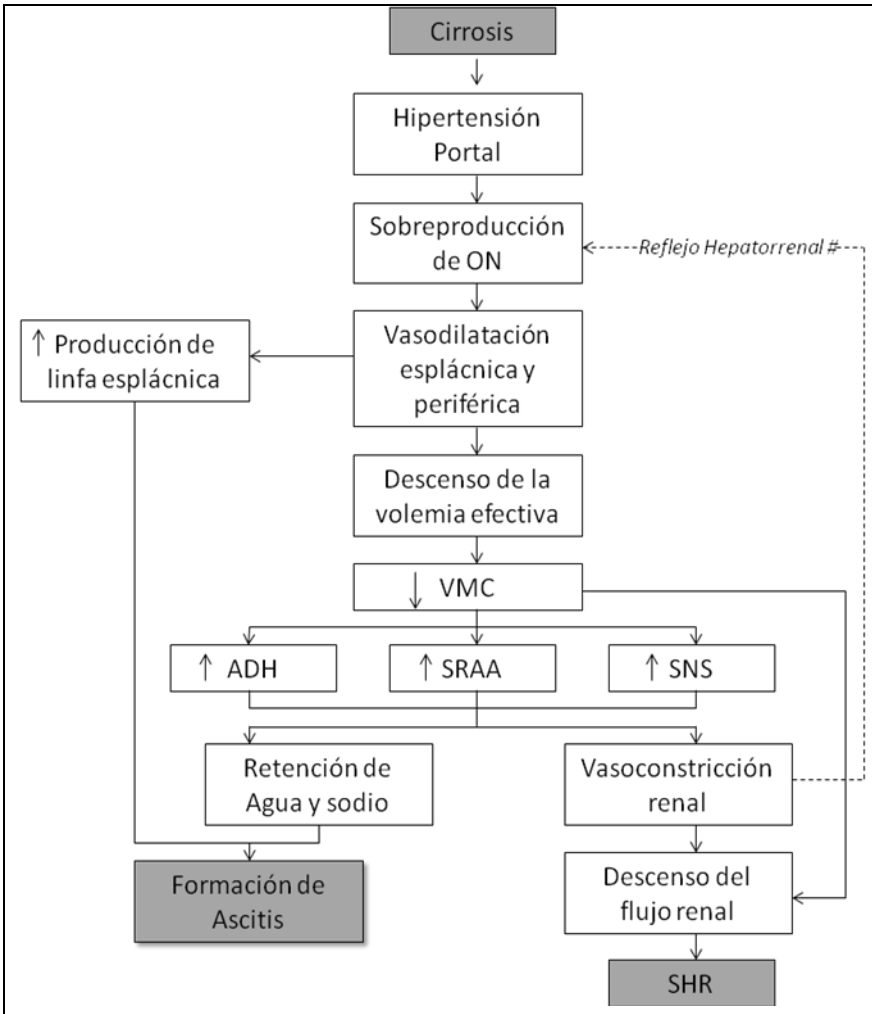
Fisiopatología

La clave para entender la retención anormal de líquido es la teoría de la vasodilatación arterial periférica.[5-6] Se desarrolla como consecuencia de una hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presion venosa hepatica > 12 mmHg) y de una vasodilatación arterial esplácnica. Esta vasodilatación produce por un lado una hipovolemia efectiva con activación del sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y estimulación no-osmótica de la secreción de Hormona Anti-Diurética (HAD), que llevan a una retención hidrosalina e hiponatremia dilucional. Por otra parte, se produce un aumento de la permeabilidad capilar y de la producción de linfa de los órganos esplácnicos que supera la capacidad de drenaje del conducto torácico. La retención hidrosalina y la sobreproducción de linfa serían dos de las grandes responsables de la generación continua de ascitis (*Figura 1* y *Tabla 2*).

Para simplificar, cinco factores mayores estarían involucrados en la ascitis de la cirrosis: [7]

1) *Hipertensión portal:* dos mecanismos están involucrados en su desarrollo, la distorsión de la arquitectura vascular hepática y el incremento en la producción de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO).
2) *Hipoalbuminemia:* resulta de un descenso en la tasa de síntesis debido a la insuficiencia hepatocelular. Es importante enfatizar que no existe un nivel crítico de albúmina sérica que predisponga a la formación de ascitis. En una larga serie de pacientes con ascitis y cirrosis, el rango de albuminemia era amplio, de 2,3 a 3,8 g%.
3) *Retención de sodio:* estaría relacionada primariamente a alteraciones en la función tubular proximal con un incremento en la reabsorción de sodio. Posteriormente, debido a la activación del SRAA en respuesta a cambios en el volumen sanguíneo efectivo.
4) *Incapacidad en la excreción de agua libre:* el aumento en los niveles de HAD en respuesta al descenso de la volemia efectiva estaría involucrado en este fenómeno.
5) Incremento en la *formación de linfa* en la circulación esplácnica y en hígado.

Figura 1. **Fisiopatología de la ascitis y el SHR**



ON: óxido nítrico. VMC: volumen minuto cardíaco.ADH: hormona antidiurética. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. SNS: sistema nervioso simpático. SHR: síndrome hepatorrenal.
#Reflejo Hepatorrenal. El otro mecanismo que participaría en la formación de ascitis se basa en el reflejo hepatorrenal. Un proceso primario de retención de sodio y agua existiría antes que la ascitis. Sin embargo, otros autores observaron que sólo un rápido incremento de la presión sinusoidal desencadena el reflejo hepatorrenal y la formación de ascitis (por ejemplo, en el síndrome de Budd-Chiari).

Tabla 2. **Alteraciones hormonales en el síndrome ascítico edematoso secundario a cirrosis**[7]

Hormona	*Cirrosis descompensada*	*Cirrosis compensada*	*Ascitis refractaria*
Renina	A	N	A
Aldosterona	A	N	A
ADH	A	N	A
Noradrenalina	A	N	A

N: Normal. A: Aumentado.

Causas

Tabla 3. **Causas de ascitis** [7]

Hipertensión portal	
	Cirrosis
	Hepatitis alcohólica
	Hepatitis fulminante o subfulminante
	Enfermedad venooclusiva (incluyendo síndrome de Budd-Chiari)
	ICC[#]

	Pericarditis constrictiva
	Hígado graso del embarazo
	Trombosis de la vena porta
	Metástasis hepáticas masivas
Hipoalbuminemia	
	Síndrome nefrótico
	Gastroenteropatía proteinorreica
	Malnutrición severa
Enfermedad peritoneal	
	Carcinomatosis, mesotelioma
	Enfermedad ovárica (carcinoma, tumores benignos)
	Peritonitis infecciosa (tuberculosis, hongos, etc.)
	Gastroenteritis eosinofílica
	Peritonitis granulomatosa starch
	Sarcoidosis, enfermedad de Whipple
Misceláneas	
	Mixedema
	Ascitis pancreática (pseudoquiste, rotura de ducto)
	Ascitis nefrogénica
	Ascitis quilosa (linfoma, linfangiectasia intestinal, etc)
	Ascitis psedo-quilosa (color turbio)

[#] Insuficiencia cardíaca congestiva

Evaluación del paciente con ascitis

El diagnóstico se basa en la combinación del *examen físico, imágenes y paracentesis*. La ausencia de matidez en los flancos es el predictor más seguro en contra de la presencia de ascitis; pacientes con ausencia de este signo poseen una probabilidad menor del 10% de tenerla. Sin embargo, es necesario al menos 1500 ml de líquido para que la matidez esté presente, por lo que el diagnóstico de ascitis puede ser infraestimado si se utiliza solo este método.[8]

Generalmente, los pacientes con ascitis presentan estigmas de enfermedad hepática crónica, como colaterales cutáneas en abdomen, arañas vasculares y esplenomegalia. En pacientes con grandes volúmenes de ascitis el estado nutricional es frecuentemente malo. Hernias umbilicales, inguinales y eventraciones son particularmente frecuentes. La circulación hiperdinámica con gasto cardíaco elevado se caracteriza por una presión arterial normal o baja y taquicardia; soplos sistólicos de eyección pueden ser frecuentes.[9] Los edemas periféricos son hallazgos variables. El derrame pleural (hidrotórax hepático), debido a la migración de ascitis a través de microporos ubicados en el diafragma, puede estar también presente, siendo en un 80% derecho.[10]

La *ecografía* es el gold standard para evaluar la presencia de ascitis. Debe solicitarse ecografía abdominal completa o especificando la visualización de hígado y bazo. La presencia de un bazo $\geq$ 12 cm de longitud o la presencia de recanalización de vena umbilical son índices indirectos de presencia de hipertensión portal. La evaluación ecográfica tiene un cuádruple objetivo:

1) Descartar la existencia de un nódulo hepático que podría corresponder a un carcinoma hepatocelular.
2) Descartar la existencia de trombosis portal que puede contraindicar un trasplante hepático.
3) Estimar el tamaño del hígado, dado que el hallazgo de un hígado pequeño indica una probabilidad de sobrevida muy corta.

4) Descartar patología renal o de las vías urinarias (la indemnidad ecográfica del sistema urinario es un criterio diagnóstico mayor del síndrome hepatorrenal).[11]

PARACENTESIS

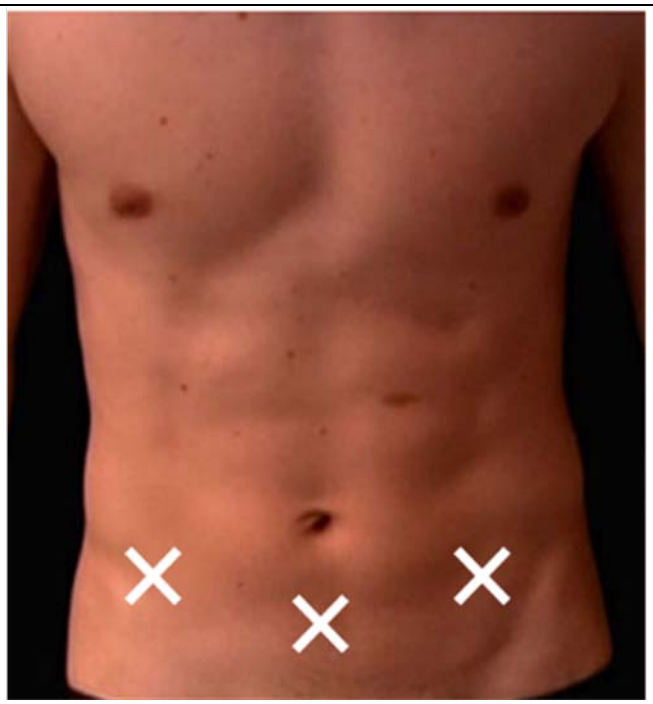
La evaluación diagnóstica más importante es la realización de una paracentesis. Esta es un considerada un procedimiento seguro, aún en pacientes con tiempos de protrombina anormales. Las complicaciones más serias constituyen la perforación intestinal y el sangrado dentro de la cavidad abdominal, que sucede en menos de 1 caso por cada 1000 paracentesis.[12] Un estudio que incluyó 1100 paracentesis de gran volumen no tuvo complicaciones hemorrágicas a pesar de recuentos plaquetarios menores a 19000 células/mm3 y razones normatizadas internacionales (RIN) superiores a 8.7.[13] La utilización rutinaria de plasma fresco congelado o concentrados de plaquetas antes de la realización de paracentesis no está recomendada.[14]

Generalmente, se recomienda que el sitio de punción se encuentre ubicado a nivel de la línea media, aproximadamente 2 cm por debajo del ombligo, o en las fosas ilíacas derecha o izquierda, a 2 a 4 cm de la línea media, cefálicamente a la espina ilíaca anterosuperior. En los pacientes obesos se prefiere el abordaje lateral izquierdo ya que la pared abdominal en este sitio es más delgada. La aguja debe insertarse lateral a la vaina del músculo recto del abdomen para evitar la punción de la arteria epigástrica inferior (*Figura 2*).

Indicaciones[15]

- Ascitis de nuevo comienzo.
- Pacientes con cirrosis y ascitis al momento de admisión al hospital, ya que la PBE no es infrecuente en estos pacientes.
- Sangrado gastrointestinal para descartar PBE.
- En todos los pacientes con ascitis que presentan deterioro clínico (por ejemplo, disfunción renal, encefalopatía, admisión al hospital) o presentan signos de infección (fiebre, molestias abdominales, etc.), la paracentesis diagnóstica debe efectuarse para descartar infección.

Figura 2. **Esquema del abdomen que demuestra los sitios usuales para realizar paracentesis abdominal.**



Contraindicaciones

La mayoría de los pacientes con indicaciones de paracentesis tendrán algún grado de coagulopatía o trombocitopenia como consecuencia de su enfermedad hepática subyacente. Sin embargo, la incidencia de complicaciones significativas de sangrado en estos pacientes es baja (<0,2%). El uso rutinario de plasma fresco congelado o concentrados de plaquetas no es recomendado. El riesgo puede ser algo mayor en pacientes con un marcado aumento de los niveles séricos de creatinina. El procedimiento debe evitarse en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID).

Debe tenerse especial precaución en pacientes embarazadas o en aquellos con visceromegalias, obstrucción urinaria, adherencias intestinales o una vejiga distendida. El uso de ecografía en estos casos puede reducir el riesgo de lesiones iatrogénicas. Además, el catéter de paracentesis no debe pasar por sitios de infección cutánea, de cicatrices quirúrgicas o de hematomas de la pared.

Complicaciones

Puede producirse disfunción circulatoria cuando la paracentesis es de gran volumen, asociándose a hipotensión, hiponatremia y aumento de los niveles circulantes de catecolaminas y renina, llegando en los casos de gravedad extrema a provocar síndrome hepatorrenal e incluso muerte. A pesar de que el uso de albúmina como expansor plasmático sigue siendo controvertido debido a su elevado costo y a la falta de evidencia de beneficio de supervivencia, muchos expertos siguen recomendando su uso en pacientes a los que se les ha extraído más de 5 litros de líquido ascítico. La dosis de albúmina es de 6 a 8 gramos por litro de líquido extraído, administrado de forma intravenosa después de la finalización del procedimiento.

Otras complicaciones poco frecuentes y persistentes son la fuga de líquido ascítico, infección localizada y hematoma abdominal de la pared. Las complicaciones más graves, pero raras, son la hemorragia, lesiones de órganos intraabdominales y punción de la arteria epigástrica inferior.

Determinaciones en líquido ascítico

Los parámetros que se han de medir de una forma rutinaria son la concentración de proteínas totales y el recuento celular (hematíes y células nucleadas). Una concentración de polimorfonucleares superior a 250 mm^3 es diagnóstica de peritonitis bacteriana espontánea. En estas circunstancias la tinción de Gram es positiva sólo en el 20% de los casos y el cultivo de líquido ascítico es positivo sol en el 50% de los casos.

Una concentración de proteínas en líquido ascítico superior a 1,5 g/dl indica una concentración relativamente elevada de factores antibacterianos (complemento, fibronectina) y una pequeña probabilidad de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea. La mayoría de pacientes cirróticos tiene una concentración de proteínas en líquido ascítico inferior a este valor.

Si bien la ascitis de un paciente cirrótico sin otra complicación puede ser hemática quilosa, en estas circunstancias debe descartarse una patología neoplásica.

El Gradiente Albúmina Suero – Ascitis (GASA) y su utilidad en el diagnóstico diferencial.[14]

Fórmula:
GASA = Albúmina Sérica – ALBUMINA Líquido Ascítico

En caso de hiperglobulinemias, utilizar el GASA corregido (GASAc):
GASAc= GASA actual x 0,16 x [globulinas séricas (g/l) + 2,5]

El cálculo del GASA nos permite diferenciar dos grupos, los de alto gradiente (>1,1g/dl) y los de bajo gradiente (<1,1g/dl), y de esta manera nos orienta a patologías determinadas (*Tabla 4).*[8]

Tabla 4. **Entidades según GASA.**

ALTO GRADIENTE >1,1g/dl	***BAJO GRADIENTE <1,1g/dl***
Cirrosis	Carcinomatosis peritoneal
Hepatitis alcohólica	Tuberculosis peritoneal
Insuficiencia cardíaca congestiva	Pancreatitis
Metástasis hepáticas masivas	Serositis
Insuficiencia hepática fulminante	Síndrome nefrótico
Síndrome de Budd-Chiari	Obstrucción o infarto intestinal
Trombosis de la vena porta	Ascitis biliar
Enfermedad veno-oclusiva	Escape linfático post-operatorio
Mixedema	
Hígado graso del embarazo	

Un GASA $\geq$1.1 g/dl tiene una especificidad del 97% para ascitis debida a hipertensión portal.[16]

Si además cuantificamos la concentración de proteínas en líquido ascítico limitamos aún más el espectro de entidades involucradas en la génesis de la ascitis (*Tabla5*).

Tabla 5. **GASA y proteínas en líquido ascítico (LA)**

GASA	***PROTEÍNAS DE LA***	***ENFERMEDAD***
>1.1	<2.5	Cirrosis
>1.1	>2.5	Insuficiencia cardíaca, Budd-Chiari, ascitis mixta
<1.1	<2.5	Síndrome nefrótico

<1.1	>2.5	Enfermedad peritonal (neoplasia, tuberculosis)

Tabla 6. **Análisis adicionales del líquido ascítico.**[15]	
Proteínas totales	***Valores >1g/dl sugieren peritonitis secundaria***
Lactato – Deshidrogenasa (LDH)	Valores mayores al límite superior de lo normal del suero sugiere peritonitis secundaria
Glucosa	Valores <50mg/dl sugieren peritonitis secundaria
Antígeno carcinoembrinario (CEA)	Valores >5ng/ml sugieren perforación de víscera hueca
Fosfatasa Alcalina	Valores >240 U/l sugieren perforación de víscera hueca
Amilasa	Valores marcadamente elevados (>2000 U/l o cinco veces de los niveles séricos) se observan en pacientes con ascitis pancreática o perforación de víscera hueca
Triacilglicéridos (TAG)	Valores >200 mg/dl sugieren ascitis quilosa
Citología	La sensibilidad aumenta si se toman tres muestras y son prontamente evaluadas
Cultivo para micobacterias	Presenta una sensibilidad sólo del 50%

En condiciones óptimas, la evaluación del paciente cirrótico con ascitis debe efectuarse tras 4-5 días de dieta hiposódica (50-60 mEq/día) y sin diuréticos, debiendo estar destinada a dos objetivos fundamentales:[11]

1) Establecer el tratamiento más apropiado del síndrome ascítico-edematoso.
2) Establecer el pronóstico inmediato y a medio plazo del paciente y la indicación de trasplante hepático.

Evaluación del grado de afectación hepática y de las características de la ascitis (*Tabla 7*). Las pruebas estándar de función hepática, el hemograma completo y la glicemia son esenciales en la evaluación de un paciente cirrótico con ascitis. La concentración plasmática de albúmina es más importante que la bilirrubina y la tasa de protrombina en establecer el pronóstico de los pacientes cirróticos con ascitis.

Tabla 7. **Clasificación de la cirrosis de Child-Turcotte-Pugh**[11]			
Criterios clínicos o bioquímicos	***Puntos#***		
	1	*2*	*3*
Encefalopatía	Ausencia	Grado 1 o 2	Grado 3 o 4
Ascitis	Ausencia	Leve a moderada	Severa o refractaria a diuréticos
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 -3	>3
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo de protrombina			
Prolongación en	<4	4-6	>6

segundos			
Razón internacional normalizada (RIN)	<1.7	1.7-2-3	>2.3

[#] *Según este sistema, los pacientes de Clase A (5-6 puntos) presentan la enfermedad hepática menos severa, los de clase B (7-9 puntos) padecen enfermedad hepática moderadamente severa, mientras que los pacientes clase C (10-15 puntos) son aquellos con enfermedad más severa.*

El Score de MELD (modelo de enfermedad hepática en fase terminal), formulado en los Estados Unidos en el año 2002, es el método más ampliamente utilizado para clasificar a pacientes con cirrosis que se encuentran en lista de espera de trasplante hepático. Incluye variables relacionadas con la función hepática y función renal, siendo un predictor independiente de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática (*Tabla 8.)*[42]

Tabla 8. **Puntuación de MELD**
10 X [0.957 X Log_e (creatinina mg/dl) + 0.378 x Log_e (bilirrubina mg/dl) + 1.120 x Log_e (RIN)]

RIN: razón internacional normatizada

El *volumen del líquido ascítico* debe estimarse de una forma semicuantitativa en grados: 1) ascitis de pequeño volumen; 2) ascitis de moderado volumen; 3) ascitis de gran volumen. Deben explorarse los edemas periféricos y estimarse semicuantitativamente: 1) edemas detectables en 1/3 inferior de las extremidades inferiores; 2) edemas que abarcan hasta la rodilla; 3) edemas que afectan piernas y muslo. En ocasiones pueden afectar también la pared anterior del abdomen y región sacra.

Evaluación de la disfunción circulatoria. La presión arterial media (PAM: presión arterial sistólica más de 1/3 de la diferencia entre presión sistólica y presión diastólica) y la medición de la actividad renina plasmática son fundamentales en la evaluación del estado circulatorio. La existencia de una presión arterial media inferior a 80 mm Hg o de una actividad renina plasmática superior a 4 ng/ml/h (nivel superior de normalidad en individuos sanos en dieta hiposódica) se asocia a una corta probabilidad de sobrevida.

Evaluación de la función renal. La función renal debe evaluarse mediante la determinación del ionograma en plasma, concentración plasmática de creatinina y de urea o nitrógeno ureico (BUN), volumen urinario de 24 horas, ionograma y concentración de proteínas en una muestra de este volumen urinario y sedimento de orina en una muestra de orina reciente.

La *excreción urinaria de sodio* es un parámetro esencial para predecir la dosis de diuréticos que precisa un determinado paciente. La concentración plasmática de creatinina y urea, la concentración plasmática de sodio y la intensidad de la retención renal de sodio son parámetros pronósticos muy sensibles.

Tratamiento [4,11,17,18]

No existen criterios definidos de cuándo comenzar el tratamiento farmacológico de un paciente con ascitis. Aquellos con ascitis clínicamente inaparente no requieren un manejo específico. Este se recomienda cuando es semiológicamente evidente o es sintomática. En pacientes con cirrosis hepática alcohólica, la medida más importante es la abstinencia. En la mayoría de los pacientes, esta pueda dar lugar a una mejoría en la función hepática y de la ascitis.[19] Además, en aquellos pacientes con cirrosis debida a una infección crónica por el virus de la hepatitis B o hepatitis autoinmune, se ha demostrado una marcada mejoría en respuesta a tratamientos antivirales e inmunosupresores, respectivamente.[20]

Aquellos pacientes con ascitis moderada o no complicada no requieren hospitalización y pueden ser manejados ambulatoriamente.

Las metas del tratamiento en el manejo de la ascitis son:

1) Control de la ascitis.
2) Prevención o alivio de los síntomas relacionados con la ascitis, como la disnea o el dolor abdominal.
3) Prevención de las complicaciones directamente relacionadas, como la PBE y el SHR.

Medidas generales

Restricción de la ingesta líquida: la liberación no osmótica de la ADH debido al descenso del volumen efectivo de volumen sanguíneo provoca un descenso en la excreción de agua libre, y consecuentemente, hiponatremia dilucional. La restricción del consumo de agua a 1000 ml/día aproximadamente es el tratamiento estándar en los pacientes con hiponatremia dilucional (<130 mEq/l). Sin embargo, sin embargo, no existen estudios clínicos que evalúen la eficacia de esta medida. La hiponatremia es un hallazgo común en los pacientes con ascitis y cirrosis hepática. Un estudio que incluyó a 997 pacientes halló hiponatremias severas (≤125 mEq/litro) en menos del 6,9% de los casos.[21] Otro estudio que incluyó a 753 pacientes evaluados para trasplante renal, demostró que los pacientes con un sodio plasmático entre 135 y 120 mEq/litro tenían una mayor riesgo de muerte.[22] Teniendo en cuenta que la hiponatremia de estos pacientes es dilucional, la corrección rápida de esta alteración hidroelectrolítica no está indicada por el riesgo aumentado de complicaciones.[23]

Reducción de la ingesta de sodio: Los pacientes con ascitis tienen un balance positivo de sodio, siendo la excreción menor al consumo. Por lo tanto, una de las claves en la terapéutica reside en la restricción de sodio y el uso de diuréticos. Una dieta baja en sodio puede facilitar la eliminación de la ascitis y retardar su reacumulación. La ingesta de sodio debe restringirse a 5-6 gramos/día (83-100 mmol/día de ClNa). Una restricción más exigente no se recomienda ya que puede acentuarse la malnutrición por mala tolerancia a la dieta.[24] La terapia de la ascitis basada en la restricción de sodio es aplicable solamente en aquellos pacientes con una excreción de sodio mayor a 80 mmol/día. Los pacientes con una excreción de sodio urinario menor a 80 mmol7día necesitarán una terapia con diuréticos.

Mantener ingesta calórica: para evitar desnutrición y complicaciones asociadas (infecciones, edema, etc.). La ingesta de proteínas no debe ser menor a 1g/kg/día, a menos que el paciente se encuentre encefalopático o hipercatabólico.

Inmunización: inmunizar con vacuna antineumocóccica, influenza, hepatitis A y B. [41]

Tratamiento de la enfermedad subyacente: como son la abstinencia alcohólica, la terapia antiviral en pacientes con hepatitis a virus B y antígeno E positivo, la flebotomía en pacientes con hemocromatosis, o la terapia de quelación en la enfermedad de Wilson.

Tratamiento específico

1) Terapia con diuréticos: considerando la baja eficacia de la restricción de sal como única medida, esta medida no debería posponerse. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con cirrosis hepática causa un incremento de la reabsorción de sodio a nivel de los túbulos distales. Por lo tanto, los antagonistas de la aldosterona, como la espironolactona o su metabolito activo, el canreoato de potasio, son considerados los diuréticos de elección.[25] La espironolactona actúa en los túbulos colectores renales inhibiendo la reabsorción de sodio. Sola o junto a furosemida es el

tratamiento de primera línea. El régimen se inicia con una dosis de 100 mg/día de espironolactona y 40 mg/día de furosemida (*Tabla 9*). Para mantener un estado de normokalemia puede ser útil conservar una relación 100/40. Ante la falta de respuesta, esta relación puede seguir manteniéndose aumentando escalonadamente las dosis hasta 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida. Uno de los parámetros de utilidad para evaluar la efectividad del tratamiento es la pérdida de peso, que no debe ser de 0,5 kg/día en ausencia de edemas periféricos y de 1kg/día en caso de un estado edematoso. Generalmente, se recomienda utilizar furosemida por vía oral, ya que la vía endovenosa entraña el riesgo de disfunción renal y azoemia.[26] La combinación de espironolactona con furosemida acorta el tiempo hasta obtener una respuesta diurética y minimiza efectos adversos como la hiperkalemia. Estos diuréticos asociados a una restricción de sodio constituyen medidas eficaces para el tratamiento de la ascitis en un 90% de los casos.[27] Una alternativa a la espironolactona es la amiloride (10-20 mg/día). Da lugar a menos efectos adversos pero es menos eficaz cuando se compara con otros diuréticos ahorradores de potasio. Las complicaciones más frecuentemente observadas con los diuréticos incluyen la encefalopatía hepática, disfunción renal, ginecomastia, trastornos hidroelectrolíticos y calambres musculares.[28] El grado de hiponatremia en el cual el tratamiento diurético debe ser interrumpido es objeto de controversia. En general, se acepta interrumpirlos cuando la natremia es menor a 120-125 mEq/l. Estos son más frecuentes durante la primera semana tras la instauración de la terapéutica. Para minimizar estos efectos adversos, se recomienda reducir las dosis de diuréticos tras la movilización de la ascitis.

Los pacientes con ascitis y edemas pueden tolerar un mayor ritmo diurético que aquellos con ascitis solamente. Un estudio de 14 pacientes con cirrosis tratados con diuréticos orales combinados demostró que es preferentemente el fluido del edema el que se moviliza. Estos pacientes no desarrollaron una disfunción renal o un descenso de la volemia a pesar de un balance de líquidos negativo de 1.79 kg/día. Los pacientes con ascitis pero sin edemas estuvieron más predispuestos a un descenso del volumen plasmático y al desarrollo de una disminución reversible de la función renal ante un balance medio de líquidos de 1.27 kg/día. De la extrapolación de estos datos surgen las recomendaciones de permitir un descenso de peso de hasta un 1 kg/día en los pacientes con ascitis y edemas, y de hasta 500 mg/día entre los pacientes con solamente ascitis.[29]

Tabla 9. **Cuadro comparativo entre espironolactona y furosemida.**

	Espironolactona	***Furosemida***
Inicio de la acción	48 – 72 horas	Pocas horas
Dosis inicial	100 mg/día	40 mg/día
Dosis máxima	400 mg/día	160 mg/día
Efectos adversos	Hiperkalemia, acidosis metabólica, ginecomastia, impotencia	Hipokalemia, alcalosis metabólica, encefalopatía, ototoxicidad, insuficiencia renal, hipocalcemia.

2) Paracentesis evacuadora: es eficaz para el alivio rápido de la ascitis y los síntomas relacionados. Puede ser realizada de manera segura en forma ambulatoria. Presenta mayor eficacia cuando es usada conjuntamente con diuréticos; la recurrencia de ascitis tras una paracentesis evacuadora y tratamiento conjunto con espironolactona es menor a un 18% comparada con 93% de placebo. Es considerada un procedimiento seguro, al igual que la paracentesis diagnóstica. Sin embargo, deben extremarse las precauciones en aquellos con coagulopatía severa. La localización del sitio de punción debería ser

determinado mediante estudios de ultrasonidos si se encuentran disponibles, para así disminuir el riesgo de perforación intestinal. La disfunción circulatoria postparacentesis es una complicación esperable tras la evacuación de grandes volúmenes de ascitis, en general, mayores a 4-6 litros. Se produce por una disminución del volumen intravascular. La infusión de albúmina (8 a 10 gramos por cada litro de ascitis extraída) para prevenir alteraciones hemodinámicas y renales es recomendada por varios autores, particularmente cuando se remueve un volumen mayor a 5 litros de ascitis. Debe ser administrada en infusión lenta para reducir el riesgo de sobrecarga de volumen. El dextran-70 y la poligelina, como alternativa a la albúmina, han sido comparados en la prevención del síndrome postparacentesis siendo menos efectivas. Sin embargo, el beneficio sobre la mortalidad a favor de la albúmina sobre estos no pudo demostrarse en tres estudios clínicos.[30]

3) Instauración de un shunt: el Shunt Porstosistémico Intrahepático Transyugular (TIPS). Proveen un cortocircuito porto-cava. Su implementación causa un incremento en las presiones de la aurícula izquierda y de la arteria pulmonar, como también un incremento del gasto cardíaco, una reducción de las resistencias vasculares sistémicas y de volumen arterial efectivo y, más importante, un descenso de la presión portal.[31] Mientras el efecto sobre la función renal persista (incremento de la excreción de sodio y de la tasa de filtrado glomerular), el gasto cardíaco retornará hasta los niveles pre-TIPS. Un meta-análisis basado en cuatro estudios randomizados demostró que los pacientes ascitis refractaria y TIPS tenían una mayor supervivencia libre de trasplante.[32] Las contraindicaciones para la colocación de TIPS incluyen enfermedad hepática avanzada (bilirrubina mayor a 5 mg/dl), encefalopatía hepática persistente o episódica, insuficiencia cardíaca o respiratoria, y carcinoma hepatocelular. Una complicación frecuente tras su inserción es la encefalopatía hepática, que ocurre entre un 30 y 50% de los pacientes. Otras son la trombosis del shunt y la estenosis del stent.

Teniendo en cuenta la <u>severidad de la ascitis</u>, las *modalidades terapéuticas* son las siguientes:

1) Pacientes con ascitis grado 1. El volumen de líquido ascítico en estos pacientes es escaso. Aunque a veces el diagnóstico es clínicamente evidente, no es infrecuente tener que recurrir a la ecografía para su confirmación. Estos enfermos deben ser tratados inicialmente con dieta hiposódica y espironolactona (100 mg/día). El tratamiento debe aumentarse según el esquema antes indicado si no hay respuesta y el volumen de la ascitis aumenta. En los casos que responden al tratamiento inicial no es infrecuente que, una vez eliminada la ascitis, estos pacientes se mantengan sin ascitis sólo con dieta hiposódica.

2) Paciente con ascitis grado 2. El volumen de líquido ascítico en estos pacientes oscila entre 3 y 6 litros. Aunque pueden ser tratados con paracentesis, el tratamiento inicial de elección de estos enfermos reside en la restricción de la ingesta de sodio y la administración de diuréticos. El esquema terapéutico inicial se establece según los criterios antes indicados. La dosis terapéutica ha de incrementarse si la respuesta (evaluada tras 3 días de tratamiento) es insatisfactoria (pérdida de peso inferior a 200g/día) o reducirse si la perdida de peso es excesiva (más de 500g/ día en los pacientes sin edema o con edema grado 1, más de 1 Kg/día en los pacientes con edema grado 2 y 3). Una vez eliminada la ascitis, las dosis de diuréticos debe disminuirse gradualmente.

3) Pacientes con ascitis grado 3. El volumen medio de la ascitis en estos pacientes es de alrededor de 10 litros, oscilando entre 6 y más de 15 litros. El tratamiento de elección es la paracentesis evacuadora total (extracción completa de la ascitis en una única sesión) asociada a la infusión intravenosa de albúmina (8 g por litro de ascitis extraída por encima de 5 litros). Este procedimiento es más eficaz que el tratamiento con dieta hiposódica y diuréticos, se asocia a menos complicaciones (encefalopatía hepática y deterioro de la función renal) y reduce considerablemente el tiempo de estancia en el hospital y por tanto el coste económico del proceso terapéutico.

Una vez realizada la paracentesis, los pacientes deben ser tratados con dieta hiposódica (50 mEq/día) y diuréticos para evitar la reacumulación de ascitis. Los pacientes han de revaluarse al cabo de 5 días ajustando la dosis de diurético según respuesta (estimada por la evaluación del peso corporal, exploración abdominal y excreción urinaria de sodio).

4) Pacientes con ascitis refractaria. La ascitis refractaria (ascitis grado 2 o 3) es aquella que *no puede ser eliminada satisfactoriamente* (descenso del volumen de la ascitis al menos al grado 1) o cuya *recidiva es precoz* (reaparición de ascitis grado 2 o 3 en las primeras 4 semanas tras la eliminación inicial), no pudiendo ser evitada mediante la instauración de tratamiento médico adecuado. Debe recordarse que la reaparición de ascitis en los primeros 2-3 días tras tratamiento con paracentesis en los pacientes con edemas no debe considerarse como recidiva precoz. El término ascitis refractaria incluye *2 diferentes subtipos*: la ascitis resistente a los diuréticos y la ascitis intratable por diuréticos.

- La *ascitis intratatable con diuréticos* es aquella que no puede ser satisfactoriamente eliminada o cuya recidiva precoz no puede ser evitada debido al desarrollo de complicaciones relacionadas con los diuréticos que impiden el uso de dosis efectivas de estos fármacos (encefalopatía hepática en ausencia de otro factor precipitante; insuficiencia renal inducida por diuréticos definida como un aumento de la creatinina plasmática superior al 100% por encima de 2 mg/dl; hiponatremia inducida por diuréticos definida como un descenso de la concentración plasmática de sodio superior a 10 mEq/l por debajo de 125mEq/l; hiper o hipokalemia inducidas por diuréticos definidas como un aumento de la concentración plasmática de potasio superior a 6 mEq/l o un descenso a un nivel inferior a 3 mEq/l a pesar de efectuar medidas terapéuticas para normalizar la concentración plasmática de potasio).
- El *tratamiento de elección* de la ascitis refractaria es la realización de paracentesis terapéutica total asociada a la administración intravenosa de albumina (8g. por litro de ascitis extraída por encima de 5 litros) seguida de la administración de dosis máximas toleradas de diuréticos. Sólo en aquellos pacientes que requieran paracentesis muy frecuentes y que no toleren este procedimiento puede indicarse la realización de un shunt portosistémico. La presencia de ascitis refractaria es una indicación clara de trasplante hepático.

Pronóstico

Parámetros asociados a mal pronóstico:

- Insuficiencia renal (creatininemia >1.2 g%).
- Sodio sérico ≤130mEq/litro.
- Sodio urinario ≤10mEq/litro.
- Presión Arterial Media (PAM) <80mmHg.
- Child Pugh B-C.
- Score de Meld >15.

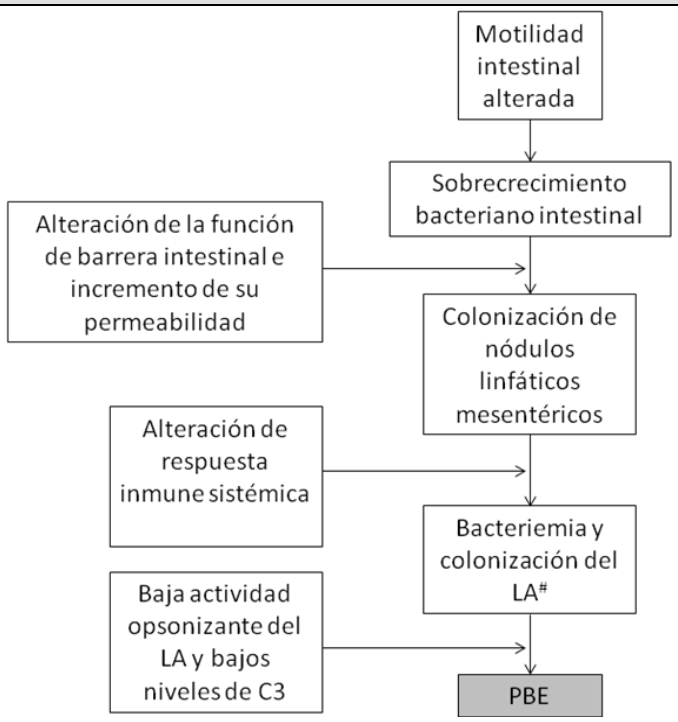
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA (PBE)

La PBE es la infección del líquido ascítico que ocurre en ausencia de fuentes intraabdominales de infección; primariamente ocurre en pacientes con cirrosis avanzada. La PBE no complicada se define como aquella que sucede en ausencia de shock, hemorragia, íleo, fallo renal severo o encefalopatía severa. La complicación más severa de la PBE es el síndrome hepatorrenal, que ocurre en aproximadamente un 30% de los pacientes y que se asocia con una alta tasa de mortalidad.

Fisiopatología

Los eventos claves en la patogénesis de la PBE son la traslocación bacteriana, alteraciones en los mecanismos de defensa del sistema inmune y deficiencias en la actividad antimicrobiana del líquido ascítico (*Figura 3*).

Figura 3. **Fisiopatología de la PBE.** [17]



 # Líquido Ascítico.
El sobrecrecimiento bacteriano debido a una alteración en el tránsito intestinal en pacientes con cirrosis parece ser una de las causas que conducen a la traslocación bacteriana. El incremento en la permeabilidad intestinal es considerado el factor más importante. Está demostrado que la que traslocación es principalmente monomicrobiana. Entre las alteraciones en la respuesta inmune sistémica, la actividad fagocítica comprometida es una de los pivotes. Dentro del líquido ascítico, niveles bajos de actividad opsonizante y de C3. La concentración de proteínas en LA presenta una correlación con la actividad opsonizante, por lo que niveles de proteínas menores a 1g/dl son considerados de riesgo.

Etiología

Los gérmenes más frecuentemente involucrados son bacterias *gram negativas aerobias*, preferentemente *Escherichia coli*, aunque la incidencia de infecciones causadas por *bacterias gram positivas* se ha incrementado recientemente.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas pueden variar en la PBE. Incluso el paciente puede estar asintomático o presentar síntomas gastrointestinales, signos de encefalopatía o fallo renal (*Tabla 10*). El diagnóstico se basa en la elevación del recuento absoluto >250 cél/mm^3 de polimorfonucleares (PMN). Usualmente, no se asocia a cultivo positivo de líquido ascítico (>60%). En presencia de ascitis hemorrágica, debe restarse 1 PMN por cada 250 glóbulos rojos para ajustar el recuento por la extravasación de sangre.

La neutroascitis se define por la presencia de un recuento ≥250 cél/ mm^3 de PMN con cultimo de líquido ascítico negativo. La bacterioascitis se define por la presencia de cultivo positivo de líquido ascítico y un recuento de PMN menor a 250 cél/ mm^3. La PBE es considerada de la comunidad cuando se la diagnostica en el transcurso de las primeras 72 horas del ingreso hospitalario, mientras que es nosocomial cuando el diagnóstico es establecido después de ese período.[36]

Tabla 10. **Características clínicas de la PBE.**

Características clínicas	***% de pacientes***
Fiebre	69
Dolor abdominal	59

Alteración del estado mental	54
Distensión abdominal	49
Diarrea	32
íleo	30
Hipotensión arterial	21
Hipotermia	17

Para incrementar el porcentaje de cultivo de líquido ascítivo positivo, diversos estudios han demostrado que el cultivo de al menos 10 ml en frascos de hemocultivos incrementa el rendimiento por encima de un 90%.

Un recuento de polimorfonucleares mayor a 250 cél/mm^3 no parece ser un buen criterio en el diagnóstico de PBE por cocos gran positivos, porque esta variante de PBE sintomática se presenta con recuentos menores a 250 cél/mm^3. La bacterioascitis sintomática debe ser tratada prontamente sin necesidad de repetir determinaciones diagnósticos.

Ante la ausencia de descenso del recuento de PMN ≥25% a las 48 horas o ante el empeoramiento clínico del paciente, considerar como diagnóstico diferencial a la peritonitis secundaria (*Tabla 11*).

Tabla 11. **Hallazgos sugerentes de peritonitis secundaria.**[18]
Ausencia de descenso del recuento de PMN a las 48 horas de iniciado tratamiento.
Cultivo de LA[#] no monomicrobiano.
Al menos dos de los siguientes criterios:
Proteínas en LA >1g/dl
Glucosa en LA <50mg/dl
LDH en LA >225mU/ml

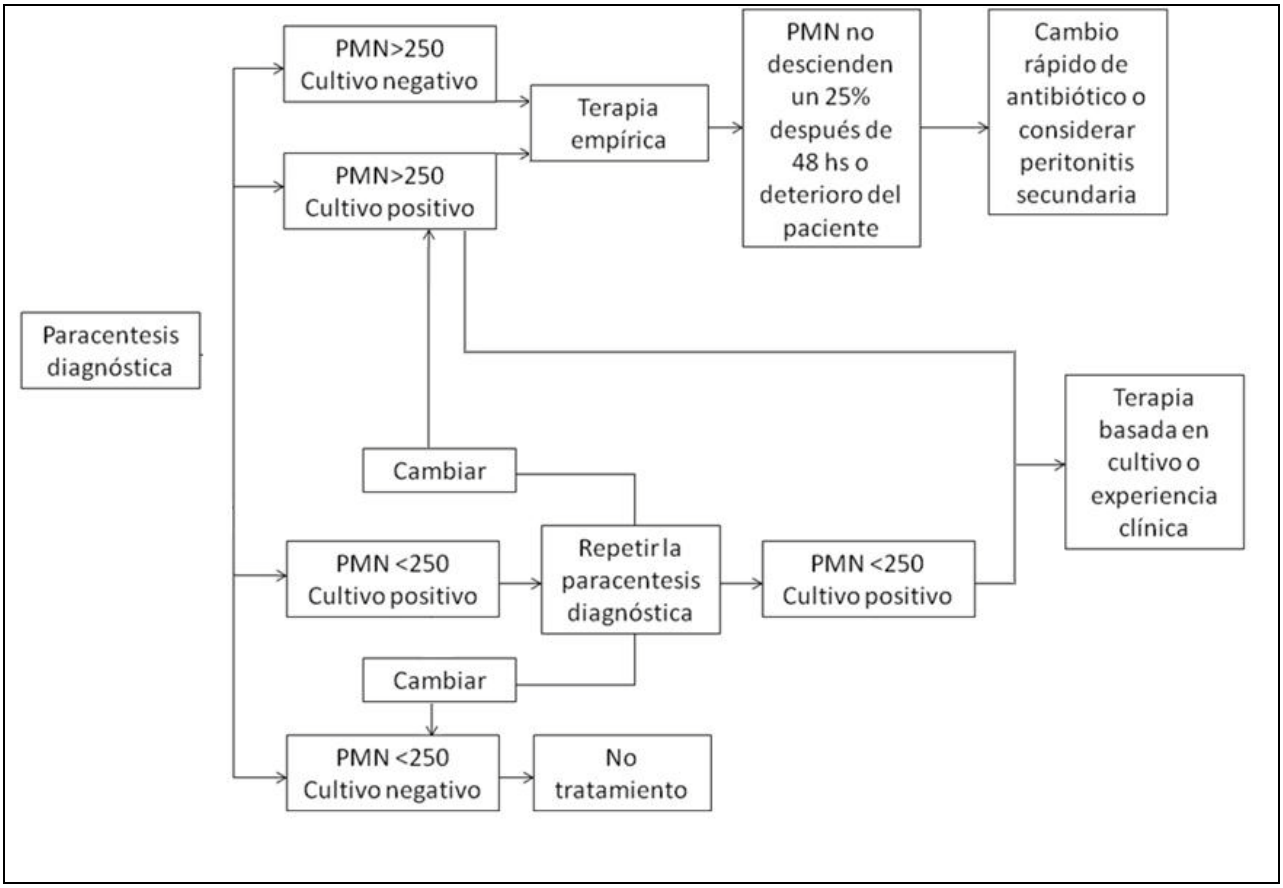
[#] *Líquido ascítico*

Tratamiento

El tratamiento empírico debe iniciarse hasta aguardar los resultados de los cultivos y debe basarse en función de las etiologías más comunes de PBE. Las cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona o cefotaxime, son opciones válidas. La duración del tratamiento debe ser de 5 días (*Tabla 12*). El uso de quinolonas orales, como la norfloxacina, pueden considerarse en PBE no complicadas. La infusión conjunta de albúmina (1.5 g/kg de peso corporal al momento del diagnóstico y 1 g/kg a las 48 horas) decrece la incidencia de disfunción renal en la PBE y prolonga la supervivencia a corto y largo plazo, preferentemente en pacientes en pacientes con función renal alterada (creatininemia mayor a 1,0 mg/dl).[33] Con tratamiento correcto, la PBE resuelve en un 90% de los pacientes; sin embargo, si a las 48 horas de terapia antibiótica el recuento absoluto de PMN no decrece en un 25% o el estado general del paciente se deteriora, el fracaso terapéutico debe considerarse (*Figura 5*).

Tabla 12. **Antibióticos utilizados en el tratamiento de la PBE**[8]	
Cefotaxima	2 g cada 8 horas EV durante 5 días
Ceftriaxona	1 g cada 12 horas EV durante 5 días
Ceftazidima	2 g cada 8 horas EV durante 5 días
Ampicilina-Sulbactam	1,5 g cada 6 horas EV

Figura 5. **Guía para el manejo de la PBE.**[18]



La mayoría de los pacientes con cirrosis presentan un riesgo elevado de infección nosocomial debido a que son hospitalizados frecuentemente y a que su estadía tiende a ser prolongada.[34] Estudios recientes que incluyeron pacientes con PBE nosocomial han demostrado que los patógenos nosocomiales son más resistentes a los antibióticos en comparación con aquellos adquiridos en la comunidad.[35,36] La ascitis neutrocítica adquirida nosocomialmente es más frecuente que la comunitaria. Esto puede atribuirse a tratamientos antimicrobianos durante la hospitalización. Estudios previos han evaluado la repercusión de la adquisición nosocomial en el pronóstico de los pacientes, no demostrándose diferencias significativas en los resultados entre los pacientes que habían adquirido la PBE en la comunidad versus la adquisición intrahospitalaria.[36] Sin embargo, publicaciones más recientes han demostrado que la adquisición nosocomial afecta desfavorablemente la evolución de estos pacientes, asociándose fuertemente con una elevación de la mortalidad. Debido a que las enfermedades subyacentes de los pacientes hospitalizados son más severas, puede presumirse que la PBE nosocomial tiene un peor pronóstico debido a estas. Sin embargo, el análisis multivariado demostró que la PBE nosocomial es un factor pronóstico independiente. La terapia antimicrobiana inicial inapropiada y la severidad de la hepatopatía también fueron factores pronósticos de mortalidad.[37]

La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación está asociada con antibioticoterapia dentro de los 90 días previos y con infecciones nosocomiales. Estudios sugieren que estos antibióticos no son las opciones válidas como tratamiento de primera línea de la PBE nosocomial, especialmente, en poblaciones con una alta prevalencia de *bacilos gram negativos* con resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. En función de datos recientes, la terapia con cefotaxima no garantiza una cobertura adecuada en los casos de PBE nosocomial, debiendo considerarse la utilización de antibióticos secundarios como los carbapenémicos. La resistencia a la ciprofloxacina debe tenerse en cuenta en la PBE nosocomial, preferentemente, en aquellos pacientes que se encontraban recibiendo profilaxis con

quinolonas durante el últimos mes. Se ha observado una resistencia mayor al 20% en este subgrupo de pacientes, por lo tanto, no debe considerarse como terapéutica inicial.

Prevención

La profilaxis ha demostrado beneficios en los siguientes grupos de pacientes (*Tabla 13*):

1) Pacientes hospitalizados con hemorragia gastrointestinal: la administración durante periodos breves de norfloxacina o ceftriaxona reduce la incidencia de PBE o bacteriemia.
2) Pacientes con cirrosis y PBE previa: la profilaxis secundaria se recomienda ya que estos pacientes presentan una alta recurrencia de PBE (entre 40 a 70% al año). La administración de norfloxacina a una dosis de 400 mg/día debe mantenerse indeterminadamente, o hasta la desaparición de la ascitis, el trasplante o la muerte. Trimetroprin-sulfametoxazol es tan eficiente como la norfloxacina en la prevención de la PBE.
3) La profilaxis antibiótica también parece ser efectiva para prevención primaria en pacientes con una concentración de proteínas en líquido ascítico menor a 1,5 g/dl. La prevención primaria con norfloxacina reduce la incidencia de PBE y mejora la supervivencia en pacientes con cirrosis avanzada. En trabajos recientes, la profilaxis primaria también reduce la probabilidad al año de síndrome hepatorrenal a un 28%, en comparación con la no implementación de profilaxis (41%).[38] Esto sugiere que el síndrome hepatorrenal puede ser prevenido en pacientes con cirrosis avanzada y ascitis con una baja concentración proteica (<1,5g/dl).

Sin embargo, la profilaxis con norfloxacina ha modificado la microbiología de la PBE. La decontaminación intestinal selectiva previene la posibilidad de PBE en pacientes de alto riesgo y la recurrencia en aquellos con antecedentes de PBE por una reducción de la incidencia de infecciones por *bacilos gram negativos*. Sin embargo, da lugar a un incremento en el rescate bacteriológico de *cocos gram positivos*, siendo reportada una prevalencia de 78,6% de estos gérmenes entre los pacientes que reciben profilaxis con norfloxacina.[39,40]

Tabla 13. **Profilaxis antibiótica para PBE en pacientes seleccionados**[8]	
Uno o más episodios de PBE Cirrosis con proteínas de LA# <1,5 g/Dl, con al menos uno de los siguientes parámetros: - Child Pugh >9 con bilirrubinemia >3 mg/dl - Creatinina sérica >1,2 mg/dl, urea >40mg/dl, natremia <130 mN	Norfloxacina: 400 mg/día V= Trimetroprim-sulfametoxazol: 160/800 mg/día VO Duración: indefinida.
Pacientes cirróticos hospitalizados por sangrado gastrointestinal	Ceftriaxona: 1 g/día EV inicialmente Norfloxacina: 400 mg cada 12 horas Trimetroprim-sulfametoxazol 160/800 mg/día VO Duración: 7 días de uso total de antibióticos una vez que el sangrado haya cesado y el paciente esté estabilizado y con tolerancia oral.
Pacientes con cirrosis hospitalizados por otras razones con concentración de proteínas en LA <1,5 g/dl	Norfloxacina: 800 mg/día VO Trimetroprim-sulfametoxazol: 160/800 mg/día VO Duración: interrupción al momento

	del alta hospitalaria.
#LA: *líquido ascítico*	

Referencias

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

2. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1385–94.

3. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7:122-128.

4. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003; 38:258–66.

5. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome. Scand J Gastroenterol 2005; 40:491–500.

6. Oben JA, Diehl AM. Sympathetic nervous system regulation of liver repair. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2004; 280:874–83.

7. Current diagnosis & treatment gastroenterology, hepatology, & endoscopy. Norton J. Greenberger. Mc Graw Hill. 2009.

8. Manual de Medicina interna: cálculos, scores y abordajes. S. Bartolomei, G. Aranalde, L. Keller. Editorial Corpus. 2010.

9. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. The Journal of Medicine 2007; vol 5, número 8.

10.Kuiper JJ, de Man RA, van Buuren HR. Hepatic hydrothorax. Ned Tijdschr Geneeskd 2006; 150(21):1157-61.

11. Arroyo V. Ascitis. Asociación española para el estudio de ascitis. www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-10.pdf.

12. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. Am J Gastroenterol 1996; 91: 366-368.

13. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. Hepatology 2004; 40: 484-488.

14. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology 2009; 49: 2087-2107.

15.Todd W. Thomsen, M.D., Robert W. Shaffer, M.D., Benjamin White, M.D.,and Gary S. Setnik, M.D. Paracentesis. N Engl J Med 2006; 355:e21.

16. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. 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.

17.Pere Gines, M.D., Andres Cardenas, M.D., Vicente Arroyo, M.D.,and Juan Rodes, M.D. Management of Cirrhosis and Ascites. N Engl J Med 2004; 350:1646-54.

18.Kashani A., Landaverde C., Medici V And Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. Q J Med 2008; 101:71–85.

19. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, Brissot P, Deugnier Y, Moirand R. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. J Hepatol 2002; 36:93-98.

20. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. J Hepatol 2000; 33: 301-307.

21. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. Hepatology 2006; 44: 1535-1542.

22. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 2006; 130:1652-1660.

23. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. Ann Intern Med 1987; 107:656-664.

24. Soulsby CT, Madden AM, Morgan MY. The effect of dietary sodium restriction on energy and protein intake in pa tients with cirrhosis. Hepatology 1997; 26 Suppl: 382A: 1013.

25. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodés J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. Gastroenterology 1983; 84: 961-968.

26. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, Pinzani M, Harley H, Reynolds T, Zipser RD. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. Gastroenterology 1987; 92: 1859-1863.

27. Santos J, Planas R, Pardo A, Durández R, Cabré E, Morillas RM, Granada ML, Jiménez JA, Quintero E, Gassull MA. 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.

28. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, Galioto A, Salinas F, D'Aquino M, Sticca A, Gatta A. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. Gut 2010; 59: 98-104.

29. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. Gastroenterology 1986; 90(6):1827–33.

30. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C,Domènech E, Abecasis R, Angeli P, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, Solà R, Ginès P, Terg R, Inglada L, Vaqué P, SalernoF, Vargas V, Clemente G, Quer JC, Jiménez W, Arroyo V,Rodés J. Randomized trial comparing albumin, dextran 70,and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996; 111: 1002-1010.

31. Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, De CS, Riggio O. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Am J Gastroenterol 2002; 97: 142-148.

32. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology 2007; 133: 825-834.

33.Mackelaite L, Alsauskas ZC, Ranganna K. Renal failure in patients with cirrhosis. Med Clin N Am 93 (2009) 855–869.

34. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. Clin Infect Dis 2002; 35: 1–10.

35. Bert F, Andreu M, Durand F, et al. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiologyandtherapeutic implications. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:10–5.

36. Song JY, Jung SJ, Park CW, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. J Korean Med Sci 2006; 21:666–71.

37. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1230–6.

38. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. Am J Kidney Dis 2003;41(2):269–78.

39. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forne M, Miranda ML, Llach J, Salmeron JM, Esteve M, Marques JM, Jimenez de Anta MT, Arroyo V, Rodes J (1990) Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 12:716‑724.

40. Llovet JM, Rodriguez-Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Bataller R, Navasa M, Menacho M, Pardo A, Castells A, Cabre E, Arroyo V, Gassull MA, Rodes J (1997) Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. J Hepatol 26:88‑95.

41. Nguyen CT, Tran TT. Hepatitis vaccination and prophylaxis. Clin Liver Dis 13 (2009) 317–329.

42. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de las Heras D, Navasa N, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginés P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. Gut 2007;56:1283–1290.