

**HISTORIA NATURAL DE LA ASCITIS E INCIDENCIA Y  
PRONÓSTICO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INSUFICIENCIA  
RENAL FUNCIONAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES  
CIRROTICOS HOSPITALIZADOS CON ASCITIS**

Silvia Montoliu Llopis  
Universitat Autònoma de Barcelona  
2012



**Universitat Autònoma de Barcelona**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**HISTORIA NATURAL DE LA ASCITIS E INCIDENCIA Y  
PRONÓSTICO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INSUFICIENCIA  
RENAL FUNCIONAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES  
CIRROTICOS HOSPITALIZADOS CON ASCITIS**

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

**SILVIA MONTOLIU LLOPIS**

Firma

**Directores de la Tesis**

Dr Ramon Planas Vilà

Dr Ricard Solà Lamoglia

Firma

Firma

Servei d'Aparell Digestiu

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Badalona, 2012

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría agradecer a todas las personas que me han ayudado a lo largo de estos años a que este trabajo fuera posible.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores de Tesis: A Ramon Planas Vilà por motivarme desde el principio en el campo de la hepatología. Por su gran capacidad de trabajo y enorme sabiduría difícilmente igualable. Por estar siempre disponible cuando lo necesitas y animarme a finalizar este trabajo. Por su amistad y sencillez. A Ricard Solà Lamoglia por su dedicación, rapidez de respuesta, su accesibilidad y sencillez en el trato.

Al Dr. Miguel Angel Gassull Duró, Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Germans Trias i Pujol durante mi etapa de residencia. Por el ejemplo de trabajo y rigor científico.

A todo el equipo del Servicio de Digestivo del Hospital Germans Trias i Pujol por contribuir a mi formación como médico y especialista durante mi etapa de residente: A los Drs. Jaume Boix, Maria Villagrasa, Rosa M<sup>a</sup> Morillas, Eugeni Doménech y Eduard Cabré.

A mis compañeros de residencia y becarios del servicio por estar siempre ahí y por los buenos momentos compartidos: a Rosa Durández, Justí Santos, Vicente-Lorenzo-Zuñiga, Esther García-Planella, Marco Antonio Álvarez, Isabel Bernal, Mercé Rosinach, Ramón Bartolí, Josep Mañé, Jordi Sánchez, Miriam Mañosa y en especial a Mireia Miquel, por su amistad y apoyo.

A todos los que han colaborado en los estudios que se presentan en esta Tesis, tanto del Hospital Germans Trias i Pujol, como del Hospital del Mar, sin ellos la misma no habría sido posible.

Al Dr. Joan Carles Quer Boniquet, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Joan XXIII, donde trabajo en la actualidad, por sus buenos consejos, por animarme a realizar y facilitarme el finalizar el presente trabajo. A mis compañeros y amigos del Hospital Joan XXIII: Michel Papo, Albert Pardo, Marga Menacho, Carme Abadia, Belen Ballesté, Inés Saenz y Aida Selfa por su amistad, apoyo y facilidades para poder realizar este trabajo.

A mis padres, Jose Antonio y Paquita, por inculcarme su capacidad de esfuerzo en el trabajo, la sencillez, la honestidad así como el gran esfuerzo invertido en mi formación como médico. Además de la gran ayuda prestada para poder finalizar este trabajo.

A mis suegros, Trinidad y Jesús, por su cariño y contribuir con su ayuda a que pudiera realizar y finalizar este Trabajo.

A Jesús, por su amor incondicional, gran paciencia y soporte moral a lo largo de todos estos años juntos. Y por último a mis hijos, Oriol e Irene por ser tan buenos y permitirme finalizar este trabajo.

# **ABREVIATURAS**

**AASLD:** *American Association for the Study of Liver Diseases*

**AKI:** Acute Kidney Injury

**AKIN:** Acute Kidney Injury Network

**AR:** Ascitis refractaria

**CIA:** Club Internacional de la Ascitis

**DCPP:** Disfunción circulatoria postparacentesis.

**EASL:** *European Association for the Study of the Liver*

**EH:** Encefalopatía hepática

**GPVH:** Gradiente de presión portal

**HCC:** Carcinoma hepatocelular

**HD:** Hiponatremia dilucional

**IR:** Insuficiencia renal

**IRA:** insuficiencia renal aguda

**IRF:** insuficiencia renal funcional

**MARS:** Molecular Adsorbents Recirculating System

**MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease

**MELD:** Model for End-Stage Liver Disease

**NTA:** Necrosis tubular aguda

**PBE:** Peritonitis bacteriana espontánea

**PGV:** Paracentesis terapéutica de gran volumen

**SHP:** Síndrome hepatopulmonar

**SHR:** Síndrome hepatorrenal

**SIADH:** Secreción inadecuada de hormona antidiurética

**TIPS:** Shunt portosistémico intrahepático vía transyugular

**UNOS:** *United Network for Organ Sharing*

**VHC:** Virus de la hepatitis C

**VHB:** Virus de la hepatitis B

# **ÍNDICE**



|   |           |
|---|-----------|
| <b><u>1.PREFACIO</u></b> .....                              | <b>12</b> |
| <b><u>2. INTRODUCCIÓN</u></b> .....                         | <b>15</b> |
| 2.1. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS.....      | 16        |
| 2.1.1 CIRROSIS COMPENSADA.....                              | 16        |
| 2.1.2. CIRROSIS DESCOMPENSADA.....                          | 18        |
| 2.1.2.1. ASCITIS.....                                       | 19        |
| 2.1.2.2. HEMORRAGIA POR VARICES.....                        | 21        |
| 2.1.2.3. ENCEFALOPATÍA E ICTERICIA.....                     | 22        |
| 2.1.2.4. INFECCIONES/SEPSIS.....                            | 23        |
| 2.1.3. CARCINOMA HEPATOCELULAR.....                         | 23        |
| 2.1.4. ESTADIOS DE LA CIRROSIS.....                         | 24        |
| 2.1.5. FACTORES PRONÓSTICOS.....                            | 27        |
| 2.2. ASCITIS.....   | 27        |
| 2.2.1 PATOGÉNESIS DE LA FORMACIÓN DE ASCITIS EN LA CIRROSIS |           |
| 2.2.1.1 RETENCIÓN DE SODIO.....                             | 29        |
| 2.2.1.2 REGULACIÓN DEL VOLUMEN EXTRACELULAR.....            | 31        |
| 2.2.2 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ASCITIS.....              | 34        |
| 2.2.3 TRATAMIENTO.....                                      | 37        |
| 2.2.3.1 ASCITIS GRADO 1 O LEVE.....                         | 37        |
| 2.2.3.2 ASCITIS GRADO 2 O MODERADA.....                     | 37        |
| 2.2.3.3 ASCITIS GRADO 3 O TENSA.....                        | 39        |
| 2.2.3.4 ASCITIS REFRACTARIA.....                            | 41        |
| 2.2.3.4.1 PARACENTESIS DE GRAN VOLUMEN.....                 | 43        |

|  |    |
|--|----|
| 2.2.3.4.2 DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA INTRAHEPÁTICA<br>TRANSYUGULAR (TIPS) ..... | 43 |
| 2.2.3.4.3 OTROS .....  | 44 |
| 2.2.4 PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ASCITIS .....                            | 45 |
| 2.2.4.1 SUPERVIVENCIA.....   | 45 |
| 2.2.4.2 FACTORES PRONÓSTICOS.....  | 46 |
| 2.2.4.3 EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO.....   | 47 |
| 2.3. INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS .....                                  | 50 |
| 2.3.1. FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL.....                           | 52 |
| 2.3.2. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ASCITIS E INSUFICIENCIA<br>RENAL .....      | 55 |
| 2.3.3 TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS.....                         | 56 |
| 2.3.3.1 SÍNDROME HEPATORRENAL .....  | 57 |
| 2.3.3.2 INSUFICIENCIA RENAL PRERRENAL.....                                     | 58 |
| 2.3.3.3. ENFERMEDAD RENAL PARENQUIMATOSA .....                                 | 58 |
| 2.3.3.4 NEFROTOXICIDAD.....  | 59 |
| 2.3.4 MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS .....                    | 59 |
| 2.3.4.1 MEDIDAS GENERALES.....   | 59 |
| 2.3.4.2 MEDIDAS ESPECÍFICAS.....   | 60 |
| 2.3.4.3 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL.....                             | 60 |
| 2.3.4.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....                                       | 60 |
| 2.3.4.3.2 DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA INTRAHEPÁTICA<br>TRANSYUGULAR (TIPS).....  | 62 |
| 2.3.4.3.3 TRATAMIENTO SUSTITIVO RENAL .....                                    | 63 |
| 2.3.4.3.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO.....  | 63 |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3.4.4 PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL.....                             | 64        |
| 2.3.5. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ASCITIS E<br>INSUFICIENCIA RENAL ..... | 65        |
| 2.4. HIPONATREMIA DILUCIONAL.....   | 66        |
| 2.4.1 TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA .....                                    | 67        |
| <b><u>3.ESTUDIO 1</u></b> .....   | <b>69</b> |
| 3.1 INTRODUCCIÓN .....  | 70        |
| 3.2 OBJETIVOS.....  | 71        |
| 3.3 PACIENTES Y MÉTODOS.....  | 71        |
| 3.4 HIPÓTESIS.....  | 72        |
| 3.5 RESULTADOS.....   | 73        |
| <b><u>4.ESTUDIO 2</u></b> .....   | <b>74</b> |
| 4.1 INTRODUCCIÓN .....  | 75        |
| 4.2 OBJETIVOS.....  | 76        |
| 4.3 PACIENTES Y MÉTODOS.....  | 76        |
| 4.4 HIPÓTESIS.....  | 77        |
| 4.5 RESULTADOS.....   | 77        |
| <b><u>5 DISCUSIÓN</u></b> .....   | <b>78</b> |
| 5.1. ESTUDIO 1 .....  | 79        |
| 5.2. ESTUDIO 2 .....  | 84        |
| <b><u>6. CONCLUSIONES</u></b> .....   | <b>91</b> |
| 6.1. ESTUDIO 1 .....  | 92        |
| 6.2. ESTUDIO 2 .....  | 92        |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| <b><u>7. PUBLICACIONES</u></b> ..... | <b>94</b>  |
| 7.1. ESTUDIO 1 .....                 | 96         |
| 7.2. ESTUDIO 2 .....                 | 108        |
| <b><u>8. BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....  | <b>116</b> |

# **1.PREFACIO**

La Unidad de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol lleva años estudiando y trabajando acerca de las múltiples enfermedades hepáticas. Una de las principales áreas de interés es la historia natural y las complicaciones de la cirrosis. En las últimas dos décadas se han producido avances importantes en el manejo y tratamiento de las complicaciones de la cirrosis.

La presente Tesis Doctoral consta de dos estudios publicados recientemente en una revista de prestigio de la especialidad:

1. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites.

**Clin Gastroenterol Hepatol 2006**; 4:1385-1394.

2. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. **Clin Gastroenterol Hepatol. 2010**; 8:616-622.

Ambos estudios son el resultado de la colaboración estrecha entre dos unidades de hepatología de dos centros hospitalarios: Hospital Germans Trias i Pujol y Hospital del Mar de Barcelona, sin la cual no hubiera sido posible su realización.

En la presente Tesis Doctoral se efectúa, en primer lugar, una revisión actualizada de la historia natural y factores pronósticos de la cirrosis y sus complicaciones, haciendo hincapié en la patogénesis, evaluación, tratamiento y pronóstico de la ascitis, insuficiencia renal e hiponatremia dilucional que, a menudo, complican la evolución de los pacientes con cirrosis.

Tras esta revisión, se presentan de forma resumida los dos trabajos que constituyen la presente Tesis Doctoral. Ambos estudios se han realizado en una cohorte de 263 pacientes cirróticos consecutivos hospitalizados entre agosto de 1997 y marzo de 2002, seguidos de forma retrospectiva-prospectiva

tras su primera descompensación ascítica. En el primero se estudia la historia natural de la ascitis y sus complicaciones y se identifican los factores pronósticos que determinan la aparición de hiponatremia dilucional, ascitis refractaria y síndrome hepatorenal y de supervivencia. En el segundo, se evalúa la incidencia y pronóstico de los diferentes tipos de insuficiencia renal funcional, así como los factores pronósticos que intervienen en su desarrollo. Posteriormente se realiza una discusión conjunta de los resultados obtenidos en ambos estudios, ya que se trata de trabajos complementarios y se presentan las conclusiones de ambos.

Posteriormente, se adjunta copia de las publicaciones de ambos estudios y, por último, el listado de las referencias bibliográficas consultadas para elaborar la presente Tesis Doctoral.

## **2. INTRODUCCIÓN**



## 2.1. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una primera fase asintomática denominada “cirrosis compensada”, seguida de una fase rápidamente progresiva que viene marcada por la aparición de complicaciones de la hipertensión portal y/o de la disfunción hepática denominada “cirrosis descompensada”. En la fase compensada la presión portal puede ser normal o por debajo del límite establecido para el desarrollo de varices o ascitis, lo que se denomina hipertensión portal clínicamente significativa. En la fase compensada pueden aparecer varices esofágicas, pero a medida que la enfermedad progresa, la presión portal aumenta y la función hepática empeora lo que desemboca en la aparición de ascitis, hemorragia digestiva por hipertensión portal, encefalopatía e ictericia. La aparición de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de la fase compensada a la descompensada. La progresión de la enfermedad puede acelerarse por la aparición de otras complicaciones como la recidiva hemorrágica, el deterioro de la función renal que se manifiesta por la aparición de ascitis refractaria y síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar y sepsis, como la peritonitis bacteriana espontánea. El desarrollo de carcinoma hepatocelular puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier estadio (1,2).

### 2.1.1 CIRROSIS COMPENSADA

La cirrosis se diagnostica en la fase compensada alrededor de la mitad de los pacientes. La supervivencia media de la cirrosis compensada a 1 y 2 años es del 95 y 90%, respectivamente, con una supervivencia media de 10-12 años ocurriendo la mayoría de las muertes en la fase descompensada (2). El

desarrollo de varices esofágicas y la aparición de descompensación son los eventos clínicos mayores en esta fase y dependen de la progresión de la fibrosis y de la hipertensión portal (1).

El **depósito de fibrosis** ocurre lentamente a lo largo de la enfermedad siendo un proceso silente relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad subyacente. En los últimos años se han evaluado varios métodos no invasivos para cuantificar el grado de fibrosis con resultados prometedores aunque su aplicación en la práctica clínica todavía no se ha generalizado. Sin embargo, la cantidad y el patrón de la fibrosis son importantes. Se ha demostrado que los nódulos pequeños con septos delgados se asocian con un gradiente de presión portal  $> 10$  mmHg (3), lo que identifica pacientes con mayor riesgo de desarrollar varices esofágicas y eventos clínicos relacionados con la hipertensión portal (1,4) y, por tanto, una progresión más rápida de la enfermedad.

La prevalencia media de **varices esofágicas** en pacientes con cirrosis compensada es del 44%, mientras que en la cirrosis descompensada aumenta al 73% (2). El gradiente de presión portal debe ser superior a 10 mmHg para la aparición de varices y/o hemorragia y otras complicaciones de la hipertensión portal con un tiempo medio de 4 años (4). Una vez aparecen, las varices aumentan progresivamente de tamaño lo que se relaciona con un mayor riesgo de hemorragia, ascitis y muerte. La mortalidad es del 0,5-1% por año en los pacientes con cirrosis compensada sin varices esofágicas (1,2), aumentando al 2-3,5% por año tras el desarrollo de varices (1).

La **descompensación** se produce a un ritmo constante del 5% por año siendo la ascitis la complicación más frecuente, seguida de la hemorragia por

hipertensión portal, ictericia y encefalopatía (5,6). Una vez la cirrosis se descompensa la supervivencia al año y 2 años disminuye al 60 y 45%, respectivamente, comparada con el 95 y 90% de la cirrosis compensada (2).

La **mortalidad** en pacientes con cirrosis compensada es baja, alrededor del 2-4% por año, siendo diferente de acuerdo a la presencia o no de varices esofágicas. Habitualmente es debida a la aparición de complicaciones siendo las más frecuentes la hemorragia, el síndrome hepatorenal o el fallo hepático inducido por sepsis u otro evento clínico. En el resto de casos la muerte es debida a causas no relacionadas con la hepatopatía.

Los estudios publicados durante la última década muestran una mayor supervivencia que los publicados en los años 80. Estas diferencias probablemente se deben a que los pacientes se diagnostican en estadios más iniciales, al cribado del carcinoma hepatocelular que permite realizar tratamiento en un estadio más precoz, la mejoría de los tratamientos en el manejo de las complicaciones mayores de la enfermedad, los efectos del tratamiento antiviral en la evolución de los pacientes con cirrosis relacionada con el VHC y VHB. Sin embargo, a pesar de presentar una larga supervivencia muchos pacientes desarrollan complicaciones mayores que conllevan un aumento en la morbi-mortalidad (7).

### 2.1.2. CIRROSIS DESCOMPENSADA

La cirrosis descompensada se define por la presencia de ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía o ictericia (2,5)

### 2.1.2.1. ASCITIS

La ascitis aparece cuando el gradiente de presión portal es mayor de 10-12 mmHg. La vasodilatación arterial provoca un llenado insuficiente del espacio intravascular, disminuye el filtrado glomerular y se produce retención renal de sodio. Al diagnóstico de la cirrosis, la ascitis está presente en el 20 a 60% de los casos (2), siendo la incidencia del 5% por año. La supervivencia media tras la aparición de ascitis reportada en los estudios realizados en la década de los 80 era de alrededor de 2 años (6), mientras que el 2000 es alrededor de 4 años (8). Aunque la supervivencia de los pacientes con ascitis ha mejorado en las últimas 2-3 décadas, la mortalidad tras la aparición de ascitis continua siendo elevada. La evolución clínica de los pacientes con ascitis se ve influenciada por determinados eventos que reducen la supervivencia, como la aparición de ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal.

Se define como **ascitis refractaria** aquella que no puede ser eliminada o cuya recurrencia no puede prevenirse con un tratamiento médico adecuado, bien por falta de respuesta a la dieta hiposódica y al tratamiento diurético a dosis plenas, o bien cuando no se pueden administrar los diuréticos a dosis plenas por la aparición de efectos secundarios. Aparece en el 10% de pacientes con ascitis (8,9) con una incidencia del 4% por año y una supervivencia del 35-50%. (8).

La **peritonitis bacteriana espontánea** (PBE) es la infección más frecuente en la cirrosis, representando el 25% de todas las infecciones. La incidencia es de hasta el 65% al año en pacientes de alto riesgo (insuficiencia renal leve, proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl, Child Pugh  $\geq 9$  con bilirrubina  $\geq 3$  mg/dl) (10). La supervivencia al mes con un diagnóstico precoz y tratamiento antibiótico adecuado es del 80%, mientras que sin tratamiento es nula. Sin

embargo, un 10% no responden al tratamiento inicial presentando una supervivencia al mes del 30-50%. Tras un episodio de PBE la probabilidad de recurrencia la año es del 70% (11) con una supervivencia del 50-80% (8,12). La profilaxis con quinolonas (norfloxacino) reduce el riesgo de recurrencia en un 20% aproximadamente (13).

El **síndrome hepatorenal (SHR)** es una insuficiencia renal funcional causada por una marcada vasoconstricción arteriolar intrarrenal que aparece en pacientes cirróticos con ascitis con disfunción circulatoria grave. Los criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal han sido recientemente redefinidos (14) e incluyen: creatinina > 1,5 mg/dl, no respuesta tras expansión plasmática con albúmina, ausencia de shock, exclusión de uso reciente de fármacos nefrotóxicos y enfermedad parenquimatosa renal. Existen dos tipos de SHR: el tipo 1, que es más grave y rápidamente progresivo con cifras de creatinina el doble respecto el valor basal y por encima de 2,5 mg/dl en menos de 2 semanas. Los factores precipitantes más frecuentes son las infecciones bacterianas, la hemorragia gastrointestinal, la cirugía mayor o el fallo hepático agudo sobre crónico. El SHR tipo 2 consiste en una insuficiencia renal moderada con cifras de creatinina entre 1,2 y 2,5 mg/dl con un curso estable o lentamente progresivo. Habitualmente los pacientes con SHR tipo 2 presentan ascitis refractaria y tienen mayor riesgo de desarrollar SHR tipo 1. En pacientes con ascitis sin insuficiencia renal la incidencia de SHR tipo 1 y 2 es del 39% a los 5 años en los 90 (14,15), mientras que en nuestro estudio es de alrededor el 15%(8). En pacientes con ascitis refractaria puede llegar al 53% al año (16). En el SHR tipo1 la supervivencia hospitalaria es inferior al 10% con una

supervivencia media de tan sólo 2 semanas. En cambio la supervivencia media de los pacientes con SHR tipo 2 es de unos 6 meses (17).

#### 2.1.2.2. HEMORRAGIA POR VARICES

La incidencia de hemorragia por varices es del 1-2% por año en pacientes sin varices al diagnóstico, del 5% en pacientes con varices pequeñas y del 15% en pacientes con varices grandes.

Independientemente del tamaño de las varices, los factores relacionados con el riesgo de sangrado son la puntuación de Child-Pugh, la presencia de ascitis y la presencia de signos rojos sobre las varices en la endoscopia (18).

Las varices no sangran si el gradiente de presión portal (GPVH) es inferior a 12 mmHg y el riesgo prácticamente desaparece si se reduce el GPVH por debajo de 12 mmHg o más del 20% respecto el valor basal (19).

La hemorragia por varices representa el 60-70% de los episodios de hemorragia digestiva alta en pacientes con cirrosis (20). Se atribuye un episodio de hemorragia digestiva a las varices esofágicas cuando en la endoscopia se objetiva sangrado activo, tapón de fibrina o coágulo adherido sobre una variz o bien la presencia de varices sin otra causa potencial de hemorragia. Se define como primer episodio de resangrado o recidiva hemorrágica cuando existe un periodo libre de sangrado de al menos 24 horas tras el episodio inicial (21). La hemorragia por varices cede espontáneamente el 40-50% de los pacientes y con tratamiento se consigue el control de la hemorragia en las primeras 24 h en aproximadamente el 75% de los casos. La mortalidad inmediata de una hemorragia incontrolada es de alrededor del 5%. El sangrado activo en el momento de la endoscopia, la presencia de infección bacteriana y un GPVH > 20 mmHg son indicadores pronósticos de fallo en el

control de la hemorragia. La probabilidad de recidiva hemorrágica a las 6 semanas es del 20% (20), siendo factores de riesgo el sangrado activo durante la endoscopia de urgencia, las varices gástricas, la albúmina baja, la urea elevada y un GPVH >20 mmHg. La mortalidad a las 6 semanas del episodio hemorrágico es del 10-15% siendo la mitad de las muertes secundarias a la hemorragia o a la recidiva precoz y un 25% tienen lugar en los primeros 5 días. Los niveles de albúmina, bilirrubina, creatinina, la presencia de encefalopatía hepática, el carcinoma hepatocelular, el número de unidades de hematíes, la presencia de infección bacteriana y un GPVH > 20 mmHg son indicadores de mortalidad a las 6 semanas.

Tras un episodio de hemorragia por varices la mortalidad al año oscila entre el 30 al 60% (1). Los pacientes con un GPVH > 20 mmHg tienen mayor mortalidad, del 64 frente al 20% en aquellos que tienen una presión más baja. La probabilidad de recidiva hemorrágica en 2 años es del 60% en pacientes no tratados y del 30% en aquellos que reciben profilaxis secundaria (1). La reducción del GPVH por debajo de 12 mmHg previene la recurrencia de la hemorragia (19).

### 2.1.2.3. ENCEFALOPATÍA E ICTERICIA

La incidencia de encefalopatía e ictericia es baja, de alrededor del 2-3% por año (5); en ausencia de ascitis y hemorragia digestiva la incidencia de encefalopatía es aun más baja y habitualmente se debe a la presencia de shunts portocava o esplenorenales espontáneos. Estas complicaciones suelen aparecer en pacientes con enfermedad más avanzada con una supervivencia media tras su aparición de 1-2 años (1).

#### 2.1.2.4. INFECCIONES/SEPSIS

Las infecciones bacterianas pueden ocurrir a lo largo del curso de la cirrosis pero son más frecuentes en los pacientes con ascitis. El principal mecanismo que se ha postulado en la patogénesis de las infecciones espontáneas en la cirrosis es el de la translocación bacteriana, al igual que la circulación hiperdinámica que es un factor clave en la hipertensión portal, ascitis y síndrome hepatorenal. En una revisión sistemática de estudios que evaluaron la sepsis en pacientes con cirrosis la prevalencia de ascitis en pacientes con infección fue del 100% (22). Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (25%), infecciones urinarias (20%), pulmonares (15%) y bacteriemia (12%). La mortalidad media al año tras un episodio de infección es del 58,6% (23). El riesgo de infección es más alto en pacientes con ascitis y con hemorragia gastrointestinal con un riesgo de infección superior al 40%. Además, se asocia con un elevado riesgo de fallo en el control inicial de la hemorragia, de recidiva hemorrágica y muerte. Por ello, todos los pacientes con hemorragia digestiva deben recibir profilaxis antibiótica (12,24).

#### 2.1.3. CARCINOMA HEPATOCELULAR

Los pacientes con cirrosis tienen riesgo alto de desarrollar carcinoma hepatocelular (HCC) y el 70-90% de los HCC aparecen en pacientes con hepatopatía crónica o cirrosis. La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) son los principales factores de riesgo de HCC en la cirrosis. En Europa y EEUU la incidencia de HCC es del 17 y el 15% en pacientes con cirrosis por VHC y VHB, respectivamente (25). Otros factores de riesgo son la



edad mayor de 55 años, el sexo masculino, la alfafetoproteína elevada y la obesidad (26).

La supervivencia de los pacientes con HCC y cirrosis depende de la gravedad de la enfermedad subyacente y del grado de hipertensión portal. La supervivencia media en pacientes con HCC y varices esofágicas es de 24 meses mientras que en aquellos sin varices es de alrededor de 36 meses. El HCC puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad y determina una reducción significativa de la supervivencia (1).

#### 2.1.4. ESTADIOS DE LA CIRROSIS

La mortalidad de la cirrosis antes de la descompensación es muy baja y relacionada con causas no hepáticas o con la aparición de algún evento que marca la transición al estadio descompensado. En cambio la supervivencia media tras la primera descompensación es de 2 años, siendo la principal causa de muerte la enfermedad hepática.

Basándose en los datos de dos estudios amplios de historia natural de la cirrosis incluyendo 1.649 pacientes (6,27) hace unos años se establecieron cuatro estadios de la cirrosis con diferentes eventos clínicos y diferente pronóstico. En la IV conferencia de consenso de hipertensión portal (30), la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* y la *European Association for the Study of the Liver (EASL)* (31) sugirieron que esta nueva clasificación es la que debía adoptarse en futuros estudios pronósticos de cirrosis y en ensayos aleatorios y controlados. Sin embargo, hasta ahora este concepto de estadios clínicos de la cirrosis no había sido validado. Recientemente se ha realizado un estudio multicéntrico europeo (95), pendiente de publicación, que incluyó 2.308 pacientes con cirrosis con el

objetivo de validar este concepto de estadificación de la cirrosis y en el que se definen cinco estadios de la cirrosis. Además, se evaluó si indicadores pronósticos conocidos como el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease) y el Child-Pugh mantienen su valor predictivo en los diferentes estadios. En este estudio se define cirrosis compensada cuando hay ausencia de hemorragia, ascitis, ictericia o encefalopatía y descompensada cuando aparece cualquiera de estos eventos. Un total de cinco estadios de la cirrosis se definen en función de las manifestaciones de la enfermedad: el **estadio 1** se caracteriza por cirrosis compensada con ausencia de varices esofágicas; **estadio 2** por el desarrollo de varices; **estadio 3** hemorragia por varices sin otras complicaciones; **estadio 4**, primera descompensación excluyendo hemorragia por varices; **estadio 5** cualquier segunda descompensación. Se evaluó la transición a través de los diferentes estadios, la aparición de HCC y la mortalidad en cada estadio.

En los pacientes con cirrosis compensada la mortalidad fue del 7% antes de descompensarse y del 4% en la primera descompensación. Un 48% presentaron progresión de la enfermedad con una o más descompensaciones.

La supervivencia fue del 50% a los 5 años tras presentar cualquier descompensación y del 94% si no presentaron descompensación. En los pacientes con cirrosis compensada la supervivencia fue mayor y la incidencia de descompensación menor en aquellos que no presentaban varices frente los que sí.

Aunque los estadios no son consecutivos, permiten clasificar a todos los pacientes con cirrosis representando la progresión de la enfermedad con un claro aumento de la mortalidad a través de los diferentes estadios (mortalidad a

5 años del 1,5% en estadio 1 al 68% en estadio 5). Las complicaciones mayores también tienen diferente impacto a través de los distintos estadios. De hecho, la aparición de varices y ascitis son los eventos mayores en pacientes sin varices, mientras que la hemorragia y la ascitis son los más importantes tras el desarrollo de varices, y el resangrado y la ascitis son más frecuentes en pacientes con hemorragia sin otras complicaciones. La ascitis es la complicación más frecuente y una segunda descompensación se asocia con una elevada mortalidad (68% a los 5 años).

El riesgo de transición al siguiente estadio a los 5 años para los estadios del 1 al 4 fue del 40, 50, 50 y 71%, respectivamente ( $p < 0,0001$ ) y la mortalidad a 5 años en los estadios del 1 al 5, del 4, 9, 16, 23 y 68%, respectivamente ( $p < 0,0001$ ).

El 14,7% de los pacientes presentaron HCC durante el seguimiento, asociándose a una peor evolución en cualquiera de los estadios. La mortalidad a 1 y 5 años tras el diagnóstico de HCC fue del 48 y 86%, respectivamente, siendo mayor en la fase descompensada que en la compensada.

Tanto el índice de Child-Pugh como el MELD mostraron ser buenos predictores de la mortalidad a corto plazo. En cambio no fueron buenos predictores de la mortalidad a largo plazo (5 años), ni cuando se evaluaron los pacientes con cirrosis compensada y descompensada por separado, ni tampoco predijeron la descompensación en los pacientes compensados.

Este sistema de estadificación de la cirrosis tiene varias ventajas: es fácil y rápido de aplicar en la práctica clínica; permite clasificar a los pacientes en función de su presentación clínica, proporcionando información pronóstica y de la posible evolución de la enfermedad; al basarse en eventos clínicos

claramente identificables nos permite obtener datos homogéneos si se aplica en diferentes estudios o centros; nos permite identificar factores predictores de eventos relevantes que a su vez se podrían aplicar para seleccionar pacientes para terapias específicas (95).

#### 2.1.5. FACTORES PRONÓSTICOS

En una revisión sistemática de 118 estudios de pronóstico de la cirrosis (2) la variable que más frecuentemente se identificó como factor predictivo independiente de mortalidad fue la puntuación de Child-Pugh, seguida de todos los componentes del Child-Pugh (albúmina, bilirrubina, ascitis, encefalopatía, tiempo de protrombina). Otras variables predictivas independientes de supervivencia menos frecuentes fueron la edad, el GPVH, la puntuación MELD y la presencia de HCC. En la cirrosis compensada las variables pronosticas identificadas fueron las relacionadas con la hipertensión portal como el recuento de plaquetas, la presencia de varices o esplenomegalia, con la función hepática (bilirrubina, albúmina, protrombina), sexo y edad, mientras que en la cirrosis descompensada fueron el Child-Pugh, la hemorragia por varices, la insuficiencia renal o el HCC.

#### 2.2. ASCITIS

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis, y el 60% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan ascitis a los 10 años de evolución de su enfermedad (5). La ascitis sólo aparece si existe hipertensión portal y se debe a la imposibilidad de excretar la cantidad de sodio adecuada en la orina, dando lugar a un balance positivo de sodio. Se ha sugerido que la retención renal de sodio en los pacientes con cirrosis es secundaria a la

vasodilatación arterial esplácnica, lo que desencadena un descenso en el volumen arterial efectivo con activación de los receptores de volumen arteriales y cardiopulmonares y la activación de los sistemas vasoconstrictores y retenedores de sodio (sistema nervioso simpático, eje renina-angiotensina-aldosterona). La retención renal de sodio permite la expansión del volumen extracelular y la formación de ascitis y edema (32-33). La aparición de ascitis se asocia a un peor pronóstico y a un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes con cirrosis, por lo que todo paciente con ascitis debe considerarse un potencial candidato a trasplante hepático (7).

El riñón tiene un papel fundamental en la patogénesis de varias complicaciones que se observan en los pacientes con cirrosis. Durante el curso natural de la cirrosis se produce un empeoramiento progresivo de la función renal de manera que los riñones no son capaces de mantener el volumen extracelular dentro de la normalidad. Esto es debido a un aumento en la reabsorción tubular de sodio que se traduce en un desequilibrio entre la cantidad de sodio excretado por el riñón y la cantidad de sodio ingerida con la dieta. Las consecuencias clínicas de la retención de sodio son un aumento del volumen extracelular total con la consecuente acumulación de líquido en la cavidad peritoneal y en el espacio intersticial. Además, la retención de sodio se asocia frecuentemente a la dificultad de excretar agua libre, lo que puede desencadenar la aparición de hiponatremia dilucional debido a un desproporcionado aumento del agua corporal total en relación al contenido de sodio total. A medida que la enfermedad progresa puede aparecer vasoconstricción de la circulación renal que provoca hipoperfusión renal y

disminución del filtrado glomerular que, en ocasiones, pueden desencadenar un síndrome hepatorenal. Todas estas alteraciones de la función renal contribuyen de forma significativa a la alta morbilidad y mortalidad característica de la cirrosis (34).

Los mecanismos responsables de la retención de sodio y de la formación de la ascitis y edema en la cirrosis no se conocen por completo. Existen varios factores que juegan un papel importante como son los sistemas vasoactivos renales y extrarrenales y los sistemas retenedores de sodio; alteraciones de la circulación sistémica caracterizadas por una vasodilatación arterial esplácnica que conlleva una reducción de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del gasto cardiaco e hipotensión arterial; y la enfermedad hepática que causa hipertensión portal sinusoidal(32-33).

## 2.2.1 PATOGÉNESIS DE LA FORMACIÓN DE ASCITIS EN LA CIRROSIS

### 2.2.1.1 RETENCIÓN DE SODIO

La retención de sodio es la alteración más común de la función renal en pacientes con cirrosis y ascitis y juega un papel fundamental en la formación de la ascitis y los edemas. La retención total de sodio depende del balance entre el sodio ingerido y el excretado. El papel de la retención de sodio en la patogénesis de la ascitis está avalado por el hecho de que la ascitis puede desaparecer en algunos pacientes con la reducción de sodio en la dieta y aumentando la excreción urinaria mediante la administración de diuréticos. La administración de corticoides o antiinflamatorios no esteroideos provocan un aumento en la reabsorción de sodio que puede inducir la aparición de ascitis en pacientes con cirrosis en estadio preascítico.

La intensidad de la retención de sodio en pacientes con cirrosis y ascitis varía considerablemente de un paciente a otro. Los pacientes hospitalizados para tratamiento de la ascitis suelen tener una retención de sodio más marcada con excreción urinaria inferior a 10 mEq/día. Esta retención de sodio es aún más marcada en pacientes con ascitis refractaria. En cambio, los pacientes con ascitis leve o moderada suelen tener una excreción urinaria de sodio espontánea mayor de 10 mEq/día y una mejor respuesta al tratamiento diurético. El incremento en la retención de sodio en la cirrosis no es un hecho fijo e irreversible, si no que suele cambiar de intensidad durante la evolución de la cirrosis. Algunos pacientes pueden mejorar espontáneamente, sobre todo aquellos con cirrosis alcohólica que se mantienen abstinentes tras el primer episodio de ascitis. Si bien es cierto que no hay estudios que evalúen los cambios en la excreción de sodio por periodos prolongados de tiempo, en la práctica clínica se observa que en la mayoría de pacientes la retención de sodio aumenta con el tiempo.

Los pacientes con cirrosis en estadio preascítico no presentan un aumento en la retención de sodio, pero sí alteraciones sutiles en el transporte renal del sodio. Hay varios hechos que justifican este fenómeno como son el aumento del volumen sanguíneo, la imposibilidad de excretar una sobrecarga aguda o crónica de sodio, lo que explica la aparición de ascitis y/o edemas tras una elevada ingesta de sodio o tras la administración de suero salino, la reducción en la excreción de sodio con la bipedestación y el aumento con el decúbito y el aumento de los niveles de péptico natriurético atrial.

Estas alteraciones probablemente se deben a un mecanismo homeostático para compensar la elevada capacidad del lecho vascular esplácnico secundario

a la vasodilatación arterial. De hecho, cuando se induce vasodilatación farmacológica aparece retención de sodio con aumento del volumen plasmático y aparición de ascitis y edemas. Los pacientes que desarrollan ascitis o edema bajo el efecto de una dieta rica en sodio o aquellos que no compensan el efecto retenedor de sodio de los corticoides son aquellos con alteraciones hemodinámicas sistémicas más marcadas como lo indica un mayor gasto cardiaco y unas resistencias vasculares sistémicas menores (34).

La retención de sodio en la cirrosis ocurre en el contexto de alteraciones marcadas de la circulación sistémica caracterizadas principalmente por una reducción en la resistencia vascular sistémica total y un aumento del gasto cardiaco. La cuestión es como las alteraciones de la función renal están relacionadas con los cambios circulatorios. Existen dos teorías: en una la reducción de la resistencia vascular sistémica y el aumento del gasto cardiaco representan una respuesta adaptativa de la circulación sistémica a la expansión del líquido extracelular, en la otra las alteraciones hemodinámicas sistémicas representan el factor principal responsable de las alteraciones de la función renal. Aunque todavía existen controversias entre estas dos explicaciones, los estudios clínicos apoyan la última teoría (34).

#### 2.2.1.2 REGULACIÓN DEL VOLUMEN EXTRACELULAR

El concepto tradicional de la formación de la ascitis en la cirrosis considera que el evento clave sería un aumento de la presión hidrostática en la circulación hepática y esplácnica que conllevaría un aumento de la resistencia al flujo portal. Esto provocaría una rotura del equilibrio de Starling y un aumento de la filtración de líquido en el espacio intersticial. Inicialmente esta hiperfiltración capilar sería compensada por el aumento del flujo linfático que devolvería el



líquido a la circulación sistémica. A medida que la hipertensión portal aumenta el sistema linfático es incapaz de drenar el exceso de líquido intersticial y se acumula en la cavidad peritoneal en forma de ascitis. La pérdida de líquido del compartimento intravascular provoca una verdadera hipovolemia que es detectada por los receptores cardiopulmonares y arteriales provocando una retención renal de sodio compensadora. La retención de líquido no puede llenar el compartimento intravascular de forma adecuada y suprime las señales retenedoras de sodio del riñón porque el líquido drena continuamente hacia el espacio peritoneal creando un círculo vicioso. En los casos que se produce una hipovolemia extrema, aparece vasoconstricción renal que conlleva a la aparición de un síndrome hepatorenal. Esta teoría clásica de depleción en la formación de la ascitis no se correlaciona con las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis. En esta teoría los cambios en la circulación sistémica consisten en reducciones en el volumen plasmático e índice cardíaco y aumento de las resistencias vasculares sistémicas. En cambio, en los pacientes cirróticos hay un aumento del volumen plasmático e índice cardíaco y una reducción de las resistencias vasculares sistémicas.

La reducción del volumen arterial efectivo o depleción arterial parece ser el principal determinante de la retención de sodio en los estados edematosos. La vasodilatación arterial sería el factor desencadenante de la retención de sodio en la cirrosis. La teoría de la vasodilatación arterial considera que la reducción del volumen arterial efectivo en la cirrosis con ascitis no se debe a una verdadera hipovolemia, como propone la teoría clásica, sino a un desproporcionado aumento del lecho arterial secundario a la vasodilatación arterial. De acuerdo con esta teoría la hipertensión portal es el evento inicial

con la consiguiente vasodilatación arteriolar esplácnica causante de la depleción (hipovolemia) de la circulación arterial. Los receptores arteriales detectan la hipovolemia y estimulan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y causan una hipersecreción de hormona antidiurética. La retención renal de sodio y agua son las consecuencias finales de esta respuesta compensadora a la hipovolemia. En estadios iniciales de la cirrosis cuando la vasodilatación arteriolar esplácnica es moderada y el sistema linfático es capaz de devolver el aumento de linfa a la circulación sistémica, el volumen arterial efectivo está estable durante periodos transitorios de retención de sodio. El líquido retenido por los riñones aumenta el volumen plasmático e inhibe las señales que activan los sistemas antinatriuréticos, finalizando la retención de sodio. Así no se produce edema ni ascitis en este estadio temprano y la relación entre el volumen arterial efectivo y el volumen de líquido extracelular se mantiene. A medida que la enfermedad hepática progresa, aumenta la vasodilatación arterial esplácnica, resultando una hipovolemia arterial más intensa y una retención de sodio y agua más marcada. En este momento el volumen arterial efectivo no puede mantenerse por el aumento del volumen plasmático, probablemente porque el líquido retenido pasa de la circulación esplácnica a la cavidad peritoneal como ascitis y/o de la circulación sistémica al tejido intersticial como edema. En un intento de mantener el volumen arterial efectivo se produce una activación persistente de los sistemas vasoconstrictores que perpetua la retención de sodio y agua que se acumula como ascitis. El volumen arterial efectivo permanece disminuido a pesar de la progresiva expansión del volumen de líquido extracelular rompiendo así el

equilibrio entre ambos. El síndrome hepatorenal probablemente representa la manifestación más extrema de la reducción en el volumen arterial efectivo.

La teoría de la vasodilatación arterial proporciona una explicación razonable de los cambios circulatorios y la activación de los sistemas antinatriuréticos observados en la cirrosis con ascitis. La existencia de vasodilatación arterial esplácnica provoca un aumento en la presión capilar esplácnica que aumenta el efecto de la hipertensión portal en el coeficiente de filtración en los capilares espláncnicos que facilita la formación de ascitis.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de los factores implicados en la patogénesis de la ascitis y disfunción renal en la cirrosis. Actualmente se cree que la ascitis y la disfunción renal son las consecuencias finales de una hiperactividad de algunos vasoconstrictores y mecanismos retenedores de sodio. La relación entre la enfermedad hepática y estos mecanismos vasoconstrictores no se conoce del todo, pero hay evidencia de que se debe a una disfunción circulatoria que afecta principalmente a la circulación arterial y se caracteriza por una imposibilidad para mantener el volumen arterial efectivo dentro de la normalidad. La investigación en la patogénesis de esta disfunción circulatoria será de gran ayuda para futuros tratamientos para mejor manejo de la ascitis y de la insuficiencia renal funcional en la cirrosis (34).

### 2.2.2 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ASCITIS

El 75% de los pacientes con ascitis tienen una cirrosis subyacente. En el resto de pacientes la ascitis es secundaria a neoplasia, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, tuberculosis, hipotiroidismo u otras causas más raras (35,37).

El diagnóstico de ascitis se realiza mediante la anamnesis y la exploración física. En caso de duda la ecografía abdominal permite confirmar el diagnóstico y además aporta información sobre el patrón ecográfico del hígado, la presencia de lesiones focales hepáticas, trombosis portal o posibles neoplasias en otras localizaciones (35-37).

En la valoración general del paciente con ascitis debe realizarse una analítica de sangre con perfil hepático (bilirrubina, albúmina, INR), función renal e ionograma, analítica de orina con natriuresis, proteinuria y sedimento. Esto es útil para determinar la presencia de complicaciones asociadas como hiponatremia dilucional e insuficiencia renal, decidir el tratamiento adecuado y establecer el pronóstico. La excreción urinaria de sodio es útil para decidir la dosis de diuréticos y además tiene significado pronóstico. Los pacientes con una excreción urinaria de sodio superior a 10 mEq/día en situación de dieta hiposódica y ausencia de tratamiento diurético responden mejor al tratamiento diurético y tienen una supervivencia más prolongada que los que tienen sodio en orina inferior a 10 mEq/día (37).

Además, debe realizarse una paracentesis diagnóstica para descartar otras causas de ascitis distintas de la cirrosis, así como la presencia de PBE (35-37). Se recomienda extraer un total de 40 ml destinados a estudio bioquímico y recuento celular (10 ml: glucosa, proteínas, recuento celular, ADA, LDH), citológico (10 ml) y microbiológico (20 ml en frascos de hemocultivos, 10 ml en frasco para gérmenes aerobios y 10 ml para anaerobios). En caso de obtención de líquido ascítico insuficiente la muestra obtenida se destinará a recuento celular y a análisis bioquímico, para descartar PBE (37).

En los pacientes con cirrosis y ascitis las proteínas en líquido ascítico suelen ser  $< 25$  g/L, el recuento de neutrófilos  $< 250$ /ul y el cultivo negativo. Sin embargo, un 15% de pacientes cirróticos presenta proteínas  $>25$  g/L. Además, los pacientes con proteínas  $< 15$  g/l tienen mayor riesgo de PBE. Un recuento de neutrófilos  $> 250$ /ul en ausencia de otra causa que aumente los neutrófilos en ascitis (pancreatitis, hemoperitoneo) es diagnóstico de PBE (37).

La determinación de otros parámetros adicionales en líquido ascítico puede tener utilidad en situaciones concretas. La determinación de LDH, glucosa y fosfatasa alcalina puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre PBE y peritonitis secundaria a un absceso abdominal o perforación intestinal. La tinción de Gram suele ser positiva en menos del 10% de las PBE, pero es positiva en el 40% de las secundarias. La determinación de albúmina en líquido ascítico permite calcular el gradiente de albúmina entre suero y ascitis (albúmina sérica menos albúmina en líquido ascítico) que es útil en el diagnóstico diferencial de la causa de ascitis. Un gradiente  $> 1,1$  g/dl sugiere que la ascitis es debida a hipertensión portal, cirrosis en la mayoría de los casos, con una sensibilidad y especificad de  $>95\%$ , mientras que un gradiente  $< a 1,1$  g/dl es indicativo de otras causas de ascitis distintas de la hipertensión portal (35-37). La determinación de amilasa y citología son útiles cuando se sospecha ascitis pancreática o carcinomatosis peritoneal, respectivamente. Aunque poco frecuente algunos pacientes con cirrosis pueden desarrollar ascitis de otras etiologías, lo que dificulta el diagnóstico (37).

Si se sospecha ascitis pancreática, neoplasia o tuberculosis, debe determinarse amilasa, citología, PCR y cultivo para micobacterias en líquido ascítico.

El Club Internacional de Ascitis distingue 3 grados de ascitis en función de su intensidad (9):

- Grado 1: ascitis mínima sólo detectable por ecografía. No precisa tratamiento.
- Grado 2: ascitis moderada, con evidente distensión abdominal. El tratamiento recomendado es restricción de sodio en la dieta y diurético.
- Grado 3: ascitis con marcada distensión abdominal o a tensión. El tratamiento recomendado es realizar una paracentesis de gran volumen seguida de restricción de sodio y diuréticos, salvo si el paciente presenta ascitis refractaria.

### 2.2.3 TRATAMIENTO

#### 2.2.3.1 ASCITIS GRADO 1 O LEVE.

Se desconoce con que frecuencia los pacientes con ascitis grado 1 desarrollan ascitis clínica y cual es su historia natural. Se recomienda dieta hiposódica y un control evolutivo más frecuente (35,37).

#### 2.2.3.2 ASCITIS GRADO 2 O MODERADA

No precisa ingreso hospitalario salvo que se asocie a otras complicaciones de la cirrosis. El tratamiento va dirigido a eliminar el líquido intraabdominal mediante la creación de un balance negativo de sodio. Esto se consigue con la restricción de la ingesta de sodio en la dieta y aumentando la excreción renal de sodio mediante la administración de diuréticos.

El reposo en cama no está recomendado, a pesar de que la bipedestación se acompaña de una activación de los sistemas renina-angiotensina- aldosterona,

sistema nervioso simpático y de un descenso del filtrado glomerular, de la excreción urinaria de sodio y de la respuesta a los diuréticos de asa. No hay estudios clínicos que investiguen si el reposo mejora la eficacia del tratamiento médico (35-37).

### **Restricción de sodio**

Se recomienda una restricción moderada de la ingesta de sal en la dieta de aproximadamente 80-120 mmol de sodio al día (equivalente a 4,6-6,9 g de sal). Generalmente equivale a no añadir sal a la dieta evitando comidas preparadas. Una restricción más intensa no se recomienda ya que es difícil de cumplir y puede empeorar el estado nutricional. La restricción hídrica sólo debe considerarse en los pacientes con hiponatremia dilucional (35-37).

### **Diuréticos**

La retención renal de sodio en pacientes con cirrosis y ascitis se debe a un aumento en la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal y distal. Los mediadores del aumento de reabsorción de sodio a nivel proximal no son bien conocidos pero el aumento de reabsorción a nivel del túbulo distal está relacionado con el hiperaldosteronismo. Los antagonistas de la aldosterona son más efectivos que los diuréticos de asa y, por tanto, son el tratamiento de elección. El efecto de la aldosterona es lento por lo que los fármacos inhibidores de la misma deben aumentarse cada 7 días (35-37).

Dos estudios han evaluado que estrategia terapéutica es mejor, espironolactona 100-400 mg/día en incrementos de 100 mg/día cada 7 días asociada a furosemida 40-160 mg/día en incrementos de 40 mg/día añadida sólo en pacientes que no responden a altas dosis de espironolactona (38) o bien tratamiento combinado con espironolactona y furosemida desde el inicio

del tratamiento (100 mg de espironolactona más 40 mg de furosemida/día aumentando de forma progresiva cada 7 días en caso de no respuesta hasta 400 y 160 mg/día, respectivamente) (39). De estos estudios se concluye que el régimen de tratamiento basado en la combinación de espironolactona y furosemida es el más apropiado para pacientes con ascitis recurrente mientras que los pacientes con un primer episodio de ascitis deben ser tratados inicialmente con espironolactona y aumentar de forma progresiva cada 7 días hasta 400 mg/día en caso de no respuesta (35,36). La dosis de diurético debe ajustarse para conseguir una pérdida de peso 0,5 Kg/día en pacientes sin edemas y de 1 Kg/día en pacientes con edemas para evitar insuficiencia renal inducida por diuréticos y/o hiponatremia. Una vez movilizada la ascitis los diuréticos deben reducirse para mantener a los pacientes con mínima o sin ascitis para evitar complicaciones. La abstinencia alcohólica es crucial para el control de la ascitis en pacientes con cirrosis alcohólica.

Una significativa proporción de pacientes desarrolla efectos secundarios al tratamiento diurético durante las primeras semanas por lo que debe monitorizarse frecuentemente durante este periodo la creatinina, sodio y potasio séricos. La determinación de sodio en orina puede ser útil en los pacientes no respondedores (35-37).

#### 2.2.3.3 ASCITIS GRADO 3 O TENSA.

La paracentesis terapéutica de gran volumen (PGV) es el tratamiento de elección de la ascitis grado 3. Los hallazgos de los principales estudios que comparan PGV con diuréticos se resumen a continuación (35):

1) PGV con infusión de albúmina es más eficaz que los diuréticos y reduce la estancia hospitalaria.



- 2) PGV con albúmina es más segura que los diuréticos con una menor frecuencia de hiponatremia, insuficiencia renal y encefalopatía hepática.
- 3) No hay diferencias entre las dos estrategias en cuanto al reingreso hospitalario o la supervivencia.
- 4) PGV es un procedimiento seguro con un riesgo muy bajo de complicaciones locales.

La extracción de gran volumen de líquido ascítico se asocia con disfunción circulatoria caracterizada por una reducción del volumen arterial efectivo conocida como disfunción circulatoria postparacentesis (DCPP). Este hecho se asocia a una rápida reacumulación de ascitis. Además un 20% de los pacientes desarrollan síndrome hepatorenal (SHR) y/o hiponatremia dilucional. También se produce un aumento de la presión portal probablemente debido a un aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas debido a la acción de los sistemas vasoconstrictores en el lecho vascular hepático. Finalmente el desarrollo de disfunción circulatoria se asocia a una menor supervivencia (35).

El método más eficaz para prevenir la disfunción circulatoria es la administración de albúmina (8 g/L de ascitis extraída) tras una PGV. La albúmina es más eficaz que otros expansores (dextrano-70, poligelina). Cuando se extraen < 5 L de ascitis, el dextrano 70 (8gr/L de ascitis extraída) o poligelina (150 mL/L de ascitis) tienen una eficacia similar a la albúmina. En cambio la albúmina es más eficaz cuando se extraen >5L de ascitis. Los estudios aleatorios no han mostrado diferencias en la supervivencia entre los diferentes expansores plasmáticos. Se recomienda administrar la albúmina lentamente para evitar sobrecarga cardiaca debido a una posible miocardiopatía cirrótica latente y al final de la PGV cuando se conoce el

volumen de líquido extraído y el gasto cardiaco aumentado empieza a volver a su estado basal, si bien nunca se ha analizado el mejor momento para su administración (35).

Aunque hay alguna evidencia de que la administración de suero salino no se ha asociado a un aumento en el riesgo de desarrollar DCPD tras paracentesis terapéuticas de pequeño volumen, no hay estudios aleatorios controlados que lo comparen con la administración de albúmina (35).

Los pacientes tratados con PGV requieren tratamiento diurético tras la extracción del líquido ascítico para prevenir la reacumulación de ascitis (35-37).

La PGV debe realizarse en condiciones de asepsia estrictas preferiblemente en el cuadrante inferior izquierdo y utilizando cánulas o agujas estériles provistas de orificios laterales que facilitan la succión e impiden el bloqueo de la punta por el intestino u omentos. Puede realizarse de forma espontánea o con ayuda de una bomba de aspiración. Al finalizar la extracción y tras retirar la cánula es recomendable colocar al paciente en decúbito lateral, hacia el lado contrario a la zona de punción para prevenir la salida espontánea de líquido hacia el exterior. No hay contraindicaciones salvo ascitis loculada. Las complicaciones hemorrágicas son infrecuentes incluso en pacientes con coagulopatía. No hay datos que apoyen la administración de plasma o plaquetas antes de una PGV, aunque en algunos centros se administran si el tiempo de protrombina es < 40% y las plaquetas < 40.000/ul. Debe evitarse realizar PGV en caso de coagulación intravascular diseminada (37).

#### 2.2.3.4 ASCITIS REFRACTARIA

Se define como ascitis refractaria aquella que no puede ser eliminada o cuya recurrencia no puede prevenirse con un tratamiento médico adecuado.

El Club Internacional de la Ascitis (9) estableció las siguientes definiciones y criterios diagnósticos:

- Ascitis resistente a tratamiento diurético cuando la ascitis no se controla por ausencia de respuesta a dieta hiposódica y tratamiento diurético a dosis plenas.
- Ascitis intratable con diuréticos cuando no se pueden administrar dosis plenas por aparición de efectos secundarios.

Los pacientes deben recibir dosis plenas de diuréticos (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día) durante al menos 1 semana y dieta hiposódica < 90 mmol/día.

Se considera falta de respuesta una pérdida de peso inferior a 0,8 Kg en 4 días y una excreción urinaria de sodio inferior a la ingesta de sodio. Se define como recurrencia precoz de la ascitis la reaparición de ascitis grado 2-3 en 4 semanas tras la movilización inicial.

Se consideran complicaciones inducidas por el tratamiento diurético la aparición de: encefalopatía hepática (EH) en ausencia de otro factor desencadenante, insuficiencia renal con aumento de la creatinina sérica > 100% hasta un valor > 2 mg/dl (177 umol/L) en pacientes que responden al tratamiento, hiponatremia definida como un descenso del sodio sérico > 10 mmol/L con valores <125 mmol/L, hipo o hiperkaliemia si el potasio sérico es <3 o >6 mmol/L a pesar de medidas adecuadas.

Una vez los pacientes desarrollan ascitis refractaria la supervivencia media es de 6 meses aproximadamente por lo que deben ser evaluados para trasplante hepático (7, 35, 36, 40).

El tratamiento de la ascitis refractaria incluye PGV con administración de albúmina y continuar tratamiento diurético si la natriuresis es efectiva, colocación de shunt portosistémico intrahepático vía transyugular (TIPS) y el trasplante hepático (35-37).

#### 2.2.3.4.1 PARACENTESIS DE GRAN VOLUMEN

Múltiples estudios de calidad muestran que la PGV es eficaz y segura. Además, la administración de albúmina previene la disfunción circulatoria postparacentesis.

En la mayoría de pacientes (>90%) la administración de diuréticos no previene o retrasa la recurrencia de la ascitis. Los diuréticos deben suspenderse en aquellos pacientes con complicaciones inducidas por los mismos (EH, insuficiencia renal o diselectrolitemias). En el resto de pacientes deben continuarse sólo si la excreción urinaria de sodio es >30 mmol/día.

#### 2.2.3.4.2 DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA INTRAHEPÁTICA TRANSYUGULAR (TIPS)

El TIPS descomprime el sistema portal como un shunt portocava latero lateral insertado entre un área venosa de alta presión portal y otra de baja presión. Como consecuencia de la reducción en la presión portal el TIPS es efectivo en el control de la ascitis recurrente. A corto plazo aumenta el gasto cardiaco, la presión auricular derecha y la presión de la arteria pulmonar con una reducción de las resistencias vasculares sistémicas y del volumen arterial efectivo. Con el tiempo el gasto cardiaco vuelve a los niveles pre-TIPS. Además, tiene efectos beneficiosos en la función renal con un aumento de la excreción urinaria de sodio y del filtrado glomerular. También mejora la calidad de vida aunque en

algunos estudios el grado de mejora es similar al de los pacientes tratados con PGV y albúmina. El TIPS se ha mostrado eficaz en el tratamiento del hidrotórax recurrente aunque el éxito está altamente relacionado con la función hepática y la edad.

Una complicación mayor tras la colocación del TIPS es la aparición de encefalopatía hepática, que ocurre entre el 30 y 50% de los pacientes. Otras complicaciones son la trombosis y la estenosis. Los TIPS no recubiertos se estenosan en el 80% de los casos.

Cinco metanálisis y cinco estudios controlados y aleatorios han mostrado que el TIPS es mejor que la PGV para control de la ascitis pero se asocia a una mayor frecuencia de encefalopatía. En cuanto a la supervivencia hay resultados discrepantes: en tres metanálisis no observaron diferencias en la supervivencia y en dos existió una tendencia a una menor mortalidad en el grupo tratado con TIPS.

En la mayoría de los estudios se excluyeron pacientes con hepatopatía avanzada con bilirrubina > 5 mg/dl, INR >2, encefalopatía hepática > grado 2 o persistente, insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca o respiratoria, por lo que no está recomendado en este subgrupo de pacientes.

#### 2.2.3.4.3 OTROS

El shunt peritoneovenoso no es recomendable por la alta frecuencia de complicaciones (35, 36).

Estudios realizados con vasoconstrictores (terlipresina o midodrina) todavía no han sido publicados (35).

En dos estudios fase 2 con satavaptan combinado con diuréticos se observó la mejoría de las cifras de sodio y reducción de la reaparición de ascitis tras PGV.

Sin embargo, en un estudio fase 3 no mostró beneficio en el control de la ascitis y se asoció a una mayor morbi-mortalidad (35).

## 2.2.4 PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ASCITIS

### 2.2.4.1 SUPERVIVENCIA

La probabilidad de desarrollar ascitis en pacientes con cirrosis compensada oscila entre el 10 y 50% a los 2 y 5 años tras el diagnóstico, respectivamente (5, 6, 7).

La aparición de ascitis en la cirrosis implica un peor pronóstico con una mortalidad que oscila entre el 15 y el 55 % al año e inferior al 50% a los 5 años, según las series (6, 7, 35, 36, 41). Hay que tener en cuenta que muchos estudios que han analizado la supervivencia en pacientes con cirrosis y ascitis están realizados en pacientes ingresados en el hospital para el manejo de la ascitis sin otras complicaciones concomitantes e incluyen muchos pacientes con historia previa de ascitis. Por tanto, estos datos no son aplicables a los pacientes con retención leve o moderada de sodio en los que la ascitis se maneja fácilmente con diuréticos sin requerir hospitalización o a los pacientes con ascitis ingresados con complicaciones asociadas como hemorragia digestiva, PBE o HCC. Por tanto, la supervivencia tampoco es comparable entre los pacientes que presentan una ascitis de debut y los que han presentado episodios previos (7).

Entre un 10 y 15% de los pacientes con cirrosis y ascitis presentan criterios de ascitis refractaria, situación que implica un peor pronóstico con una probabilidad de supervivencia al año de tan sólo el 50% (7, 41).

#### 2.2.4.2 FACTORES PRONÓSTICOS

Se han identificado varios factores con valor pronóstico en los pacientes con cirrosis y ascitis. Algunos de ellos están relacionados con la función hepática y otros con la disfunción circulatoria y renal (7).

En la práctica clínica la función hepática se evalúa mediante la determinación de niveles plasmáticos de albúmina y los factores de coagulación (tiempo de protrombina) que reflejan la síntesis hepática y los niveles bilirrubina que se metaboliza por el hígado. Varios estudios han mostrado que los parámetros de función hepática se correlacionan con el pronóstico y son útiles para estimar la supervivencia en pacientes con cirrosis. Los niveles elevados de bilirrubina y la albúmina sérica baja se asocian a una peor supervivencia en pacientes con ascitis. El tiempo de protrombina no tiene valor pronóstico en pacientes con ascitis, probablemente porque la prolongación del mismo ocurre más tarde en la evolución de la enfermedad.

La gravedad de la disfunción renal tiene un gran significado pronóstico en los pacientes con cirrosis y ascitis. Las alteraciones renales y electrolíticas se asocian con una marcada hipotensión arterial. La excreción de sodio tiene valor pronóstico, de manera que una retención de sodio marcada ( $<10\text{mEq/L}$ ) en condiciones de dieta hiposódica y sin tratamiento diurético, se asocia a un peor pronóstico.

El desarrollo de hiponatremia dilucional también asocia un peor pronóstico ya que indica la existencia de una marcada alteración en la capacidad renal de eliminar agua libre de solutos.

La intensidad de la vasoconstricción renal también se relaciona con el pronóstico en pacientes con ascitis. En la práctica clínica se evalúa mediante

determinación del filtrado glomerular con los niveles de urea y creatinina. Aumentos leves de creatinina o BUN, de 1,2 a 1,5 o 20-30 mg/dl, respectivamente, indican una importante reducción en el filtrado glomerular y se asocian a una menor supervivencia. También se puede determinar la vasoconstricción renal midiendo el índice de resistencia en las arterias renales por ecografía con doppler. Un índice de resistencia elevado se asocia a una menor supervivencia y mayor riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal.

En cuanto a la disfunción circulatoria los pacientes con presión arterial baja tienen peor pronóstico, al igual que aquellos con un aumento de la actividad de renina plasmática o de norepinefrina.

La presencia de síndrome hepatopulmonar (SHP), que se caracteriza por la presencia de enfermedad crónica hepática, hipoxemia y vasodilatación intrapulmonar también se asocia a un peor pronóstico. En un estudio reciente (42) se evaluó el efecto del SHP en la supervivencia siendo un factor pronóstico independiente junto con la edad, el Child-Pugh y la función renal.

#### 2.2.4.3 EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO

La clasificación de Child-Pugh fue diseñada inicialmente para evaluar el riesgo quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía como tratamiento de la hipertensión portal. Posteriormente se validó para evaluar el pronóstico a largo plazo en pacientes con cirrosis. Su simplicidad ha hecho que se utilice ampliamente. Sin embargo, tiene importantes limitaciones ya que no incluye variables de función renal ni circulatoria que tiene un gran valor pronóstico en estos pacientes (7, 35-37). Además, el tiempo de protrombina que es una de las variables incluidas no ha demostrado tener valor pronóstico en pacientes con ascitis y puede variar de un laboratorio a otro en función de las medidas de



control utilizadas. Uno de los inconvenientes es que no distingue pacientes con bilirrubina > 3 mg/dl, tiempo de protrombina < 30% o albúmina < 28 g/dl. Por último, la ascitis y la encefalopatía no son objetivas. Los pacientes Clase A de Child Pugh tienen un buen pronóstico mientras que los de clase C se consideran candidatos a trasplante hepático. Sin embargo, los pacientes clase B constituyen un grupo heterogéneo en los que unos pueden permanecer estables durante largo periodos de tiempo y otros pueden progresar rápidamente a clase C. A pesar de sus limitaciones hasta hace aproximadamente una década no existía otro modelo pronóstico que fuera fácilmente aplicable (7).

La puntuación de MELD se creó inicialmente para predecir la supervivencia tras la colocación de un TIPS. Para ello se utilizaba una fórmula que incluía el INR, la creatinina, la bilirrubina total y la etiología de la cirrosis (colestásica o alcohólica frente a otras etiologías) (43). Posteriormente, se modificó excluyendo la etiología de la cirrosis y se empezó a utilizar en EEUU para establecer la prioridad de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático (44). La ventaja de este índice es que las variables que incluye son objetivas y es un buen predictor de la supervivencia a los 3 meses. Actualmente la puntuación de MELD se utiliza como herramienta para predecir la mortalidad y evaluar la gravedad de la enfermedad en los pacientes con cirrosis (7, 35-37) y ha sido validado en varios estudios (7). En febrero de 2002 la UNOS (United Network for Organ Sharing) cambió la clasificación de Child-Pugh por la puntuación de MELD para establecer la prioridad en la lista de espera de trasplante hepático (7). Las ventajas del MELD respecto el Child-Pugh son que utiliza parámetros objetivos e incluye la función renal que tiene

un impacto conocido en la supervivencia de los pacientes con cirrosis (7, 35, 37). La UNOS recomienda determinaciones seriadas del MELD, cada 7 días si  $MELD \geq 25$ , cada 30 días si MELD entre 19 y 24, cada 90 días si está entre 11 y 18 y cada año si  $\leq 10$  (7).

Un inconveniente del MELD es que no se modifica por la presencia de otras complicaciones de la cirrosis como la ascitis, encefalopatía, PBE o hemorragia por varices. Además, los pacientes con ascitis y retención marcada de sodio e hiponatremia dilucional que presentan un peor pronóstico pueden tener una creatinina sérica normal y, por tanto, un MELD bajo lo que les impide avanzar en la lista de espera de trasplante (7). Por ello, en la actualidad se utiliza un índice de MELD modificado, el MELD-sodio, que incluye este parámetro y permite una mejor predicción del pronóstico en estos pacientes (45, 46).

La PBE es una complicación frecuente en los pacientes con ascitis y aunque el pronóstico a corto plazo ha mejorado en los últimos años, la mortalidad todavía oscila entre el 20-40%. La reducción en la mortalidad, se debe a la expansión plasmática con albúmina en el momento del diagnóstico y a las 48 horas para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal (47). La incidencia de insuficiencia renal funcional en los pacientes que recibieron albúmina junto con antibiótico fue del 10 frente al 33% de aquellos que no recibieron expansión plasmática, con una mortalidad hospitalaria del 10 frente al 29%, respectivamente. A pesar de conseguir la resolución de la infección en la mayoría de pacientes la morbimortalidad puede ocurrir por la presencia de fallo hepático avanzado y complicaciones concomitantes como encefalopatía, hemorragia digestiva o insuficiencia renal. Otros factores asociados a una mayor mortalidad en

pacientes con PBE son la insuficiencia renal antes el tratamiento, mayor edad, cultivo de líquido ascítico positivo y bilirrubina, elevada (7,45).

En resumen, los factores relacionados con un peor pronóstico incluyen: hiponatremia, presión arterial baja, insuficiencia renal y natriuresis baja. Estos parámetros no están incluidos en el Child-Pugh y sólo la creatinina está incluida en el índice de MELD que son los métodos utilizados en la actualidad para evaluar el pronóstico de estos pacientes. Además, la creatinina tiene limitaciones para estimar el filtrado glomerular en la cirrosis, por lo que estos índices infravaloran el riesgo de mortalidad en los pacientes con ascitis. El índice de MELD es el que se utiliza en la actualidad para establecer la prioridad en la lista de espera de trasplante hepático. Es necesario mejorar los métodos para establecer el pronóstico de los pacientes con ascitis (35).

### 2.3. INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis con una prevalencia aproximada del 30% en los pacientes hospitalizados (48). Es bien conocido que el desarrollo de insuficiencia renal se asocia a un mal pronóstico a corto plazo (2). De hecho, la creatinina sérica forma parte de una de las tres variables incluidas en la puntuación de MELD, que es un buen predictor de la supervivencia a los 3 meses y es el método utilizado en la actualidad para establecer la prioridad en la lista de espera de trasplante hepático (44).

En los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, el deterioro de la función renal se asocia a un elevado riesgo de mortalidad, así como a un aumento de complicaciones y a una reducción de la supervivencia en el postrasplante (49).

La insuficiencia renal se define como una reducción marcada del filtrado glomerular. En la práctica clínica la determinación de la creatinina sérica sigue siendo el método más aceptado para evaluar la función renal en los pacientes con cirrosis (14). Hay que tener en cuenta que los pacientes con cirrosis presentan una reducción en la producción de creatinina secundaria a la reducción de su masa muscular y, por tanto, la creatinina sobrestima el filtrado glomerular. Otros métodos como la fórmula de Cockcroft-Gault o el MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) basados en la cifra de creatinina, edad, sexo y raza tampoco se utilizan por sobrevalorar el filtrado glomerular en pacientes con cirrosis. Existen métodos más precisos como el aclaramiento de inulina o el filtrado glomerular mediante técnicas isotópicas, pero no son aplicables a la práctica clínica por su complejidad (50).

Por tanto, y a pesar de sus limitaciones, la creatinina sérica sigue siendo el marcador de elección en el diagnóstico de insuficiencia renal en la cirrosis. De acuerdo con todos los consensos, se define insuficiencia renal en la cirrosis como una concentración sérica de creatinina  $>1,5$  mg/dl ( $>133$  mmol/L) (9,14). Esta definición identifica sólo a pacientes con reducción marcada del filtrado glomerular ( $<30$  ml/min) y, por tanto, infravalora la prevalencia de insuficiencia renal. Por este motivo se ha sugerido que la definición de insuficiencia renal en la cirrosis requiere una reevaluación (51).

Recientemente se han propuesto nuevos criterios diagnósticos basados en la definición de "Acute Kidney Injury" (AKI), consensuada por el Acute Kidney Injury Network (AKIN), en los que se define insuficiencia renal aguda como deterioro agudo de la función renal en 48 horas manifestada por aumento de la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl, o aumento del 50% o 1,5 veces respecto el valor

basal (52). No obstante, esta definición no se ha validado en pacientes cirróticos.

### 2.3.1. FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL

La vasodilatación progresiva tanto esplácnica como sistémica es el factor clave en la patogénesis de algunas de las complicaciones de la cirrosis, en concreto en las relacionadas con el riñón. La vasodilatación es consecuencia de la hipertensión portal y es atribuida a una sobreproducción de óxido nítrico, monóxido de carbono y otros cannabioides endógenos, principalmente en la circulación esplácnica. La vasodilatación conlleva una disminución del volumen arterial efectivo, lo que provoca una hipovolemia relativa, con la consiguiente activación de los sistemas neurohumorales vasoconstrictores como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la secreción de ADH. Esta activación provoca retención de sodio y agua con la consiguiente formación de ascitis, aumento del volumen intravascular y del gasto cardíaco para mantener el volumen arterial efectivo constante. En las fases iniciales de la cirrosis descompensada, la perfusión renal se mantiene a pesar de la activación de los factores vasoconstrictores gracias al aumento de la síntesis de vasodilatadores renales, fundamentalmente prostaglandinas. En esta situación el equilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores es muy delicado y el riñón es muy sensible a posibles deterioros en la circulación sistémica o descensos en la producción renal de factores vasodilatadores. Con la progresión de la cirrosis o debido a situaciones clínicas concretas (ej.: infecciones bacterianas, especialmente PBE, paracentesis de gran volumen sin expansión plasmática o hemorragia digestiva) la vasodilatación empeora y la activación de los sistemas vasoconstrictores conduce a una mayor

vasoconstricción renal y disminución del flujo sanguíneo renal. Si se produce un aumento compensador de factores vasodilatadores renales el filtrado glomerular se mantiene dentro de la normalidad o se reduce de forma moderada sin desencadenar SHR. Sin embargo, si no aumentan los factores vasodilatadores renales o la activación de los vasoconstrictores sobrepasa el efecto del aumento en la síntesis de vasodilatadores renales se desencadena SHR. Adicionalmente el empeoramiento de la función cardíaca secundaria a la miocardiopatía de la cirrosis hace que el gasto cardíaco, que suele ser normal o bajo, sea insuficiente para mantener la presión de perfusión y también contribuye a la disminución del flujo renal y puede desencadenar el SHR (34, 35, 51, 53, 54).

Aunque la aparición de insuficiencia renal en un paciente con cirrosis y circulación hiperdinámica habitualmente indica SHR éste suele ocurrir tras un evento precipitante. La pérdida rápida de líquido por hemorragia gastrointestinal o diarrea o la vasodilatación secundaria a sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica provocan un mayor descenso del volumen arterial efectivo, vasoconstricción renal y fallo agudo prerrenal. Además, la situación puede complicarse ya que estos mismos eventos pueden provocar shock circulatorio que puede inducir fallo renal intrínseco por necrosis tubular. La vasoconstricción renal intensa que ocurre en el SHR también puede producir isquemia y necrosis tubular (51,53).

Estudios en animales de experimentación y en pacientes con cirrosis sugieren que la translocación bacteriana juega un papel importante en el deterioro de la función circulatoria en la cirrosis avanzada (51). Este fenómeno puede inducir una respuesta inflamatoria con aumento de la producción de citoquinas (factor

de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6) y factores vasodilatadores (ej.: óxido nítrico) en el área esplácnica que conlleva una vasodilatación arterial esplácnica. Los pacientes con cirrosis y niveles elevados de proteína fijadora de lipopolisacáridos o niveles circulantes de DNA bacteriano tienen niveles elevados de citoquinas en suero, reducción de las resistencias vasculares sistémicas y aumento del gasto cardíaco comparado con aquellos pacientes que no presentan translocación bacteriana (51,55).

La insuficiencia renal es frecuente y particularmente grave en pacientes con PBE. La peritonitis es debida mayoritariamente a la translocación de bacterias Gram negativas lo que provoca una respuesta inflamatoria importante en la cavidad peritoneal con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y, posteriormente, la producción de mediadores vasoactivos que pueden empeorar la función circulatoria e inducir fallo renal (51). Otros tipos de infecciones bacterianas también pueden inducir fallo renal en pacientes con cirrosis aunque la intensidad de la respuesta inflamatoria y el deterioro de la función renal no son tan marcados como en la PBE (56,57).

Los antiinflamatorios no esteroideos también pueden inducir fallo renal en los pacientes con cirrosis al bloquear la síntesis de prostaglandinas renales. Las prostaglandinas tienen un efecto vasodilatador renal y, por tanto, protector de la función renal en la cirrosis que se acompaña de un aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores renales (54).

Además, en los pacientes con cirrosis puede coexistir una enfermedad renal intrínseca relacionada con la enfermedad hepática de base como la glomerulonefritis asociada a hepatitis B o C o a la cirrosis alcohólica (51).

### 2.3.2. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ASCITIS E INSUFICIENCIA RENAL

La función renal debe monitorizarse de forma rutinaria en pacientes con cirrosis avanzada y ascitis. Los pacientes con ascitis tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal, sobretodo si presentan hiponatremia, infecciones bacterianas, hemorragia digestiva o retención importante de sodio u hospitalización por una descompensación aguda de la cirrosis.

La creatinina sérica debe determinarse diariamente en caso de insuficiencia renal aguda, teniendo en cuenta que aumentos de 0,3 a 0,5 mg/dl (27 a 44  $\mu\text{mol/l}$ ) pueden indicar reducciones marcadas del filtrado glomerular.

Las concentraciones de sodio y potasio séricos deben monitorizarse diariamente si el fallo renal es agudo o mensualmente si es crónico. La hiponatremia es frecuente y los diuréticos ahorradores de potasio deben evitarse o suspenderse para prevenir la hiperpotasemia.

Deben determinarse los electrolitos y las proteínas en orina de 24 horas en todos los pacientes con insuficiencia renal. Una proteinuria > 500 mg/día o alteraciones en el sedimento suelen indicar la presencia de enfermedad parenquimatosa renal.

Se debe realizar ecografía renal para excluir obstrucción del tracto urinario o nefropatía crónica. La biopsia renal puede ser útil si se sospecha enfermedad parenquimatosa renal y para decidir la necesidad de doble trasplante renal y hepático, pero está contraindicada si existen alteraciones graves de la coagulación.

Además, debe evaluarse la función hepática mediante pruebas de laboratorio y ecografía abdominal. La biopsia hepática es útil si el diagnóstico de



enfermedad hepática no está claro. Se debe realizar una endoscopia digestiva alta para descartar la presencia de varices esofágicas y si se detectan varices grandes iniciar tratamiento profiláctico con betabloqueantes, ligadura de varices o ambos.

La infección bacteriana debe excluirse en todos los pacientes con insuficiencia renal aguda o deterioro de la función renal mediante recuento celular y cultivo de líquido ascítico, hemocultivos, urinocultivo y radiografía de tórax aunque no existan signos evidentes de infección.

Deben descartarse pérdidas sanguíneas gastrointestinales mediante exploración física y determinación de los niveles de hemoglobina, revisarse la medicación del paciente y suspender el tratamiento diurético ya que puede ser la causa o contribuir al deterioro de la función renal (35, 51).

### 2.3.3 TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS

Clásicamente se han descrito cuatro tipos principales de insuficiencia renal que pueden aparecer en pacientes con cirrosis con un pronóstico y tratamiento bien diferenciado: el SHR, la insuficiencia renal prerrenal secundaria a hipovolemia, la insuficiencia renal parenquimatosa y la inducida por fármacos (14, 51, 58).

Otra clasificación de insuficiencia renal aguda identifica tres tipos principales (53): la insuficiencia renal prerrenal consecuencia de la hipoperfusión renal sin lesión glomerular o tubular; la insuficiencia renal intrínseca que incluye la necrosis tubular isquémica o tóxica, glomerulonefritis o nefritis intersticial; y la insuficiencia renal postrenal secundaria a obstrucción del tracto urinario con hidronefrosis. Además, los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática grave pueden desarrollar SHR que corresponde a una insuficiencia renal prerrenal que no responde a expansión de volumen.

La prevalencia de insuficiencia renal aguda es del 19% en pacientes hospitalizados, siendo el tipo más frecuente la prerrenal (68%). Las causas que frecuentemente desencadenan insuficiencia renal aguda son las infecciones, la hipovolemia, el uso de vasodilatadores u otros factores que causan vasoconstricción renal como los antiinflamatorios no esteroideos o los contrastes endovenosos. El SHR representa el 25% de los casos de insuficiencia renal prerrenal o el 17% de los casos de insuficiencia renal aguda (53, 56, 59).

### 2.3.3.1 SINDROME HEPATORRENAL

El SHR es una causa frecuente de insuficiencia renal en la cirrosis caracterizado por una vasoconstricción renal funcional que conlleva una reducción importante del filtrado glomerular con mínimas alteraciones histológicas renales (14, 51).

Los criterios diagnósticos de SHR que fueron actualizados en 2005 (14) son: cirrosis con ascitis, creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl (133 mmol/L) que no se reduce a cifras < 1,5 mg/dl tras la retirada de diuréticos y la administración de expansión plasmática con albúmina (1g/Kg de peso/día hasta un máximo de 100 gr/día) durante al menos 2 días, ausencia de tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos, ausencia de shock y ausencia de enfermedad parenquimatosa renal (proteinuria < 0,5 g/día, microhematuria < 50 hematíes/campo, ecografía renal normal).

Esta nueva definición de SHR se diferencia de la previa establecida en la conferencia de consenso del CIA de 1996 (14,58) porque excluye el aclaramiento de creatinina que es más complicado de determinar; incluye la insuficiencia renal en el curso de una infección bacteriana, aunque en ausencia

de shock séptico, pudiendo establecer el diagnóstico antes de completar el tratamiento antibiótico; establece que la expansión plasmática debe realizarse con albúmina endovenosa en lugar de con suero salino; y excluye los criterios diagnósticos menores (índices urinarios) ya que tienen poca sensibilidad y especificidad.

El SHR se clasifica en dos tipos: el tipo 1 rápidamente progresivo se caracteriza por un aumento de creatinina del 100% respecto el valor basal con cifras de creatinina  $>2,5$  mg/dl(221  $\mu$ mol/L) en menos de 2 semanas, habitualmente tras un factor precipitante de deterioro de la función hepática; el tipo 2 se caracteriza por ser más estable o presentar una progresión más lenta que el tipo 1 con un grado de insuficiencia renal más moderada. Se suele asociar a ascitis refractaria y los pacientes con SHR tipo 2, pueden desarrollar eventualmente SHR tipo 1 tras un factor precipitante como una PBE (14, 35, 36, 51).

#### 2.3.3.2 INSUFICIENCIA RENAL PRERRENAL

Es aquella que ocurre en el contexto de una situación de hipovolemia habitualmente tras hemorragia digestiva o pérdidas de líquido renales secundarias a tratamiento diurético excesivo o gastrointestinales por diarrea secundaria a infección o tratamiento laxante excesivo. Suele aparecer rápido tras el inicio de la hipovolemia (51).

#### 2.3.3.3. ENFERMEDAD RENAL PARENQUIMATOSA

Debe sospecharse ante la presencia de proteinuria  $> 0,5$  g/dl y/o hematuria  $> 50$  hematíes/campo y debería confirmarse mediante biopsia si ésta no está contraindicada.

Incluye la necrosis tubular aguda (NTA) siendo difícil el diagnóstico diferencial con el SHR. La presencia de células epiteliales del túbulo renal en el sedimento urinario apoya el diagnóstico de NTA. En ausencia de tratamiento diurético una fracción excrecional < 1% apoya el diagnóstico de SHR. El antecedente de shock séptico o hipovolémico inmediatamente antes del fallo renal es sospechoso de NTA. Se ha sugerido que el SHR prolongado puede progresar a NTA pero no hay evidencia suficiente para apoyar esta teoría (51).

#### 2.3.3.4 NEFROTOXICIDAD

El uso actual o reciente de antiinflamatorios no esteroideos o aminoglucósidos nos debe hacer sospechar insuficiencia renal inducida por fármacos (51).

#### 2.3.4 MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS

##### 2.3.4.1 MEDIDAS GENERALES

Ante un paciente con cirrosis e insuficiencia renal aguda deben identificarse y tratarse precozmente las posibles complicaciones asociadas, en particular las infecciones bacterianas y la hemorragia digestiva (35, 51,53). Si el paciente presenta una infección bacteriana las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento inicial de elección. Hay que tener en cuenta que en los pacientes con insuficiencia renal y sepsis grave puede aparecer insuficiencia suprarrenal relativa que debe tratarse con hidrocortisona (51).

Hay que evitar la administración excesiva de fluidos endovenosos ya que en los pacientes con cirrosis que ya presentan retención de sodio y agua libre puede provocar sobrecarga de líquido que conduce a la aparición de hiponatremia y aumento de ascitis y edemas. En presencia de insuficiencia renal deben

evitarse los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona por el riesgo de hiperkaliemia y los diuréticos de asa como la furosemida ya que suele ser ineficaz. En caso de ascitis a tensión se recomienda realizar paracentesis de gran volumen con administración posterior de albúmina (8 g por litro de ascitis extraída) (35, 51).

#### 2.3.4.2 MEDIDAS ESPECÍFICAS

En pacientes con insuficiencia renal prerrenal por hemorragia se recomienda tratamiento precoz con sueroterapia y hemoderivados, así como medidas para detener la hemorragia para evitar la aparición de necrosis tubular aguda.

En el caso de respuesta excesiva a tratamiento diurético, éstos deben suspenderse y si existe hiponatremia hipovolémica sin ascitis ni edemas se debe administrar suero fisiológico (51).

En los pacientes con antecedente de toma de antiinflamatorios no esteroideos la retirada de los mismos suele ser suficiente para normalizar la función renal. También se recomienda retirar el tratamiento laxante, los vasodilatadores o cualquier potencial nefrotóxico (53).

Los pacientes que vayan a realizarse exploraciones con contraste deben tratarse con las medidas profilácticas estándar como la administración previa de suero fisiológico y monitorizar la función renal tras el procedimiento, aunque el contraste yodado no se ha reportado como factor de riesgo de insuficiencia renal en la cirrosis (51).

#### 2.3.4.3 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL

##### 2.3.4.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El mejor tratamiento del SHR teniendo en cuenta su patogénesis es el uso de fármacos vasoconstrictores. Los más utilizados son los análogos de la vasopresina, particularmente la terlipresina. Su efecto se debe a la vasoconstricción en el lecho vascular esplácnico consiguiendo un aumento de la presión arterial y mejorando la función circulatoria. Un gran número de estudios aleatorios y no aleatorios realizados durante la última década muestran que terlipresina mejora la función renal en pacientes con SHR tipo 1 siendo efectiva en el 40-50% de los pacientes (35,51, 53).

La terlipresina se inicia a dosis de 0,5-1 mg/4-6 h iv y se aumenta hasta un máximo de 2 mg/4-6 horas si no se observa respuesta, es decir una reducción de la creatinina sérica de al menos el 25% respecto el valor basal al tercer día. El tratamiento debe mantenerse hasta que la creatinina descienda por debajo de 1,5 mg/dl (133 umol/L), habitualmente hasta 1-1,2 mg/dl(14, 35, 51). El tratamiento puede suspenderse si la creatinina no baja al menos un 50% tras 7 días de tratamiento con la dosis máxima o si no se reduce durante los primeros 3 días (14). La respuesta al tratamiento se caracteriza por una lenta reducción progresiva de la creatinina sérica junto con un aumento de la presión arterial, del volumen urinario y de la concentración de sodio. El tiempo medio de respuesta es de unos 14 días y depende de los niveles basales de creatinina antes del tratamiento, siendo la respuesta más rápida en los pacientes con cifras de creatinina más bajas. Una bilirrubina < a 10 mg/dl antes del tratamiento y un aumento en la presión arterial media de >5 mmHg al tercer día de tratamiento se asocia a una elevada probabilidad de respuesta (60). La recurrencia tras la retirada del tratamiento no es infrecuente y el retratamiento es habitualmente efectivo. Los efectos adversos más frecuentes son los

eventos cardiovasculares o isquémicos con una frecuencia del alrededor del 12%. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estudios excluyen pacientes con patología cardiovascular o isquémica previa. En la mayor parte de los estudios la terlipresina se administra en combinación con albúmina (1g/Kg el primer día seguida de 20-40 g/día) para mejorar la eficacia del tratamiento en la función circulatoria (14, 35, 51, 53).

El tratamiento con terlipresina ha demostrado una mejora en la supervivencia en algunos estudios pero no en otros. Una revisión sistemática reciente de los estudios aleatorios que utilizaron terlipresina u otros vasoconstrictores muestra que el tratamiento con terlipresina se asocia a una mejora de la supervivencia a corto plazo (61). La mayoría de ensayos clínicos con terlipresina excluyeron pacientes con sepsis por lo que la eficacia de terlipresina en pacientes con sepsis concomitante es desconocida. Por último, el tratamiento con terlipresina en pacientes con SHR tipo 2 se asocia a una mejora en la función renal pero la información en este tipo de pacientes es todavía limitada (14, 35, 51, 53).

Otros vasoconstrictores utilizados para el tratamiento del SHR tipo 1 son la noradrenalina y la midodrina asociada a octreótido junto con albúmina. Aunque ambos tratamientos mejoran la función renal el número de pacientes tratado es pequeño por lo que la información es todavía limitada (14,35, 51, 53).

#### 2.3.4.3.2 DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA INTRAHEPÁTICA TRANSYUGULAR (TIPS).

Algunos estudios han mostrado que la colocación de un TIPS mejora la función renal en pacientes con SHR tipo 1. El problema es que la aplicabilidad es muy limitada ya que muchos pacientes en esta situación presentan contraindicaciones para la colocación del mismo. Además, el TIPS mejora la

función renal y permite el control de la ascitis en pacientes con SHR tipo 2. Todavía son necesarios más estudios para evaluar la utilización del TIPS en estos pacientes (14, 35, 51, 53).

#### 2.3.4.3.3 TRATAMIENTO SUSTITIVO RENAL

Tanto la hemodiálisis como la hemofiltración venosa continua han sido utilizados en pacientes con SHR tipo 1, pero la información es escasa y los estudios realizados incluyen pacientes con otras causas de insuficiencia renal. Además, no existen estudios comparativos con otros tratamientos como el uso de vasoconstrictores. La hiperpotasemia grave, la acidosis metabólica y la sobrecarga de volumen serían situaciones que requerirían tratamiento sustitutivo renal pero son infrecuentes en este tipo de pacientes. Parece razonable iniciar tratamiento con vasoconstrictores y albúmina y reservar la diálisis para casos que no respondan a dicho tratamiento (51). También existe poca información sobre si los sistemas de soporte hepático artificial como el MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System) o Prometheus son beneficiosos en los pacientes con SHR tipo 1, por lo que sólo deben utilizarse en el contexto de ensayos clínicos (35, 51).

#### 2.3.4.3.4 TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en el SHR tipo 1 y 2 con una supervivencia de alrededor del 65% en el SHR tipo 1. La menor supervivencia respecto a pacientes con cirrosis sin SHR es porque el fallo renal es predictor de mal pronóstico tras el trasplante. Además los pacientes con SHR tipo 1 tienen una elevada mortalidad durante la lista de espera de trasplante (14, 35, 51, 53).



No parece que haya ventaja en realizar doble transplante hepato-renal frente a transplante hepático sólo en pacientes con SHR, salvo en los pacientes que hayan requerido tratamiento prolongado sustitutivo renal durante más de 12 semanas (35, 51).

Es posible que el tratamiento del SHR antes del transplante (e.j. vasconstrictores) mejore la evolución tras el transplante. El descenso de la cifra de creatinina tras el tratamiento y el descenso en la puntuación MELD no deben hacer cambiar la decisión de realizar el transplante hepático ya que el pronóstico tras recuperarse de un SHR continua siendo malo (14, 35, 51).

#### 2.3.4.4 PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL

La profilaxis de la insuficiencia renal en la cirrosis consiste en adoptar medidas para prevenir o tratar la depleción de volumen o la vasodilatación.

Para prevenir la depleción de volumen se recomienda el uso cuidadoso de diuréticos con monitorización de la pérdida de peso y de los parámetros de función renal evitando pérdidas de peso superiores a 1 Kg/día y evitar la diarrea ajustando la dosis de lactulosa para conseguir dos o tres deposiciones pastosas/día (51, 53).

Para prevenir la necrosis tubular aguda se recomienda evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y aminoglucósidos, especialmente en pacientes con ascitis y tratar agresivamente la hipovolemia o hipotensión (51, 53). En pacientes con hemorragia digestiva se debe revertir lo antes posible la hipovolemia, tratar precozmente las causas de sangrado y administrar antibióticos profilácticos (norfloxacino o cefalosporinas de tercera generación) para prevenir las infecciones bacterianas (51).

El riesgo de SHR en pacientes con PBE es elevado (30%) y puede prevenirse mediante la administración de albúmina intravenosa (1,5 g/Kg al diagnóstico y 1 g/Kg al tercer día) lo que, además, se asocia una mejor supervivencia (14, 35, 47, 51, 53). No está claro si la administración de albúmina es útil en el subgrupo de pacientes con bilirrubina basal < 4 mg/dl (68,4 mmol/L) y creatinina < 1mg/dl (88,4 mmol/L), por lo que la última guía europea (EASL) recomienda administrar albúmina en estos pacientes hasta que haya más información disponible (35).

Un estudio reciente también muestra que en pacientes con proteínas bajas en líquido ascítico (<15 g/L) junto con deterioro de la función hepática y/o renal con bilirrubina > 3 mg/dl (51 umol/L), puntuación de Child-Pugh >10, sodio sérico < 130 mmol/L o creatinina >1,2 mg/dl (106 umol/L) la administración a largo plazo de norfloxacino oral (400 mg/día) reduce el riesgo de SHR y mejora la supervivencia (10, 35, 51, 53).

Recientemente también se ha demostrado en un estudio aleatorio doble ciego en pacientes con hepatitis alcohólica grave que el tratamiento con pentoxifilina oral 400 mg/8 horas durante 4 semanas previene el desarrollo de SHR (62). Otro estudio más reciente de tratamiento a largo plazo con pentoxifilina en pacientes con cirrosis no se asoció a una mejoría de la supervivencia pero sí a la reducción en la frecuencia de algunas complicaciones de la cirrosis entre ellas el fallo renal (63).

#### 2.3.5. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ASCITIS E INSUFICIENCIA RENAL

El pronóstico de los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal es malo con una supervivencia del 50 y 20% al mes y a los 6 meses, respectivamente. Ello se

debe probablemente a la combinación del fallo hepático y renal, así como a las complicaciones asociadas (51). El pronóstico difiere en función del tipo de insuficiencia renal. El SHR es el que tiene peor pronóstico, siendo mayor la mortalidad en el SHR tipo 1 que el tipo 2 con una supervivencia media de 1 y 6 meses, respectivamente, sin trasplante hepático. El tratamiento con vasoconstrictores no ha demostrado una mejora en la supervivencia en pacientes con SHR tipo 1 pero los que responden al tratamiento viven más tiempo que los que no responden (35, 51).

#### 2.4. HIPONATREMIA DILUCIONAL

La hiponatremia es frecuente en la cirrosis descompensada y se relaciona con una alteración en la excreción de agua libre secundaria a una hipersecreción de vasopresina lo que conlleva una retención desproporcionada de agua en relación a la retención de sodio. Se ha definido arbitrariamente como sodio < 130 mmol/L, pero reducciones < 135 mmol/L deben considerarse como hiponatremia de acuerdo con las guías recientes acerca de hiponatremia en la población general.

Los pacientes con cirrosis pueden desarrollar dos tipos de hiponatremia: hipovolémica o hipervolémica. La hipervolémica o dilucional es la más frecuente y se caracteriza por la presencia de niveles bajos de sodio junto con ascitis y edemas. Puede ocurrir espontáneamente o como consecuencia de la administración de sueros hipotónicos o secundario a infecciones. En cambio la hiponatremia hipovolémica o verdadera se caracteriza por niveles bajos de sodio y ausencia de ascitis y edemas y se debe a un tratamiento diurético excesivo.

El sodio sérico es un importante marcador pronóstico en la cirrosis de manera que la hiponatremia se asocia a una menor supervivencia. También se asocia a un aumento de la morbilidad, particularmente complicaciones neurológicas y una menor supervivencia tras el trasplante (35).

#### 2.4.1 TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

Generalmente se considera que debe tratarse la hiponatremia cuando el sodio sérico es  $< 130$  mmol/L, aunque no hay evidencia acerca de cual es el nivel de sodio a partir del cual hay que iniciar tratamiento.

La hiponatremia hipovolémica se trata con aportes de sodio e identificación de la causa, habitualmente el exceso de tratamiento diurético.

La clave en el manejo de la hiponatremia hipervolémica es inducir un balance negativo de agua. La restricción hídrica a  $< 1$  L/día es el tratamiento estándar que aunque no es muy efectivo si es útil en prevenir su empeoramiento progresivo. Aunque la administración de suero salino hipertónico se ha utilizado comúnmente, su eficacia es parcial y empeora la ascitis y los edemas. La administración de albúmina parece mejorar la concentración sérica de sodio pero es necesaria más información.

Fisiopatológicamente el tratamiento de la hiponatremia consistiría en mejorar la excreción de agua libre de solutos que está marcadamente disminuida en estos pacientes. Los vaptanos que son antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina mejoran la concentración de sodio en situaciones asociadas a niveles elevados de vasopresina como son SIADH (secreción inadecuada de hormona antidiurética), insuficiencia cardíaca o cirrosis. La administración de estos fármacos por un periodo corto de tiempo (1 semana-1 mes) se asocia a una aumento de del volumen urinario y la excreción de agua libre y mejora de

la hiponatremia en el 45-82% de los pacientes. El principal efecto secundario es la sed. La frecuencia de deshidratación, hipernatremia, insuficiencia renal es muy baja y no se ha descrito ningún caso de desmielinización osmótica. No obstante, se recomienda iniciar el tratamiento en el hospital con monitorización estrecha de los niveles de sodio para evitar aumentos de más de 8-10 mmol/L/día. No se puede administrar estos fármacos a pacientes con encefalopatía por el riesgo de deshidratación. Una vez los niveles de sodio están estables y no precisan aumentar la dosis del fármaco el paciente puede ser dado de alta. El tolvaptan se ha aprobado en USA para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica grave ( $\text{Na} < 125$  mmol/L) asociada a cirrosis, ascitis, insuficiencia cardíaca y SIADH. En Europa sólo está aprobado para el tratamiento del SIADH, por lo que debe administrarse como fármaco de uso compasivo. Se debe iniciar el tratamiento con la dosis de 15 mg/día y aumentar progresivamente a 30 y 60 mg/día en función de la concentración de sodio. No se debe pautar restricción de líquidos ni suero fisiológico en combinación con vaptanos por el riesgo de aumentar rápidamente los niveles de sodio. Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A. La duración del tratamiento es desconocida y su seguridad sólo se ha evaluado a corto plazo (1 mes) (35).

## **3.ESTUDIO 1**

**“Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites.”**

“Historia natural de pacientes cirróticos hospitalizados para el manejo de la ascitis.”

### 3.1 INTRODUCCIÓN

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis y la primera manifestación de la enfermedad en la mayoría de pacientes (5,41). Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan ascitis tras 10 años de evolución (5). La aparición de ascitis se relaciona con una peor calidad de vida, un elevado riesgo de sufrir infecciones e insuficiencia renal (IR) y un peor pronóstico (5, 15, 41, 106). De hecho, la ascitis refractaria (AR) y el síndrome hepatorenal (SHR) se dan en el 30% de los pacientes con cirrosis remitidos para evaluación de trasplante hepático en Estados Unidos y Europa.

En los últimos años se han producido avances importantes en la patogénesis y tratamiento de la ascitis y sus complicaciones, como la AR, hiponatremia dilucional (HD), peritonitis bacteriana espontánea (PBE), y SHR (107). Sin embargo, desde que en 1996 el Club Internacional de la Ascitis (CIA) publicó los criterios diagnósticos de la ascitis refractaria (AR) y del síndrome hepatorenal (SHR) (58) pocos estudios han evaluado la historia natural de la ascitis en series amplias de pacientes. Esto hace que en el presente no esté bien establecido que porcentaje de pacientes desarrollarán otras complicaciones relacionadas con la ascitis, cual es su pronóstico, y si hay datos clínicos y analíticos que nos permitan predecir el pronóstico de estos pacientes.

### 3.2 OBJETIVOS

Los objetivos del estudio fueron por lado estudiar la historia natural de la ascitis y sus complicaciones y en segundo lugar identificar los factores pronósticos que determinan la aparición de hiponatremia dilucional (HD), ascitis refractaria (AR), síndrome hepatorenal (SHR) y la supervivencia de los pacientes con ascitis.

### 3.3 PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 263 pacientes consecutivos con cirrosis descompensada hospitalizados en dos Hospitales Universitarios del área de Barcelona (Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona y Hospital del Mar de Barcelona) entre agosto de 1997 y marzo de 2002 que cumplían los siguientes criterios: pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC) o alcohólica diagnosticada por criterios clínicos, analíticos, ecográficos y/o histológicos; ascitis clínicamente significativa, moderada (grado 2) o tensa (grado 3) de acuerdo con los criterios del CIA; posibilidad de realizar el seguimiento completo desde la primera descompensación hepática en el mismo hospital; no evidencia de carcinoma hepatocelular (HCC) en la primera descompensación; edad entre 18 y 80 años; y seguimiento prospectivo durante al menos 6 meses. Se excluyeron los pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) o VIH y con cirrosis de otras etiologías diferentes a VHC o enólica. Los pacientes con hepatitis alcohólica grave definida por la presencia de un Índice de Maddrey > 32 y/o encefalopatía hepática asociada también fueron excluidos. La fecha del primer episodio de ascitis fue definido como día 1, y fue retrospectivamente obtenido en 62 (31%) casos que habían presentado un



episodio previo de ascitis. El seguimiento se realizó hasta la muerte del paciente, el trasplante hepático o el fin del periodo de observación (31 de diciembre de 2002).

Durante el seguimiento a todos los pacientes se les realizó una evaluación clínica y analítica, incluyendo función renal y hepática al mes tras ser dados de alta hospitalaria y cada 6 meses o más frecuentemente si estuvo indicado. Se registró en cada control el grado de ascitis, la presión arterial media, el volumen urinario, la función renal y hepática, el tratamiento de la ascitis mediante paracentesis y la dosis de diuréticos recibida, así como la aparición de HD, definida por la presencia de sodio sérico inferior a 130 mEq/L, AR y SHR.

Además, se registró la aparición de otras complicaciones asociadas a la cirrosis como episodios de hemorragia digestiva por hipertensión portal, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), encefalopatía hepática (EH), infecciones y carcinoma hepatocelular (HCC).

La muerte se atribuyó a causa hepática si se produjo un empeoramiento progresivo de la función hepática o ocurrió 6 semanas después de un episodio de hemorragia digestiva por hipertensión portal. Los pacientes fallecidos por causa no hepática y los que se perdieron durante el seguimiento fueron excluidos del análisis estadístico en el momento de ser retirados del estudio.

VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS FUERON EVALUADAS COMO POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS PARA LA PROBABILIDAD DE APARICIÓN DE HD, AR Y SHR Y DE SUPERVIVENCIA.

### 3.4 HIPÓTESIS

Un mejor conocimiento de la historia natural de la ascitis y de sus complicaciones podría mejorar el manejo de los pacientes cirróticos con ascitis

### 3.5 RESULTADOS

El seguimiento medio de los pacientes fue de  $41 \pm 3$  meses con una pérdida de seguimiento de tan sólo el 5,3 %.

De los 263 pacientes incluidos, 74 (28.1%) desarrollaron HD, 30 (11,4%) AR y 20 (7,6%) SHR (tipo1, 7; tipo 2, 13).

La probabilidad a los 5 años de desarrollar HD, AR y SHR fue del 37,1, 16,7 y 11,4%, respectivamente.

La probabilidad de desarrollar EH a los 5 años de seguimiento fue mayor en los pacientes con HD (83,1 frente 56,6%,  $p= 0,0001$ ).

La probabilidad de supervivencia global a 1 y 5 años fue del 85 y 56,5%, respectivamente.

La probabilidad de supervivencia a 5 años en los pacientes que no desarrollaron HD, AR o SHR fue del 79,3%. En cambio, en aquellos que desarrollaron HD, AR o SHR fue del 23,3, 15,3 y 10%, respectivamente.

La probabilidad de supervivencia al año tras desarrollar HD, AR, SHR tipo 2 fue del 25,6, 31,6 y 38,5%, respectivamente, mientras que la supervivencia media tras desarrollar SHR tipo 1 fue de  $7 \pm 2$  días.

Los factores predictivos independientes de supervivencia fueron la edad y Child-Pugh basales y el desarrollo de HD.

El índice MELD fue el único factor predictivo de supervivencia en pacientes que desarrollaron HD. En los pacientes con AR y SHR no se analizaron los predictores de supervivencia por el bajo número de casos.

## **4.ESTUDIO 2**

**“Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites.”**

“Incidencia y pronóstico de diferentes tipos de insuficiencia renal funcional en pacientes cirróticos con ascitis.”

#### 4.1 INTRODUCCIÓN

Los pacientes cirróticos con ascitis frecuentemente desarrollan diferentes tipos de IR debido a diversas causas. El pronóstico de los pacientes con cirrosis e IR es peor respecto aquellos que tienen la función renal normal. Además la creatinina sérica es una de las tres variables que forman parte del MELD score (Model of end stage liver disease) que es un buen predictor de la mortalidad a 3 meses y se utiliza actualmente para determinar la prioridad para el trasplante hepático (80).

Aproximadamente el 20% de los pacientes hospitalizados con cirrosis presentan fallo renal agudo. Tradicionalmente se han descrito tres causas de IR aguda: la prerrenal debida a hipoperfusión renal sin lesión glomerular o tubular; la intrínseca, secundaria a necrosis tubular (isquémica o tóxica), glomerulonefritis o nefritis intersticial; y la postrenal secundaria a hidronefrosis consecuencia de una obstrucción del tracto urinario. Los pacientes con cirrosis pueden desarrollar todos estos tipos de IR, pero además pueden desarrollar SHR, que sería un tipo de IR prerrenal que no responde a la expansión de volumen y se observa exclusivamente en pacientes con insuficiencia hepática grave (53).

Existen pocos estudios que hayan evaluado la incidencia de otros tipos de IR funcional (IRF) diferentes del SHR y su impacto en la historia natural de la cirrosis con ascitis y la supervivencia.

## 4.2 OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio fueron:

1. Evaluar la incidencia y pronóstico de los diferentes tipos de IRF en pacientes cirróticos con ascitis.
2. Identificar los factores pronósticos que intervienen en el desarrollo de IRF y en la supervivencia.

## 4.3 PACIENTES Y MÉTODOS

La cohorte de pacientes estudiada, los criterios de inclusión y exclusión y el seguimiento fueron los mismos que el estudio 1 analizando parámetros de función renal por lo que se añadieron las siguientes consideraciones:

- Se definió insuficiencia renal como creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dl o aumento del 50% si la basal era  $>1.5$  mg/dl.
- Se consideraron 3 tipos de IRF:
  - pre-renal cuando el fallo renal se asociaba a depleción del volumen intravascular
  - insuficiencia renal asociada a infección que no desencadenaba un SHR
  - SHR
- Se consideró la IR de etiología orgánica si se asociaba a proteinuria, microhematuria, ecografía renal anormal o sodio urinario  $> 20$  mEq/ml.

Variables clínicas y analíticas fueron evaluadas como potenciales factores pronósticos para la probabilidad de aparición de IRF y de supervivencia.

#### 4.4 HIPÓTESIS

Un mejor conocimiento de los tipos de IRF en los pacientes cirróticos con ascitis podría facilitar el manejo de estos pacientes y la implementación de medidas profilácticas para evitar el desarrollo de IR.

#### 4.5 RESULTADOS

Un total de 129 (49%) pacientes desarrollaron algún tipo de IRF, siendo la prerrenal la más frecuente (27,4%), seguida de la asociada a infección (14,1%) y el SHR (7,6%). 20 pacientes (7,6%) presentaron IR orgánica, 3(1,1%) de forma aguda por necrosis tubular aguda (NTA) y 17 (6,5%) de forma crónica

La probabilidad al año y a 5 años de desarrollar cualquier tipo de IRF fue del 23,6 y 51,8%, respectivamente.

Los factores predictivos independientes de aparición de IRF fueron la edad, el Child-Pugh y la creatinina sérica basales.

La probabilidad de supervivencia al año fue del 91% en los pacientes sin IR y del 46,9% en los que desarrollaron cualquier tipo de IRF ( $p=0,0001$ ).

Los factores predictivos independientes de supervivencia fueron la edad, la puntuación de Child-Pugh, la hiponatremia dilucional y el desarrollo de IRF.

## **5. DISCUSIÓN**

## 5.1. ESTUDIO 1

En este estudio evaluamos la evolución clínica de una amplia serie de pacientes cirróticos (n: 263) seguidos durante un periodo de 3,5 años tras presentar su primera descompensación ascítica. En él se muestra que aunque la presencia de ascitis habitualmente es un indicador de enfermedad hepática avanzada, su evolución es muy variable. Unos pacientes siguen un curso relativamente benigno, con una elevada probabilidad de supervivencia a largo plazo, del 79,3% a 5 años si no desarrollan HD, AR ni SHR, mientras que otros presentan un deterioro progresivo de la función hepática y renal con aparición de complicaciones asociadas a la ascitis como HD, AR y SHR que conllevan un mal pronóstico a corto plazo.

En esta serie 74 pacientes (28,1%) desarrollaron HD durante el seguimiento, hecho que se asoció a un peor pronóstico con una probabilidad de supervivencia al año del 25,6 %. Varios estudios han demostrado que la presencia de hiponatremia en pacientes con cirrosis y ascitis se asocia a un peor pronóstico (64-68). Además, la hiponatremia se asocia a un aumento en la morbilidad, particularmente en complicaciones neurológicas y una disminución de la supervivencia tras el trasplante hepático (69-71). Hay que destacar que la probabilidad de presentar EH fue significativamente mayor en aquellos pacientes con ascitis que presentaron HD frente a los que no (83,1 frente al 56,6% a los 5 años,  $p=0,0001$ ). En diversos estudios se ha demostrado que la hiponatremia es un factor de riesgo para la aparición de EH (72, 83, 84). Este hecho probablemente está relacionado con la reducción de los osmolitos orgánicos intracelulares cerebrales, particularmente de mioinositol, como mecanismo compensador a la hipoosmolaridad del líquido extracelular (72, 83).



En nuestro estudio, 30 pacientes (11,4%) presentaron AR durante el seguimiento, frecuencia similar a la reportada previamente, siendo más frecuente en aquellos que desarrollaron HD. Por otro lado, la mitad de los pacientes con AR presentaron SHR durante el seguimiento. En la mayoría de los pacientes (93,3%) la AR fue clasificada como intratable con diuréticos por aparición de efectos secundarios y tan sólo en dos pacientes fue resistente a dosis plenas de tratamiento diurético. Es bien conocido que la aparición de AR en los pacientes con cirrosis y ascitis conlleva un mal pronóstico a corto plazo, con una supervivencia al año inferior al 50% (58). En este estudio la probabilidad de supervivencia al año tras desarrollar AR fue menor (36,1%) que la reportada en otros estudios que comparaban paracentesis frente a TIPS en el tratamiento de la AR (35-77%) (73-75). Esta diferencia en la supervivencia puede deberse a diferencias en la población estudiada ya que en nuestro estudio los pacientes eran 10 años mayores y presentaban peor función hepática y mayor deterioro de la función renal que los pacientes incluidos en los otros estudios. Además, en el estudio de Salerno et al (75) los pacientes presentan mejor supervivencia probablemente porque se incluyeron pacientes con ascitis recidivante que tienen mejor pronóstico que los pacientes con AR.

En nuestra serie, 20 pacientes (7,6%) desarrollaron SHR, siete del tipo 1 y 13 del tipo 2. De este último subgrupo dos pacientes presentaron SHR tipo 1 a los 12 y 13 meses de seguimiento, respectivamente. La probabilidad de desarrollar SHR en nuestra cohorte de pacientes fue mucho menor que la reportada por Ginès et al (15) en un estudio previo (11,4 frente 39% a los 5 años de seguimiento, respectivamente). Esta diferencia puede explicarse en parte porque los pacientes incluidos en el estudio de Ginès et al tenían una

enfermedad hepática más avanzada. El 63% habían tenido al menos un episodio previo de ascitis lo que explica una mayor retención de sodio y una mayor probabilidad de desarrollar SHR. Nuestro estudio confirma que, de todas las complicaciones de la cirrosis, el SHR es la que tiene peor pronóstico. La supervivencia media del SHR tipo 1 en nuestra cohorte fue de 1 semana, muy similar a la reportada en otros estudios (15). En cambio, los pacientes con SHR tipo 2 tuvieron una mayor probabilidad de supervivencia, del 38,5% al año, que es similar a la de otros estudios (17). Un factor precipitante frecuente que suele desencadenar el deterioro de la función renal es la PBE (76), que estuvo presente en aproximadamente la mitad de los casos de SHR tipo 1 en nuestro estudio.

La supervivencia global a los 5 años en nuestra cohorte de pacientes cirróticos con ascitis fue mayor (56,5%) que la reportada en estudios previos realizados en los años 80 (25-38%) (64, 65, 77). Esta mejoría significativa en la supervivencia probablemente refleja el mejor manejo y la instauración de medidas profilácticas de las descompensaciones hepáticas lo que influye en la evolución final de estos pacientes (47, 78). No obstante, hay que tener en cuenta que la probabilidad de supervivencia disminuye claramente en aquellos pacientes que desarrollaron HD, AR y SHR durante el seguimiento siendo del 23,3, 15,3 y 10% a los 5 años, respectivamente. En el análisis multivariado los factores relacionados independientemente con la supervivencia fueron la edad del paciente y la puntuación de Child-Pugh basales, factores ambos que reflejan una mayor duración de la enfermedad hepática y predictores de mortalidad bien conocidos en pacientes cirróticos con ascitis en varios estudios previos (6, 64, 65, 77). Aunque no hallamos ninguna variable predictiva

indicativa de deterioro hemodinámico y/o renal en el análisis de las variables basales, cuando incluimos el desarrollo de HD, AR o SHR en el modelo de Cox, la HD también se asoció como predictor independiente de mortalidad, hecho que ha sido descrito previamente (64-68) y recientemente en un estudio que incluyó una amplia serie de pacientes cirróticos hospitalizados con insuficiencia renal (85). Sólo el 7,2% de los pacientes fueron trasplantados durante el seguimiento. Esto es debido en parte a que la edad media de nuestra serie estaba cerca del límite superior (65 años) necesario para entrar en la lista de espera de trasplante hepático en nuestro país y, por otro lado, porque una proporción significativa de pacientes presentaba consumo de alcohol activo, contraindicaciones médicas o sociales o bien HCC avanzado. No obstante, 17 pacientes fallecieron en la lista de espera de trasplante hepático. De hecho el porcentaje de trasplante hepático fue sólo del 18% en los pacientes cirróticos con AR incluidos en los estudios que comparaban TIPS frente paracentesis (79). Sólo la implantación de medidas que mejoren las condiciones sociales de nuestros pacientes y acortando la lista de espera se podrá mejorar el porcentaje de pacientes trasplantados.

Evaluamos la utilidad del modelo de puntuación MELD como predictor de supervivencia en pacientes cirróticos con ascitis. El éxito de este modelo se basa en el hecho de que es objetivo, reproducible y fácilmente aplicable en todas las situaciones (80-81). Además incluye la variable que estima el grado de insuficiencia renal (creatinina sérica) que predice con exactitud el pronóstico en pacientes con cirrosis (15, 64, 65, 77). A pesar de estas ventajas su determinación no ha resultado útil para predecir la supervivencia en nuestra cohorte de pacientes cirróticos con ascitis. Una posible explicación es que

aunque la creatinina sérica se incluye en el MELD, pacientes con ascitis y retención importante de sodio pueden tener niveles normales de creatinina principalmente durante las fases iniciales de la descompensación ascítica. En cambio, en estadios más avanzados el índice MELD puede tener valor pronóstico. De hecho, observamos que fue el único factor pronóstico independiente de supervivencia en aquellos pacientes que desarrollaron HD durante el seguimiento. Aunque el número de pacientes que presentaron AR y SHR es relativamente bajo y no nos permite aplicar el valor pronóstico del MELD en estas situaciones, en una publicación reciente se confirma que el índice MELD es útil para evaluar el pronóstico en paciente con cirrosis y SHR (82). Los valores de MELD en los pacientes con SHR tipo 1 y 2 de nuestra serie fueron casi idénticos a los reportados en dicho estudio (27 y 19 frente 28 y 17 para el SHR tipo 1 y 2, respectivamente) (82).

Nuestros resultados contribuyen a definir la historia natural y el pronóstico de los pacientes cirróticos con ascitis. Es posible que con la aplicación de los nuevos tratamientos como fármacos acuareéticos, TIPS recubiertos para la AR o análogos de la vasopresina como terlipresina asociada con albúmina o el TIPS para el tratamiento del SHR (92-94), la historia natural de los pacientes cirróticos con ascitis mejore en los próximos años. En la actualidad ya existen datos de que terlipresina mejora ligeramente la supervivencia a corto plazo en pacientes con SHR tipo 1 (61) y probablemente ello ha permitido aumentar el número de pacientes que llegan al trasplante hepático. Sin embargo, terlipresina es eficaz en menos del 50% de los pacientes con SHR tipo 1 y no se puede utilizar o hay que suspenderla en el 25% de los casos por aparición de efectos adversos. Por otra parte, el TIPS está contraindicado en un elevado

porcentaje de pacientes con SHR tipo 1(96). Los estudios realizados hasta la fecha con fármacos acuareéticos no han demostrado impacto beneficioso en la supervivencia y uno de ellos se suspendió por aumento de la mortalidad (35, 104).

## 5.2. ESTUDIO 2

En este estudio evaluamos la incidencia de insuficiencia renal funcional (IRF), su impacto en el curso de la enfermedad y los factores pronósticos relacionados con el desarrollo de IR en la misma cohorte de pacientes cirróticos con ascitis del estudio 1.

Actualmente existe poca información acerca de la incidencia de otros tipos de IRF en pacientes cirróticos en la literatura médica. El presente estudio muestra que el desarrollo de cualquier tipo de IRF durante la historia natural de cirrosis con ascitis es frecuente, estando presente en aproximadamente la mitad de los pacientes durante el seguimiento. La probabilidad al año de presentar el primer episodio de cualquier tipo de IRF fue del 23,6%.

En este estudio el tipo de IR más frecuente fue la IR pre-renal que estuvo presente en el 27,4% de los pacientes. Este tipo de IR es el más frecuente en pacientes cirróticos hospitalizados que presentan insuficiencia renal aguda representando alrededor del 45% de los casos en estudios recientes (53). En el estudio de Martín-Llahí (85) publicado recientemente que incluyó una amplia serie de pacientes cirróticos hospitalizados con IR (n 562), la IR asociada a depleción de volumen estuvo presente en el 32% de los casos. Esta alta incidencia probablemente se explica por la especial inestabilidad hemodinámica que frecuentemente aparece en los pacientes cirróticos (86-88). Esto puede deberse a varias causas como demostramos en nuestro estudio,

donde la causa más frecuente de IR pre-renal fue el tratamiento diurético excesivo, seguido de hipovolemia en contexto de hemorragia gastrointestinal o pérdidas excesivas de líquido en contexto de encefalopatía hepática, bien por disminución de la ingesta o por pérdidas gastrointestinales por tratamiento laxante excesivo en ausencia de tratamiento diurético o hemorragia digestiva. En el estudio de Martín-Llahí la causa más frecuente de IR pre-renal fue la hemorragia gastrointestinal, seguida de tratamiento diurético y pérdidas gastrointestinales (85).

El segundo tipo de IRF más frecuente observado en nuestra serie fue el asociado a infección, afectando al 14,1% de los pacientes. Este porcentaje es algo inferior que el observado por Follo et al (76) (33%) y Fasolato et al (57) (33,7%). Esta diferencia puede explicarse porque en nuestro estudio evaluamos todos los tipos de infección y no sólo la PBE, que es una circunstancia que ocurre en pacientes con enfermedad avanzada y explicaría la incidencia más elevada de IRF en estos estudios. En el estudio de Terra et al (56) la incidencia de IR en pacientes con sepsis no relacionada con PBE fue del 27%. En cambio en el estudio de Martín-Llahí(85), la IR asociada a infección bacteriana fue el tipo más frecuente de IR y estuvo presente en el 46% de los pacientes. En este subgrupo de pacientes había pacientes con y sin shock séptico y las infecciones más frecuentes que causaron IR fueron las espontáneas (PBE y bacteriemia espontánea).

El tercer tipo de IRF observado fue el SHR en el 7,6% de nuestros pacientes. El SHR es la complicación más grave de la cirrosis con una incidencia anual estimada en estudios recientes del 8% (90), similar a la observada en nuestra serie. Un evento frecuente que desencadena el SHR es la PBE, que estuvo

presente en aproximadamente la mitad de los casos de SHR tipo 1 en nuestro estudio. En el estudio más reciente (85), la incidencia fue algo superior, 13% teniendo en cuenta los criterios clásicos de SHR que excluyen pacientes con infección activa (58). En cambio, si tenemos en cuenta los nuevos criterios diagnósticos de SHR (14), la frecuencia aumenta hasta el 43%, representando la causa más frecuente de IR en pacientes hospitalizados en este estudio.

Finalmente el 7,6% de los pacientes presentaron IR orgánica en nuestra serie, frecuencia similar a la reportada en el estudio de Martín-Llahí (85) que fue del 9%.

En el análisis multivariado, los factores predictivos independientes de aparición de IRF fueron la edad en el momento de la primera descompensación ascítica, la puntuación de Child-Pugh, y los niveles de creatinina séricas basales. Estos factores reflejan una mayor duración de la enfermedad y han sido identificados como factores pronósticos en diferentes estudios (8, 15, 64, 65, 103).

El desarrollo de IRF implica un peor pronóstico en los pacientes con cirrosis. De hecho en este estudio observamos que aunque la probabilidad de supervivencia al año fue del 91% en pacientes que no desarrollaron IR, ésta disminuyó al 46,9% en aquellos que presentaron cualquier tipo de IRF durante el seguimiento. Estos resultados son similares a los reportados recientemente en una revisión sistemática de 74 estudios publicados entre 1977 y 2010 que evalúan la mortalidad y el pronóstico en pacientes con cirrosis e IR, donde la mortalidad global fue del 67% y a 1, 3 y 12 meses del 58, 71 y 63%, respectivamente (103). En esta revisión se observó que la mortalidad a corto plazo (1 mes) fue significativamente superior en el primer periodo (1977-2004) que en el segundo (2005-2010) (55 frente al 49%) pero, en cambio, la

mortalidad a 3 y 12 meses fue similar para ambos periodos. Estos hallazgos sugieren que aunque el pronóstico a corto plazo de estos pacientes ha mejorado en los últimos años probablemente en relación con el uso de vasoconstrictores y albúmina, todavía presentan muy mal pronóstico a largo plazo.

Como era de esperar, en nuestra serie el SHR fue el tipo de IRF con peor pronóstico, sobre todo el SHR tipo 1 con una supervivencia media de 1 semana en nuestra cohorte, similar a la publicada en otros estudios (15, 16, 83). En cambio los pacientes de SHR tipo 2 presentaron una mayor probabilidad de supervivencia, del 38,5% al año en nuestro estudio, similar a la reportada previamente (17).

La probabilidad de supervivencia fue mayor (38,9% al año) en la IRF asociada a infección. El grupo de pacientes con IRF que presentaron mayor supervivencia fueron aquellos con IR pre-renal (62,3% al año). A pesar de que este tipo de IR se considera de buen pronóstico por su reversibilidad, los hallazgos de nuestro estudio indican que al menos en pacientes con cirrosis, el desarrollo de IR pre-renal implica un peor pronóstico con una supervivencia media tras su aparición de tan sólo 19 meses. Probablemente el hecho de que los pacientes con cirrosis desarrollen IR pre-renal indica que su estado hemodinámico empieza a fallar. En el estudio más reciente publicado por Martín-Llahí (85) de importancia pronóstica en función de la causa de IR la probabilidad de supervivencia a 3 meses en función de la causa de insuficiencia renal funcional fue del 46% para la IR asociada a hipovolemia, 31% para la IR asociada a infección y 15% para el SHR, confirmándose el impacto negativo de los diferentes tipos de IRF en los pacientes cirróticos.



En nuestro estudio los factores predictores independientes de mortalidad fueron la edad, la puntuación de Child-Pugh, la hiponatremia dilucional y el desarrollo de IRF. Los dos primeros factores indican un mayor duración de la enfermedad y, obviamente, un marcado deterioro de la función hepática y están descritos como buenos indicadores pronósticos en varios estudios (8, 64, 104). Por otra parte, la hiponatremia dilucional, que implica un marcado deterioro de la función renal, y la aparición de IRF son factores pronósticos bien conocidos en la cirrosis con ascitis (15, 91) y también aparecen como factores pronósticos en el estudio de Martín-Llahí (85) junto con el MELD y la EH.

Recientemente se han propuesto nuevos criterios diagnósticos de IRA basados en la definición de “Acute Kidney Injury” (AKI) consensuada por el Acute Kidney Injury Network (AKIN) en los que se define IRA como deterioro agudo de la función renal en 48 horas manifestada por aumento de la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl, o aumento del 50% o 1,5 veces respecto el valor basal (52). En este concepto se incluye la IRF, pero también la IR orgánica como la NTA, glomerulonefritis o la IR postrenal. En un estudio retrospectivo publicado recientemente (89) realizado en una cohorte de 198 pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados se aplicaron los nuevos criterios AKIN y se observó que el 46% de los pacientes presentaron IRA con una mortalidad global durante la hospitalización del 40,4%. La mortalidad fue del 29,9% en los pacientes sin IRA y del 52,7% en aquellos que desarrollaron IRA. Aunque en este estudio la mortalidad global fue elevada, en aquellos que desarrollaron IRA fue similar a la de nuestra serie. Las variables que se relacionaron de forma independiente con la mortalidad hospitalaria fueron la presencia de infección, EH, el índice de Child-Pugh y la IRA. Estas dos últimas variables también estaban presentes en

nuestro estudio, las dos primeras son factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de IR e implican un peor pronóstico en pacientes con cirrosis.

No obstante, todavía existe escasa información en cuanto a la aplicabilidad de estos nuevos criterios de IRA. Hasta la fecha existen tres estudios en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos que muestran que los nuevos criterios AKI son buenos predictores de supervivencia hospitalaria (98, 99, 100) y uno de ellos también de la supervivencia a 6 meses (100). En dos estudios prospectivos publicados recientemente en forma de resúmen en una misma serie de pacientes hospitalizados con cirrosis e insuficiencia renal (101,102) se observó que los criterios AKIN predecían la mortalidad hospitalaria con una sensibilidad similar a los criterios clásicos y que los nuevos criterios tenían una mayor sensibilidad para identificar pacientes con cirrosis avanzada con mayor riesgo de mortalidad a los 3 meses. Además, el añadir el valor de creatinina sérica  $>1,5$  mg/dl a los nuevos criterios aumenta levemente la sensibilidad y *per se* no tiene valor pronóstico.

Dado que la aparición de un primer episodio de IRF es frecuente e implica un impacto negativo en la historia natural de los pacientes cirróticos con ascitis, con una elevada mortalidad a corto y largo plazo, deberían tomarse medidas para prevenir la aparición de IRF, especialmente en pacientes con elevado riesgo de desarrollarla. La profilaxis de la insuficiencia renal en la cirrosis consiste en medidas para prevenir o tratar la depleción de volumen o la vasodilatación. Medidas para prevenir la depleción de volumen incluye el uso cuidadoso de diuréticos, evitar la diarrea por uso excesivo de lactulosa, administrar albúmina tras paracentesis de gran volumen (51). En el contexto de PBE la expansión plasmática con albúmina asociada al tratamiento antibiótico

previene el SHR, sobre todo en pacientes que a presentan cierto deterioro de la función renal en el momento del diagnóstico (47). El tratamiento con pentoxifilina durante 4 semanas en pacientes con hepatitis alcohólica grave previene la aparición de SHR (62) y a largo plazo disminuye la aparición de algunas de las complicaciones de la cirrosis, incluyendo la IR (63). ). También se ha demostrado que la profilaxis primaria de la PBE con norfloxacino retrasa la aparición de SHR y mejora la supervivencia en pacientes con cirrosis y enfermedad hepática avanzada o insuficiencia renal (10). Finalmente, el tratamiento con betabloqueantes no selectivos en pacientes respondedores reduce la incidencia de SHR (105).

Una limitación de nuestro estudio es que aunque los datos fueron recogidos de forma prospectiva en un estudio publicado previamente y los pacientes fueron seguidos estrechamente por los mismos especialistas en el mismo hospital durante el transcurso de la enfermedad, el estudio es retrospectivo y, por tanto, estos hallazgos se tendrían que validar en un estudio prospectivo. Además, serán necesarios más estudios prospectivos para evaluar si los nuevos criterios frente a los convencionales de IRA predicen mejor la supervivencia en pacientes con cirrosis como se ha sugerido recientemente (96,97).

## **6. CONCLUSIONES**

## 6.1. ESTUDIO 1

1. La supervivencia de los pacientes cirróticos con ascitis es relativamente elevada (85 y 56,5% al cabo de 1 y 5 años, respectivamente) y viene determinada por la edad y la puntuación de Child-Pugh en el momento de la primera descompensación ascítica, así como por el desarrollo de HD.
2. Aunque la probabilidad de desarrollar AR y SHR es relativamente baja (aproximadamente 10% a 3 años) se asocia a un mal pronóstico a corto plazo.
3. En los pacientes con cirrosis y ascitis el SHR es la complicación con peor pronóstico con una supervivencia media de tan sólo 7 días.
4. La supervivencia de los pacientes que no desarrollan HD, AR o SHR es significativamente mayor (79,3% a 5 años) que la de los que presentan estas complicaciones (supervivencia a los 5 años del 23,3, 15,3 y 10% para HD, AR o SHR, respectivamente).
5. El índice MELD predice el pronóstico de los pacientes con ascitis e hiponatremia dilucional, pero no es útil para evaluar el pronóstico a largo plazo en los pacientes cirróticos con ascitis.

## 6.2. ESTUDIO 2

1. La aparición de un primer episodio de IRF en los pacientes con cirrosis y ascitis es muy frecuente, aproximadamente un 50%, y ello se asocia a un peor pronóstico.
2. El tipo de IRF más frecuente es el pre-renal, seguido del asociado a infección y del SHR.

3. La edad, la puntuación de Child-Pugh y los niveles de creatinina sérica basales determinan la aparición de IRF.
4. La supervivencia de los pacientes cirróticos con ascitis sin IR es elevada (91% al año) pero se reduce prácticamente a la mitad (46,9%) en aquellos que presentan algún tipo de IRF.
5. La IR pre-renal tiene un inesperado impacto negativo en la historia natural de la cirrosis con ascitis, con una probabilidad de supervivencia de tan sólo el 56,6% al año.
6. Dado que la presentación de cualquier episodio de IRF se asocia a un peor pronóstico, deberían tomarse medidas para prevenir la aparición de IRF, especialmente en pacientes con elevado riesgo de desarrollarla.

## **7. PUBLICACIONES**

### 7.1. ESTUDIO 1

Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites.

**Clin Gastroenterol Hepatol 2006**; 4:1385-1394.

Autores: R. Planas, **S. Montoliu**, B. Ballesté, M. Rivera, M. Miquel, H. Masnou, J.A. Galeras, M.D. Gimenez, J.Santos, I. Cirera, R.M. Morillas, S. Coll, R. Solà.

### 7.2. ESTUDIO 2

Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. **Clin Gastroenterol Hepatol. 2010**;8:616-622.

Autores: **S. Montoliu**, B. Ballesté, R. Planas, M.A. Álvarez, M. Rivera, M. Miquel, H. Masnou, I. Cirera, R.M. Morillas, S. Coll, M. Sala, M. García-Retortillo, N. Cañete, R. Sola.



## **7.1. ESTUDIO 1**

**HISTORIA NATURAL DE PACIENTES  
CIRRÓTICOS HOSPITALIZADOS PARA EL  
MANEJO DE LA ASCITIS**

## Natural History of Patients Hospitalized for Management of Cirrhotic Ascites

RAMON PLANAS,\* SILVIA MONTOLIU,\* BELEN BALLESTÉ,† MONICA RIVERA,† MIREIA MIQUEL,\* HELENA MASNOU,\* JOSE ANTONIO GALERAS,† MARÍA D. GIMÉNEZ,† JUSTINIANO SANTOS,\* ISABEL CIRERA,† ROSA MARÍA MORILLAS,\* SUSANNA COLL,† and RICARD SOLÀ†

\*Liver Section, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; and †Liver Section, Service of Gastroenterology, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

**Background & Aims:** Since the International Ascites Club published the diagnostic criteria of refractory ascites (RA) and hepatorenal syndrome (HRS), there have been few studies assessing the natural history of ascites. The aims of this study were to define the natural history of cirrhotic ascites and to identify prognostic factors for dilutional hyponatremia (DH), RA, HRS, and survival. **Methods:** Two hundred sixty-three consecutive cirrhotic patients were followed for  $40.9 \pm 2.6$  months after their first significant ascites. **Results:** During follow-up 74 (28.1%) patients developed DH, 30 (11.4%) RA (diuretic-resistant in 2 cases and diuretic-intractable because of the development of diuretic-induced complications in 28 cases), and 20 (7.6%) HRS (type 1, 7; type 2, 13). The 5-year probability of DH, RA, and HRS development was 37.1%, 11.4%, and 11.4%, respectively. The probability of survival at 1 and 5 years was 85% and 56.5%, respectively. The independent predictors for survival were baseline age, baseline Child-Pugh score, and DH development. The 1-year probability of survival after developing DH, RA, and type 2 HRS was 25.6%, 31.6%, and 38.5%, respectively. In contrast, the mean survival was only  $7 \pm 2$  days in those patients developing type 1 HRS. **Conclusions:** (1) The survival of cirrhotic patients with first episode of ascites is relatively high, and it is mainly influenced by age and Child-Pugh score at the time of ascites decompensation, as well as by DH development. (2) The probability of RA and HRS development is relatively low, but they are associated with a poor prognosis.

Ascites is the most common complication of cirrhosis and the first manifestation of the disease in the majority of patients.<sup>1,2</sup> Approximately 50% of patients with compensated cirrhosis developed ascites during 10 years of observation.<sup>1</sup> The development of ascites is associated with a poor quality of life, increased risk of infections and renal failure, and a poor long-term outcome.<sup>1–4</sup> In fact, the most severe hepatorenal disorders, refractory ascites (RA) and hepatorenal syndrome (HRS), account for more than 30% of referrals of cirrhotic patients for evaluation of liver transplantation in the United States and Europe.<sup>5,6</sup>

In recent years, important advances have been made in the pathogenesis and treatment of ascites and its complications, such as RA, dilutional hyponatremia (DH), spontaneous bacterial peritonitis (SBP), and HRS.<sup>7</sup> To facilitate communication among clinicians and researchers and ensure unambiguous diagnosis and more confident prognosis, in 1996 the International Ascites Club published the diagnostic criteria of RA and

HRS.<sup>8</sup> However, it is surprising that there have been so few studies assessing the natural history of cirrhotic patients with ascites. Therefore, at present, it is not well-established how many of these patients will develop other ascitic complications, what their survival rate is, and whether there are clinical and laboratory data of value in predicting prognosis.

A better understanding of the natural history of ascites and its complications would greatly improve our strategies of surveillance and intervention. Therefore, the aim of the present study was to define the natural history of cirrhotic ascites and to identify prognostic factors for RA, DH, and HRS development, and survival.

### Patients and Methods

#### Study Population

The study included patients with decompensated cirrhosis hospitalized in 2 Liver Units of University Hospitals in the area of Barcelona between the period of August 1997–December 2001 and who fulfilled the following criteria: (1) clinically significant ascites, ie, moderate (grade 2) or tense (grade 3) ascites according to the International Ascites Club<sup>9</sup>; (2) possibility of performing complete follow-up from the first hepatic decompensation in the same referral hospital; (3) no evidence of hepatocellular carcinoma (HCC) at the first hepatic decompensation; (4) age between 18–80 years; and (5) prospective follow-up for a minimum period of 6 months.

The diagnosis of cirrhosis was established by a liver biopsy or by means of biochemical and ultrasonography features. Anti-HCV test was performed in all patients included in the study. Cirrhosis was considered of alcoholic etiology when daily ethanol consumption was higher than 80 g/d in men and than 60 g/d in women, and anti-HCV was negative. Patients with other forms of liver disease were excluded by history, serologic parameters, and histology when available. Patients with severe alcoholic hepatitis, defined by the presence of a Maddrey's discriminant function  $>32$  and/or alcoholic hepatitis-associated

---

**Abbreviations used in this paper:** CI, confidence interval; DH, dilutional hyponatremia; GGT,  $\gamma$ -glutamyltransferase; HCC, hepatocellular carcinoma; HE, hepatic encephalopathy; HR, hazard ratio; HRS, hepatorenal syndrome; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PHGB, portal hypertensive gastrointestinal bleeding; RA, refractory ascites; RR, relative risk; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

© 2006 by the AGA Institute

1542-3565/06/\$32.00

doi:10.1016/j.cgh.2006.08.007

ated hepatic encephalopathy (HE), which is associated with 50% hospital mortality, were also excluded. The Ethics Committees of both hospitals approved the study protocol.

### **Follow-up**

The date of the first episode of ascites was defined as day 1, and it was retrospectively obtained in the 62 (31%) cases identified who had presented a previous episode of ascites. The follow-up was maintained until death, liver transplantation, or the end of the observation period (December 31, 2002).

During follow-up, all patients underwent clinical assessment, renal and standard liver biochemical tests at 1 month after being discharged and twice a year, or more frequently if indicated. Secondary prophylaxis was established in all patients surviving an episode of SBP. Moreover, secondary prophylaxis with either  $\beta$ -blockers and/or endotherapy was started as soon as possible from day 6 of the index portal hypertensive gastrointestinal bleeding (PHGB). All patients were urged to abstain from alcohol. During follow-up, grade of ascites, mean arterial pressure, urinary volume, renal and liver tests, treatment of ascites by paracentesis and doses of diuretic treatment, and existence of DH, RA, and HRS were carefully registered in each control.

Ascites was diagnosed by clinical features and confirmed by ultrasonography or diagnostic paracentesis. Patients with grade 2 or moderate ascites were treated with salt restriction and administration of progressive doses of spironolactone alone or associated with furosemide, whereas those with grade 3 or tense ascites were treated with large-volume paracentesis plus albumin. DH was defined as serum sodium  $<130$  mEq/L in the presence of an expanded extracellular fluid volume, as indicated by the presence of ascites and/or edema,<sup>10</sup> and it was treated with fluid restriction (1000 mL/day) and discontinuation of diuretics. RA and HRS were defined following the International Ascites Club diagnostic criteria.<sup>8,9</sup> RA was classified as diuretic-resistant ascites when there was a lack of response to high doses of diuretics (400 mg of spironolactone per day plus 160 mg of furosemide per day) or diuretic-intractable ascites when patients developed side effects that prohibited their use. Patients with RA were treated predominantly by repeated large-volume paracentesis plus albumin, but some patients were treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in the setting of a randomized controlled trial.<sup>11</sup> The diagnosis of HRS was made by using criteria to exclude other causes of renal failure that can occur in cirrhosis. HRS was classified into 2 groups: type I when there was an acute and rapidly progressive renal failure (serum creatinine  $>2.5$  mg/dL), and type 2 when renal failure was less severe (serum creatinine 1.5–2.5 mg/dL) and showed little or no rapid progression compared with that of type 1 HRS.

Diagnosis of SBP was based on ascitic fluid polymorphonuclear count greater than 250 cell/mm<sup>3</sup> and absence of data suggesting secondary peritonitis.<sup>12</sup> HE was defined as an episode of mental confusion clearly related by the patient or family member, or detection of disorientation by a physician. Confusion or coma before death from hepatic failure was excluded.<sup>13</sup> The diagnosis of PHGB was confirmed by endoscopy following the Baveno consensus criteria.<sup>14</sup> HCC was sought at admission in all patients by means of alpha-fetoprotein levels and ultrasonography. HCC diagnosis was confirmed by histology/cytology or an early arterial phase contrast-enhanced lesion  $\geq 2$  cm

in 2 abdominal imaging studies or in 1 imaging study with alpha-fetoprotein levels  $>400$  ng/mL.<sup>15</sup>

Death was classified as caused by liver failure if progressive impairment of liver function occurred, or if it occurred within 6 weeks of PHGB,<sup>14</sup> regardless of the severity. Patients who died of conditions not related to liver disease and patients who were lost to follow-up were censored at the time of dropout, respectively, in the statistics.

### **Prognostic Factors**

The following clinical and analytical variables were evaluated as potential prognostic factors for the probability of DH, RA, and HRS development and survival: age, gender, etiology of cirrhosis, alcohol consumption before entry into the study, total bilirubin, albumin, prothrombin index, AST, ALT,  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase, leukocyte and platelet count, hemoglobin, mean arterial pressure, BUN, serum creatinine, plasma and urinary sodium, serum potassium, Child-Pugh score, and Model for End-stage Liver Disease (MELD) score.

### **Statistical Analysis**

Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard error. Categorical variables are presented as numbers (percentage). Student unpaired *t* test was used to compare quantitative data, and the  $\chi^2$  test was used to compare qualitative variables.

For actuarial probability analysis, data were censored at the date of DH, RA, and HRS development (incidence of DH, RA, and HRS) or death (survival analysis) or when the last information on life status was obtained and no later than December 31, 2002. For patients who underwent liver transplantation, the date of censoring them as living patients was that of the surgical procedure. The survival time was calculated from the date of the first decompensation to death or censoring date.

The univariate analysis of overall survival was performed by using the method of Kaplan-Meier. Curves were compared by the log rank test. A total of 21 clinical and biologic variables were included in the univariate statistical analysis. The cutoff level chosen for quantitative variables was the median value. For qualitative variables, patients were grouped according to the presence or absence of each variable. To identify independent predictors of survival during follow-up, variables that achieved a *P* value  $<.1$  were included with continuous values in a multivariate analysis by using a proportional hazards Cox regression procedure. To avoid the generation of an error of collinearity, multivariate analyses were performed without including Child-Pugh and/or MELD scores when some of the variables included in these scores achieved a *P* value  $<.1$  in the univariate analysis. All data analysis was conducted by using a Statview 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC) and JMP 5.0 1a statistical software for Mac OS 9 and X (Apple Computer Inc, Cupertino, CA), respectively.

## **Results**

### **Patient Characteristics**

During the period of the study, 484 consecutive HCV-related or alcoholic decompensated cirrhotic patients were evaluated. A total of 221 patients were not included in the study: in 120 cases because they never developed clinically significant ascites (grade 2 or 3), in 30 cases because after their initial

**Table 1.** Characteristics of the Patients Included in the Study

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| Patients (n)                     | 263         |
| Age (y)                          | 61 ± 0.7    |
| Male gender (n)                  | 172 (65.4%) |
| Etiology of cirrhosis            |             |
| HCV                              | 136 (51.7%) |
| Alcohol                          | 127 (48.3%) |
| Follow-up (mo)                   | 40.9 ± 2.62 |
| Child-Pugh class (n)             |             |
| A                                | 28 (10.6%)  |
| B                                | 175 (66.5%) |
| C                                | 60 (22.8%)  |
| Child-Pugh score                 | 8.3 ± 0.01  |
| MELD score                       | 10.6 ± 0.3  |
| Ascites grade (n)                |             |
| 2                                | 205 (77.9%) |
| 3                                | 58 (22.1%)  |
| Bilirubin (mg/dL)                | 2.5 ± 0.1   |
| ALT (IU/L)                       | 71.2 ± 2.6  |
| AST (IU/L)                       | 45.3 ± 2.18 |
| GGT (IU/L)                       | 115 ± 8.3   |
| Alkaline phosphatase (IU/L)      | 166 ± 6.8   |
| Albumin (g/L)                    | 3.1 ± 0.15  |
| Prothrombin (%)                  | 63.6 ± 1    |
| Hemoglobin (g/dL)                | 11 ± 0.13   |
| Leukocytes (10 <sup>3</sup> /μL) | 6142 ± 188  |
| Platelets (10 <sup>3</sup> /μL)  | 103 ± 3.4   |
| Mean arterial pressure (mm Hg)   | 89 ± 0.9    |
| BUN (mg/dL)                      | 20 ± 0.9    |
| Serum creatinine (mg/dL)         | 0.97 ± 0.03 |
| Plasma sodium (mEq/L)            | 136 ± 0.2   |
| Urinary sodium (mEq/24 h)        | 48 ± 2.4    |
| Serum potassium (mEq/L)          | 4 ± 0.03    |

hepatic decompensation they were monitored in another hospital, in 42 cases because they had an HCC diagnosed at the first decompensation, in 9 cases because they were older than 80 years, and in the remaining 20 cases because they were lost from follow-up within the first 6 months. Therefore, a total of 263 patients fulfilling the inclusion criteria were followed for a mean period of 41 ± 3 months (range, 6–227 months). Fourteen patients (5.3%) were lost to follow-up after the inclusion (mean, 11.8 ± 2.9; range, 7–36). The number of patients coming

from each hospital was 132 and 131, respectively. Both subgroups of patients were comparable with respect to age, gender, etiology of cirrhosis, and Child-Pugh class. The percentage of patients who became abstinent of alcohol during follow-up was 72.6%.

The patients included in the study needed a total of 995 hospital admissions (3.8 ± 0.2 per patient) and remained 12,003 days in the hospital (46 ± 2 per patient). The clinical and laboratory features of the patients at entry are shown in Table 1. Ascites was the first decompensation of cirrhosis in 216 patients, whereas the remaining 47 patients had a previous episode of PHGB (37 cases), HE (6 cases), or severe bacterial infection (4 cases) without significant ascites.

Sixty-nine patients (26.2%) developed 88 episodes of SBP during the follow-up. Albumin was administered in 66 (75%) of the 88 SBP episodes. Moreover, 73 patients (27.3%) developed bacterial infections other than SBP, including sepsis (39 patients and 44 episodes), pneumonia (32 patients and 36 episodes), cellulites and/or abscess (9 patients and 9 episodes), and secondary bacterial peritonitis (2 cases).

### Dilutional Hyponatremia

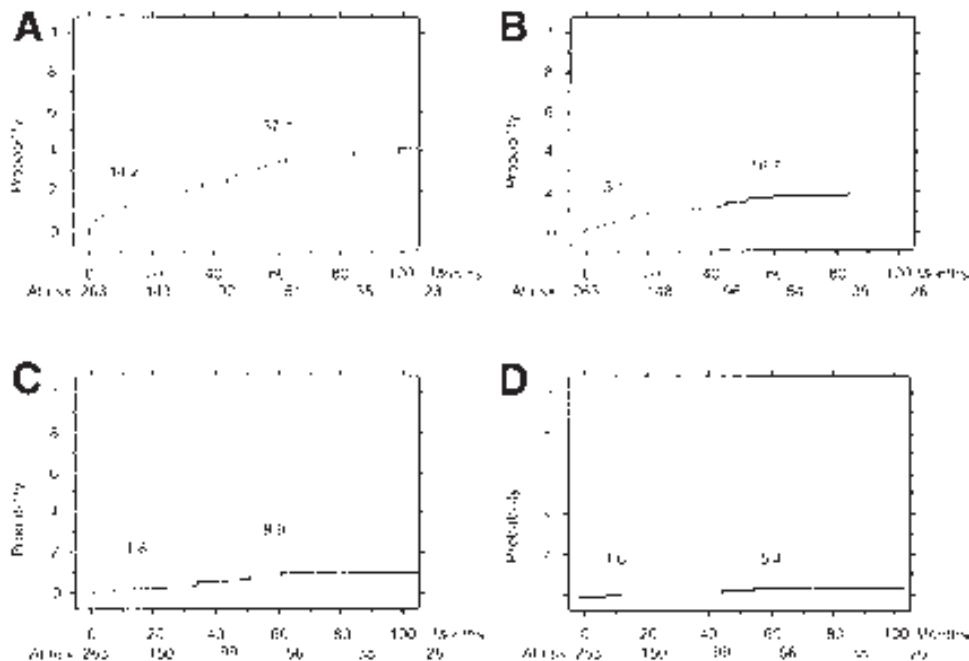
Seventy-four patients (28.1%) developed DH during the follow-up (plasma sodium, 126 ± 0.4 mEq/L; range, 115–129 mEq/L). DH appeared during the first episode of ascites in 11 patients (14.9%) and within a mean period of 40 ± 3 months in the remaining 63 cases. DH was continuous in 26 patients and intermittent in the remaining 48 patients. Table 2 shows the characteristics of the patients at the time of diagnosis of DH. The number of hospital admissions and the total days in the hospital were higher in patients who developed DH in comparison with the remaining patients (4.8 ± 0.4 vs 3.3 ± 0.2 admissions, and 56 ± 4 vs 41 ± 2.5 days; *P* = .0006 and *P* = .001, respectively).

The probability of DH development at 5 years of follow-up was 37.1% (Figure 1). Supplemental Table 1 shows the positive and negative findings of the univariate and multivariate analysis for the different factors with respect to the development of DH (see supplementary materials online at [www.cghjournal.org](http://www.cghjournal.org)). In the multivariate analysis, only 2 parameters independently correlated with DH development, baseline age and prothrombin index at inclusion. We have built a model including

**Table 2.** Characteristics of the Patients at Time of Diagnosis of DH, RA, and HRS

|                           | DH         | RA         | Type 1 HRS | Type 2 HRS | <i>P</i> value <sup>a</sup> |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------------------------|
| Patients (n)              | 74         | 30         | 9          | 13         |                             |
| Age (y)                   | 67 ± 1     | 68 ± 1     | 70 ± 2     | 69 ± 2     | NS                          |
| Male gender (n, %)        | 44 (59.5)  | 19 (63.3)  | 4 (44.4)   | 7 (53.8)   | NS                          |
| Child-Pugh score          | 10.2 ± 0.2 | 10.3 ± 0.3 | 11.6 ± 0.5 | 10.8 ± 0.5 | NS                          |
| MELD score                | 16.4 ± 0.7 | 17.8 ± 1   | 27.4 ± 1.7 | 19.4 ± 1.4 | .0001                       |
| Bilirubin (mg/dL)         | 4.1 ± 0.4  | 3.5 ± 0.5  | 6 ± 1.7    | 3.5 ± 0.6  | NS                          |
| Albumin (g/L)             | 2.8 ± 0.1  | 2.9 ± 0.1  | 2.6 ± 0.2  | 2.8 ± 0.2  | NS                          |
| Prothrombin (%)           | 56 ± 2     | 58 ± 3     | 42 ± 4     | 60 ± 4     | NS                          |
| MAP (mm Hg)               | 78 ± 2     | 74 ± 2     | 59 ± 3     | 76 ± 4     | .0005                       |
| BUN (mg/dL)               | 35 ± 3     | 41 ± 4     | 92 ± 15    | 54 ± 8     | .0001                       |
| Serum creatinine (mg/dL)  | 1.4 ± 0.1  | 1.7 ± 0.1  | 2.7 ± 0.3  | 2 ± 0.2    | .0001                       |
| Plasma sodium (mEq/L)     | 127 ± 0.3  | 132 ± 1    | 125 ± 1.7  | 129 ± 1    | .001                        |
| Urinary sodium (mEq/24 h) | 18 ± 2     | 15 ± 2     | 5 ± 2      | 10 ± 2     | .05                         |
| Serum potassium (mEq/L)   | 4.5 ± 0.1  | 4.7 ± 0.1  | 4.8 ± 0.3  | 4.6 ± 0.2  | NS                          |

<sup>a</sup>Analysis of variance.



**Figure 1.** Actuarial probability of (A) dilutional hyponatremia, (B) refractory ascites, (C) type 2, and (D) type 1 hepatorenal syndrome. The numbers within the graphs indicate the actuarial probability of each complication at 1 and 5 years, respectively.

baseline Child-Pugh and MELD scores and excluding serum bilirubin and prothrombin index to avoid an error of collinearity. Age (relative risk [RR], 1.06; 95% confidence interval [CI], 1.03–1.09;  $P = .0003$ ) and Child-Pugh score (RR, 1.40; 95% CI, 1.21–1.63;  $P = .0001$ ) independently correlated with DH development in this model.

The probability of HE development at 5 years of follow-up was significantly higher in patients with ascites and DH than in those without DH (83.1% vs 56.6%;  $P = .0001$ ).

**Refractory Ascites**

Thirty patients (11.4%) developed RA during a mean period of  $28 \pm 7$  months after the first ascites. RA was classified as diuretic-intractable in 28 (93.3%) cases and diuretic-resistant in the remaining 2 patients (6.7%). Diuretic-intractable RA was due to diuretic-induced renal failure in 23 cases, HE in 22 cases, hyponatremia in 21 cases, hyperkalemia in 11 cases, and hypokalemia in 2 cases. Clinical data of the patients at the time of RA diagnosis are shown in Table 2. Patients with RA needed 178 hospital admissions (mean,  $5.9 \pm 0.7$ ) and remained 1967 days in the hospital (mean,  $66 \pm 7$ ). RA was more frequent in patients who developed DH during the study (32.4% vs 3.2%;  $P = .0001$ ).

The actuarial probability of RA after the first episode of ascites was 16.7% at 5 years of follow-up. Baseline Child-Pugh score at the first ascites decompensation and HCV etiology were the only independent predictors of RA development in the multivariate analysis (Table 3).

**Hepatorenal Syndrome**

Twenty patients (7.6%) exhibited HRS during the follow-up ( $40 \pm 3$  months). In 7 patients the HRS was type 1, and it was type 2 in the remaining 13 cases. Two patients with HRS type 2 developed HRS type 1 at 12 and 13 months, respectively. Therefore, a total of 9 patients (3.4%) developed type 1 HRS

during the present study. HRS type 1 appeared after the complete resolution of a severe bacterial infection in 5 cases and without any known precipitating factor in the remaining 4 cases. Table 2 shows the characteristics of the patients at the time of diagnosis of HRS. During the follow-up period, HRS appeared in 16 of 74 patients (21.6%) who developed DH and in 17 of 30 patients (56.7%) with RA. Patients with HRS type 2 required 61 hospital admissions (mean,  $4.7 \pm 0.7$ ) and remained 671 days in the hospital (mean,  $52 \pm 6$ ).

The probability of HRS development was 11.4% at 5 years of follow-up. Corresponding figures for HRS type 2 and type 1 development were 8.9% and 5.4%, respectively (Figure 1). Age was the only independent predictive factor of HRS in the multivariate analysis (Table 4).

**Survival**

During follow-up, 97 patients (36.9%) died of all causes. Death was attributed to liver failure in 45 cases, which was due to the development of bacterial infection in 28 cases, HCC in 10, and PHGB in 10. In the remaining 4 patients death was unrelated to liver disease.

Twenty-three patients (8.7%) exhibited an HCC during the follow-up. The possibility of hepatic transplantation was assessed in the 97 patients younger than 65 years with a Child-Pugh score  $>8$ . Among them, liver transplantation was not indicated in 18 cases as a result of active alcohol consumption, in 42 patients as a result of major medical or social contraindications, and in 13 patients as a result of advanced HCC. Finally, only 7 patients (7.2%) underwent transplantation during the follow-up, whereas 17 died while they were on the waiting list.

The probability of overall survival was 56.5% at 5 years (Figure 2). The probability of survival in the 179 patients who did not develop DH, RA, and HRS during follow-up was 79.3% at 5 years. In contrast, patients who developed DH, RA,



**Table 3.** Factors Correlating With Actuarial Probability of RA Development in Patients With Ascites: Univariate and Multivariate Analysis

|                             | N   | Actuarial probability |      | P value,<br>univariate <sup>a</sup> | HR (95% CI)      | P value,<br>multivariate <sup>b</sup> |
|-----------------------------|-----|-----------------------|------|-------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
|                             |     | 1 y                   | 5 y  |                                     |                  |                                       |
| Age (y)                     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 129 | 2.7                   | 8.5  |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 134 | 7.4                   | 29.9 | .002                                | 1.04 (0.99–1.09) | .07                                   |
| Gender                      |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Male                        | 172 | 4.1                   | 18.9 |                                     |                  |                                       |
| Female                      | 91  | 7                     | 17.1 | NS                                  |                  |                                       |
| Etiology of cirrhosis       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Alcohol                     | 127 | 1                     | 8.4  |                                     |                  |                                       |
| HCV                         | 136 | 8.9                   | 24.9 | .0002                               | 0.35 (0.13–0.98) | .04                                   |
| Child-Pugh score            |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <8                          | 97  | 3.2                   | 13.3 |                                     |                  |                                       |
| >8                          | 166 | 6.2                   | 15.1 | .1                                  | 1.47 (1.15–1.87) | .0002                                 |
| MELD score                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <10.37                      | 133 | 4.1                   | 14.8 |                                     |                  |                                       |
| >10.37                      | 130 | 6                     | 18.6 | NS                                  |                  |                                       |
| Bilirubin (mg/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2                          | 130 | 5.1                   | 13   |                                     |                  |                                       |
| >2                          | 133 | 5                     | 21   | NS                                  |                  |                                       |
| AST (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 135 | 3.6                   | 15.9 |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 128 | 6.7                   | 17.8 | NS                                  |                  |                                       |
| ALT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <31                         | 134 | 2.6                   | 14.7 |                                     |                  |                                       |
| >31                         | 129 | 7.7                   | 18.9 | NS                                  |                  |                                       |
| GGT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <61                         | 130 | 4.3                   | 20.5 |                                     |                  |                                       |
| >61                         | 133 | 5.9                   | 13.1 | NS                                  |                  |                                       |
| Alkaline phosphatase (IU/L) |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <148                        | 137 | 4.2                   | 13.3 |                                     |                  |                                       |
| >148                        | 126 | 5.2                   | 19.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Albumin (g/dL)              |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2.9                        | 148 | 5.2                   | 20.9 |                                     |                  |                                       |
| >2.9                        | 115 | 5.2                   | 19.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Prothrombin (%)             |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <64                         | 134 | 5                     | 14.8 |                                     |                  |                                       |
| >64                         | 129 | 5.1                   | 18.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Hemoglobin (g/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <11                         | 132 | 5.9                   | 16.6 |                                     |                  |                                       |
| >11                         | 131 | 4.3                   | 19.6 | NS                                  |                  |                                       |
| Leukocytes ( $10^3/mm^3$ )  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <5500                       | 129 | 5.1                   | 20.7 |                                     |                  |                                       |
| >5500                       | 134 | 5.1                   | 15.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Platelets ( $10^3/mm^3$ )   |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <95                         | 136 | 4.8                   | 14.9 |                                     |                  |                                       |
| >95                         | 127 | 5.3                   | 18.7 | NS                                  |                  |                                       |
| MAP (mm Hg)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <88                         | 134 | 5.8                   | 16.5 |                                     |                  |                                       |
| >88                         | 129 | 4.3                   | 16.4 | NS                                  |                  |                                       |
| BUN (mg/dL)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <16.1                       | 132 | 2.6                   | 13.4 |                                     |                  |                                       |
| >16.1                       | 131 | 7.7                   | 23.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Serum creatinine (mg/dL)    |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <0.81                       | 132 | 3.5                   | 15   |                                     |                  |                                       |
| >0.81                       | 131 | 6.7                   | 21.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Plasma sodium (mEq/L)       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <136                        | 136 | 4.1                   | 16.9 |                                     |                  |                                       |
| >136                        | 127 | 6.2                   | 19.7 | NS                                  |                  |                                       |
| Urinary sodium (mEq/24 h)   |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <39                         | 136 | 5.8                   | 16.5 |                                     |                  |                                       |
| >39                         | 127 | 4.4                   | 19.8 | NS                                  |                  |                                       |
| Serum potassium (mEq/L)     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <4                          | 123 | 0                     | 9.2  |                                     |                  |                                       |
| >4                          | 140 | 9.6                   | 22.8 | .006                                | 1.90 (0.99–3.67) | .06                                   |

MAP, mean arterial pressure.

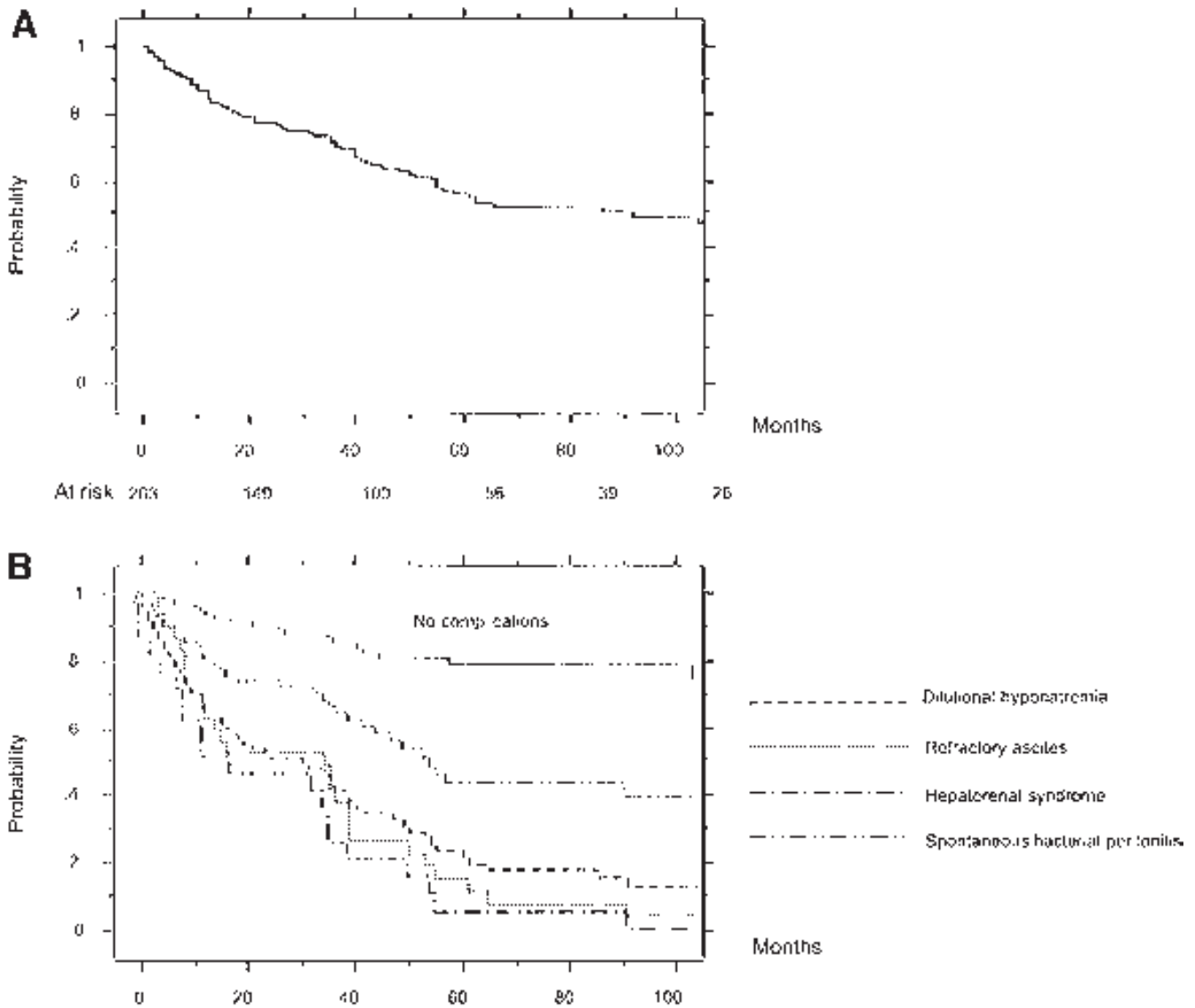
<sup>a</sup>Log rank test.<sup>b</sup>Cox model.

**Table 4.** Factors Correlating With Actuarial Probability of HRS Development in Patients With Ascites: Univariate and Multivariate Analysis

|                             | N   | Actuarial probability |      | P value,<br>univariate <sup>a</sup> | HR (95% CI)      | P value,<br>multivariate <sup>b</sup> |
|-----------------------------|-----|-----------------------|------|-------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
|                             |     | 1 y                   | 5 y  |                                     |                  |                                       |
| Age (y)                     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 129 | 0                     | 5.7  |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 134 | 6.3                   | 20.9 | .0004                               | 1.07 (1.09–1.13) | .02                                   |
| Gender                      |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Male                        | 172 | 1.2                   | 9.2  |                                     |                  |                                       |
| Female                      | 91  | 7                     | 15.5 | NS                                  |                  |                                       |
| Etiology of cirrhosis       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Alcohol                     | 127 | 1.6                   | 7.9  |                                     |                  |                                       |
| HCV                         | 136 | 4.8                   | 18.4 | .01                                 | 0.71 (0.20–2.46) | .59                                   |
| Child-Pugh score            |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <8                          | 97  | 2.3                   | 7.7  |                                     |                  |                                       |
| >8                          | 166 | 3.7                   | 14   | NS                                  |                  |                                       |
| MELD score                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <10.37                      | 133 | 2.4                   | 8.9  |                                     |                  |                                       |
| >10.37                      | 130 | 4                     | 14.8 | NS                                  |                  |                                       |
| Bilirubin (mg/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2                          | 130 | 1.8                   | 9.7  |                                     |                  |                                       |
| >2                          | 133 | 4.6                   | 13   | NS                                  |                  |                                       |
| AST (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 135 | 6.8                   | 11.4 |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 128 | 4.2                   | 8.8  | NS                                  |                  |                                       |
| ALT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <31                         | 134 | 2.5                   | 9.1  |                                     |                  |                                       |
| >31                         | 129 | 3.9                   | 13.5 | NS                                  |                  |                                       |
| GGT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <61                         | 130 | 3.9                   | 16.7 |                                     |                  |                                       |
| >61                         | 133 | 2.5                   | 9.4  | NS                                  |                  |                                       |
| Alkaline phosphatase (IU/L) |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <148                        | 137 | 2.2                   | 15.6 |                                     |                  |                                       |
| >148                        | 126 | 4.3                   | 10.9 | NS                                  |                  |                                       |
| Albumin (g/dL)              |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2.9                        | 148 | 3.4                   | 15.9 |                                     |                  |                                       |
| >2.9                        | 115 | 2.9                   | 6.5  | NS                                  |                  |                                       |
| Prothrombin (%)             |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <64                         | 134 | 3.8                   | 14   |                                     |                  |                                       |
| >64                         | 129 | 2.5                   | 9.3  | NS                                  |                  |                                       |
| Hemoglobin (g/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <11                         | 132 | 4.8                   | 17.2 |                                     |                  |                                       |
| >11                         | 131 | 1.6                   | 8.8  | NS                                  |                  |                                       |
| Leukocytes ( $10^3/mm^3$ )  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <5500                       | 129 | 2.6                   | 10.3 |                                     |                  |                                       |
| >5500                       | 134 | 3.7                   | 16   | NS                                  |                  |                                       |
| Platelets ( $10^3/mm^3$ )   |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <95                         | 136 | 3.3                   | 11.6 |                                     |                  |                                       |
| >95                         | 127 | 3.2                   | 14.7 | NS                                  |                  |                                       |
| MAP (mm Hg)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <88                         | 134 | 4.2                   | 12.8 |                                     |                  |                                       |
| >88                         | 129 | 2.4                   | 13.1 | NS                                  |                  |                                       |
| BUN (mg/dL)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <16.1                       | 132 | 0.8                   | 5.4  |                                     |                  |                                       |
| >16.1                       | 131 | 5.6                   | 17.5 | .06                                 | 1.02 (0.99–1.04) | .07                                   |
| Serum creatinine (mg/dL)    |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <0.81                       | 132 | 1.6                   | 10   |                                     |                  |                                       |
| >0.81                       | 131 | 4.8                   | 12.9 | NS                                  |                  |                                       |
| Plasma sodium (mEq/L)       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <136                        | 136 | 2.4                   | 12.8 |                                     |                  |                                       |
| >136                        | 127 | 4.1                   | 9.9  | NS                                  |                  |                                       |
| Urinary sodium (mEq/24 hr)  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <39                         | 136 | 3.9                   | 13.6 |                                     |                  |                                       |
| >39                         | 127 | 2.5                   | 12.4 | NS                                  |                  |                                       |
| Serum potassium (mEq/L)     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <4                          | 123 | 2.8                   | 14.1 |                                     |                  |                                       |
| >4                          | 140 | 3.8                   | 12.4 | NS                                  |                  |                                       |

MAP, mean arterial pressure.

<sup>a</sup>Log rank test.<sup>b</sup>Cox model.



**Figure 2.** Actuarial probability of survival of (A) cirrhotic patients with ascites and (B) patients who did and did not develop complications during the follow-up.

and HRS during the follow-up had a 5-year probability of survival of 23.3%, 15.3%, and 10%, respectively. The 1-year probability of survival after developing DH, RA, and type 2 HRS was 25.6%, 31.6%, and 38.5%, respectively. In contrast, the 9 patients who developed type-1 HRS had a mean survival of only  $7 \pm 2$  days.

Among the clinical and biochemical features studied, 9 baseline variables were significantly associated with survival of the overall group of patients in the univariate analysis: age, HCV-related cirrhosis, Child-Pugh score, MELD score, total bilirubin, GGT, BUN, and potassium level (Table 5). Of these variables, only age was independently correlated with survival in the multivariate analysis. We have built a model including baseline Child-Pugh and MELD scores and excluding serum bilirubin to avoid an error of colinearity. Age (RR, 1.06; 95% CI, 1.03–1.09;  $P = .0001$ ) and Child-Pugh score (RR, 1.30; 95% CI, 1.11–1.51;  $P = .0009$ ) independently correlated with survival in this model. Finally, we have built a model including the possibility of developing DH, RA, or HRS during the follow-up and the

independent baseline variables (age and Child-Turcotte-Pugh score). Age (hazard ratio [HR], 0.95; 95% CI, 0.93–0.97;  $P = .0001$ ), Child-Turcotte-Pugh score (HR, 0.83; 95% CI, 0.73–0.94;  $P = .005$ ), and DH (HR, 0.30, 95% CI, 0.19–0.49;  $P = .00019$ ) independently correlated with survival in this model.

With respect to survival after developing HD, 3 variables (BUN, platelet count, and MELD score) significantly predicted a shorter survival in the univariate analysis. However, MELD score was the only independent predictor of survival in the multivariate analysis (HR, 0.59; 95% CI, 0.36–0.98;  $P = .04$ ). Because of the relatively low number of cases of RA (30 cases) and HRS (20 cases) development, their predictors of survival have not been analyzed.

## Discussion

In the present study, we evaluated the clinical course of a large cohort of cirrhotic patients with ascites, who were followed up for a median period of 3.5 years with a very low



**Table 5.** Factors Correlating With Actuarial Probability of Survival in Patients With Ascites: Univariate and Multivariate Analysis

|                             | N   | Actuarial probability |      | P value,<br>univariate <sup>a</sup> | HR (95% CI)      | P value,<br>multivariate <sup>b</sup> |
|-----------------------------|-----|-----------------------|------|-------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
|                             |     | 1 y                   | 5 y  |                                     |                  |                                       |
| Age (y)                     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 129 | 88.4                  | 74   |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 134 | 81.7                  | 39.5 | .0001                               | 0.95 (0.92–0.98) | .0003                                 |
| Gender                      |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Male                        | 172 | 86.3                  | 59.5 |                                     |                  |                                       |
| Female                      | 91  | 82.6                  | 59.5 | NS                                  |                  |                                       |
| Etiology of cirrhosis       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Alcohol                     | 127 | 90                    | 70.8 |                                     |                  |                                       |
| HCV                         | 136 | 80.3                  | 43.9 | .0001                               | 1.22 (0.72–2.04) | .47                                   |
| Child-Pugh score            |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <8                          | 97  | 88                    | 59.7 |                                     |                  |                                       |
| >8                          | 166 | 83.4                  | 54.5 | .04                                 | Not included     |                                       |
| MELD score                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <10.37                      | 133 | 88.2                  | 60.3 |                                     |                  |                                       |
| >10.37                      | 130 | 81.7                  | 51.9 | .1                                  | Not included     |                                       |
| Bilirubin (mg/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2                          | 130 | 86.5                  | 61.5 |                                     |                  |                                       |
| >2                          | 133 | 83.7                  | 51.8 | .07                                 | 0.97 (0.91–1.04) | .43                                   |
| AST (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 135 | 83                    | 54.2 |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 128 | 86.7                  | 53.9 | NS                                  |                  |                                       |
| ALT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <32                         | 134 | 88.7                  | 62.6 |                                     |                  |                                       |
| >32                         | 129 | 81.9                  | 52   | NS                                  |                  |                                       |
| GGT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <61                         | 130 | 82.7                  | 49.1 |                                     |                  |                                       |
| >61                         | 133 | 87.3                  | 64.7 | .08                                 | 1 (0.99–1.01)    | .85                                   |
| Alkaline phosphatase (IU/L) |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <148                        | 137 | 85.9                  | 52.4 |                                     |                  |                                       |
| >148                        | 126 | 84.9                  | 59   | NS                                  |                  |                                       |
| Albumin (g/dL)              |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2.9                        | 148 | 84.1                  | 51.6 |                                     |                  |                                       |
| >2.9                        | 115 | 86.3                  | 62.6 | NS                                  |                  |                                       |
| Prothrombin (%)             |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <64                         | 134 | 84.2                  | 55.8 |                                     |                  |                                       |
| >64                         | 129 | 85.9                  | 56.9 | NS                                  |                  |                                       |
| Hemoglobin (g/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <11                         | 132 | 82.9                  | 51.9 |                                     |                  |                                       |
| >11                         | 131 | 87.2                  | 61.1 | NS                                  |                  |                                       |
| Leukocytes ( $10^3/mm^3$ )  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <5500                       | 129 | 86.4                  | 54.8 |                                     |                  |                                       |
| >5500                       | 134 | 83.7                  | 55.1 | NS                                  |                  |                                       |
| Platelets ( $10^3/mm^3$ )   |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <95                         | 136 | 80.5                  | 51.9 |                                     |                  |                                       |
| >95                         | 127 | 90                    | 59.4 | NS                                  |                  |                                       |
| MAP (mm Hg)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <88                         | 134 | 77.5                  | 53.3 |                                     |                  |                                       |
| >88                         | 129 | 93.3                  | 59.8 | .01                                 | 1.01 (0.99–1.02) | .19                                   |
| BUN (mg/dL)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <16.1                       | 132 | 90.6                  | 67   |                                     |                  |                                       |
| >16.1                       | 131 | 79.8                  | 47   | .01                                 | 0.99 (0.98–1.01) | .19                                   |
| Serum creatinine (mg/dL)    |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <0.81                       | 132 | 88.1                  | 58.3 |                                     |                  |                                       |
| >0.81                       | 131 | 81.9                  | 54.6 | NS                                  |                  |                                       |
| Plasma sodium (mEq/L)       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <136                        | 136 | 86.9                  | 57.4 |                                     |                  |                                       |
| >136                        | 127 | 83                    | 55.5 | NS                                  |                  |                                       |
| Urinary sodium (mEq/24 h)   |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <39                         | 136 | 84                    | 53.2 |                                     |                  |                                       |
| >39                         | 127 | 86.2                  | 60.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Serum potassium (mEq/L)     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <4                          | 123 | 89.1                  | 61.4 |                                     |                  |                                       |
| >4                          | 140 | 81.3                  | 52.2 | .03                                 | 0.95 (0.63–1.43) | .79                                   |

MAP, mean arterial pressure.

<sup>a</sup>Log rank test.<sup>b</sup>Cox model.

dropout rate (5.3%). We are aware of the limitations of the study. Although we used a retrospective/prospective approach, the characteristics of the study make it very unlikely that results differ from those that would be obtained in a prospective study. This is because patients were followed closely by the same physicians in the same referral hospital during the entire course of the disease. Consequently, diagnostic and therapeutic criteria were applied uniformly during the observation period.

The study demonstrates that although the development of ascites is usually indicative of advanced liver disease, the clinical course is highly variable. Some patients have a relatively benign course with a high long-term probability of survival (79.3% at 5 years if they did not develop DH, RA, and HRS), whereas others have rapidly progressive impairment of liver and renal function and develop ascites complications, such as DH, RA, and HRS, that could lead to death during a short period of time.

Approximately one fourth of patients included in the study developed DH during follow-up, a circumstance that is associated with poor prognosis. Several studies have previously demonstrated that DH also has prognostic significance in cirrhotic patients with ascites.<sup>16-18</sup> Interestingly, the probability of HE development was significantly higher in patients with ascites and DH than in those without DH. This higher incidence of HE in patients with DH probably is the result of remarkable reductions in brain organic osmolytes that probably reflect compensatory osmoregulatory mechanisms against cell swelling triggered by a combination of high intracellular glutamine and low extracellular osmolality.<sup>19</sup>

Only 11.4% of patients developed RA during follow-up in the present study, being more frequent in patients who developed DH. On the other hand, almost half of the patients with RA developed HRS during follow-up. In the present series, RA was classified as diuretic-intractable in almost all cases (93.3%). It is well-known that patients with RA constitute a subset of patients with ascites with particularly poor prognosis. The 1-year probability of survival after developing RA in the present study was lower (36.1%) than that reported in other studies comparing paracentesis versus TIPS in the management of refractory ascites.<sup>11,20,21</sup> This difference might be explained, at least partially, by differences in the population studied. In fact, patients with RA in the present study were almost 10 years older and exhibited a more marked impairment of liver and renal function than patients included in those studies.

The probability of developing HRS in our cohort of ascitic patients was much lower than that reported by Ginès et al<sup>3</sup> in a previous study (11.4% vs 39% at 5 years of follow-up, respectively). This difference might be explained, at least in part, because patients included in that study had more advanced liver disease. In fact, 63% of them had at least 1 previous episode of ascites, which explains their higher sodium retention and their higher probability of HRS development. The present study confirms that among all the complications of cirrhosis, HRS has the worst prognosis; the type of HRS is the main determinant of survival. The median survival time of type 1 HRS was only 1 week in our cohort, which is very similar to that found in other studies.<sup>3</sup> In contrast, patients with type 2 HRS have a higher probability of survival, which was 38.5% at 1 year in the present study, a figure similar to that reported previously.<sup>22</sup> A common precipitating event that triggers the impairment in renal function is SBP,<sup>23</sup> a circumstance that was present in

approximately half of the cases with type 1 HRS in the present study.

The overall survival rate at 5 years in our cohort of ascitic cirrhotic patients was higher (56.5%) than that reported in previous studies performed during the 1980s (25%–38%).<sup>16,17,24</sup> This significant improvement in survival probably reflects the improvement in the management and prophylaxis of hepatic decompensations, which can strongly influence the final outcome of these patients.<sup>25,26</sup> It must be emphasized, however, that the probability of survival markedly decreased in those patients who developed DH, RA, and HRS during follow-up. Multivariate analysis found that the only factors contributing independently to survival were age of the patient and baseline Child-Pugh score, factors that reflect a longer duration of liver disease and that have been identified as well-known predictors of mortality for cirrhotic patients with ascites in several studies.<sup>16,17,24,27</sup> Although we did not find any predictive variable indicative of a worsened hemodynamic and/or renal status in the analysis of baseline variables, when we included the development of DH, RA, and HRS in the Cox model, DH was also identified as an independent predictor of mortality, a fact that has been described previously.<sup>16-18</sup> Only 7.2% of patients underwent transplantation during the follow-up. Although this might be justified, at least in part, because the mean age of our series was very near to the upper limit (65 years) required to enter into the list of liver transplantation in our country, in a significant proportion of patients, liver transplantation was not indicated as a result of active alcohol consumption, major medical or social contraindications, or advanced HCC. Moreover, 17 patients died while they were on the waiting list. In fact, the rate of hepatic transplantation was only 18% among cirrhotic patients with RA included in randomized controlled trial comparing TIPS versus paracentesis.<sup>28</sup> Only the implementation of measures that improve the social conditions of our patients and the shortening of the waiting list might facilitate an improvement in the rate of transplanted patients.

We have also assessed the usefulness of the model of MELD score as a predictor of survival in patients with ascites and cirrhosis. The success of this score is based on the fact that it is objective, reproducible, and readily available in all settings.<sup>29,30</sup> Moreover, it includes a variable that estimates the degree of renal dysfunction (serum creatinine) that accurately predicts prognosis in patients with cirrhosis.<sup>3,16,17,24</sup> Despite these theoretical advantages of MELD score, its determination was not useful to predict the survival of the overall group of patients with cirrhosis and ascites in the present study. A possible explanation for the lack of this prognostic value is that although serum creatinine is included in the MELD score, patients with ascites and severe sodium retention might have a normal serum creatinine level, mainly during the early phases of ascites decompensation. By contrast, during more advanced stages, the MELD score might have prognostic value. In fact, we found that it was the only independent prognostic factor of survival in those patients who developed DH during follow-up. Although the relatively low number of patients developing RA and HRS in the present study did not allow us to assess the prognostic value of the MELD score in these settings, in a recent publication MELD score was found to be useful in estimating the prognosis of patients with cirrhosis and HRS.<sup>31</sup> The values of MELD score in patients with type 1 and type 2 HRS found in our series were almost identical to those

reported in that study (27 and 19 versus 28 and 17 for type 1 and type 2, respectively).<sup>31</sup>

In conclusion, the results of this study show that the survival of cirrhotic patients with ascites is relatively high, and it is mainly influenced by age and Child-Pugh score at the time of ascites decompensation, as well as by DH development. Moreover, although the probability of RA and HRS development is relatively low, they are associated with a low survival rate. We believe that our results contribute to defining the natural course and prognosis of cirrhotic patients with ascites. It is possible, however, that with the implementation of new treatments, such as the emerging aquaretic drugs, covered TIPS for RA, and vasopressin analogues, especially terlipressin, combined with albumin infusion or TIPS for HRS,<sup>32-34</sup> the natural history of cirrhotic patients with ascites will improve during the next few years.

### References

- Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- Planas R, Ballesté B, Álvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis: a study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823-830.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
- Titó L, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
- Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001;34:1242-1251.
- Adam R, Mc Master P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231-1243.
- Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis with ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-1654.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
- Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
- Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-864.
- Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
- Planas R, Boix J, Broggi M, et al. Portacaval shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1991;100:1078-1086.
- de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology of diagnosis and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-852.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference—European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
- 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.
- Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
- Porcel A, Díaz F, Rendon P, et al. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323-328.
- Restuccia T, Gomez-Anson B, Guevara M, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1613-1622.
- Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.
- 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.
- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-1827.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
- Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 1334 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-519.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, 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.
- Bernard B, Granger JD, Nguyen E, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-475.
- D'Amico G, Luca A, Morabito A, et al. Uncovered transjugular intrahepatic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282-1293.
- Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
- Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39:764-769.
- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-1289.
- Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
- Moreau R, Duran F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-930.
- Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.

Address requests for reprints to: Ricard Solà, MD, Liver Section, Hospital del Mar, C/ Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain. e-mail: 35783M@imas.imim.es; fax: 34932218644.

Supported in part by a grant from Instituto de Salud Carlos III (C03/02 and PI05/875).

Preliminary results of this study were presented at the 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, Boston, MA, November 2004.

**Supplemental Table 1.** Factors Correlating With Actuarial Probability of DH Development in Patients With Ascites: Univariate and Multivariate Analysis

|                             | N   | Actuarial probability |      | P value,<br>univariate <sup>a</sup> | HR (95% CI)      | P value,<br>multivariate <sup>b</sup> |
|-----------------------------|-----|-----------------------|------|-------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
|                             |     | 1 y                   | 5 y  |                                     |                  |                                       |
| Age (y)                     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 129 | 10.2                  | 24.4 |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 134 | 18                    | 51.2 | .003                                | 1.06 (1.03–1.09) | .0002                                 |
| Gender                      |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Male                        | 172 | 13                    | 33.5 |                                     |                  |                                       |
| Female                      | 91  | 16.5                  | 42.9 | NS                                  |                  |                                       |
| Etiology of cirrhosis       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| Alcohol                     | 127 | 9.5                   | 20.5 |                                     |                  |                                       |
| HCV                         | 136 | 18.7                  | 52.5 | .0002                               | 0.68 (0.36–1.24) | .22                                   |
| Child-Pugh score            |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <8                          | 97  | 8.5                   | 35.5 |                                     |                  |                                       |
| >8                          | 166 | 17.5                  | 37.7 | .04                                 | Not included     |                                       |
| MELD score                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <10.37                      | 133 | 10.2                  | 36.1 |                                     |                  |                                       |
| >10.37                      | 130 | 18.1                  | 37.5 | NS                                  |                  |                                       |
| Bilirubin (mg/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2                          | 130 | 9.9                   | 29.6 |                                     |                  |                                       |
| >2                          | 133 | 18.4                  | 44.6 | .0003                               | 1.06 (0.98–1.14) | .12                                   |
| AST (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <62                         | 126 | 12.4                  | 32.6 |                                     |                  |                                       |
| >62                         | 137 | 15.9                  | 41.5 | NS                                  |                  |                                       |
| ALT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <31                         | 123 | 10                    | 29.8 |                                     |                  |                                       |
| >31                         | 140 | 17.9                  | 43   | NS                                  |                  |                                       |
| GGT (IU/L)                  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <61                         | 130 | 13.7                  | 44.9 |                                     |                  |                                       |
| >61                         | 133 | 14.7                  | 28.8 | NS                                  |                  |                                       |
| Alkaline phosphatase (IU/L) |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <148                        | 137 | 12.5                  | 36.9 |                                     |                  |                                       |
| >148                        | 126 | 15.4                  | 37.6 | NS                                  |                  |                                       |
| Albumin (g/dL)              |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <2.9                        | 148 | 14.8                  | 38.2 |                                     |                  |                                       |
| >2.9                        | 115 | 13.4                  | 36.1 | NS                                  |                  |                                       |
| Prothrombin (%)             |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <64                         | 134 | 17.5                  | 41.3 |                                     |                  |                                       |
| >64                         | 129 | 10.7                  | 35.6 | .09                                 | 0.98 (0.96–0.99) | .003                                  |
| Hemoglobin (g/dL)           |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <11                         | 132 | 14                    | 41   |                                     |                  |                                       |
| >11                         | 131 | 14.3                  | 33.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Leukocytes ( $10^3/mm^3$ )  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <5500                       | 129 | 14.6                  | 43.4 |                                     |                  |                                       |
| >5500                       | 134 | 13.8                  | 29.7 | NS                                  |                  |                                       |
| Platelets ( $10^3/mm^3$ )   |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <95                         | 136 | 19                    | 43   |                                     |                  |                                       |
| >95                         | 127 | 9                     | 30.3 | .03                                 | 0.99 (0.99–1.01) | .16                                   |
| MAP (mm Hg)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <88                         | 134 | 18                    | 35.8 |                                     |                  |                                       |
| >88                         | 129 | 10.4                  | 37.6 | NS                                  |                  |                                       |
| BUN (mg/dL)                 |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <15.9                       | 127 | 9.8                   | 36.2 |                                     |                  |                                       |
| >15.9                       | 136 | 18.3                  | 37.6 | NS                                  |                  |                                       |
| Serum creatinine (mg/dL)    |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <0.81                       | 132 | 13.4                  | 42.4 |                                     |                  |                                       |
| >0.81                       | 131 | 14.7                  | 29.3 | NS                                  |                  |                                       |
| Plasma sodium (mEq/L)       |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <136                        | 136 | 15.9                  | 41.1 |                                     |                  |                                       |
| >136                        | 127 | 12.4                  | 32.6 | NS                                  |                  |                                       |
| Urinary sodium (mEq/24 hr)  |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <39                         | 136 | 17.9                  | 42   |                                     |                  |                                       |
| >39                         | 127 | 10.2                  | 31.9 | NS                                  |                  |                                       |
| Serum potassium (mEq/L)     |     |                       |      |                                     |                  |                                       |
| <4                          | 146 | .2                    | 40.3 |                                     |                  |                                       |
| >4                          | 117 | 20.4                  | 32.8 | NS                                  |                  |                                       |

MAP, mean arterial pressure.

<sup>a</sup>Log rank test.<sup>b</sup>Cox model.

## **7.2. ESTUDIO 2**

### **INCIDENCIA Y PRONÓSTICO DE DIFERENTES TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL FUNCIONAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS**

# ORIGINAL ARTICLES—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

## Incidence and Prognosis of Different Types of Functional Renal Failure in Cirrhotic Patients With Ascites

SILVIA MONTOLIU,\* BELÉN BALLESTÉ,† RAMON PLANAS,\*§ MARCO ANTONIO ÁLVAREZ,\* MÓNICA RIVERA,‡ MIREIA MIQUEL,\*§ HELENA MASNOU,\*§ ISABEL CIRERA,‡ ROSA MARIA MORILLAS,\*§ SUSANNA COLL,‡ MARGARITA SALA,§ MONTSERRAT GARCÍA–RETORTILLO,‡ NURIA CAÑETE,‡ and RICARD SOLÀ‡

\*Liver Unit, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona;

†Liver Section, Service of Gastroenterology, Hospital del Mar, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; and §Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

This article has an accompanying continuing medical education activity on page e80. Learning Objectives—At the end of this activity, the learner should be able to understand the incidence of renal failure in patients with ascites and cirrhosis, and recognize the adverse impact on mortality when renal failure develops.

**BACKGROUND & AIMS:** Hepatorenal syndrome is a well-characterized type of terminal renal failure that occurs in patients with cirrhosis with ascites. Information about other types of functional renal failure in these patients is scarce. We assessed the incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites and investigated prognostic factors for these disorders. **METHODS:** Consecutive cirrhotic patients ( $n = 263$ ) were followed for  $41 \pm 3$  months after their first incidence of ascites. Three types of functional renal failure were considered: pre-renal failure (when renal failure was associated with a depletion of intravascular volume), renal failure induced by infection that did not result in hepatorenal syndrome, and hepatorenal syndrome. **RESULTS:** During the follow-up period, 129 (49%) patients developed some type of functional renal failure. The most frequent was pre-renal failure (27.4%), followed by renal failure induced by infection (14.1%), and then hepatorenal syndrome (7.6%). The 1-year probability of developing the first episode of any functional renal failure was 23.6%. The independent predictors of functional renal failure development were baseline age, Child–Pugh score, and serum creatinine. Although the 1-year probability of survival was 91% in patients without renal failure, it decreased to 46.9% in those patients who developed any functional renal failure ( $P = .0001$ ). **CONCLUSIONS:** **Approximately 50% of the cirrhotic patients with ascites developed some type of functional renal failure during the follow-up period; renal failure was associated with worse prognosis. Efforts should be made to prevent renal failure in cirrhotic patients with ascites.**

**Keywords:** Infection-Induced Renal Failure; Pre-Renal Failure; Spontaneous Bacterial Peritonitis; Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Cirrhotic patients with ascites commonly develop different types of renal failure (RF) as a result of different causes. Renal vasoconstriction is a common finding in patients with cirrhosis, and it becomes more marked with the progression of

the disease. This involves a reduction of renal blood flow and glomerular filtration rate (GFR) of variable degrees that usually follows other abnormalities of renal function, such as sodium and solute-free water retention, manifested clinically by the development of ascites and dilutional hyponatremia.<sup>1,2</sup>

It is now well-established that renal vasoconstriction in cirrhotic patients occurs as a consequence of marked impairment of the systemic arterial circulation, characterized by arterial vasodilatation and compensatory activation of the endogenous vasoconstrictor (VC) systems. These activated VC systems cause an effect on the kidney circulation proportional to their degree of activation. Renal and extrarenal vasodilators are subsequently activated to compensate for the increased activity of VC factors in the kidney. It results in very delicate equilibrium in the renal circulation, which is very sensitive to changes in the activity of vasoactive factors. In fact, patients with hepatorenal syndrome (HRS) are characterized by low arterial pressure and total systemic vascular resistance, and marked splanchnic and systemic vasodilatation leading to severe decrease of effective arterial blood volume, intense activation of neurohumoral systems, renal vasoconstriction, and decreased renal blood flow. In addition, as in other forms of high cardiac output syndrome, the heart response becomes insufficient to maintain perfusion pressure and further contributes to a decrease in renal blood flow and renal failure.<sup>3</sup> By contrast, most clinical conditions associated with renal hypoperfusion of pre-renal origin are characterized by hypovolemia, low cardiac output, and high total systemic vascular resistance.<sup>2</sup>

**Abbreviations used in this paper:** FRF, functional renal failure; GFR, glomerular filtration rate; HCC, hepatocellular carcinoma; HRS, hepatorenal syndrome; MELD, Model of End-Stage Liver Disease; PHGB, portal hypertensive gastrointestinal bleeding; RF, renal failure; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; VC, vasoconstrictor.

© 2010 by the AGA Institute

1542-3565/\$36.00

doi:10.1016/j.cgh.2010.03.029



The prognosis for patients with cirrhosis and RF is poor. Child–Pugh score and its components and parameters of renal dysfunction like creatinine and blood urea nitrogen were powerful predictors of death in decompensated cirrhosis in a systematic review of 118 studies evaluating predictors of survival in cirrhosis.<sup>4</sup> In fact, serum creatinine is 1 of 3 variables that form part of the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score, which is a good predictor of 3-month mortality and is currently used to determine priority for liver transplantation.<sup>5</sup>

Acute RF occurs in approximately 20% of hospitalized patients with cirrhosis.<sup>6</sup> Traditionally, 3 types of acute RF are identified: pre-RF caused by renal hypoperfusion without glomerular or tubular lesion; intrinsic RF, which results from tubular cell necrosis (ischemic or toxic), glomerulonephritis or interstitial nephritis; and post-renal failure as a result of urinary tract obstruction causing hydronephrosis. Patients with cirrhosis can develop all types of RF, but they can also develop HRS, a type of pre-RF that is not responsive to volume expansion and is seen exclusively in patients with severe liver dysfunction.<sup>6</sup>

There have been few studies assessing the incidence of other types of functional renal failure (FRF) different from HRS and their impact on natural history of cirrhosis with ascites and survival. In recent years 2 studies investigated the prevalence and clinical course of RF induced by bacterial infections in cirrhotic patients. Prevalence of RF was 27% in the study of Terra et al,<sup>7</sup> which excluded spontaneous bacterial peritonitis (SBP), and 33.6% in the study of Fasolato et al,<sup>8</sup> which included SBP. In the 2 studies, 24% and 42%, respectively, of patients who develop RF presented progressive RF according to diagnostic criteria of HRS type I. These studies did not evaluate other forms of FRF.

A retrospective/prospective study of natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites has been previously published.<sup>9</sup> With this database, in the current study we wanted to assess the incidence and prognosis of the different types of FRF that might complicate the natural history of ascites as well as to identify the prognostic factors for their development.

## Patients and Methods

The study was a nested cohort study in the setting of an investigator-initiated study of the natural history of cirrhotic ascites by using a retrospective/prospective approach. The complete description of the methodology has been published elsewhere.<sup>9</sup> The protocol to conduct secondary analysis was approved by the ethics committees of both hospitals.

### Study Population

The study included all cirrhotic patients with first ascitic decompensation hospitalized in 2 Liver Units of university hospitals in the area of Barcelona between the periods of January 1998–March 2002 followed during a mean time of  $41 \pm 3$  months after their first ascites. They were followed up prospectively for a minimum period of 6 months, and the complete follow-up was performed at the same referral hospital. Patients fulfilling the following criteria were included: (1) patients with diagnosis of cirrhosis established by a liver biopsy or by means of biochemical and ultrasonographic features; (2) age between 18 and 80 years; (3) clinically significant ascites, ie, moderate (grade 2) or tense (grade 3) ascites according to the Interna-

tional Ascites Club.<sup>10</sup> Patients with other forms of liver disease (except alcoholic or HCV-related cirrhosis) were excluded, as well as those with evidence of hepatocellular carcinoma (HCC) at the first ascitic decompensation. Patients with severe alcoholic hepatitis, defined by the presence of Maddrey's discriminant function  $>32$ , and/or alcoholic hepatitis associated with hepatic encephalopathy, which is associated with 50% hospital mortality, were also excluded.

### Definitions

RF was defined as previously described.<sup>11</sup> The cutoff level of serum creatinine used to define RF was 1.5 mg/dL. In patients without preexisting RF, RF was diagnosed whenever there was an increase of serum creatinine of 50% or greater, with a final value above 1.5 mg/dL in 2 consecutive measurements within a 24-hour period. In patients with preexisting RF, an increase in the serum creatinine level by more than 50% from baseline was required for the diagnosis of RF.

**Functional renal failure.** FRF describes RF developing in advanced cirrhosis in which tubular function and structure remain intact. FRF is characterized by sodium avid states with low urinary sodium and elevated urine osmolality. Three types of FRF were considered: (1) pre-renal failure (pre-RF) when FRF was associated with a depletion of intravascular volume as a result of renal losses because of excessive diuretic therapy, hypovolemia as a result of gastrointestinal bleeding or of decrease of liquid ingestion, and/or gastrointestinal losses as a result of diarrhea from excessive lactulose administration in patients with hepatic encephalopathy; (2) RF induced by infection (infection-induced RF) not leading to HRS; different types of infection were associated with RF: SBP, sepsis when RF appears in a patient with a bacterial infection of any origin (except SBP), associated with a diagnosis of systemic inflammatory response syndrome;<sup>12</sup> or other infections if RF appears in a patient with serious infection (ie, pneumonia); and (3) HRS according to pre-established criteria.<sup>13</sup>

**Organic renal failure.** Organic renal failure was established when impairment of renal function appears associated with parenchymal kidney disease indicated by proteinuria ( $>500$  mg/day), microhematuria ( $>50$  red blood cells per high-power field), abnormal renal ultrasound, and urine sodium greater than 20 mEq/L.

### Variables

Patients' epidemiologic, clinical, and laboratory factors were assessed at each episode of hospitalization. Age, sex, daily ethanol consumption, and other risk factors for liver disease (tattoos, blood transfusion, surgery, and intravenous drug use) were registered.

At first ascites episode the following variables were evaluated: age, diagnosis method (liver biopsy and/or clinical), age at diagnosis of cirrhosis, time since disease diagnosis, qualitative RNA-HCV and HCV genotype, HBV and human immunodeficiency virus serology, screening for autoimmune disease, ceruloplasmin, thyroid function,  $\alpha_1$ -antitrypsin and ferritin levels. Abdominal ultrasound and  $\alpha$ -fetoprotein levels were performed to rule out the presence of HCC.

### Follow-up

The date of the first episode of ascites was defined as day 1, and it was retrospectively obtained in 62 (31%) cases.

Ascites was diagnosed by clinical features and confirmed by ultrasonography or diagnostic paracentesis. The follow-up was maintained until death, liver transplantation, or the end of the observation period (December 31, 2002).

During follow-up, all patients underwent clinical assessment, renal and standard liver biochemical tests at 1 month after being discharged and twice a year, or more frequently if indicated. Patients with grade 2 or moderate ascites were treated with salt restriction and administration of progressive doses of spironolactone alone or associated with furosemide, whereas those with grade 3 or tense ascites were treated with large-volume paracentesis plus albumin. Secondary prophylaxis was established in all patients surviving an episode of SBP. Moreover, secondary prophylaxis with either  $\beta$ -blockers and/or endotherapy was started as soon as possible from day 6 of the index portal hypertensive gastrointestinal bleeding (PHGB). All patients were urged to abstain from alcohol.

During follow-up, grade of ascites, mean arterial pressure, urinary volume, renal and liver tests, treatment of ascites by paracentesis, volume of ascites removed and dose of diuretic treatment, existence of dilutional hyponatremia, refractory ascites, and HRS, the presence of other decompensations (hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding, SBP), and recent surgery treatment were carefully registered in each control. The clinical suspicion of bacterial infection included the following: symptoms and signs of infection, neutrophil count in blood  $>7.8 \times 10^9/L$ , and leukocyturia and bacteriuria. The diagnosis of infection was then confirmed by the following: chest x-ray and/or computed tomography scan indicative of pulmonary infiltrate, ultrasonography and/or computed tomography scan of the abdomen indicative of gallbladder wall inflammation, count of polymorphonuclear leukocytes and culture of ascitic fluid, urine and blood cultures, and cultures of other organic fluid or secretions when clinically indicated. Hepatocellular function was evaluated by using Child-Pugh classification, and these liver and renal tests were performed: bilirubin (mg/dL), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (U/L), alkaline phosphatase/ $\gamma$ -glutamyltransferase (U/L), albumin (g/L),  $\gamma$ -globulin (%), prothrombin time (%), hemoglobin (mg/dL), platelet count, blood urea nitrogen (mg/dL), serum and urinary

creatinine (mg/dL), plasmatic and urinary sodium and potassium (mEq/L), 24-hour urinary volume, and 24-hour proteinuria. Presence of RF was assessed (HRS type 1, HRS type 2, pre-renal RF, infection-induced RF, and organic RF).

### Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard error. Categorical variables are presented as numbers (percentage). Student unpaired *t* test was used to compare quantitative data, and the  $\chi^2$  test was used to compare qualitative variables. The survival time was calculated from the date of the first ascitic decompensation to death. The univariate analysis of overall survival was performed by using the method of Kaplan-Meier. Curves were compared by the log-rank test. For qualitative variables, patients were grouped according to the presence or absence of each variable. To identify independent predictors of survival during follow-up, variables that achieved a *P* < .1 value were included with continuous values in a multivariate analysis by using a proportional hazards Cox regression procedure. All data analysis was conducted by using Statview 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC) and JMP 5.0 1a statistical software for Mac OS 9 and X (Apple Computer Inc, Cupertino, CA), respectively.

## Results

### Patient Characteristics

A total of 263 cirrhotic patients who presented their first ascitic decompensation during the established period were included. The mean age of patients was  $61 \pm 0.7$  years. Male gender was predominant (65.4%). Cirrhosis was related to HCV in 136 cases (51.7%) and alcoholic in the remaining 127 cases (48.3%). Mean follow-up was  $41 \pm 2.6$  months (range, 6–227 months). One hundred seventy-five patients (66.5%) corresponded to Child-Pugh B class, 60 (22.8%) to C class, and only 28 (10.6%) were class A. All these Child-Pugh A patients had ascites at inclusion, and their Child-Pugh score was 6. Mean scores in Child-Pugh classification and MELD were  $8.2 \pm 0.1$  and  $10.7 \pm 0.3$ , respectively. A total of

**Table 1.** Characteristics at Time of Diagnosis in Episodes of FRF

|   | Pre-RF         | RF-infection  | HRS type 1    | HRS type 2    | <i>P</i> value <sup>a</sup> |
|---|----------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Episodes (n)                            | 121            | 47            | 7             | 13            |                             |
| Time after 1st ascites (mo)             | 29 $\pm$ 3     | 45 $\pm$ 8    | 32 $\pm$ 25   | 27 $\pm$ 6    | NS                          |
| Ascites (n, %)                          |                |               |               |               |                             |
| 0                                       | 26 (21.5)      | 6 (12.8)      | 0             | 0             |                             |
| 1                                       | 24 (19.8)      | 6 (12.8)      | 0             | 0             |                             |
| 2                                       | 59 (48.8)      | 29 (61.7)     | 1 (14.3)      | 5 (38.5)      |                             |
| 3                                       | 12 (9.9)       | 6 (12.8)      | 6 (85.7)      | 8 (61.5)      | .0001                       |
| Mean arterial pressure (mm Hg)          | 80 $\pm$ 1     | 75 $\pm$ 2    | 63 $\pm$ 4    | 75 $\pm$ 3    | .01                         |
| Blood urea nitrogen (mg/dL)             | 51 $\pm$ 2     | 59 $\pm$ 4    | 97 $\pm$ 16   | 54 $\pm$ 8    | .002                        |
| Serum creatinine (mg/dL)                | 2.05 $\pm$ 0.1 | 2.4 $\pm$ 0.1 | 2.6 $\pm$ 0.3 | 1.9 $\pm$ 0.2 | .01                         |
| Serum sodium (mEq/L)                    | 133 $\pm$ 0.6  | 131 $\pm$ 0.7 | 124 $\pm$ 2   | 127 $\pm$ 0.9 | .0001                       |
| Serum potassium (mEq/L)                 | 4.8 $\pm$ 0.1  | 4.8 $\pm$ 0.1 | 4.5 $\pm$ 0.4 | 4.8 $\pm$ 0.2 | NS                          |
| Urinary sodium (mEq/24 h)               | 45 $\pm$ 3     | 25 $\pm$ 3    | 6 $\pm$ 3     | 10 $\pm$ 2    | .0001                       |
| Mortality at day 30 (n, %) <sup>b</sup> | 30 (24.8)      | 23 (48.9)     | 7 (100)       | 1 (7.7)       | .001                        |

RF-Infection, infection-associated renal failure.

<sup>a</sup>Analysis of variance in continuous and  $\chi^2$  in nominal variables.

<sup>b</sup>Considered only until 30 days after diagnosis of RF.



**Table 2.** Characteristics at Time of Diagnosis in Episodes of Pre-RF

|                                | Diuretics | Hypovolemia/gastrointestinal bleeding | Encephalopathy-related <sup>a</sup> | P value <sup>b</sup> |
|--------------------------------|-----------|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Episodes (n)                   | 59        | 33                                    | 29                                  |                      |
| Ascites (n, %)                 |           |                                       |                                     |                      |
| 0                              | 17 (28.8) | 4 (12.1)                              | 5 (17.2)                            |                      |
| 1                              | 10 (16.9) | 6 (18.2)                              | 8 (27.6)                            |                      |
| 2                              | 30 (50.8) | 15 (45.5)                             | 14 (48.3)                           |                      |
| 3                              | 2 (3.5)   | 8 (24.2)                              | 2 (6.9)                             | .03                  |
| Mean arterial pressure (mm Hg) | 81 ± 2    | 79 ± 3                                | 78 ± 2                              | NS                   |
| Blood urea nitrogen (mg/dL)    | 48 ± 3    | 58 ± 6                                | 49 ± 3                              | NS                   |
| Serum creatinine (mg/dL)       | 1.9 ± 0.1 | 2.3 ± 0.1                             | 2 ± 0.1                             | .02                  |
| Serum sodium (mEq/L)           | 134 ± 0.6 | 131 ± 1.2                             | 132 ± 1.3                           | .05                  |
| Serum potassium (mEq/L)        | 4.9 ± 0.1 | 4.7 ± 0.1                             | 4.9 ± 0.4                           | NS                   |
| Urinary sodium (mEq/24 h)      | 71 ± 4    | 18 ± 3                                | 24 ± 4                              | .0001                |
| Survival after episode (mo)    | 21 ± 4    | 19 ± 5                                | 14 ± 4                              | NS                   |
| Mortality (n, %) <sup>c</sup>  | 7 (11.8)  | 13 (39.3)                             | 10 (34.5)                           | .004                 |

<sup>a</sup>Decrease of liquid ingestion and/or gastrointestinal losses as result of diarrhea from excessive lactulose administration in patients with hepatic encephalopathy without gastrointestinal bleeding or diuretic treatment.

<sup>b</sup>Analysis of variance in continuous and  $\chi^2$  in nominal variables.

<sup>c</sup>Considered only until 30 days after diagnosis of RF.

205 patients (77.9%) presented grade 2 ascites, and 58 (22.1%) had grade 3 or tense ascites. Thirteen patients (6.5%) were lost to follow-up.

### Types of Functional Renal Failure

During follow up, 129 patients (49%) developed some type of FRF; a total of 168 episodes were registered. From these patients, 72 (27.4%) had pre-RF with 121 episodes, 37 patients (14.1%) had infection-induced RF with 47 episodes, and 20 patients (7.6%) had HRS. Among patients with HRS, 7 had an HRS type 1, and the remaining 13 had HRS type 2. On the other hand, 20 patients (7.6%) developed organic RF; 3 patients had an episode of acute tubular necrosis, and 17 had chronic organic RF.

A total of 32 patients who had ascites at the inclusion period developed RF without the presence of ascites; this occurred in 26 cases with pre-RF and in 6 with infection-induced RF. A total of 10 variables of each type of FRF were evaluated, and the characteristics of the different types of RF were compared (Table 1). Significant statistical differences were obtained in most of the variables studied. Low levels of mean arterial pressure, low plasmatic sodium in patients with HRS type 1, and increased levels of urea and creatinine in these patients with respect to others with other types of FRF were found. Otherwise, differences in mean survival were also observed: 19 ± 2, 13 ± 3, 0.1 ± 0.01, and 9 ± 2 months in pre-RF, infection-induced RF, HRS type 1, and HRS type 2, respectively.

Of 121 episodes of pre-RF (Table 2), 59 were due to renal fluid losses because of excessive diuretic therapy, 33 to hypovolemia as a result of gastrointestinal bleeding, and 29 because of decrease of liquid ingestion and/or gastrointestinal losses as a result of diarrhea from excessive lactulose administration in patients with hepatic encephalopathy. When different causes of pre-RF were compared, we found that patients with pre-RF caused by hypovolemia as a result of gastrointestinal bleeding had baseline creatinine levels higher than those with other causes of pre-RF as well as a higher mortality. However, it is not clear whether this was due to RF or to the bleeding episode per

se. Mean survival after RF was similar among the 3 groups of patients.

In patients with infection-induced RF (Table 3), 18 episodes were described in the context of SBP, 15 episodes were due to sepsis, and 14 episodes were associated with significant infection of other origin (mainly urinary tract and pneumonia). Patients with sepsis have mean arterial pressure values lower than those with other types of infection. Higher serum creatinine levels were observed in patients with SBP, although this difference was not statistically significant. In the same way, survival was lower in those patients with SBP and/or sepsis than in those with other infections. The same occurred when mortality at day 30 was evaluated.

The 5-year probability of developing the first episode of any FRF was 50%. The risk was higher for pre-RF, followed by infection-induced RF, and finally HRS (Figure 1). The independent predictors of FRF development were baseline age, Child-Pugh score, and serum creatinine (Table 4). FRF development was associated with a worse prognosis, with a significant decrease in survival. The mean survival after an episode of FRF was 16.3 ± 2.5 months. Figure 2 shows the probability of survival in patients who developed or did not develop FRF and the probability of survival of any type of FRF. The independent predictors of survival were dilutional hyponatremia, FRF development, age, and Child-Pugh score (Table 4).

### Discussion

In the present study we evaluated the clinical course of a large cohort of 263 cirrhotic patients with ascites, the incidence of FRF, and their impact on the disease course. Moreover, we assessed the prognostic factors related to RF development.

There is considerable evidence that RF in cirrhosis is primarily related to disturbances in circulatory function, mainly a reduction in systemic vascular resistance as a result of primary arterial vasodilatation in the splanchnic circulation, triggered by portal hypertension.<sup>14</sup> HRS is the final expression of these disturbances, and it is a well-established entity in these patients.

**Table 3.** Characteristics at Time of Diagnosis in Episodes of Infection-induced RF

|                                | SBP       | Sepsis    | Other     | P value <sup>a</sup> |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|
| Episodes (n)                   | 18        | 15        | 14        |                      |
| Ascites (n, %)                 |           |           |           |                      |
| 0                              | 0         | 2 (13.3)  | 4 (28.6)  |                      |
| 1                              | 0         | 1 (6.7)   | 5 (35.7)  |                      |
| 2                              | 15 (83.3) | 10 (66.7) | 4 (28.6)  |                      |
| 3                              | 3 (16.7)  | 2 (13.3)  | 1 (7.1)   | .006                 |
| Mean arterial pressure (mm Hg) | 78 ± 3    | 66 ± 5    | 79 ± 4    | .05                  |
| Blood urea nitrogen (mg/dL)    | 53 ± 5    | 59 ± 8    | 65 ± 7    | NS                   |
| Serum creatinine (mg/dL)       | 2.6 ± 0.2 | 2.3 ± 0.3 | 2.3 ± 0.2 | NS                   |
| Serum sodium (mEq/L)           | 130 ± 1   | 131 ± 1.4 | 132 ± 0.1 | NS                   |
| Serum potassium (mEq/L)        | 4.9 ± 0.2 | 4.7 ± 0.2 | 4.8 ± 0.2 | NS                   |
| Urinary sodium (mEq/24 h)      | 24 ± 6    | 25 ± 4    | 28 ± 7    | NS                   |
| Survival after episode (mo)    | 7.9 ± 4.6 | 6.8 ± 5   | 27 ± 6.6  | .02                  |
| Mortality (n, %) <sup>b</sup>  | 10 (55.5) | 11 (73.3) | 2 (14.3)  | .005                 |

<sup>a</sup>Analysis of variance in continuous and  $\chi^2$  in nominal variables.

<sup>b</sup>Only until 30 days after diagnosis of RF.

It is characterized by intense renal vasoconstriction, low levels of arterial pressure, hyperactivation of the renin-angiotensin system, sympathetic nervous system, and antidiuretic hormone liberation.<sup>15,16</sup> Recent studies have demonstrated that there is a decrease in cardiac output in patients with type I HRS, contrary to previous assumptions, and this decrease can play an important role in the functional renal failure pathogenesis of cirrhotic patients.<sup>3,17,18</sup>

At this moment, the information about the incidence of other types of FRF in cirrhotic patients in the medical literature is scarce. The present study demonstrates that the development of any type of FRF is frequent in the natural course of cirrhosis with ascites, and it was present in about half of our patients during follow-up. Therefore, the 1-year probability of developing the first episode of any type of FRF was 23.6%.

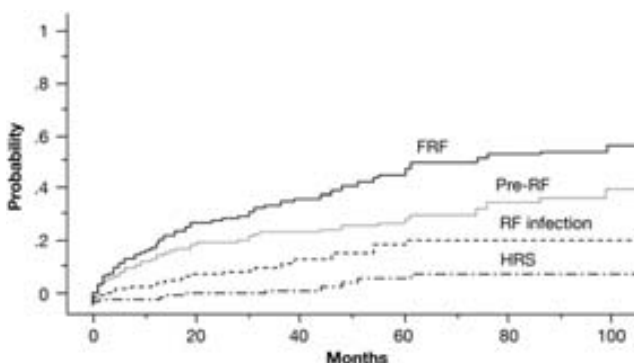
In the present study pre-RF was the most frequent type of RF observed; it was present in 27.4% of patients. This high incidence probably could be explained by the special hemodynamic instability that frequently appears in cirrhotic patients.<sup>3,15,16</sup> In fact, because it is a result of excessive diuretic treatment, the most frequent cause of pre-RF in our series, or in the context of hypovolemia in gastrointestinal bleeding, or because of excessive fluid lost during a hepatic encephalopathy course, cirrhotic

patients could easily develop pre-RF, as we demonstrated in the present study.

The second type of FRF more frequently observed appeared in the context of infectious processes, affecting 14.1% of patients. Even though this percentage is lower than those observed by Follo et al<sup>19</sup> (33%) and Fasolato et al<sup>7</sup> (33.7%), the difference could be explained because in our study we evaluated all types of infections and not only SBP, which is a circumstance that appears in patients with advanced disease and could explain the more elevated incidence of FRF in those studies.

The third type of FRF observed was HRS, which was present in 7.6% of our patients. HRS is considered one of the most severe complications of cirrhosis, with an annual estimated incidence of 8% in recent studies,<sup>17</sup> a figure quite similar to that obtained in our study. A common event that triggers the impairment in renal function is SBP. This circumstance was present in approximately half of the cases with type 1 HRS in the present study. Finally, 7.6% had organic RF.

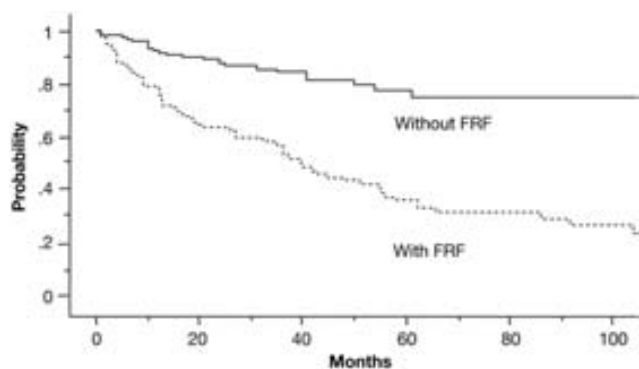
In the multivariate analysis, the only independent predictor factors for FRF development were age at first ascites decompensation, Child-Pugh score, and serum creatinine levels at baseline. These factors reflect a long duration of the disease and have been well-identified as good prognostic predictors in different studies.<sup>9,20-22</sup>



**Figure 1.** Actuarial probability of first episode of FRF and the different types. Log-rank  $P < .001$  between the different types.

**Table 4.** Independent Baseline Predictors of First Episode of FRF and Survival (Cox model)

|                             | Exponential (coefficient) | 95% confidence interval | P value |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------|
| <b>First episode of FRF</b> |                           |                         |         |
| Age (per y)                 | 1.063                     | 1.038–1.089             | <.001   |
| Serum creatinine            | 2.288                     | 1.543–3.392             | <.001   |
| Child-Pugh score            | 1.420                     | 1.217–1.658             | <.001   |
| <b>Survival</b>             |                           |                         |         |
| Hyponatremia                | 0.313                     | 0.184–0.533             | .001    |
| FRF                         | 0.566                     | 0.332–0.966             | .03     |
| Age (per y)                 | 1.049                     | 1.019–1.080             | .01     |
| Child-Pugh score            | 1.167                     | 1.006–1.352             | .04     |



**Figure 2.** Actuarial probability of survival in patients with and without functional renal failure. Log-rank  $P < .0001$ .

FRF development involves a worse prognosis in cirrhotic patients. In fact, in the present study we observed that although the 1-year probability of survival was 91% in patients without RF development, it decreased to 46.9% in those patients who developed any type of FRF during follow-up. As expected, HRS was the type of FRF that had worst prognosis and was conditioned by the type of HRS. The mean survival time of type 1 HRS was only 1 week in our cohort, which was very similar to that found in other studies.<sup>21</sup> In contrast, patients with type 2 HRS have a higher probability of survival, which was 38.5% at 1 year in the present study, a figure similar to that reported previously.<sup>23</sup>

The probability of survival was higher (38.9% at 1 year) in infection-induced RF. The group of patients with FRF who had best survival were those with pre-RF (62.3% at 1 year). Despite the fact that this type of RF is considered a poor prognostic because of its reversibility, our findings indicate that, at least in cirrhotic patients, pre-RF development implicates a worse prognosis, given that mean survival after its appearance was only 19 months. Probably the fact that cirrhotic patients present pre-RF indicates that their hemodynamic state starts to fail.

In the present study, independent predictors related with mortality were age, Child-Pugh score, dilutional hyponatremia, and FRF development. The first 2 factors indicate a longer duration of the disease and obviously a marked impairment of hepatic function. They were described as good indicators of mortality in cirrhotic patients with ascites in previous studies.<sup>9,22</sup> On the other hand, both dilutional hyponatremia, which indicates a marked impairment of renal function, and FRF development were well-known prognostic factors in cirrhosis with ascites.<sup>21,24</sup>

A potential limitation of the current study is that although the data were prospectively collected in a previous published study and patients were followed closely by the same physicians in the same referral hospital during the entire course of the disease, the present study is retrospective; therefore, our findings might need to be validated in a prospective study.

In conclusion, because a first episode of FRF development in cirrhotic patients is very frequent and has a negative impact in the natural history of cirrhosis with ascites, efforts to prevent its appearance should be performed, especially in those patients with high risk of developing it. Prophylaxis of

RF in cirrhosis consists of measures that will prevent/treat volume depletion or vasodilatation. Measures that prevent volume depletion include careful use of diuretics, avoidance of diarrhea with the use of excessive lactulose, and the use of albumin after large-volume paracentesis. In the setting of SBP, the administration of albumin associated with antibiotics prevents HRS, mainly in patients who already have some degree of renal dysfunction at the time of the diagnosis of SBP.<sup>11</sup> Finally, it has been demonstrated that primary prophylaxis of SBP with norfloxacin delays HRS and improves survival in cirrhosis with advanced liver failure or renal dysfunction.<sup>25</sup> Therefore, early diagnosis and treatment and prevention should be the keys to prevent the appearance of FRF and its negative prognosis consequences.

## References

1. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, et al. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:175–189.
2. Guevara M, Ortega R, Ginès P, et al. Pathogenesis of renal vasoconstriction in cirrhosis. In: Ginès P, ed. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005:329–340.
3. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–447.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
5. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96.
6. Garcia-Tsao G, Parikh C, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064–2077.
7. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944–1953.
8. Fasolato S, Paolo A, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
9. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385–1394.
10. Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
11. Sort P, Navasa M, Arroyo V, 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.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure for the use of innovative therapies in sepsis: the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Chest* 1992;101:1644–1655.
13. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176.
14. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–1157.
15. Ginès P, Rodés J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In Arroyo V, Ginès P, Rodés J, et al, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden, MA: Blackwell Science, Inc, 1992:36–62.

16. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38:S69–S89.
17. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935–946.
18. Ruiz del Arbol W, Urman J, Fernandez J, et al. Systematic renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–1218.
19. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495–1501.
20. Fernández-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginès P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46–52.
21. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
22. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482–487.
23. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819–1827.
24. Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;8:851–864.
25. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.

---

**Reprint requests**

Address requests for reprints to: Ricard Solà Lamoglia, MD, Liver Section, Hospital del Mar, C/Passeig Marítim 25–29, 08003 Barcelona, Spain. e-mail: 35783m@imas.imim.es; fax: (0034) 93-221-86-44.

**Acknowledgments**

The authors thank Diego Lázaro for editorial support in the preparation of this manuscript.

**Conflicts of interest**

The authors disclose no conflicts.

**Funding**

This study has been supported in part by grants from the Instituto de Salud Carlos III (C03/02) and CIBERehd.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. D'Amico G. Natural History of cirrhosis and prognosis. In: Arroyo V, Abraldes J G, Ginès P, ed. *Treatment of liver diseases*. Ars Médica, 2009; 143-152.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231.
3. Nagula S, Jain D, Groszman RJ, García-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis- a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44: 111-117.
4. Groszman R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, et al. Beta-Blockers to prevent Gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *NEJM* 2005; 353:2254-2261.
5. Ginès P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis natural history and prognosis. *Hepatology* 1987; 7:122-128.
6. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and descompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475.
7. Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis of patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schier RW, editors. *Ascitis and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 260-270.
8. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, Galeras JA, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastro and Hepatol* 2006, 4:1385-1394.

9. Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascitis in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascitis Club. *Hepatology* 2003; 38:258-266.
10. Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Montfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-824.
11. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142-53.
12. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7<sup>th</sup> Meeting of the International Ascitis Club. *Gut* 2005; 54: 718-725.
13. Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela m, Forne M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-724.
14. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318.
15. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.

16. Sersté T, Lebrec D, Vallà D, Moreau R. Incidence and characteristics of type 2 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Acta gastroenterol Belg* 2008; 71: 9-14.
17. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827.
18. North-Italian endoscopic club. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989.
19. D'Amico G, Garcia Pagan JC, Luca A, Bosch J. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1624.
20. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 500-612.
21. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176.
22. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246-1256.
23. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005; 42: s85-s92.



24. Garcia-Tsao G, Sanyal A, Grace N, Carey W. AASLD practice guidelines. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938.
25. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: s35-s50.
26. Ioannau GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastro and Hepatol* 2007; 5: 938-945.
27. D'Amico G, Pasta L, Madonia S, Tarantino G, Mancuso A, Malizia G, et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterol* 2001; 120:A2.
28. Sokkeland K, Brandt L, Ekbond A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006; 43:500-505.
29. El-Serag HB, Everhart J. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3566-3573.
30. Garcia-Tsao G, D'Amico G, Abraldes J et al. Predictives models in portal hypertension. In: De Franchis R, ed. *Proceedings of the IV Baveno international consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Blackwell-Science, Oxford. 2005.
31. Garcia-Tsao, Bosch J, Groszman RJ. Portal hypertension and variceal bleeding. Unresolved issues. Summary of an AASL and EASL single topic conference. *Hepatology* 2008; 47: 1764-1772.

32. Moller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schier RW, editors. Ascitis and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005.p 139-155.
33. Henriksen JH, Moller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schier RW, editors. Ascitis and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005.p 174-185.
34. Fernández Llama P, Ginès P, Schier RW. Pathogenesis of sodium retention in cirrhosis: the arterial vasodilation hypothesis of ascitis formation. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schier RW, editors. Ascitis and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell; 2005.p 201-214.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010. 53: 397-417.
36. Ruyon BA. AASLD practice guidelines. Management of adult patients with ascitis due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 2009. 49: 2087-2107.
37. Ginès P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, Ruiz del Arbol L, Solà R, Soriano G. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(9): 535-44
38. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascitis in non

- azotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003; 39:187-192.
39. 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.
40. Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernández EG, Ginès P, Ventura P et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2374-2378.
41. Planas R, Ballesté B, Álvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823-830.
42. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Prognostic significance of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125:1042-52.
43. Malinchoc M, Kamath P, Gordon F et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.
44. Kamath P, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464-470.
45. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359(10): 1018-26.
46. Xiol X, Ginès P, Castells L, et al. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-

- sodium scores determined at three university based-laboratories of the same area. *Liver Transpl* 2009; 15(3): 300-5.
47. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 5:403-409.
48. E.Solà, Ginès P. Insuficiència renal en la cirrosi hepàtica. *Gastroenterol hepatol* 2011; 34: 28-36.
49. Nair S, verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 1179-85.
50. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52, 605-613.
51. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1279-90.
52. Mehta RL, Kellum JA, Shah JV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DJ, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
53. García-Tsao, Parikh C, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064-2077.
54. Guevara M, Ortega R, Ginès P and Rodes J. Pathogenesis of renal vasoconstriction in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascitis and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005: 329-340.

55. Francés, R, Zapater P, González Navajas JM et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008; 47: 978-85.
56. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-53.
57. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45:223-9.
58. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-176.
59. Hampel 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.
60. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahí M, Pepín MN et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51:219-226.
61. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. A systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-584.
62. Akriviadis E, Bortla, 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.
63. Lebrech D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decreased short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1755-1762.
64. 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.
65. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34:46-52.
66. Porcel A, Díaz F, Rendon P, et al. Dilutional hyponatremia in patients with cirrosis and ascites. *Arch intern Med* 2002; 162:323-328.
67. Kim WR, Biggins SW, Krmers, et al. Hyponatremia among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018-1026.
68. 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.
69. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis underging liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130: 1135-1143.

70. 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.
71. 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.
72. Restuccia T, Gómez-anson B, Guevara M, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1613-1622.
73. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascitis in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123:1839-1847.
74. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the treatment of refractory ascitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-641.
75. Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS vs paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascitis. *Hepatology* 2004; 40: 629-635.
76. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501.
77. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 1334 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:514-519.

78. Bernard B, Granger JD, Nguyen E, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-1661.
79. D'Amico G, Luca A, Morabito A, et al. Uncovered transjugular intrahepatic shunt for refractory ascitis: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1282-1293.
80. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-96.
81. Kremers WK, van Ijperen M, Kim WR, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004; 39. 764-769.
82. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-1289.
83. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (6): 1382-1389.
84. Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010; 30(8): 1137-1142.



85. Martin-Llahí M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 488-496.
86. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal síndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42:439-447.
87. Ginès P, Rodés J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascitis. In Arroyo V, Ginés P, Rodés J, et al. eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden, MA,: Blackwell Science, Inc, 1992: 36-62.
88. Arroyo V, Colmenero J. Ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003; 38: s60-s89.
89. de Carvalho JR, Vilella-Nogueira CA, Luiz RR, et al. Acute kidney injury network criteria as predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: e21-e26.
90. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46:935-946.
91. Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 8: 851-864.
92. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non randomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948.
93. Moreau R, Duran F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-930.

94. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28: 416-422.
95. D'Amico, Villanueva C, Burroughs AK, et al. Clinical stages of cirrhosis: a multicenter cohort of 1858 patients. *Hepatology* 2010; 52(Suppl 1): 329 A (Abstract).
96. Angeli P, Sanyal A, Moller S, et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver international* 2012 (in press).
97. Wong F, Nadim MK, Kelum JA, et al. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 702-709.
98. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007; 11: R31.
99. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care Unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1639-1647.
100. Tu KH, Jenq CC, Tsai MH, et al. Outcome scoring system for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock* 2011; 35: 445-450.
101. Fagundes C, Guevara M, Garcia-Lopez E, et al. Comparison of Akin criteria and conventional criteria for definition of renal impairment in cirrhosis: preliminary results of a prospective study. *J Hepatol* 2010; 52 (suppl. 1): s329 (Abstract).

102. Fagundes C, Guevara M, Garcia-Lopez E, et al. Acute kidney injury network(AKIN) criteria for acute renal failure predicts outcome in hospitalized cirrhotic patients: a prospective study. *J Hepatol* 2011; 54 (suppl.1): 541(Abstract).
103. Fede G, D'amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810-818.
104. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: Current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010; 53: 1135-1145.
105. Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 757-765.
106. Titó L, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8:27–31.
107. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis with ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–1654.