

Soporte circulatorio con albúmina en la cirrosis hepática

V. Arroyo, C. Terra y A. Torre

Servicio de Hepatología. Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Aunque la albúmina se utiliza desde hace más de 50 años, hay pocas investigaciones en relación con sus efectos biológicos y el mecanismo de sus acciones terapéuticas. Algunas circunstancias explican este hecho: *a)* la introducción de la albúmina en el armamentario terapéutico tuvo lugar cuando la investigación clínica era prácticamente inexistente, y *b)* las indicaciones de la albúmina eran en apariencia tan claras (tratamiento sustitutivo en pacientes con hipoalbuminemia y expansión de volumen en pacientes con hipovolemia) que cualquier tipo de discusión parecía innecesaria.

La albúmina, sin embargo, es una molécula muy atractiva desde un punto de vista biológico y terapéutico. Constituye aproximadamente el 50% de las proteínas presentes en el plasma en el individuo sano. Su tamaño (66 kDa) es pequeño en relación con el de otras proteínas plasmáticas, es muy soluble y su molécula es relativamente estable. Hay más de 50 pequeñas variaciones en la secuencia de 585 aminoácidos que conforman su molécula. Se denominan isoalbúminas y pueden coexistir en un mismo individuo¹. La albúmina es comercializada en solución acuosa al 4,5% para el tratamiento de la hipoalbuminemia y al 20% como expansor de volumen. La alta concentración de albúmina en el plasma y el hecho de que tenga una carga negativa explican que sea causante del 70% de la presión oncótica del plasma y, por tanto, que tenga una función esencial en la regulación del paso de líquido a través de la microcirculación. Sin embargo, la albúmina tiene muchos otros efectos biológicos que pueden ser relevantes en circunstancias fisiológicas y en determinadas enfermedades.

La albúmina se sintetiza en el hígado a una tasa de 9-12 g/día. No se almacena y, por tanto, no hay un depósito que pueda ser usado en el momento en que haya

demanda². En condiciones fisiológicas, sin embargo, sólo un 30% de los hepatocitos sintetizan albúmina. Si hay un aumento de demanda, su síntesis puede extenderse a la totalidad de las células hepáticas y aumentar considerablemente (200-300% por encima de la producción fisiológica)¹. Hay evidencias de que los estímulos más importantes en la producción de albúmina son la presión osmótica y coloidosmótica del espacio intersticial hepático. La síntesis de albúmina puede cambiar por la acción hormonal (insulina, tiroxina y cortisol)³. La albúmina se metaboliza esencialmente en el endotelio vascular a una tasa de 9-12 g/día¹.

La albúmina es una molécula sobre todo extravascular. Su concentración plasmática es de 40 g/l. Hay, por tanto, 120 g de albúmina en el espacio intravascular. La concentración en el espacio intersticial es más baja (14 g/l) y varía de un órgano o tejido a otro¹. Por ejemplo, los capilares sinusoidales hepáticos son totalmente permeables a la albúmina y la concentración intersticial de esta molécula es similar a la plasmática. En el intestino, por el contrario, la concentración intersticial de albúmina es muy inferior a la concentración plasmática. La masa extravascular de albúmina es próxima a 160 g. Hay una circulación de albúmina del plasma al espacio intersticial y nuevamente al plasma (a través de los vasos linfáticos) con un tiempo medio de 16 h. El escape transcapilar de albúmina en el individuo sano es del 4% a la hora.

La albúmina tiene una carga fuertemente negativa, pero es capaz de unirse de forma débil y reversible tanto con cationes como con aniones. Es una molécula que sirve como depósito y vehículo de numerosas sustancias, entre las que se incluyen el óxido nítrico, los pigmentos biliares y las citocinas. Es rica en grupos sulfhidrilos (tioles), que tienen una función muy importante como removedores de radicales libres, los cuales desempeñan un papel importante en la fisiopatología de numerosos procesos patológicos graves, entre ellos la sepsis⁴. Por último, la albúmina ejerce un efecto modulador de la permeabilidad capilar y de la función leucocitaria^{5,6}. El desarrollo reciente del sistema MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*), una diálisis con albúmina que permite extraer sus-

Correspondencia: Dr. V. Arroyo.
Servicio de Hepatología. Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España.

tancias liposolubles normalmente excretadas por el hígado y que se acumulan en la insuficiencia hepática, es una consecuencia práctica de las propiedades no osmóticas de la albúmina. Este sistema ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la encefalopatía hepática y en el prurito intratable que se asocia a enfermedades hepáticas colestásicas crónicas^{7,8}.

DISFUNCIÓN CIRCULATORIA ESPONTÁNEA EN LA CIRROSIS

Fisiopatología

Los pacientes cirróticos presentan una disfunción circulatoria secundaria a un descenso de las resistencias periféricas por vasodilatación arteriolar⁹. Hay evidencias que sugieren que este trastorno está en relación con una excesiva liberación de vasodilatadores locales en el área esplácnica como consecuencia de la hipertensión portal^{9,10}. De hecho, está bien establecido que el flujo sanguíneo esplácnico es muy alto en los pacientes con hipertensión portal, mientras que es normal o reducido en otros territorios vasculares significativos, como el riñón, el músculo, la piel y el cerebro^{9,11}. El óxido nítrico ha sido el vasodilatador local más estudiado. Se ha propuesto que la excesiva producción local de óxido nítrico en la microcirculación arteriolar esplácnica está en relación con la translocación bacteriana desde la luz intestinal al intersticio característica de la cirrosis¹². El óxido nítrico, junto con otros vasodilatadores como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, son los neurotransmisores del sistema nervioso no adrenérgico no colinérgico, el cual está difusamente presente en el área esplácnica. Es un sistema sensitivo que responde a estímulos mecánicos y químicos. Participa en la sensibilidad y en la actividad refleja visceral mediante la liberación de estos mediadores. Se ha sugerido como hipótesis alternativa que este sistema se activaría en la cirrosis como consecuencia de la hipertensión portal y desencadenaría vasodilatación arteriolar.

La consecuencia más importante de esta vasodilatación arteriolar esplácnica es un descenso de las resistencias periféricas e hipotensión arterial. Es un hecho bien conocido que los pacientes cirróticos con hipertensión portal son en general hipotensos, que la incidencia de hipertensión arterial es en ellos hasta 10 veces inferior a la de la población no cirrótica, y que la presión arterial desciende de manera progresiva durante el transcurso de la enfermedad, siendo especialmente baja en los enfermos con síndrome hepatorenal¹³. En fases iniciales de la enfermedad, la homeostasis circulatoria se mantiene mediante un aumento del gasto cardíaco que, rellenando el árbol vascular arterial dilatado, mantiene la presión arterial en límites normales o casi normales. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa y la hipertensión portal se hace más intensa, la vasodilatación arteriolar esplácnica es también más importante, llegando a un pun-

to en el que la disfunción circulatoria no puede ser sostenida sólo mediante el aumento del gasto cardíaco. En este momento se estimulan sistemas vasoactivos endógenos, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático que, por su acción vasoconstrictora, mantienen la presión arterial. El mecanismo más probable relacionado con la estimulación de estos sistemas es la activación de los receptores de alta y baja presión ubicados en el cayado aórtico, el seno carotídeo y en la circulación cardiopulmonar, respectivamente⁹. La circulación esplácnica en la cirrosis, debido a la liberación masiva de vasodilatadores locales, es resistente a la acción de la angiotensina II, la noradrenalina y otros vasoconstrictores endógenos, como la hormona antidiurética. Ello explica que la compensación circulatoria se realice preferentemente en áreas vasculares distintas del área esplácnica. La circulación renal es muy sensible a la acción de estos sistemas vasoconstrictores endógenos. Además de su efecto vasoconstrictor, los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático estimulan la reabsorción tubular renal de sodio y agua, determinando la formación de ascitis¹⁴. La hipersecreción de hormona antidiurética requiere un estímulo hemodinámico más importante, lo que explica que ocurra en fases más avanzadas de la enfermedad y que el desarrollo de hiponatremia dilucional ocurra con posterioridad al desarrollo de ascitis (meses e incluso 2-3 años después). Cuando la enfermedad hepática se halla en una fase muy avanzada y el grado de activación de los sistemas vasoactivos es muy alto, los pacientes cirróticos presentan una vasoconstricción muy intensa en el territorio vascular extraesplácnico. En el riñón, este hecho determina un descenso muy importante de la perfusión renal, de la presión de filtración y del filtrado glomerular¹⁴. Cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 30-40 ml/min, se eleva la concentración plasmática de urea y creatinina, hecho que se conoce como síndrome hepatorenal.

Estudios recientes en pacientes cirróticos con ascitis sugieren fuertemente que la fisiopatología de la disfunción circulatoria de la cirrosis es más compleja y que hay una participación cardíaca en este trastorno. El gasto cardíaco, aunque elevado en relación con el de sujetos sanos, es significativamente más bajo en pacientes cirróticos con una disfunción circulatoria intensa (valores plasmáticos de renina y noradrenalina muy altos) que en pacientes con una disfunción circulatoria moderada (valores plasmáticos de renina normales o sólo moderadamente altos)¹⁵. En pacientes con síndrome hepatorenal, el gasto cardíaco todavía es más bajo, comparable o incluso inferior al de los sujetos sanos. Las presiones cardiopulmonares descienden en paralelo al gasto cardíaco, lo cual sugiere que la disminución del gasto cardíaco es secundaria a una disminución de la precarga por hipovolemia central¹⁵. Todo ello indica que el deterioro de la función circulatoria en la cirrosis no sólo depende de una progresión de la vasodilatación arterial esplácnica, sino de un deterioro también progresivo de la función cardíaca secundario a un descenso de la precarga.

Tratamiento

Uno de los mayores avances en el tratamiento de la cirrosis hepática durante estos últimos años ha sido la demostración de que la disfunción circulatoria espontánea puede ser eficazmente tratada mediante la expansión del volumen plasmático y vasoconstrictores, y que la aplicación de este esquema terapéutico a pacientes con síndrome hepatorenal logra revertir de una forma prolongada la insuficiencia renal y aumenta su supervivencia.

El origen del tratamiento farmacológico de la disfunción circulatoria de la cirrosis se remonta a estudios fisiológicos en pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal realizados en la década de 1980 por Shapiro et al¹⁶ y Nicholls et al¹⁷. Estos autores demostraron que se podía normalizar la capacidad renal de excretar sodio y agua libre en pacientes cirróticos con ascitis mediante la expansión del volumen plasmático y la administración de un vasoconstrictor. La expansión del volumen plasmático se obtuvo mediante la inmersión de los pacientes en agua hasta el cuello. Esta maniobra produce una redistribución del volumen plasmático desde el compartimiento venoso periférico a la circulación intratorácica, un aumento de la precarga, una elevación del gasto cardíaco y una supresión de los valores plasmáticos de renina y noradrenalina. El vasoconstrictor utilizado fue la noradrenalina. Cuando los pacientes recibieron sólo expansión del volumen plasmático o noradrenalina no se obtuvo un efecto significativo sobre la excreción urinaria de sodio y agua libre.

El segundo paso importante en el diseño del tratamiento farmacológico de la disfunción circulatoria espontánea y síndrome hepatorenal en la cirrosis proviene de 3 estudios consecutivos de Lenz et al en pacientes con síndrome hepatorenal¹⁸⁻²⁰. La infusión durante 4 h de ornipresina (un análogo de la vasopresina) en estos pacientes produjo una supresión marcada de la actividad de la renina plasmática y de la concentración plasmática de noradrenalina, y un aumento modesto pero estadísticamente significativo del filtrado glomerular. Por tanto, estos estudios demostraron que incluso la disfunción circulatoria más extrema de la cirrosis, la que induce insuficiencia renal, puede ser revertida farmacológicamente.

Por último, la demostración definitiva de que la disfunción circulatoria de la cirrosis y el síndrome hepatorenal pueden ser revertidos farmacológicamente fue obtenida por Guevara et al²¹ en un estudio en el que evaluaron el efecto de la administración simultánea de albúmina como expansor plasmático y ornipresina en 16 pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal. Ocho pacientes fueron tratados durante 3 días, observando una normalización de los valores plasmáticos de renina y noradrenalina, lo cual refleja una mejoría sustancial de la disfunción circulatoria. Sin embargo, el filtrado glomerular sólo mejoró de 15 ± 4 a 24 ± 4 ml/min. Según estos datos, 8 pacientes adicionales recibieron tratamiento durante 15 días. En 4 pacientes el tratamiento tuvo que ser interrumpido debido a complicaciones isquémicas. Sin embargo, en los 4 pacientes que completaron el tratamiento se observó un aumento significativo de la presión arterial, una normali-

zación de los valores plasmáticos de renina, noradrenalina, urea y creatinina, y un incremento muy significativo de la perfusión renal y del filtrado glomerular. El síndrome hepatorenal no reapareció tras la interrupción del tratamiento durante un período de observación que osciló entre 12 y 133 días. Un estudio posterior en pacientes con síndrome hepatorenal del mismo grupo demostró que el tratamiento con vasoconstrictores de forma aislada raramente logra revertir la disfunción circulatoria y el síndrome hepatorenal, en tanto que es prácticamente la regla cuando los vasoconstrictores son administrados de manera conjunta con una expansión intensa del volumen plasmático con albúmina²². Estos hechos concuerdan con lo comentado anteriormente en el sentido de que la disfunción circulatoria de la cirrosis es debida a la existencia simultánea de una vasodilatación arterial y una disminución del gasto cardíaco por hipovolemia central. Los resultados de Guevara et al han sido reproducidos por otros grupos que han utilizado distintos vasoconstrictores (terlipresina, noradrenalina, midodrina) asociados a expansión del volumen plasmático con albúmina. Ginès et al revisan este aspecto en uno de los manuscritos del presente número monográfico.

DISFUNCIÓN CIRCULATORIA ASOCIADA A PARACENTESIS TERAPÉUTICA

Fisiopatología

La paracentesis terapéutica es considerada en la actualidad el tratamiento de elección en pacientes ingresados por ascitis a tensión, independientemente de su potencial respuesta al tratamiento diurético, y en pacientes con ascitis refractaria. Numerosos estudios han demostrado que es un tratamiento muy eficaz, rápido y que se asocia a pocas complicaciones cuando se realiza de forma cuidadosa y se expande el volumen plasmático tras la eliminación de la ascitis²³⁻²⁵.

La realización de una paracentesis total se asocia a cambios hemodinámicos muy significativos. Inicialmente, en las primeras 12 h tras la eliminación de la ascitis, hay un aumento del gasto cardíaco, un descenso de la actividad de la renina plasmática y un incremento del filtrado glomerular, lo que sugiere una mejoría de la disfunción circulatoria espontánea presente en estos pacientes²⁶⁻²⁸. Se ha sugerido que la disminución de la presión intraabdominal y el consiguiente descenso diafragmático disminuyen la presión intratorácica, facilitan la diástole cardíaca (de igual manera que ocurriría tras una pericardiocentesis en una pericarditis exudativa), aumentan el retorno venoso y mejoran el rendimiento cardíaco. El aumento del gasto cardíaco reduce la hipovolemia arterial efectiva, suprime la activación de los sistemas vasoactivos y mejora la perfusión renal.

El cuadro hemodinámico, sin embargo, cambia radicalmente si los pacientes son evaluados 24-48 h después del tratamiento. Desaparece el aumento del gasto cardíaco, la

actividad renina plasmática aumenta por encima de los valores preparacentesis y desciende el filtrado glomerular. Los pacientes pueden desarrollar hiponatremia e insuficiencia renal. Todo ello sugiere un agravamiento de la disfunción circulatoria espontánea de estos pacientes. La volemia no disminuye ni se observan cambios significativos del escape transvascular de albúmina²⁹, lo que indica que esta disfunción circulatoria posparacentesis no está en relación con un descenso del volumen plasmático. Por el contrario, siempre que se incrementa la actividad renina plasmática hay un descenso de las resistencias vasculares periféricas proporcional al aumento de la renina. La disfunción circulatoria posparacentesis es, por tanto, secundaria a un aumento de la vasodilatación arterial ya presente en estos pacientes^{29,30}. El territorio vascular donde ocurre esta vasodilatación y su mecanismo son desconocidos.

Tratamiento

En un estudio efectuado en pacientes cirróticos ingresados por ascitis a tensión y mantenidos durante una semana con dieta hiposódica y sin diuréticos se observó un aumento significativo de la actividad de la renina plasmática (> 50% por encima del nivel basal obtenido en las primeras 24 h del ingreso) en un 15% (Arroyo, datos no publicados). La actividad de la renina plasmática es un parámetro muy sensible de función circulatoria. Por tanto, hay un deterioro espontáneo de la función circulatoria en una pequeña proporción de pacientes que ingresan para el tratamiento de una ascitis a tensión. Si este estudio se repite en pacientes sometidos a una paracentesis terapéutica total, el deterioro hemodinámico se observa en un 70% de casos²⁶. La disfunción circulatoria asociada a paracentesis es, por tanto, extraordinariamente frecuente cuando el procedimiento terapéutico se realiza sin expansión del volumen plasmático.

La incidencia de disfunción circulatoria posparacentesis baja a un 35-40% cuando el volumen plasmático es expandido inmediatamente después del procedimiento con una solución salina isotónica, una solución glucosada de dextrano 40 o dextrano 70, o una solución salina de poligelina^{31,32}. La probabilidad de desarrollar disfunción circulatoria posparacentesis tras la utilización de estos expansores sintéticos de la volemia es claramente dependiente del volumen de líquido ascítico extraído, siendo menor del 20% en pacientes con una paracentesis inferior a 6 l y superior al 50% en pacientes con paracentesis por encima de 9 l. En pacientes con paracentesis entre 6 y 9 l, la incidencia de disfunción circulatoria es de aproximadamente el 30%³³. La disfunción circulatoria es, por tanto, poco frecuente en pacientes con ascitis moderada. La incidencia de disfunción circulatoria posparacentesis es mucho más baja (15-20%) si la expansión del volumen plasmático se realiza con albúmina (8 g/l de ascitis extraído)^{32,33}. Esta incidencia es similar a la que espontáneamente ocurre en pacientes con ascitis a tensión sin tratamiento alguno. Por otra parte, la disfunción circulatoria

posparacentesis en pacientes tratados con albúmina no se relaciona con el volumen de líquido ascítico extraído. Estos datos sugieren que la albúmina previene casi por completo la disfunción circulatoria posparacentesis.

Aunque la disfunción circulatoria posparacentesis es asintomática, hay datos que indican que afecta de manera significativa el curso de la enfermedad^{26,31,32}. En primer lugar, el trastorno no es espontáneamente reversible. Una vez que se deteriora la hemodinámica sistémica y aumenta la actividad de la renina plasmática, ésta permanece elevada por encima de los valores pretratamiento durante al menos 6 meses después de la paracentesis. En segundo lugar, la disfunción circulatoria posparacentesis se asocia a hiponatremia y/o insuficiencia renal en el 20% de los pacientes, mientras que este hecho sólo ocurre en un 5% de los pacientes sin deterioro de la función circulatoria. Finalmente, los pacientes que desarrollan disfunción circulatoria posparacentesis reingresan por ascitis en un espacio de tiempo más corto y tienen una supervivencia también más reducida que los pacientes que no desarrollan disfunción circulatoria.

Un estudio reciente³⁴ ha demostrado que la administración de terlipresina durante 3 días es tan eficaz como la administración de albúmina en la prevención de la disfunción circulatoria posparacentesis. El tratamiento con albúmina (infusión durante 6 h tras la paracentesis) es menos costoso y más adecuado para la aplicación de la paracentesis en régimen de hospital de día.

DISFUNCIÓN CIRCULATORIA ASOCIADA A LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Fisiopatología

Aproximadamente un 30% de pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea desarrolla disfunción circulatoria con hipotensión arterial, aumento marcado de la actividad de la renina plasmática y de la concentración plasmática de noradrenalina y síndrome hepatorenal (en la mayoría de ocasiones síndrome hepatorenal tipo 1)³⁵. La mortalidad hospitalaria en estos pacientes se aproxima al 100% a pesar de la curación de la infección con antibióticos en un corto espacio de tiempo. Los pacientes fallecen con un cuadro caracterizado por una intensa insuficiencia circulatoria, hepática y renal, con una marcada hipotensión arterial, ictericia, encefalopatía y oligoanuria. No es extraño que el factor último que precipita la muerte de estos pacientes sea una hemorragia digestiva. Los factores predictivos de desarrollar estos problemas en el momento del diagnóstico de la infección son la presencia de insuficiencia renal y la intensidad de la respuesta inflamatoria estimada por la concentración de polimorfonucleares o citocinas (factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6) en el líquido ascítico^{35,36}.

La disfunción circulatoria en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea está en relación con una acentuación de la vasodilatación arterial y, especialmente, con un

marcado descenso del gasto cardíaco¹⁵. Además del deterioro de la función renal, hay un aumento importante del gradiente de presión portal que se correlaciona estrechamente con el incremento de la actividad de la renina plasmática, lo que sugiere un aumento funcional de las resistencias intrahepáticas al flujo portal secundario al efecto de la angiotensina II.

Hay un solo estudio sobre el desarrollo de disfunción circulatoria y síndrome hepatorenal en otros tipos de infecciones bacterianas en la cirrosis. Aunque la incidencia de disfunción circulatoria y deterioro de función renal es comparable (30%), ambos trastornos son transitorios y revierten tras la curación de la infección. Sólo un 10% de casos desarrolla síndrome hepatorenal³⁷.

Prevención

Un estudio controlado aleatorizado reciente ha demostrado que la expansión intensa del volumen plasmático en el momento del diagnóstico de la peritonitis bacteriana espontánea reduce la incidencia de disfunción circulatoria y síndrome hepatorenal y la mortalidad hospitalaria en un 60%³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Evans TW. Review article: albumin as a drug—biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):6-11.
- Redman CM. Biosynthesis of serum proteins and ferritin by free and attached ribosomes of rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1968;33:55-60.
- Kimball SR, Horetsky RL, Jefferson LS. Hormonal regulation of albumin gene expression in primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1995;268:E6-14.
- Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S, Evans TW, Gutteridge JM. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:459-65.
- Rhee P, Wang D, Ruff P, Austin B, DeBrau S, Wolcott K, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med* 2000;28:74-8.
- Nathan C, Xie QW, Halbwachs-Mecarelli L, Jin WW. Albumin inhibits neutrophil spreading and hydrogen peroxide release by blocking the shedding of CD43 (sialophorin, leukosialin). *J Cell Biol* 1993;122:243-56.
- Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, Biderman P, Kidron A, Merchav H, et al. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001;29:1332-6.
- Maciá M, Avilés J, Navarro J, Morales S, García J. Efficacy of molecular adsorbent recirculating system for the treatment of intractable pruritus in cholestasis. *Am J Med* 2003;114:62-4.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
- Abelmann WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994;20:1356-8.
- Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994;14:14-22.
- Martín PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-41.
- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
- Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Disorders of renal function in cirrhosis: pathophysiology and clinical aspects. En: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology: a textbook of liver disease*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.
- Ruiz-del-Árbol L, Uрман J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-8.
- Shapiro MD, Nicholls KM, Groves BM, Kluge R, Chung HM, Bichet DG, et al. Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. *Kidney Int* 1985;28:206-11.
- Nicholls KM, Shapiro MD, Groves BS, Schrier RW. Factors determining renal response to water immersion in non-excretor cirrhotic patients. *Kidney Int* 1986;30:417-21.
- Lenz K, Druml W, Kleinberger G, Hortnagl H, Laggner A, Schneeweiss B, et al. Enhancement of renal function with ornipressin in a patient with decompensated cirrhosis. *Gut* 1985;26:1385-6.
- Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Grimm G, Laggner A, Schneeweiss B, et al. Beneficial effect of 8-ornithin vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. *Gut* 1989;30:90-6.
- Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1060-7.
- Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
- Ortega R, Ginés P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
- Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-41.
- Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102-8.
- Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, Nijhawan S, Tandon BN. Large volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:31-5.
- Ginès P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-502.
- Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrugh C, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709-19.
- Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, Feu F, Jiménez W, Ginés A, et al. Beneficial effects of intravenous albumin infusion on the hemodynamic and humoral changes after total paracentesis. *Hepatology* 1995;22:753-8.
- Salo J, Ginés A, Ginès P, Píera C, Jiménez W, Guevara M, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:645-53.
- Ruiz-del-Árbol L, Monescillo A, Jiménez W, García-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-86.
- Ginés A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.

32. Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-53.
33. Arroyo V, Colmenero J. Use of albumin in the management of patients with decompensated cirrhosis. An independent verdict. *Dig Liver Dis* 2003;35:668-72.
34. Guevara M, Alessandria C, Ortega R, Duráñez R, De las Heras D, Uriz J, et al. Eficacia de la terlipresina en la prevención de la disfunción circulatoria post-paracentesis en pacientes con cirrosis y ascitis. Estudio en fase II [resumen]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(Supl 1):73.
35. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-501.
36. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.
37. Terra C, Guevara M, Restuccia T, Torre A, Gilabert R, Alessandria C, et al. Síndrome hepatorenal inducido por infecciones bacterianas distintas de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis. Estudio prospectivo [resumen]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(Supl 1):70.
38. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.