

Disfunción circulatoria en la cirrosis. Fisiopatología y consecuencias clínicas

A. Cárdenas^a y A. Sánchez-Fueyo^b

^aDivision of Gastroenterology and Hepatology. ^bDivision of Transplantation Immunology. Beth Israel Deaconess Medical Center. Harvard Medical School. Boston. Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis es una enfermedad progresiva que se caracteriza por el desarrollo de complicaciones derivadas de la presencia de hipertensión portal, insuficiencia hepática y una notable disfunción circulatoria que se conoce como síndrome hepatocirculatorio. El período de desarrollo de estas complicaciones varía pero, en general, la hipertensión portal aparece primero seguida por la aparición de ascitis y edema, siendo más tardíos la hemorragia gastrointestinal por várices gastroesofágicas, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática y el síndrome hepatorenal (SHR). El síndrome hepatocirculatorio es un término que describe los cambios hemodinámicos que experimentan los pacientes con cirrosis durante el curso de su enfermedad¹. Durante más de una década se ha reconocido que los pacientes con cirrosis y ascitis presentan una circulación hiperdinámica que se caracteriza por un aumento del ritmo y el gasto cardíaco y una disminución de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial². Estos pacientes presentan un aumento de la resistencia hepática al flujo sanguíneo, y este acontecimiento induce una notable vasodilatación arterial en la circulación esplácnica, que a su vez desencadena la producción de hormonas vasoactivas responsables de alteraciones importantes en la circulación sistémica^{1,2}. Aunque estos cambios circulatorios aparecen espontáneamente en la cirrosis avanzada, pueden ser provocados por infecciones bacterianas, hepatitis alcohólica o paracentesis terapéutica sin expansión de volumen. Más importante aun es la observación de que la intensidad del trastorno circulatorio

TABLA I. Cambios hemodinámicos en la circulación hepática, esplácnica y renal de pacientes con cirrosis y ascitis

Circulación hepática
Aumento de la resistencia al flujo portal
Disminución de la distensibilidad sinusoidal
Incremento de la producción de vasoconstrictores
Disminución intrahepática de óxido nítrico
Circulación esplácnica
Aumento de la presión del sistema venoso portal
Vasodilatación de arterias esplánicas
Aumento al flujo de la vena porta
Aumento de la presión intestinal capilar
Desarrollo de circulación portocolateral
Circulación sistémica
Disminución del volumen arterial efectivo
Aumento del gasto cardíaco
Disminución de la resistencia vascular sistémica
Aumento de los sistemas vasoactivos ^a
Disminución de la presión arterial sistémica

^aSistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona y la arginina vasopresina.

en la cirrosis se correlaciona con el pronóstico, y los parámetros indirectos de este trastorno, como las hormonas vasoactivas, son excelentes predictores de supervivencia en estos pacientes³.

ANORMALIDADES HEPATOCIRCULATORIAS

En la cirrosis, con o sin ascitis, se produce una serie de alteraciones en la circulación hepática, esplácnica y sistémica muy características (tabla I). En los pacientes sin ascitis se observa un aumento del gasto cardíaco con una disminución de la resistencia vascular sistémica y una presión arterial normal^{1,4}. Por otra parte, en los pacientes con cirrosis y ascitis, los cambios consisten en una resistencia vascular sistémica y presión arterial reducidas, un aumento del índice y el gasto cardíaco, y una activación de los sistemas vasoconstrictores y antinatriuréticos (sistema nervioso simpático [SNS], sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA] y arginina vasopresina [AVP])^{1,2}. Esta circulación hiperdinámica también se produce en modelos experimentales de cirrosis, ocurre cronológica-

Correspondencia: A. Cárdenas, MD
Division of Gastroenterology and Hepatology.
330 Brookline Ave/ Dana 501
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School
Boston, MA 02215 Estados Unidos.
Correo electrónico: acardena@caregroup.harvard.edu

Recibido el 5-11-2002; aceptado para su publicación el 6-11-2002.

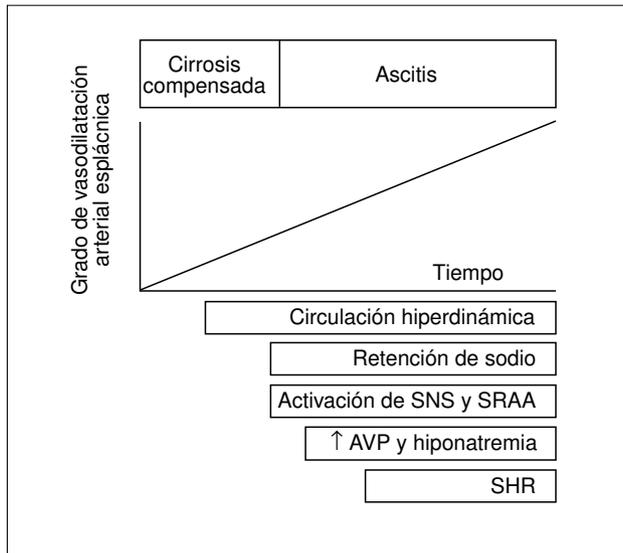


Fig. 1. El curso temporal de los trastornos de la función renal en relación con la vasodilatación esplácnica en pacientes con cirrosis y ascitis. Hay un empeoramiento progresivo de la función renal con el transcurso de la enfermedad. SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AVP: arginina vasopresina; SHR: síndrome hepatorenal.

mente antes de la formación de ascitis y es más notable a medida que la enfermedad progresa⁵ (fig. 1). Como se discutirá más adelante, estos cambios desempeñan un papel activo en la patogenia de la disfunción renal en la cirrosis. Los cambios circulatorios en la cirrosis son un proceso incesante, desde las etapas tempranas con hipertensión portal mínima, hasta las etapas avanzadas donde las perturbaciones graves de la función renal y circulatoria conducen al desarrollo del SHR.

Lechos vasculares

Circulación hepática

La cirrosis causa cambios estructurales en el hígado que producen una alteración de la circulación intrahepática. La fibrosis del hígado, al cambiar su arquitectura normal, causa una resistencia aumentada a la afluencia de sangre portal. El depósito de colágeno en el espacio de Disse, entre las células sinusoidales y los hepatocitos, disminuye la distensibilidad sinusoidal y causa un aumento de la constricción sinusoidal, lo que lleva a una obstrucción mecánica aún mayor del flujo sanguíneo⁶. Además de una resistencia pasiva al flujo sinusoidal, probablemente también hay un componente activo de resistencia mediado por las células estrelladas hepáticas⁷. En la cirrosis las células estrelladas proliferan y desarrollan propiedades contráctiles similares a las células vasculares musculares lisas⁸. Estas células, también conocidas como miofibroblastos o células de Ito, tienen receptores para la mayoría de las sustancias vasoconstrictoras circulantes, incluyendo endotelina, angiotensina II, arginina vasopresina y

tromboxano A2, y además sintetizan factores vasoconstrictores que pueden actuar de forma paracrina aumentando la constricción sinusoidal^{7,8}. Por otra parte, existen evidencias en modelos experimentales que sugieren que los valores de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador, están disminuidos en la circulación intrahepática, lo cual contribuiría aún más a la elevada resistencia intrahepática al flujo portal⁸⁻¹⁰. Así pues, son múltiples los mecanismos vasoactivos que contribuyen al aumento de la resistencia vascular de la circulación intrahepática en la cirrosis.

Circulación esplácnica

El desarrollo de la hipertensión portal da lugar a cambios en la circulación venosa y arterial esplácnica. En la circulación venosa, las principales consecuencias están relacionadas con el desarrollo de circulación portocolateral, que desvía la sangre desde el territorio portal hacia la circulación sistémica. En el lado arterial, lo que ocurre es una vasodilatación importante que aumenta el flujo portal venoso y ocasiona cambios notables en la microcirculación esplácnica, con un aumento de la filtración de plasma¹¹. En los pacientes con hipertensión portal crónica se produce un aumento de la presión capilar intestinal y el flujo linfático, mientras que en los que desarrollan un aumento agudo de la presión portal, como por ejemplo en la trombosis venosa portal aguda, esto no ocurre, probablemente debido a la pérdida del mecanismo autorregulatorio normal de la microcirculación esplácnica¹². Una elevación aguda de la presión venosa intestinal dispara una respuesta miogénica que protege la pared intestinal de la producción de edema. Este mecanismo protector no interviene en la hipertensión portal crónica porque hay una baja resistencia arteriolar¹³. Los mecanismos por los cuales la hipertensión portal induce esta vasodilatación arteriolar no se han elucidado por completo; sin embargo, varias sustancias vasodilatadoras se han identificado como posibles responsables de este efecto.

¿Cómo puede contribuir la hipertensión portal a la formación de ascitis, la disfunción renal y el desarrollo de edema? Ésta es un cuestión muy debatida, y existen tres principales teorías al respecto. La primera está relacionada con los cambios en la circulación sistémica y esplácnica, que producirían una activación de los sistemas vasoconstrictores y antinatriuréticos y, por tanto, una retención de agua y sodio en el riñón. La segunda se basa en el llamado «reflejo hepatorenal», que proviene del hígado y vendría a ser un efecto directo del aumento de la presión hepática sobre la función renal, causando retención de agua y sodio¹⁴. Finalmente, otra explicación podría ser el efecto de las sustancias que se escapan del área esplácnica a través de desvíos portosistémicos y que podrían tener un efecto de retención renal de sodio y agua¹⁵.

Circulación sistémica

Como se ha analizado anteriormente, la presencia de cirrosis e hipertensión portal se asocia a notables trastornos hemodinámicos en la circulación sistémica. Estos cam-

TABLA II. Perfil hemodinámico de los pacientes con cirrosis y ascitis en los diferentes estadios de la enfermedad

Parámetro	Cirrosis sin ascitis	Cirrosis con ascitis	Síndrome hepatorenal
Gasto cardíaco	Normal o aumentado	Aumentado	Aumentado
Presión arterial	Normal	Normal o baja	Baja
Resistencia vascular	Normal o baja	Baja	Baja
Volumen plasmático	Normal o aumentado	Aumentado	Aumentado
Presión portal	Normal o aumentada	Aumentada	Aumentada
Sistemas vasoactivos ^a	Normal	Aumentados ^b	Aumentados

^aSistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona y la arginina vasopresina.

^bPueden ser normales en el 20-30% de los pacientes.

bios consisten en la reducción de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, el aumento del índice y el gasto cardíaco, el incremento del volumen plasmático y la activación de los factores vasoconstrictores sistémicos. Todo este conjunto de alteraciones aparece antes de la formación de la ascitis y es más apreciable a medida que la enfermedad progresa (fig. 1). El perfil hemodinámico de los pacientes con cirrosis en las diferentes etapas de la enfermedad está resumido en la tabla II.

Estas alteraciones son consecuencia de una grave vasodilatación de la circulación arterial esplácnica^{2,11,16}. La vasodilatación arterial causa una distribución anormal del volumen plasmático, que conduce a una reducción del volumen central (corazón, pulmones y aorta) percibido por los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares como una hipovolemia efectiva. Este fenómeno da lugar a una respuesta neurohormonal, con activación del sistema nervioso simpático (SNS), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la arginina vasopresina (AVP). Esto explica por qué los factores vasoconstrictores se activan a pesar de existir un volumen plasmático aumentado, que en condiciones normales debería suprimir su activación. Varios estudios realizados en pacientes con cirrosis han evaluado el volumen central midiendo el tiempo medio de circulación de un indicador, o bien utilizando técnicas de resonancia magnética¹⁷⁻¹⁹. Estos estudios han confirmado que efectivamente el volumen plasmático central está reducido en los pacientes con cirrosis, particularmente en los que padecen ascitis; esta reducción es directamente proporcional a la resistencia vascular sistémica e inversamente proporcional a la presión portal, lo que indica que mientras mayores son la dilatación y la presión en el sistema portal, menor es el volumen sanguíneo central. El papel desempeñado por la reducción del volumen central en la activación de los sistemas vasoactivos ha sido corroborado también por estudios que demuestran que en pacientes cirróticos con ascitis, al aumentar el volumen central mediante la combinación de la expansión plasmática y la administración de agentes vasoconstrictores, se suprime la activación de los sistemas vasoconstrictores²⁰⁻²². La activación de dichos sistemas constituye un importante factor pronóstico para el desarrollo del SHR en pacientes con ascitis y cirrosis²³.

Circulación renal

En el riñón ocurren diversos cambios hemodinámicos durante el curso de la cirrosis. La mayoría de los pacientes con cirrosis desarrollan una notable vasoconstricción re-

nal en los estadios tardíos de la enfermedad. Esta anomalía es funcional, ya que estos pacientes no tienen ninguna nefropatía orgánica. La patogenia de la vasoconstricción renal involucra varios mecanismos, incluyendo el aumento de la actividad de los factores vasoconstrictores y probablemente también una reducción de la actividad de los factores vasodilatadores²⁴. El grado de vasoconstricción puede variar desde un modesto deterioro, que únicamente puede detectarse midiendo el filtrado glomerular por la técnica de aclaración de inulina, hasta la insuficiencia renal grave con elevación de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico^{24,25}. Grados de leve a moderado de vasoconstricción renal son evidentes en los pacientes cirróticos antes del desarrollo del SHR, lo cual indica que la resistencia vascular renal ya está aumentada antes de la manifestación completa de esta complicación²⁶. Por otra parte, los pacientes cirróticos con hipoperfusión moderada y reducción del filtrado glomerular tienen un mayor riesgo de desarrollar SHR que los que presentan una perfusión renal normal²³. Un hecho interesante en estos pacientes es que la vasoconstricción renal ocurre sin que el gasto cardíaco o el volumen plasmático estén disminuidos, lo cual contrasta con la mayoría de las enfermedades que se asocian con una perfusión renal baja como, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca. De hecho, el patrón hemodinámico de los pacientes con SHR se caracteriza por un gasto cardíaco elevado, y una disminución de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica.

Otros lechos vasculares

Tradicionalmente, se creía que la vasodilatación ocurría en todos los lechos vasculares, a excepción de la circulación renal, en donde existe una vasoconstricción intensa. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que los cambios hemodinámicos en los pulmones, el cerebro, los riñones, las vísceras, la piel y los músculos son muy diferentes entre sí²⁷. Así, por ejemplo, en el pulmón se observan a menudo derivaciones intrapulmonares y/o dilatación arteriolar, lo cual no parece contribuir a los cambios en la circulación sistémica²⁸. En el cerebro, por otra parte, la resistencia al flujo sanguíneo en la circulación cerebral (evaluada midiendo el índice de resistencia de la arteria cerebral media con Doppler-dúplex) está aumentada en los pacientes cirróticos con ascitis y vasoconstricción renal²⁹. Asimismo, estudios utilizando Doppler-dúplex para evaluar el flujo sanguíneo y la resistencia vascular de las arterias braquial y femoral, ya sea en términos absolutos

o como fracciones del gasto cardíaco, han demostrado que ambos parámetros están reducidos en pacientes con SHR, comparados con los pacientes sin insuficiencia renal y con controles sanos, lo cual indica la existencia de una vasoconstricción arterial en las extremidades superiores e inferiores³⁰. Otros lechos vasculares, como la piel y los músculos, presentan vasodilatación en la cirrosis, pero tienen un papel menor en la disminución de la resistencia vascular sistémica³¹. Por tanto, la circulación esplácnica es probablemente el único lecho vascular responsable de la clara vasodilatación arterial y la reducción de la resistencia sistémica vascular en la cirrosis avanzada.

MECANISMOS DE LA DISFUNCIÓN CIRCULATORIA EN LA CIRROSIS

Aunque las anomalías hemodinámicas de los pacientes con cirrosis compensada y descompensada han sido bien descritas, los mecanismos responsables de la vasodilatación y la disfunción hepatocirculatoria en la cirrosis han sido difíciles de clarificar. Se han propuesto muchas teorías, entre las que se incluye la apertura de las fístulas arteriovenosas, la sensibilidad disminuida a los vasoconstrictores y el aumento de las sustancias vasodilatadoras en la circulación^{32,33}. Algunas investigaciones recientes indican que varios vasodilatadores locales, como NO, glucagón, prostaglandinas, péptido intestinal vasoactivo, monóxido de carbono, prostaciclina, adrenomedulina, adenosina, ácidos biliares, factor activador plaquetario, sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, todos ellos sintetizados en la circulación esplácnica, pueden ser responsables del desarrollo de la vasodilatación arterial esplácnica. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, la adrenomedulina, el monóxido de carbono y el NO son factores vasoactivos que han sido investigados recientemente.

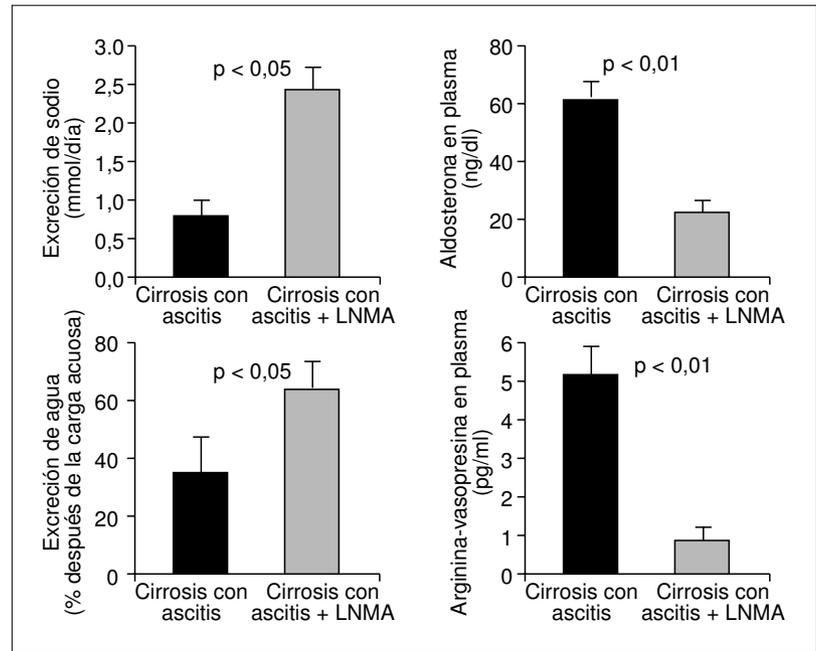
El péptido relacionado con el gen de la calcitonina es un neuropéptido de 37 aminoácidos localizado en los sistemas nerviosos periféricos centrales con una acción vasodilatadora muy potente. Los valores circulantes de este péptido están aumentados en los pacientes con cirrosis y ascitis y se correlacionan inversamente con la resistencia vascular sistémica³⁴. La sustancia P es un neuropéptido que actúa como un potente vasodilatador y está ampliamente distribuido a través del sistema nervioso entérico. La sustancia P produce vasodilatación por medio de la estimulación de la enzima endotelial sintetasa del NO (eNOS). Los valores circulantes de sustancia P inmunoreactiva también están elevados en la cirrosis con ascitis y se correlacionan directamente con la actividad de los sistemas vasoconstrictores³⁵. La adrenomedulina es otro potente neuropéptido con acción vasodilatadora que comparte alguna homología con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. En estudios realizados en pacientes con cirrosis y ascitis se ha encontrado un aumento de los valores de la adrenomedulina circulante que se correlaciona con la activación de los sistemas vasoconstrictores³⁶. El monóxido de carbono es un gas derivado de la enzima hemooxigenasa-1, que se comporta como un va-

sodilatador endógeno. Los valores de monóxido de carbono aumentan de forma reactiva en el daño hepático por isquemia/reperfusión, en donde se cree que actúa como un agente protector³⁷. La expresión de esta enzima está aumentada en la hipertensión portal experimental y parece contribuir a la vasodilatación arterial^{9,38}. Un reciente estudio ha demostrado que los valores de monóxido de carbono están aumentados en pacientes con cirrosis, ascitis y peritonitis bacteriana espontánea⁴⁰.

La mayoría de los estudios publicados recientemente sobre la patogenia de la vasodilatación arterial en la cirrosis se han centrado en el papel del NO^{41,42}. El NO es un agente vasodilatador muy potente sintetizado en el endotelio vascular por la enzima NO sintetasa (NOS) a partir del aminoácido L-arginina. El NO se produce tónicamente bajo condiciones normales en los vasos y desempeña un papel importante en el mantenimiento de un estado de vasodilatación activa en la circulación arterial. Un gran número de estudios experimentales indica que los valores de NO se elevan en animales con ascitis y cirrosis^{42,43}. La actividad de la NOS, estimada por la producción *in vitro* de NO por el tejido vascular, o por la concentración de monofosfato de guanosina cíclica (segundo mensajero del NO), en el tejido arterial, está aumentada en ratas con cirrosis y ascitis^{43,44}. Los estudios en preparaciones vasculares mesentéricas también han demostrado un aumento en la producción del NO del lecho esplácnico^{45,46}. Al menos dos factores parecen ser los responsables del aumento de producción de NO en el lecho esplácnico. Uno es el estímulo físico (*shear stress*), mediado por el flujo y presión sanguínea que estimula la NOS endotelial, produciendo altos valores de NO⁴⁷. Otro factor está relacionado con la producción de citocinas y endotoxinas en la cirrosis. Recientemente se ha descrito que la translocación bacteriana (TB), que se refiere al paso de las bacterias desde el intestino hasta los nódulos linfáticos mesentéricos, está aumentada en ratas cirróticas después del desarrollo de la ascitis⁴⁸. Este fenómeno, aunque localizado, podría ser una fuente de citocinas y endotoxinas locales, las cuales podrían estimular la producción de NO. En un estudio reciente en ratas cirróticas con ascitis se ha demostrado que la TB estimula la producción de NOS endotelial, genera NO y, además, trastorna la contractibilidad vascular mesentérica⁴⁹. En el citado estudio los cambios en la presión arterial media estaban relacionados con el aumento de los valores de NO y el factor de necrosis tumoral alfa⁴⁹.

Además de valores altos de NO en la cirrosis con ascitis, la manipulación farmacológica de este gas ha permitido también confirmar su papel en los trastornos hemodinámicos de la enfermedad. Así, la administración aguda de un inhibidor de síntesis de NO origina un aumento en la presión arterial que es mayor en ratas cirróticas con ascitis que en ratas normales⁵⁰. Más importante aún, la administración crónica de inhibidores de la NOS a ratas cirróticas con ascitis a dosis que normalizan la actividad de NOS en la pared arterial está asociada con la normalización de las perturbaciones hemodinámicas sistémicas, la supresión de los sistemas vasoconstrictores y la normalización de la excreción de sodio (fig. 2)^{50,51}.

Fig. 2. Los efectos de la inhibición del óxido nítrico con N^G-nitro-L-arginine methyl ester (LNMA) y sus efectos sobre el sodio urinario, la aldosterona, la excreción de agua, y la arginina vasopresina en ratas con cirrosis y ascitis. Reproducido con permiso de Martin et al⁵¹.



En pacientes con ascitis y cirrosis varios estudios han documentado un aumento en la síntesis de NO. La concentración de NO en las muestras de sangre periférica de pacientes con cirrosis y ascitis está elevada en comparación con sujetos sanos⁵². Los valores de NO en muestras séricas obtenidas de la vena portal son más elevados que en sangre periférica, lo cual puede sugerir que la producción de NO aumenta sobre todo dentro de la circulación esplácnica⁵². Los valores de nitritos y nitratos en suero (metabolitos del NO) y la concentración de NO en el aire exhalado también están aumentados en los pacientes con cirrosis y ascitis^{54,55}. La inhibición de NO en pacientes con cirrosis también ha recalado el importante papel de esta sustancia vasoactiva en los trastornos circulatorios de esta enfermedad. La infusión arterial de L-NMMA (un inhibidor de la síntesis de NO) en pacientes cirróticos con ascitis restaura la reactividad vascular a vasoconstrictores como la noradrenalina⁵⁶. Recientemente, se han descrito los efectos agudos sobre la hemodinámica sistémica y renal de la inhibición de NO con L-NMMA en 7 pacientes con cirrosis compensada⁵⁷. En este estudio disminuyeron los valores de NO en plasma y orina, y aumentaron la presión arterial media, la resistencia vascular sistémica y bajó el índice cardíaco y las hormonas vasoactivas después de la administración del inhibidor por vía intravenosa. Además, el filtrado glomerular, la excreción urinaria de sodio y el flujo plasmático renal aumentaron después de la infusión de L-NMMA. En otro estudio publicado recientemente, los efectos agudos sobre la hemodinámica sistémica y renal de L-NMMA en pacientes con cirrosis y ascitis fueron similares: aumento de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica, y disminución del índice cardíaco y de la actividad de renina plasmática⁵⁸. Sin embargo, el filtrado glomerular y la excreción renal de sodio no cambiaron después de la infusión. Finalmente,

también se ha descrito en pacientes cirróticos con ascitis y síndrome hepatopulmonar la inhibición aguda del NO con azul de metileno (inhibidor de monofosfato de guanosina cíclica). En este estudio la administración intravenosa de azul de metileno se asoció con un aumento significativo del gasto cardíaco y una caída significativa de la resistencia vascular sistémica⁵⁹.

Tomados en conjunto, todos estos hallazgos obtenidos tanto en modelos experimentales de cirrosis y en la cirrosis humana sugieren que la síntesis de NO está aumentada y tiene un papel muy importante en la patogenia de la vasodilatación arterial y de los trastornos circulatorios que estos pacientes presentan (fig. 3). Sin embargo, el aumento de otros péptidos vasodilatadores mencionados anteriormente en la circulación también podría contribuir a esta notable vasodilatación arterial en la región esplácnica.

Consecuencias clínicas de las alteraciones de la función renal en la cirrosis

Las consecuencias de la disfunción circulatoria en los pacientes con cirrosis y ascitis no sólo se manifiestan como cambios en la presión arterial sistémica o gasto cardíaco, sino que también inciden de forma apreciable sobre la función renal, la cual es en último término la responsable de la formación de ascitis, hiponatremia dilucional y SHR (fig. 4).

Retención renal de sodio

La disfunción renal más característica de los pacientes cirróticos con ascitis es la retención renal de sodio. Es la primera alteración de función renal que aparece en estos pacientes y ejerce un papel muy importante en la fisiopa-

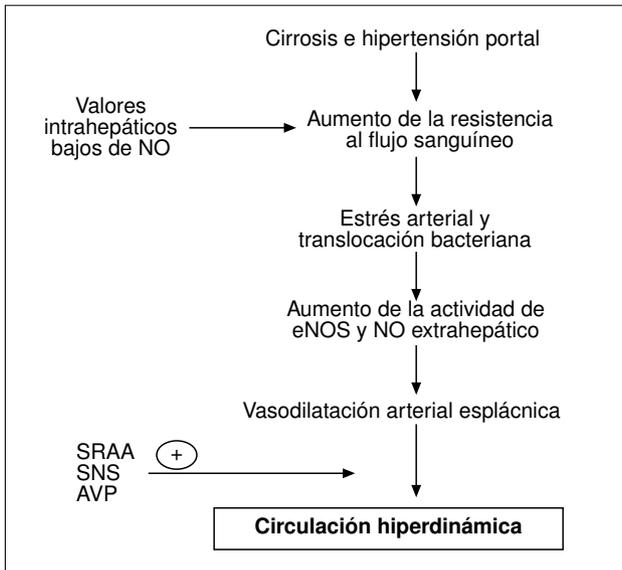


Fig. 3. Fisiopatología de la vasodilatación esplácnica y su relación con la producción de óxido nítrico en la cirrosis y la hipertensión portal. NO: óxido nítrico; eNOS: sintetasa del NO endotelial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AVP: arginina vasopresina.

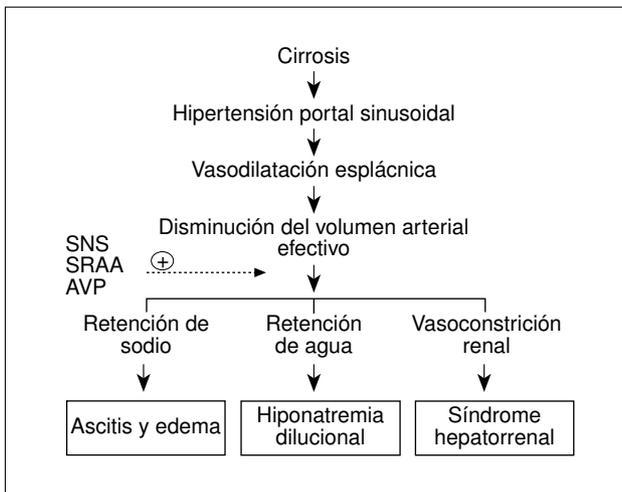


Fig. 4. Teoría de la vasodilatación arterial, la cual explica la patogenia de la formación de ascitis y la disfunción renal en la cirrosis. SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AVP: arginina vasopresina.

patología de la ascitis (fig. 1). La prueba más importante de este hecho es que se puede lograr la desaparición de la ascitis mediante la administración de fármacos que inhiban la reabsorción renal de sodio. Por otra parte, la supresión de estos medicamentos y la ingesta de una dieta alta en sal llevan a la reaparición de la ascitis. La cantidad total de sodio retenido depende del balance entre la ingesta y la excreción de sodio. Si la cantidad de sodio excretada por la orina es menor que la ingerida, los pacientes acumulan ascitis y edema. Por el contrario, cuando la excreción urinaria de sodio es mayor que la ingesta, los pacientes pierden líquido extracelular y desaparecen tanto la

ascitis como el edema. Los pacientes cirróticos en fase preascítica no retienen sodio con una dieta normosódica, pero pueden desarrollar ascitis y/o edemas si consumen una dieta hipersódica. Además, la administración de solución salina intravenosa o el uso de fármacos que retienen sodio (mineralocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos) pueden facilitar un balance positivo de sodio. Esta disfunción suele ser de curso progresivo, aunque en algunos pacientes la retención renal de sodio puede mejorar espontáneamente, aumentando la excreción urinaria y permaneciendo libres de ascitis y edemas durante períodos prolongados. La retención renal de sodio en la cirrosis es principalmente debida a un aumento de la reabsorción tubular, ya que el filtrado glomerular es normal o sólo está moderadamente disminuido en la mayoría de los pacientes²⁴.

Retención renal de agua

En íntima asociación con la retención renal de sodio, los pacientes cirróticos con ascitis presentan una alteración de la capacidad renal de excretar agua⁶⁰. La intensidad de este trastorno varía de un paciente a otro. Así, mientras en algunos casos esta alteración puede ser solamente detectada tras pruebas de sobrecarga acuosa (20 ml/kg de peso de dextrosa intravenosa), en otros pacientes el trastorno es tan intenso que determina una imposibilidad de excretar el exceso de agua ingerida con la dieta. El agua, al quedar retenida, diluye el medio interno y produce hiponatremia dilucional e hipoosmolaridad plasmática. Tal y como ocurre con la retención renal de sodio, la retención renal de agua es progresiva, de tal forma que durante la evolución de la enfermedad la mayoría de los pacientes acaban desarrollando una hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/l) (fig. 1). Esta complicación también se acompaña de una intensa retención renal de sodio y de un aumento del sodio corporal total, por lo que debe ser diferenciada de la verdadera hiponatremia que aparece como consecuencia de la depleción de sodio asociada al uso de diuréticos. La prevalencia de hiponatremia dilucional es del 30% en pacientes cirróticos hospitalizados y suele ser asintomática, aunque en algunos pacientes aparecen síntomas de anorexia, letargia, cefalea, náuseas, vómitos y, ocasionalmente, convulsiones⁶¹. La patogenia de la retención de agua en la cirrosis es compleja e involucra diferentes factores, siendo el principal la secreción no osmótica de AVP, asociada a la disminución en la síntesis renal de prostaglandinas y a la reducción del aporte de filtrado al asa de Henle⁶⁰.

Vasoconstricción renal

Los pacientes cirróticos con ascitis pueden desarrollar una vasoconstricción de la circulación renal que conduce a una disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. La intensidad de la vasoconstricción renal es muy variable entre los pacientes, y los grados moderados a menudo no son detectados debido a la baja sensibilidad de las pruebas utilizadas en la clínica para estimar el fil-

trado glomerular (creatinina sérica, nitrógeno ureico y aclaramiento de creatinina). La principal consecuencia clínica de la vasoconstricción renal es el desarrollo de SHR. La vasoconstricción renal moderada (creatinina entre 1,2 y 1,4 mg/dl) tiene importantes implicaciones pronósticas, ya que muchos de estos pacientes desarrollan ascitis refractaria y, además, tienen un elevado riesgo de progresar a un SHR.

TEORÍA DE LA VASODILATACIÓN ARTERIAL

La teoría de la vasodilatación arterial fue descrita hace más de una década, en un intento de explicar la patogenia de la ascitis y la disfunción renal en la cirrosis⁶². Es probablemente la mejor explicación de por qué los cambios hemodinámicos que ocurren en la cirrosis están directamente relacionados con dos de las principales consecuencias clínicas de esta enfermedad: el desarrollo de ascitis y la insuficiencia renal.

En sujetos sanos, cualquier aumento en la ingesta de sodio es rápidamente seguido de un incremento en la excreción renal de sodio. Igualmente, una disminución en la ingesta de sodio está asociada con la retención renal de sodio. La mayoría de los estados edematosos se caracterizan por la disrupción de este equilibrio, de forma que se produce una retención renal de sodio a pesar de la expansión progresiva del volumen plasmático y del volumen de fluido extracelular. La retención renal de sodio en la cirrosis es una respuesta secundaria del riñón a la perturbación de la circulación sistémica. La principal alteración acontece en la circulación sistémica, la cual activa los mecanismos homeostáticos, cuyo resultado es la retención renal de sodio. Esta teoría tiene en cuenta que las retenciones de sodio y agua en la cirrosis son acontecimientos secundarios relacionados con una reducción del volumen arterial efectivo (fig. 4). De acuerdo con esta teoría, el acontecimiento inicial sería la hipertensión portal, que ocasionaría una vasodilatación esplácnica y un llenado insuficiente de la circulación arterial, lo cual sería detectado por barorreceptores de alta y baja presión, estimulándose el SRAA, el SNS y la liberación no osmótica de AVP. La consecuencia final es una retención renal de sodio y agua. En los estadios más tempranos de la cirrosis (fase preascítica), cuando la vasodilatación arteriolar esplácnica es moderada y el sistema linfático es capaz de reabsorber el exceso de producción de linfa hacia la circulación sistémica, la circulación arterial es mantenida por períodos transitorios de retención renal de sodio y agua, conservándose el volumen arterial efectivo. De esta manera, se suprimen las señales que estimulan los sistemas antinatriuréticos finalizando la retención de sodio. A medida que la enfermedad hepática progresa, la vasodilatación arteriolar esplácnica se hace más intensa, y puede provocar una acentuación del llenado arterial insuficiente y en una mayor retención renal de sodio y agua. En este momento no puede mantenerse el volumen arterial efectivo por el aumento del volumen plasmático, probablemente debido a que el líquido retenido se extravasa desde la circulación esplácnica hacia la cavidad pe-

ritoneal en forma de ascitis. Además, se produce una estimulación persistente de los sistemas antinatriuréticos y vasoconstrictores para mantener el volumen arterial efectivo, a pesar de la expansión que ocurre en el volumen de líquido extravascular.

FACTORES PRONÓSTICOS Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA DISFUNCIÓN CIRCULATORIA EN LA CIRROSIS

La aparición de ascitis en los pacientes con cirrosis es un signo de mal pronóstico. Los pacientes con ascitis tienen una probabilidad de supervivencia del 50% a 2 años, por lo que deben ser evaluados cuanto antes para trasplante hepático^{3,63}. Por otra parte, la aparición de ascitis predispone a una serie de complicaciones adicionales que tienen implicaciones directas en el pronóstico, como la ascitis refractaria, el desarrollo de hernias abdominales, la peritonitis bacteriana espontánea y el SHR.

Los trastornos circulatorios en la cirrosis tienen, por tanto, un valor pronóstico importante. Está bien establecido que la evolución de los pacientes con cirrosis y ascitis puede predecirse mejor determinando la intensidad de la disfunción renal y circulatoria que a través de pruebas de función hepática^{3,64}. Varios estudios han evaluado el valor pronóstico de la disfunción circulatoria en pacientes con cirrosis y ascitis y han encontrado una muy buena correlación entre esta disfunción y la supervivencia^{3,63}. Los tres parámetros más importantes para definir esta disfunción son: la presión arterial, el valor plasmático de noradrenalina y la actividad de la renina plasmática^{3,64}.

Existe una serie de factores pronósticos en pacientes con cirrosis y ascitis de los cuales algunos están relacionados con la presencia de disfunción hepática y otros con la disfunción circulatoria y/o renal características de estos pacientes⁶⁴. Éstos son: desnutrición, hígado reducido de tamaño, aumento de bilirrubina, disminución de la albúmina sérica, disminución de la presión arterial media, aumento de la actividad de renina plasmática y de la concentración plasmática de noradrenalina, disminución de sodio sérico, aumento de la creatinina y el BUN séricos, disminución de la diuresis después de una sobrecarga de agua o la retención renal de sodio. De todos los factores anteriormente mencionados, la diuresis después de una sobrecarga de agua es el que mejor predice el pronóstico a largo plazo en los pacientes con cirrosis y ascitis. Además, es una prueba relativamente fácil de realizar que puede hacerse en forma ambulatoria⁶³.

Finalmente, los factores predictivos asociados con un mayor riesgo de desarrollar SHR también están relacionados con la función circulatoria renal²³. Los pacientes con retención intensa de sodio, hiponatremia dilucional, presión arterial media baja (< 80 mmHg) y notable activación del SRAA y el SNS tienen una probabilidad más alta de desarrollar SHR. Es importante resaltar que el grado de insuficiencia hepática, calculada en función de la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protrombina o la clasificación de Child-Pugh, no se correlacionan con el desarrollo del SHR.

CONCLUSIONES

Los pacientes con cirrosis, tanto compensada como descompensada, presentan varias anormalidades hemodinámicas que progresan con el tiempo. En la cirrosis avanzada estos cambios son profundos, se correlacionan con el desarrollo de ascitis e insuficiencia renal, y tienen un importante valor pronóstico. Aunque varios lechos vasculares se ven afectados por la cirrosis, los principales responsables del trastorno hemodinámico son la circulación esplácnica y hepática. La consecuencia más importante de la cirrosis y la hipertensión portal es el desarrollo de vasodilatación esplácnica arterial, la cual está relacionada con el aumento de la producción de vasodilatadores sistémicos y locales. Entre éstos, el NO desempeña un papel muy importante. De hecho, los intentos por inhibir su producción han conllevado una mejoría de la disfunción circulatoria y la función renal en estudios experimentales y realizados en humanos. Los pacientes con una disfunción circulatoria intensa tienen riesgo de desarrollar complicaciones graves, como infecciones bacterianas y SHR. Por tanto, no es sorprendente que la presencia de disfunción circulatoria esté asociada a un mal pronóstico en pacientes con cirrosis. Una mejor comprensión de los trastornos circulatorios de los pacientes con cirrosis deberán conducir en el futuro a tratamientos dirigidos específicamente a corregir el estado hiperdinámico subyacente de la cirrosis. Este tipo de tratamientos podría mejorar potencialmente la supervivencia de los pacientes en espera de un trasplante de hígado.

BIBLIOGRAFÍA

- Cárdenas A, Ortega R, Ginés P. The hepatocirculatory syndrome and the management of patients with ascites. En: Arroyo V, Ginés P, Navasa M, Bruix J, Bosch J, Rodés J, editors. *Therapy in hepatology*. Barcelona: Ars Medica, 2001; p. 33-42.
- Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359-63.
- Ginés P, Fernández-Esparrach G. Prognosis of cirrhosis with ascites. En: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 431-41.
- Bernardi M, Trevisani F. Systemic and regional hemodynamics in pre-ascitic cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:588-91.
- Lee F, Groszmann R. Experimental models in the investigation of portal hypertension. En: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 365-78.
- Scaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963;44:239-42.
- Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002;50:571-81.
- Rockey DC. New concepts in the pathogenesis of portal hypertension: hepatic wounding and stellate cell contractility. *Clin Liver Dis* 1997;1:13-29.
- Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999;19:411-26.
- Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114:344-51.
- Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120-6.
- Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, Slattery KA, Stogsdill P, Granger DN. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1988;254:339-45.
- Benoit JN, Granger DN. Intestinal microvascular adaptation to chronic portal hypertension in the rat. *Gastroenterology* 1988;94:471-6.
- Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997;40:664-70.
- La Villa G, Salmerón JM, Arroyo V, Bosch J, Ginés P, García-Pagán JC, et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:2114-9.
- Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:287-98.
- Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989;97:1506-13.
- Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, Christensen NJ, Ring-Larsen H, Sorensen TI. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992;16:1163-70.
- Moller S, Sondergaard L, Mogelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:472-8.
- Guevara M, Ginés P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, Jiménez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
- Uriz J, Ginés P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.
- Ortega R, Ginés P, Uriz J, Cárdenas A, Clahorra B, De las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome. Results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
- Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
- Ginés P, Rodés J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. En: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 36-62.
- Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-5.
- Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by Duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17:219-24.
- Menon KV, Kamath PS. Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:617-27.
- Fallon M, Abrams G. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32:859-65.
- Guevara M, Bru C, Ginés P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:39-44.
- Maroto A, Ginés P, Arroyo V, Ginés A, Saló J, Clària J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788-93.
- Iwao T, Toyonaga A, Sato M, Oho K, Sakai T, Tayama C, et al. Effect of posture-induced blood volume expansion on systemic and regional hemodynamic alterations in cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:484-91.
- Fernández-Rodríguez CM, Prieto J, Zozaya JM, Quiroga J, Guitián R. Arteriovenous shunting, hemodynamic changes, and renal sodium retention in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1139-45.
- Knotek M, Rogachev B, Schrier RW. Update on peripheral arterial vasodilation, ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000;14(Suppl D):112-21.

34. Hori N, Okanoué T, Sawa Y, Kashima K. Role of calcitonin gene-related peptide in the vascular system on the development of the hyperdynamic circulation in conscious cirrhotic rats. *J Hepatol* 1997;26:1111-9.
35. Fernández-Rodríguez CM, Prieto J, Quiroga J, Zozoya JM, Andrade A, Núñez M, et al. Plasma levels of substance P in liver cirrhosis: relationship to the activation of vasopressor systems and urinary sodium excretion. *Hepatology* 1995;21:35-40.
36. Guevara M, Ginés P, Jiménez W, Sort P, Fernández-Esparrach G, Escorsell A, et al. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* 1998;114:336-43.
37. Suematsu M, Goda N, Sano T, Kashiwagi S, Egawa T, Shinoda Y, et al. Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 1995;96:2431-7.
38. Fernández M, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase activity in splanchnic organs from portal hypertensive rats: role in modulating mesenteric vascular reactivity. *J Hepatol* 2001;34:812-7.
39. Makino N, Suematsu M, Sugiura Y, Morikawa H, Shiomi S, Goda N, et al. Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases. *Hepatology* 2001;33:32-42.
40. De las Heras D, Ortega R, Ginés P, Cárdenas A. Increased systemic production of carbon monoxide in patients with cirrhosis and ascites with and without spontaneous bacterial peritonitis (SBP). *J Hepatol* 2002;36:34A.
41. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776-8.
42. Martin PY, Ginés P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-70.
43. Ros J, Jiménez W, Lamas S, Claria J, Arroyo V, Rivera F, et al. Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995;21:554-60.
44. Niederberger M, Ginés P, Tsai P, Martin PY, Morris K, Weigert A, et al. Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilation in cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:1625-31.
45. Sieber CC, López-Talavera JC, Groszmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1993;104:1750-4.
46. Atucha NM, Shah V, García-Cárdena G, et al. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:1627-32.
47. Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998;28:1467-73.
48. García-Tsao G, Lee FY, Barden GE, West A. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Gastroenterology* 1995;108:1835-41.
49. Wiest R, Das S, Cadelina G, García-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates e NOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-3.
50. Niederberger M, Martin PY, Ginés P, Morris K, Tsai P, Xu DL, et al. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in rats with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1995;109:1624-30.
51. Martin PY, Ohara M, Ginés P, et al. Nitric oxide synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites. *J Clin Invest* 1998;101:235-42.
52. Battista S, Bar F, Mengozzi G, et al. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997;26:75-80.
53. Guarner C, Soriano G, Tomás A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship with endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.
54. Sogni P, Garnier P, Gadano A, et al. Endogenous pulmonary nitric oxide production measured from exhaled air is increased in patients with severe cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23:471-3.
55. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995;123:110-3.
56. Campillo B, Chabrier PE, Pelle G, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:1423-9.
57. La Villa G, Barletta E, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:19-27.
58. Spahr L, Martin PY, Giostra E, et al. Acute effects of nitric oxide synthase inhibition on systemic, hepatic, and renal hemodynamics in patients with cirrhosis and ascites. *J Investig Med* 2002;50:116-24.
59. Schenk P, Madl C, Rezale-Majd S, Lehr S, Muller C. Methylene blue improves hepatopulmonary syndrome. *Ann Int Med* 2000;133:701-3.
60. Cárdenas A, Ginés P. Treatment of water retention and dilutional hyponatremia in cirrhosis. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez-Tapias J, editors. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson, 1999; p. 61-71.
61. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249-56.
62. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
63. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginés P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
64. Llach J, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, 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;88:514-9.