

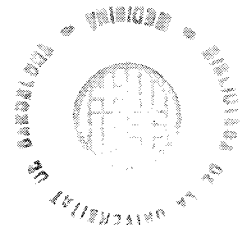
Departament de Medicina  
Facultat de Medicina  
Divisió de Ciències de la Salut  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

**TRASTORN CIRCULATORI POSTPARACENTESI.  
INCIDÈNCIA, IMPLICACIONS PRONÒSTIQUES I PREVENCIÓ  
AMB EXPANSORS PLASMÀTICS**

**Memòria presentada per a optar al Grau de Doctor en Medicina**

**M<sup>a</sup>Glòria Fernández i Esparrach**

Servei d'Hepatologia  
Hospital Clínic i Provincial  
Barcelona, 12 de març de 1997



---

Aquest estudi va ser aprovat pels Comitès d'Investigació i Ètica de cadascun dels hospitals participants i tots els malalts varen donar el seu consentiment informat per poder ser inclosos a l'estudi.

## 2. MÈTODES

Els malalts varen ser estudiats després de seguir una dieta amb baix contingut de sodi (50 mEq/dia) i de no prendre cap tractament diürètic durant un mínim de 5 dies <sup>410-412</sup>. El cinquè dia es va recollir l'orina de 24 hores per determinar l'excreció urinària de sodi. El matí del sisè dia, en dejú i després d'un mínim de 2 hores de repòs al llit, se'ls va col·locar un catèter en una vena del braç. Quaranta-cinc minuts després es van treure mostres de sang per determinar la concentració sèrica de sodi i potassi, la concentració sèrica de creatinina, les proves estàndard de funció hepàtica i l'ARP <sup>16</sup>. Les mostres per determinar l'ARP van ser recollides en tubs col·locats en un bany de gel que contenien EDTA. Aquests tubs van ser immediatament centrifugats a 4 °C i les mostres de plasma guardades a -80 °C fins al moment del mesurament. Després es va realitzar una distribució aleatòria dels malalts en tres grups de tractament utilitzant una taula de números aleatoris que va ser independent a cada hospital. La distribució aleatòria dels malalts amb insuficiència renal (definida per una creatinina > 1,5 mg/dl) es va realitzar a part

---

per assegurar la inclusió d'un nombre semblant d'aquests malalts en cadascun dels tres grups de tractament. El **grup I** va incloure 97 malalts que varen ser tractats amb **paracentesi total** (eliminació de tota l'ascites en una única paracentesi) **més infusió de seroalbúmina** per via intravenosa (8 grams de seroalbúmina per litre de líquid ascític eliminat, administrant el 50 % de la dosi durant les dues primeres hores després de la paracentesi i la resta entre les 6 i les 8 hores posteriors; Albúmina Humana Grifols<sup>R</sup>, Instituto Grifols SA, Barcelona, solució amb un 20 % d'albúmina i 130-160 mmol/L de sodi). El **grup II** va incloure 93 malalts tractats amb **paracentesi total més infusió de dextran 70** per via intravenosa (8 grams per litre d'ascites eliminat seguint el mateix esquema utilitzat per a la seroalbúmina; Macrodex<sup>R</sup> 6 % Glucosado, Instituto de Biología y Sueroterapia Ibys, Madrid, que conté 6 grams de dextran 70 per 100 mL de solució glucosada). El **grup III** va incloure 99 malalts tractats amb **paracentesi total més infusió de gelatina polimeritzada** per via intravenosa (8 grams per litre d'ascites eliminat seguint el mateix esquema utilitzat per a la seroalbúmina; Hemocé<sup>R</sup>, Behring-Hoechst Ibérica, Barcelona, solució salina amb un 3,5 % de gelatina polimeritzada). La quantitat de col·loide i la velocitat d'infusió es van escollir basant-se en estudis previs<sup>16,18,20,413</sup>.

Totes les paracentesis es van fer segons el següent mètode<sup>18</sup>. El malalt es col·loca en decúbit supí lleugerament desplaçat cap a la vora esquerra del llit. Es

---

neteja tota la pell de l'hemiabdomen esquerre amb una solució iodada. A continuació, el metge es posa gorra, mascareta, bata i guants estèrils i cobreix l'abdomen i el tòrax del malalt amb talles estèrils deixant només al descobert una petita zona de l'hemiabdomen esquerre. Abans d'introduir el trocar, es fa una infiltració de la pell, teixit cel·lular subcutani i peritoneu amb 5-10 ml de mepivacaïna al 2 %, utilitzant una agulla intramuscular. La punció es fa sempre en la meitat externa d'una línia imaginària que uneix el melic amb la cresta ilíaca anterosuperior. És important assegurar-se per exploració que en el punt on s'ha de fer la punció hi hagi matitat desplaçable així com també és important escollir una zona sense gaire circulació col·lateral visible. Un cop feta la infiltració s'introdueix el trocar de paracentesi. Aquest trocar és una modificació de l'agulla de Kuss que s'utilitza per produir el pneumoperitoneu a les laparoscòpies i consisteix en una cànula exterior metàl·lica multiperforada de 7 cm de longitud i un diàmetre d'1,5 mm amb l'extrem distal rom que s'introdueix a l'interior de la cavitat abdominal gràcies a una agulla situada al seu interior fent una lleugera pressió juntament amb moviments de rotació, mentre es demana al malalt que contregui els músculs abdominals. Un cop introduït el trocar, es retira l'agulla interna i es connecta la cànula a una xeringa per obtenir 10 ml de líquid ascític en què es mesurarà la concentració de proteïnes i es farà un recompte cel·lular i un cultiu. Després es connecta la cànula a una bomba d'aspiració per mitjà d'un equip de sèrum. Per

---

assegurar que la sortida del líquid es produeixi amb normalitat cal que el metge es mantingui al costat del malalt durant tot el procediment. En cas que s'interrompi la sortida de líquid, es mobilitza la cànula fins a aconseguir que torni a sortir. Si, tot i això, el líquid surt amb dificultat, es fa posar el malalt en decúbit lateral esquerre per fer desplaçar l'ascites cap al lloc on hi ha la cànula. La paracentesi es dona per acabada quan ja no es pot eliminar més líquid. La duració mitjana d'una paracentesi evacuadora total realitzada segons aquest esquema és d'uns 60 minuts i la velocitat d'extracció del líquid ascític és d'uns 185 ml/min. Un cop acabada la paracentesi es col·loca un apòsit sobre la zona de punció i el malalt se situa en decúbit lateral dret durant un mínim de dues hores per evitar la sortida de líquid ascític pel punt de punció.

Després del tractament els malalts van seguir ingressats sis dies durant els quals no es va introduir cap tipus de tractament diürètic. L'hospitalització va ser més llarga en tots aquells casos en què es va considerar necessari per motius terapèutics o diagnòstics.

Les anàlisis de funció hepàtica i renal i les determinacions d'ARP es varen repetir el segon i sisè dies després del tractament. Es va escollir aquest moment perquè el deteriorament de la funció circulatòria s'inicia a les 12-24 hores després de la paracentesi<sup>18,43,44,48,50</sup>.

---

El setè dia després del tractament, els malalts varen ser donats d'alta de l'hospital amb tractament diürètic per evitar la reacumulació de l'ascites. Les dosis utilitzades varen ser: espironolactona (200 mg/dia) més furosemida (80 mg/dia) si la concentració sèrica de creatinina era superior a 1,2 mg/dL i espironolactona (100 mg/dia) més furosemida (40 mg/dia) si la concentració sèrica de creatinina era normal. Posteriorment les dosis es van ajustar individualment segons el grau de resposta obtingut per tal d'utilitzar en cada cas la mínima quantitat de diürètic necessària per mantenir el malalt sense ascites. El període de seguiment es va iniciar en el moment de l'alta hospitalària. Els malalts varen ser controlats periòdicament (com a mínim setmanalment durant el primer mes, mensualment durant els següents dos mesos i bimensualment posteriorment) en el dispensari de cadascun dels hospitals participants. En alguns malalts es va realitzar una determinació d'ARP al cap d'un mes i al cap de sis mesos (122 i 58 malalts respectivament). En cas d'un nou episodi d'ascites a tensió, el malalt reingressava a l'hospital on se li practicava una paracentesi total associada al mateix tipus d'expansor que se li havia assignat inicialment de forma randomitzada. També s'ingressava el malalt si presentava qualsevol altra complicació greu i, si calia, durant l'ingrés es realitzava una paracentesi total i una expansió plasmàtica amb el mateix expansor utilitzat en el primer ingrés.

---

El concepte de **trastorn circulatori postparacentesi** es va definir com un augment al sisè dia de la paracentesi del valor de l'ARP superior al 50 % respecte al valor basal obtingut abans del tractament, sempre i que el valor final fos superior a 4 ng/mL.h. Aquest valor és el límit superior dels valors d'ARP obtinguts en una sèrie de 36 individus sans després de seguir una dieta baixa en sodi (50 mEq/dia) durant set dies. Aquesta definició, que té en compte tant els canvis en l'activitat del sistema com l'activitat final després de la paracentesi, es va decidir abans d'iniciar l'estudi i va ser escollida de forma arbitrària amb la finalitat de detectar canvis rellevants en l'activitat del SRAA.

La definició d'alteració de la funció renal i d'hiponatrèmia es va fer d'acord amb els següents criteris: 1. Empitjorament de la funció renal: augment de la concentració sèrica de creatinina superior al 50 %, sempre que el valor final fos superior a 1,5 mg/dL; i 2. Hiponatrèmia: disminució de la concentració sèrica de sodi superior a 5 mEq/L, sempre que la concentració final fos inferior a 130 mEq/L

413

Els reingressos durant el seguiment es van agrupar segons cinc possibles causes: ascites, encefalopatia hepàtica, infecció bacteriana severa, hemorràgia gastrointestinal i altres complicacions. Els criteris utilitzats per definir la causa del reingrés quan presentaven dos o més d'aquestes complicacions varen ser: 1. Quan l'ascites a tensió s'associava a hemorràgia digestiva, infecció bacteriana severa,

---

encefalopatia de grau II-IV (de moderada a severa) o qualsevol altra complicació que requeria tractament urgent, la condició associada es va considerar la causa de la readmissió; 2. Quan l'ascites a tensió s'associava a encefalopatia de grau I o qualsevol altra condició que no requeria tractament urgent, l'ascites es va considerar la causa de la readmissió; 3. Quan l'encefalopatia s'associava a infecció bacteriana severa o hemorràgia digestiva, l'encefalopatia es va considerar secundària; i 4. Quan els malalts presentaven hemorràgia digestiva i infecció bacteriana, l'hemorràgia es va considerar la causa de la readmissió, ja que la infecció acostuma a ser secundària a l'hemorràgia en la cirrosi hepàtica<sup>413,414</sup>.

L'anàlisi dels resultats es va fer durant el mes d'abril de 1995.

## 2.1. *Tècniques analítiques*

### 2.1.1. Activitat renina plasmàtica

Per quantificar l'ARP es va mesurar per radioimmunoassaig (RIA) (Clinical Assays, Cambridge, Massachusetts) l'angiotensina I generada en una mostra de plasma després d'una hora d'incubació a 37 °C i pH 7,4 en condicions d'inhibició de la conversió de l'angiotensina I a angiotensina II. Les substàncies utilitzades per produir aquesta inhibició varen ser EDTA i fluorur de fenil-metil-sulfonil.



---

Els coeficients de variació intraassaig i interassaig del RIA de l'angiotensina I foren de 8 % i 12 %, respectivament. El percentatge de recuperació de l'angiotensina I va oscil·lar entre 80 % i 95 %<sup>415</sup>.

Els valors normals d'ARP en 36 individus sans després d'haver seguit una dieta amb 50 mEq/dia de sodi durant set dies varen ser  $1,35 \pm 0,94$  (mitjana  $\pm$  desviació estàndard) ng/mL·h amb un rang de 0,1 a 4,0 ng/mL·h.

### 2.1.2. Altres determinacions analítiques

La determinació de la concentració plasmàtica de sodi i potassi es va fer pel mètode ISE (electrodes selectius) utilitzant l'analitzador automàtic DAX 72 de Bayer Diagnosis, mentre que la concentració urinària de sodi i potassi es va fer per fotometria de flama.

L'osmolalitat plasmàtica i urinària es van mesurar pel mètode del descens del punt de congelació.

La concentració plasmàtica de creatinina es va determinar amb l'autoanalitzador DAX 72 utilitzant el mètode de Jaffé.

---

## 2.2. Anàlisi estadística

Per calcular la mida de la mostra es va tenir en compte el desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi. Es va calcular que eren necessaris 100 malalts per grup de tractament per poder detectar una diferència del 20 % en la proporció de malalts que presentessin trastorn circulatori postparacentesi com a mínim entre els grups A i B (20 % i 40 %, respectivament), amb un error alfa del 5 % i un error beta del 10 %.

La comparació de dues proporcions (o variables qualitatives) es va fer utilitzant els mètodes de khi quadrat.

Per a la comparació de dues mitjanes (variables quantitatives) en sèries de dades tant independents com dependents es va utilitzar la prova de la  $t$  de Student donada la normalitat de la distribució de la mostra comprovada amb la prova de Kolgomorov.

Les comparacions múltiples es varen realitzar amb els mètodes de khi quadrat en el cas de les variables qualitatives i amb l'anàlisi de la variància i el test de Newmann Keuls en el cas de les variables quantitatives.

Per investigar l'efecte de diferents variables sobre l'aparició de trastorn circulatori postparacentesi, es va realitzar una anàlisi univariada utilitzant els mètodes de khi quadrat per a les variables qualitatives i el test de la  $t$  de Student

---

per a les quantitatives. L'anàlisi univariada per investigar l'efecte de diferents variables sobre la supervivència es va realitzar comparant corbes de supervivència.

Les corbes de probabilitat varen ser construïdes segons el mètode de Kaplan-Meier<sup>416</sup> i comparades amb la prova de Mantel-Cox.

Per identificar variables amb valor predictor independent de desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi i de supervivència, aquelles variables que van tenir significació estadística en l'anàlisi univariada varen ser investigades per mitjà d'una regressió logística per passos o una regressió múltiple amb el mètode de Cox<sup>417</sup>, respectivament.

Es va considerar que una diferència tenia significació estadística quan la  $p$  fou inferior a 0,05.

Tots els càlculs estadístics es van fer utilitzant els programes estadístics del BMDP<sup>418</sup>.

Els resultats s'expressen en forma de mitjana  $\pm$  desviació estàndard.

---

## PROTOCOL 2

### 1. PACIENTS ESTUDIATS

Dels 46 malalts inclosos en l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona es va fer un subgrup constituït per 25 malalts amb l'objectiu d'estudiar els efectes de la paracentesi sobre el volum plasmàtic, l'índex d'escapament transvascular d'albumina (IETa), l'índex total d'escapament d'albumina i els sistemes vasoconstrictors.

L'etiologia de la cirrosi va ser alcohòlica en 12 malalts, virus C de la hepatitis en 11, cirrosi biliar primària en 1 i criptogenètica en 1.

Aquest estudi va ser aprovat també pel Comitè d'Investigació i Ètica de l'Hospital Clínic i Provincial i tots els malalts varen donar el seu consentiment informat per poder ser inclosos a l'estudi.

### 2. MÈTODES

Els malalts varen ser estudiats després de seguir una dieta amb baix contingut de sodi (50 mEq/dia) i de no prendre cap tractament diürètic durant un mínim de 5 dies<sup>410-412</sup>. La ingesta d'aigua es va limitar a 1.000 mL/dia només en els pacients

amb hiponatrèmia (concentració plasmàtica de sodi inferior a 130 mEq/L). El matí del sisè dia, en dejú i després d'un mínim de 2 hores de repòs al llit, se'ls va col·locar un catèter en una vena del braç. Quaranta-cinc minuts després es van treure mostres de sang per determinar la concentració sèrica de sodi, la concentració sèrica de creatinina, les proves estàndard de funció hepàtica, l'hematòcrit, l'ARP i la concentració plasmàtica de NE<sup>16</sup>. La pressió arterial es va determinar amb esfingomanòmetre. Les mostres per determinar paràmetres hormonals van ser recollides en tubs col·locats en un bany de gel que contenien EDTA en el cas de l'ARP i EGTA més glutatió reduït en el cas de la NE. Aquests tubs van ser immediatament centrifugats a 4 °C i les mostres de plasma guardades a -80 °C fins al moment del mesurament. Immediatament després de les extraccions, es va mesurar l'IETa, l'índex total d'escapament d'albúmina, la massa intravascular d'albúmina i el volum plasmàtic utilitzant albúmina marcada com es descriu més endavant. Després es va realitzar una distribució aleatòria dels malalts en un dels tres grups de tractament descrits anteriorment: paracentesi més seroalbúmina (n = 9), paracentesi més dextran 70 (n = 8) o paracentesi més gelatina polimeritzada (n = 8). Tots els expandors es van administrar a una dosi de 8 grams per litre de líquid ascític eliminat.

Després del tractament, els pacients van seguir ingressats sense rebre cap tipus de tractament diürètic. Les anàlisis de funció hepàtica i renal i les

---

determinacions d'ARP i de la concentració plasmàtica de NE, d'IETa, d'índex total d'escapament d'albumina, de volum plasmàtic i d'hematòcrit es van repetir a les 48 hores després del tractament.

*2.1. Mesurament del volum plasmàtic, índex d'escapament transvascular d'albumina i índex total d'escapament d'albumina*

L'IETa, que és la fracció d'albumina que es mobilitza des de l'espai intravascular a l'extravascular, va ser mesurat a través de la corba de desaparició del plasma de l'albumina marcada amb iode seguint el mètode descrit per Henriksen i Winkler <sup>419</sup>. Molt breument, es van injectar intravenosament 10 mCi de <sup>125</sup>I-albumina humana (Iodinated [125-i] Human Seroalbumin Injection BP; Amersham Ibérica SA, Madrid). Les mostres de sang (4 ml) es van obtenir a través d'una cànula col·locada en el braç contralateral als 10, 15, 20, 30, 35, 40, 50, 55 i 60 minuts després de la injecció. La radioactivitat de les mostres de plasma va ser mesurada per duplicat en un comptador de centelleig de iodur de sodi activat per tali durant el temps suficient per acumular 10.000 comptes. La dosi total de radiació calculada va ser inferior a 200 mrem i la captació de iode radioactiu per la tiroide es va bloquejar amb la ingesta de 100 mg de iodur potàssic. L'IETa es va calcular a través de l'ajustament per quadrats mínims de la corba monoexponencial

---

obtinguda a partir de les mostres des dels 10 als 60 minuts:  $A=A_0 \cdot e^{-k \cdot t}$ , on A és la radioactivitat en el plasma (cpm/ml de plasma),  $A_0$  és la radioactivitat extrapolada en el plasma en el temps zero, t és el temps en hores, i k és la desaparició fraccionada del marcador del plasma per unitat de temps. L'IETa s'expressa en tant per cent per hora (100.k). El volum plasmàtic es va calcular dividint la quantitat de radioactivitat injectada per la radioactivitat extrapolada en el plasma en el temps zero. Estudis previs realitzats en el nostre laboratori mostren que aquest mètode isotòpic és molt sensible per detectar canvis en el volum plasmàtic ja que la realització de maniobres que modifiquen la quantitat de líquid del compartiment intravascular s'acompanyen de canvis paral·lels en el mesurament del volum plasmàtic<sup>80,420</sup>.

El volum plasmàtic i l'IETa es van tornar a mesurar a les 48 hores després de la paracentesi seguint el mateix mètode descrit anteriorment excepte en el fet que es va utilitzar  $^{131}\text{I}$ -albúmina humana (Seralb-131-A, CIS España, SA, Madrid) en lloc de  $^{125}\text{I}$ -albúmina humana per evitar la contaminació de les mostres. Els dos tipus de marcador contenen menys d'un 1 % de iode radioactiu lliure i tenen un comportament similar al de l'albúmina<sup>421</sup>.

Abans d'iniciar l'estudi, es va comprovar la reproductibilitat de les dues preparacions isotòpiques en el mesurament del volum plasmàtic i de l'IETa injectant simultàniament 10 mCi de  $^{125}\text{I}$ -albúmina humana i 10 mCi de

$^{131}\text{I}$ -albúmina humana en 9 malalts cirròtics amb ascites. Els valors de l'IETa i el volum plasmàtic d'aquests pacients van ser  $10,6 \pm 0,8 \text{ \% h}^{-1}$  i  $3.354 \pm 223 \text{ mL}$ , respectivament, amb  $^{125}\text{I}$ - albúmina humana i  $11,4 \pm 1,0 \text{ \% h}^{-1}$  i  $3.249 \pm 231 \text{ mL}$ , respectivament, amb  $^{131}\text{I}$ -albúmina humana, respectivament (figura 1). La mitjana de les diferències entre els dos mesuraments va ser de 6 % i 3,5 %, respectivament.

La massa intravascular d'albúmina i l'índex total d'escapament abans i després de la paracentesi també es van calcular. La massa intravascular d'albúmina es va calcular multiplicant la concentració plasmàtica d'albúmina pel volum plasmàtic. L'índex total d'escapament d'albúmina (que representa el flux total d'albúmina des de l'espai intravascular a l'extravascular) es va calcular segons la següent fórmula:  $(\text{IETa} \times \text{massa intravascular d'albúmina}) / 100$ .

## 2.2. Tècniques analítiques

### 2.2.1. Concentració plasmàtica de norepinefrina

La concentració plasmàtica de NE es va mesurar seguint el mètode radioenzimàtic de Peuler i Johnson <sup>422</sup> utilitzant un *kit* comercial (Amersham International, Buckinghamshire, UK).

Els valors normals de concentració plasmàtica de NE en 36 individus sans després d'haver seguit una dieta amb 50 mEq/dia de sodi durant set dies varen ser



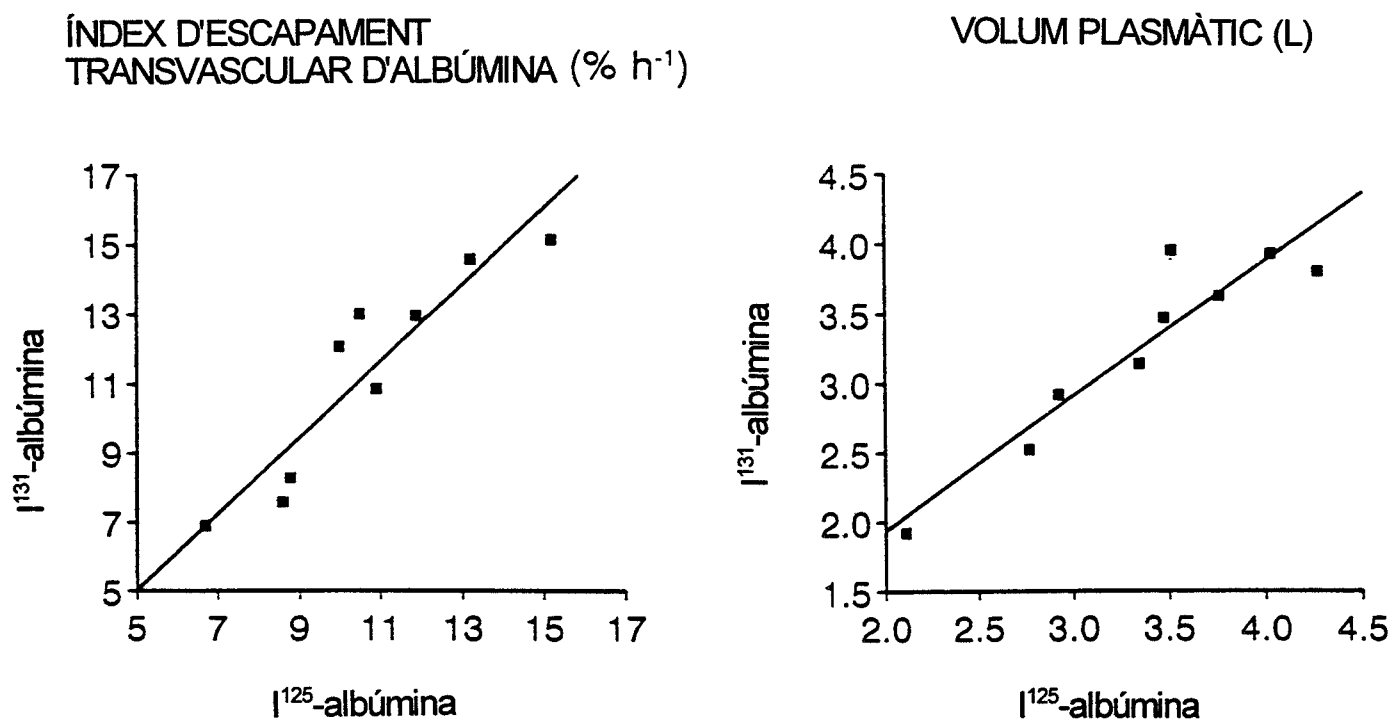


Figura 1. Reproductibilitat de les dues tècniques d'albúmina marcada

---

233 ± 17 (mitjana ± desviació estàndard) pg/mL amb un rang de normalitat de 100 a 676 pg/mL.

### *2.3. Anàlisi estadística*

L'anàlisi dels resultats es va fer utilitzant la prova de la *t* de Student per a dades tant independents com dependents. Quan la mida de la mostra ho va necessitar es van utilitzar tests no paramètrics.

Per investigar l'existència de correlació entre els canvis dels factors vasoconstrictors i els canvis en l'hematòcrit, el volum plasmàtic, l'IETa i l'índex total d'escapament d'albumina es va utilitzar l'anàlisi de regressió amb dues variables.

Es va considerar que una diferència tenia significació estadística quan la *p* fou inferior a 0,05.

Tots els càlculs estadístics es van fer utilitzant els programes estadístics del BMDP (418).

Els resultats s'expressen en forma de mitjana ± desviació estàndard.

## **V. RESULTATS**

---

## PROTOCOL 1

### 1. DESCRIPCIÓ GENERAL

En l'estudi es van incloure 289 malalts, 201 dels quals eren homes i 88, dones, amb una mitjana d'edat de  $58 \pm 10$  anys (rang 28-90).

L'etiologia de la cirrosi va ser alcohòlica en 154 malalts (53 %), virus C de l'hepatitis en 63 (22 %), alcohol més virus C de l'hepatitis en 39 (13 %), criptogenètica en 12 (4 %), virus B de l'hepatitis en 11 (4 %), alcohol més virus B en 5 (2 %), virus C i B en 3 (1 %), hemocromatosi en 1 (0,3 %) i cirrosi biliar primària en 1 (0,3 %).

En el moment de la inclusió en l'estudi, 51 malalts (18 %) presentaven insuficiència renal (definida com creatinina superior a 1,5 mg/dL) i 181 tenien edemes perifèrics (63 %).

Quant als antecedents, 186 malalts (64 %) havien tingut episodis previs d'ascites que havien requerit hospitalització, 46 malalts (16 %) havien tingut episodis previs d'encefalopatia hepàtica (EH) i 52 (18 %) episodis previs d'hemorràgia digestiva alta (HDA). Només en 5 casos (2 %) es tractava de la primera descompensació en forma d'ascites.

La causa de la hospitalització va ser ascites sola en 253 malalts (87,5 %) i ascites més una altra causa en 36 malalts (12,5 %): EH, 8 malalts; HDA, 13 malalts; PBE, 8 malalts; bacterièmia, 2 malalts; gastroenteritis aguda, 1 malalt; infecció urinària, 1 malalt; hematoma en extremitats inferiors, 1 malalt; hipoglicèmia, 1 malalt i còlic nefrític, 1 malalt.

Les dades de laboratori obtingudes basalment abans de la realització de la primera paracentesi van ser: bilirubina sèrica,  $2,8 \pm 2,1$  mg/dL; temps de protrombina,  $59 \pm 15$  %; albúmina sèrica,  $2,7 \pm 4,8$  g/dL; creatinina sèrica,  $0,9 \pm 0,4$  mg/dL; sodi sèric,  $133 \pm 6$  mEq/L; sodi urinari,  $18 \pm 27$  mEq/L; hematòcrit,  $33 \pm 6$  % i ARP,  $9,1 \pm 10,6$  ng/mL·h.

Al final del període de seguiment, que va ser de 3 anys, 126 malalts (44 %) havien mort (12 d'ells durant la primera hospitalització) i 41 (15 %) no es van poder seguir fins al final (27 es van perdre estant vius i 14 van ser trasplantats).

Quant als malalts que van requerir reingressos, el nombre de malalts va ser de 181 amb un total de 484 reingressos: 234 per ascites (48 %), 64 per EH (13 %), 60 per HDA (12 %), 45 per infecció bacteriana (9 %), 15 per intervencions quirúrgiques (3 %), 7 per a estudi d'anèmia (1,5 %), 7 per esclerosi de varices (1,5 %), 3 per a estudi d'un probable trasplantament hepàtic (0,6 %), 3 per a estudi de dolor abdominal (0,6 %), 2 per hepatitis alcohòlica (0,4 %), i 44 per altres motius (10 %).

## 2. RESULTATS SEGONS EL TIPUS D'EXPANSOR UTILITZAT

### 2.1. CARACTERÍSTIQUES DELS MALALTS

Dels 289 malalts inclosos en l'estudi, 97 van ser tractats amb paracentesi i albúmina (grup I), 93 amb paracentesi i dextran 70 (grup II) i 99 amb paracentesi i

---

gelatina polimeritzada (grup III). No hi va haver diferències significatives entre els malalts dels tres grups en relació a edat, sexe, etiologia alcohòlica, presència d'edemes perifèrics, proves de funció hepàtica i renal, pressió arterial, hematòcrit, puntuació segons classificació de Child-Pugh i ARP obtinguts abans del tractament (taules 4 i 5). Tampoc hi va haver diferències significatives quant al nombre de malalts dels tres grups que havien tingut episodis previs d'ascites (64, 63 i 59, respectivament), EH (13, 15 i 18, respectivament) o HDA (20,19 i 13, respectivament), ni tampoc hi va haver diferències quant a la causa de l'admissió, que va ser ascites sola (en 82, 83 i 88, respectivament) o ascites associada a una altra causa (en 15, 10 i 11, respectivament) (taula 6).

En el moment de la inclusió, 19 malalts del grup I, 15 del grup II i 17 del grup III tenien insuficiència renal (taula 4).

Taula 4. Dades clíniques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts dels tres grups de tractament.

	GRUP I (ALBÚMINA) n=97	GRUP II (DEXTRAN 70) n=93	GRUP III (GELATINA) n=99	X <sup>2</sup> /F	p
Edat (anys)	59±10	57±10	57±10	1,3	NS
Sexe (H/D)	67/30	63/30	71/28	0,4	NS
Cirrosi alcohòlica	70	63	69	1,4	NS
Edema perifèric	63	56	62	3,4	NS
Insuficiència renal	19	15	17	0,4	NS
Episodis previs ascites	64	63	59	1,6	NS
EH	13	15	18	0,8	NS
HDA	20	19	13	2,4	NS

EH, encefalopatia hepàtica; HDA, hemorràgia digestiva alta.

Taula 5. Dades analítiques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts dels tres grups de tractament.

	GRUP I (ALBÚMINA) n=97	GRUP II (DEXTRAN 70) n=93	GRUP III (GELATINA) n=99	F	p
Bilirubina sèrica (mg/dL)	2,8±2,1	2,8±2,0	2,7±2,2	0,1	NS
Protrombina (%)	58±14	58±16	61±16	1,2	NS
Albúmina sèrica (g/dL)	2,7±0,5	2,6±0,5	2,6±0,5	0,01	NS
Creatinina sèrica (mg/dL)	0,9±0,3	0,9±0,3	1±0,5	2,3	NS
Sodi sèric (mEq/L)	132±6	133±6	133±6	0,9	NS
Sodi urinari (mEq/dia)	7±6	6±7	7±7	0,7	NS
PAM (mmHg)	82±11	84±11	84±13	1,6	NS
Hematòcrit (%)	32±6	33±6	33±6	0,9	NS
Child-Pugh*	10±1,3	10±1,4	10±1,4	0,0	NS
ARP (ng/mL·h)	9,2±10,3	9,5±11,7	8,6±9,8	1,3	NS

PAM, pressió arterial mitjana; ARP, activitat renina plasmàtica.

\*El Child-Pugh (rang 5 a 15) es va calcular segons la presència i el grau d'encefalopatia hepàtica, la presència i el grau



Taula 6. Causes de la primera hospitalització en els tres grups de tractament.

	GRUP I (ALBÚMINA) n=97	GRUP II (DEXTRAN 70) n=93	GRUP III (GELATINA) n=99	X <sup>2</sup>	p
Ascites	82	83	88	1,2	NS
EH	4	3	1	1,9	NS
HDA	7	4	2	3,1	NS
PBE	1	1	6	5,9	NS
Bacterièmia	1	1	0	1,1	NS
Altres*	2	1	2	0,3	NS

EH, encefalopatia hepàtica; HDA, hemorràgia digestiva; PBE, peritonitis bacteriana espontània.

\* Gastroenteritis aguda, infecció urinària, hematoma en extremitats inferiors, hipoglicèmia i còlic nefrític.

---

## 2.2. RESULTATS DURANT LA PRIMERA HOSPITALITZACIÓ

### 2.2.1. Eficàcia del tractament

El volum d'ascites eliminat va ser de  $7,5 \pm 2,5$  litres,  $7,7 \pm 2,9$  litres i  $82 \pm 3,6$  litres en els grups I, II i III, respectivament ( $F=1,4$ ; NS).

### 2.2.2. Efectes del tractament sobre la funció renal i sobre l'hemodinàmica sistèmica

L'efecte de la paracentesi associada als diferents expandors sobre els paràmetres de laboratori i la pressió arterial es mostren en les taules 7, 8 i 9. La pressió arterial va disminuir de forma significativa en els tres grups de tractament. No es van observar canvis significatius en l'hematòcrit en cap dels grups. La concentració sèrica de creatinina i l'ARP van augmentar de forma significativa només en els grups II i III. El sodi plasmàtic va disminuir de forma significativa només en els grups II i III.

L'efecte de la paracentesi sobre l'ARP va poder ser valorat en 280 casos (l'ARP no va poder ser determinada el sisè dia després de la paracentesi en 3 malalts de cada grup de tractament). La incidència de trastorn circulatori postparacentesi va ser significativament superior en els malalts dels grups II (31 malalts, 34,4 %) i III (37 malalts, 38,5 %) respecte dels del grup I (17 malalts, 18,1 %) ( $p < 0,01$ ). No es van observar diferències significatives entre els grups II i III respecte a aquesta variable (taula 10).

Taula 7. Proves de funció renal, hematòcrit, ARP i pressió arterial mitjana abans del tractament i 6 dies després en els malalts tractats amb albúmina.

	abans	després	t	p
PAM (mm Hg)	82±11	79±11	-2,7	<0,01
Hematòcrit (%)	32±6	32±7	-1,4	NS
Creatinina (mg/dL)	0,94±0,3	0,97±0,4	0,9	NS
Sodi (mEq/L)	132±6	132±6	-1,1	NS
ARP (ng/mL·h)	8,8±10,3	9,3±10,9	0,6	NS

PAM: pressió arterial mitjana; ARP, activitat renina plasmàtica.

Taula 8. Proves de funció renal, hematòcrit, ARP i pressió arterial mitjana abans del tractament i 6 dies després en els malalts tractats amb dextran 70.

	abans	després	t	p
PAM (mm Hg)	84±11	81±11	-3,1	<0,01
Hematòcrit (%)	33±6	33±6	-2,2	NS
Creatinina (mg/dL)	0,89±0,3	0,95±0,3	2,0	0,05
Sodi (mEq/L)	132±6	131±6	-2,9	<0,01
ARP (ng/mL·h)	9,2±11	12,7±13,4	3,9	<0,001

PAM, pressió arterial mitjana; ARP, activitat renina plasmàtica.

Taula 9. Proves de funció renal, hematòcrit, ARP i pressió arterial mitjana abans del tractament i 6 dies després en els malalts tractats amb gelatina polimeritzada.

	abans	després	t	p
PAM (mm Hg)	84±13	80±11	-3,8	<0,001
Hematòcrit (%)	33±6	33±6	0,4	NS
Creatinina (mg/dL)	0,98±0,5	1,09±0,8	1,1	<0,01
Sodi (mEq/L)	133±6	131±6	-3,2	<0,01
ARP (ng/mL·h)	8,6±9,8	11,6±12,8	3,1	<0,01

PAM, pressió arterial mitjana; ARP, activitat renina plasmàtica.

Taula 10. Complicacions, incidència de trastorn circulatori postparacentesi i nombre de morts durant la primera hospitalització en els malalts dels tres grups de tractament.

	GRUP I ALBÚMINA n=97	GRUP II DEXTRAN 70 n=93	GRUP III GELATINA n=99	X <sup>2</sup>	p
Núm. malalts amb complicacions	28	28	30	0,1	NS
Núm. complicacions	30	43	39	2,4	NS
Hiponatrèmia	14	23	19	3,2	NS
Empitjorament de la funció renal	7	8	10	0,5	NS
EH	3	5	5	0,7	NS
HDA	1	4	1	3,3	NS
Infecció bacteriana	5	3	3	0,7	NS
Altres	0	0	1*	1,9	NS
Núm. malalts amb hipovolèmia**	17/92	31/90	37/98	9,5	<0,01
Núm. malalts morts	2	4	6	1,2	NS

EH, encefalopatia hepàtica; HDA, hemorràgia digestiva alta.

\* Hematoma de la paret abdominal.

\*\* Les proporcions representen el nombre de casos que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i el nombre de casos en què es va poder mesurar l'ARP basal i al sisè dia després de la paracentesi.

### 2.2.3. Complicacions

Vint-i-vuit dels 97 malalts (29 %) tractats amb paracentesi més seroalbúmina, 28 dels 93 malalts (30 %) tractats amb paracentesi més dextran 70 i 30 dels 99 malalts (30 %) tractats amb paracentesi més gelatina polimeritzada van desenvolupar complicacions importants durant l'hospitalització. El nombre total de complicacions va ser de 30, 43 i 39 respectivament (taula 10). En el grup dels malalts tractats amb albúmina hi va haver 14 casos d'hiponatrèmia (14 %), 7 casos d'empitjorament de la funció renal (7 %), 3 casos d'EH (3 %), 1 cas d'HDA (1 %) i 5 casos d'infeccions bacterianes (5 %). En el grup de malalts tractats amb dextran 70 hi va haver 23 casos d'hiponatrèmia (25 %), 8 casos d'empitjorament de la funció renal (9 %), 5 casos d'EH (5 %), 4 casos d'HDA (4 %) i 3 casos d'infeccions bacterianes (3 %). Finalment, en el grup dels malalts tractats amb gelatina polimeritzada els casos d'hiponatrèmia van ser 19 (19 %), 10 els d'empitjorament de la funció renal (10 %), 5 els d'EH (5 %), 1 d'HDA (1 %), 3 d'infeccions bacterianes (3 %) i 1 per altres causes (1 %). No es van trobar diferències significatives entre aquestes dades.

Només 1 dels 289 malalts va presentar una complicació local que va consistir en un hematoma de la paret abdominal acompanyat d'un descens de l'hematòcrit que va requerir transfusió. En 4 malalts es van produir efectes indesitjables en relació a la utilització dels expanders plasmàtics: 1 cas de reacció a pirògens en el grup tractat amb albúmina, 1 cas de xoc anafilàctic i 1 de rampes en les extremitats inferiors que van desaparèixer en alentir la perfusió en el grup tractat amb dextran 70 i 1 cas de reacció al·lèrgica a la gelatina polimeritzada.

#### 2.2.4. Durada de l'hospitalització

La durada de l'hospitalització (des de la inclusió a l'estudi fins a l'alta hospitalària o la mort) va ser de  $18 \pm 28$  dies en el grup tractat amb paracentesi més albúmina, de  $15 \pm 11$  dies en el grup tractat amb paracentesi més dextran 70 i de  $17 \pm 43$  dies en el grup tractat amb paracentesi més gelatina polimeritzada ( $F = 0,2$ ; NS).

#### 2.2.5. Causes de mort

Dos dels malalts del grup tractat amb albúmina (2 %), 4 del grup tractat amb dextran 70 (4 %) i 6 del grup tractat amb gelatina polimeritzada (6 %) van morir durant la primera hospitalització (taula 10). Les causes de mort van ser: insuficiència hepàtica i infecció bacteriana en el grup I, insuficiència hepàtica (2 casos) i HDA (2 casos) en el grup II, i insuficiència hepàtica (5 casos) i HDA en el grup III.

### 2.3. RESULTATS DURANT EL SEGUIMENT

Dels 277 malalts que van ser donats d'alta amb vida de l'hospital, 27 es van perdre entre els mesos 1 i 30 de seguiment (12 del grup tractat amb albúmina, 5 del grup tractat amb dextran 70 i 10 del grup tractat amb gelatina polimeritzada). Uns altres 14 malalts van ser trasplantats entre els mesos 1 i 15 després de l'alta hospitalària (3, 4 i 7 malalts de cada grup, respectivament). Els 236 malalts restants van ser controlats periòdicament en el dispensari fins al final de l'estudi (desembre del 1994) o fins a la mort. La mitjana de seguiment en els 95 malalts del grup I, els 89 del grup II i els 93 del grup III que varen ser



---

donats d'alta va ser de  $302 \pm 241$ ,  $293 \pm 268$  i  $269 \pm 262$  dies, respectivament ( $F = 0,4$ ; NS).

Seixanta-sis malalts del grup I, 59 del grup II i 56 del grup III van haver de reingressar a l'hospital un total de 172, 143 i 169 vegades, respectivament, durant el seguiment. La resta de malalts de cada grup no va desenvolupar complicacions durant el seguiment. La probabilitat de reingressar a l'hospital per qualsevol complicació va ser similar en tots tres grups (figura 2, gràfic superior):  $4 \pm 0,8$  mesos en el grup tractat amb albúmina,  $1,5 \pm 0,6$  mesos en el grup tractat amb dextran 70 i  $2,6 \pm 0,9$  mesos en el grup tractat amb gelatina polimeritzada (mediana  $\pm$  error estàndard). La taula 11 mostra que no hi va haver diferències significatives quant al nombre de reingressos i les causes que van motivar aquests reingressos. La durada de l'hospitalització va ser similar entre els tres grups de malalts.

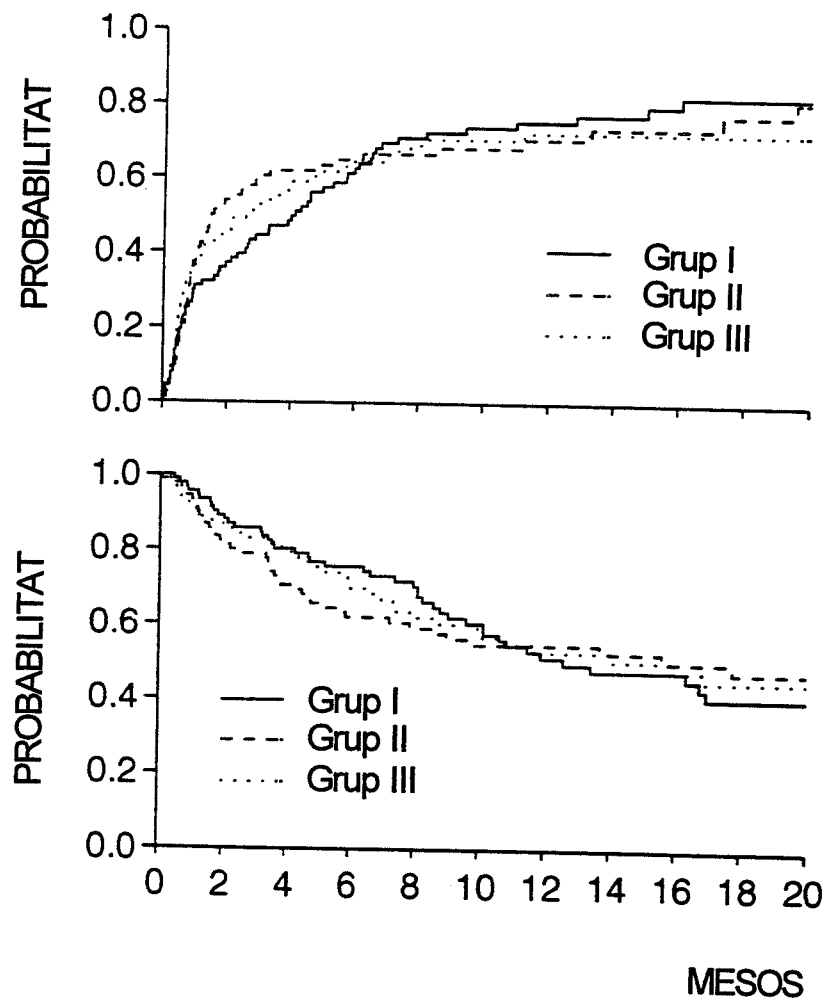


Figura 2. Probabilitat de reingrés durant el seguiment per qualsevol complicació (superior) i probabilitat de supervivència després de la inclusió a l'estudi (inferior) en el malalts tractats amb albúmina (I), amb dextran 70 (II) i amb gelatina polimeritzada (III).

Taula 11. Malalts que van reingressar durant el seguiment i causes de reingrés en els malalts dels tres grups de tractament.

	GRUP I ALBÚMINA n=95	GRUP II DEXTRAN 70 n=89	GRUP III GELATINA n=93	X <sup>2</sup>	P
Núm. malalts reingressats	66	59	56	1,8	NS
Núm. reingressos	172	143	169	3,9	NS
Ascites	71	74	89	5,9	NS
EH	22	24	18	0,7	NS
HDA	25	13	22	3,7	NS
Infecció bacteriana	18	12	15	0,9	NS
Altres	36	20	25	2,6	NS
Dies a l'hospital	1647	1218	1432	64,3	NS
Dies/malalt	25±3	21±3	25±4		

EH, encefalopatia hepàtica; HDA, hemorràgia digestiva alta.

Trenta-nou malalts del grup tractat amb albúmina (41 %), 39 dels tractats amb dextran 70 (44 %) i 36 dels tractats amb gelatina polimeritzada (39 %) van morir durant el seguiment. No hi va haver diferències significatives quant a la causa de la mort que va ser insuficiència hepàtica en 15 malalts del grup 1, en 22 del grup 2 i en 14 del grup 3; HDA en 13, 10 i 12 malalts, respectivament; infecció bacteriana en 8, 6 i 6 malalts, respectivament; i altres causes en 3, 1 i 4 malalts, respectivament (taula 12). La probabilitat de supervivència després de la inclusió en l'estudi va ser similar en els tres grups de malalts (figura 2, gràfic inferior):  $12,4 \pm 2,7$  mesos en el grup tractat amb albúmina,  $15,7 \pm 5,9$  mesos en el grup tractat amb dextran 70 i  $14,3 \pm 5,2$  en el grup tractat amb gelatina polimeritzada (mediana  $\pm$  error estàndard).

### 3. RESULTATS SEGONS SI VAN DESENVOLUPAR O NO TRASTORN CIRCULATORI POSTPARACENTESI

#### 3.1. CARACTERÍSTIQUES DELS MALALTS

No hi va haver diferències significatives entre els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori post paracentesi (Grup A) i els que no (Grup B) en relació a edat, sexe, etiologia alcohòlica, presència d'edemes perifèrics, proves de funció hepàtica i renal, pressió arterial, hematòcrit, puntuació segons classificació de Child-Pugh i ARP obtinguts abans del tractament (taules 13 i 14). Tampoc no hi va haver diferències significatives quant al nombre de malalts dels dos grups que havien tingut episodis previs d'ascites, EH o HDA n'hi va haver quant a la causa de l'admissió que va ser ascites sola (en 77 i 169 malalts, respectivament;  $X^2 = 0,85$ ; NS) o ascites associada a una altra causa (en

Taula 12. Causes de mort durant el seguiment en els malalts dels tres grups de tractament.

	GRUP I ALBÚMINA n=95	GRUP II DEXTRAN 70 n=89	GRUP III GELATINA n=93	X <sup>2</sup>	p
Núm. malalts morts	39	39	36	0,2	NS
Causes de mort					
insuficiència hepàtica	15	22	14	1,8	NS
HDA	13	10	12	0,5	NS
infecció bacteriana	8	6	6	0,3	NS
altres	3	1	4	3,3	NS

HDA, hemorràgia digestiva alta.

Taula 13. Dades clíniques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (Grup A) i els que no en van desenvolupar (Grup B).

	GRUP A n=85	GRUP B n=195	X <sup>2</sup> /t	p
Edat (anys)	59±10	58±10	-0,7	NS
Sexe (H/D)	61/24	133/62	0,3	NS
Cirrosi alcohòlica	58	139	0,3	NS
Edema perifèric	52	122	0,01	NS
Insuficiència renal	12	37	0,97	NS
Episodes previs ascites	56	124	0,1	NS
EH	12	33	0,4	NS
HDA	16	35	0,03	NS

EH, encefalopatia hepàtica; HDA, hemorràgia digestiva alta.

Taula 14. Dades analítiques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (Grup A) i els que no en van desenvolupar (Grup B).

	GRUP A n=85	GRUP B n=195	t	p
Bilirubina sèrica (mg/dL)	2,7±2,0	2,7±2,1	0,01	NS
Protrombina (%)	60±14	58±16	-0,8	NS
Albúmina sèrica (g/dL)	2,6±0,5	2,7±0,5	0,3	NS
Creatinina sèrica (mg/dL)	0,9±0,3	1,0±0,4	1,3	NS
Sodi sèric (mEq/L)	132±6	133±6	1,3	NS
Sodi urinari (mEq/dia)	7±6	6±7	1,1	NS
PAM (mmHg)	82±10	84±12	0,97	NS
Hematòcrit (%)	33±6	32±6	-1,3	NS
Child-Pugh	12±0,9	12±0,9	0,0	NS
ARP (ng/mL·h)	8,0±7,3	9,3±11,5	1,2	NS

PAM, pressió arterial mitjana; ARP, activitat renina plasmàtica.

8 i 26 malalts, respectivament;  $X^2 = 0,01$ , NS). En el moment de la inclusió, 12 malalts del grup A i 37 del grup B tenien insuficiència renal.

### 3.2. RESULTATS DURANT LA PRIMERA HOSPITALITZACIÓ

#### 3.2.1. Desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi

Vuitanta-cinc dels 280 malalts en què es van fer determinacions d'ARP abans del tractament i 6 dies després van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi. L'ARP d'aquests pacients va augmentar de  $8,0 \pm 7,4$  a  $18,6 \pm 14,8$  ng/mL·h ( $p < 0,0001$ ), mentre que en els pacients que no en van desenvolupar va passar de  $9,3 \pm 11,5$  a  $8,0 \pm 9,8$  ng/mL·h (NS) (taula 15). La figura 3 mostra que els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi ja presentaven un augment significatiu de l'ARP 2 dies després del tractament ( $15,7 \pm 15,9$  ng/mL·h,  $p < 0,001$  respecte del valor basal), però, malgrat que l'especificitat d'aquesta determinació pel diagnòstic del trastorn circulatori postparacentesi va ser relativament alta (86 %), la sensibilitat va ser baixa (55 %). Així, dels 85 casos que van presentar trastorn circulatori postparacentesi, només 47 van mostrar un augment important (superior al 50 %) de l'ARP per sobre de 4 ng/mL·h el segon dia de tractament. En aquells malalts que no van presentar trastorn circulatori postparacentesi no es van observar canvis significatius en l'ARP.

#### 3.2.2. Efectes del tractament sobre la funció renal, hematòcrit i pressió arterial

L'efecte de la paracentesi sobre els paràmetres de laboratori i la pressió arterial en els malalts separats segons si van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi es mostren en la taula 15. La pressió arterial va disminuir de forma



Taula 15. Proves de funció renal, hematòcrit, pressió arterial i ARP abans del tractament i 6 dies després en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (grup A) i en els que no en van desenvolupar (grup B).

	GRUP A n=85			GRUP B n=195				
	abans	després	t	p	abans	després	t	p
PAM (mm Hg)	82±10	79±10	-2,5	<0,01	84±12	80±11	-5,0	<0,001
Hematòcrit (%)	33±6	33±6	0,03	NS	32±6	32±6	-2,2	NS
Creatinina (mg/dL)	0,89±0,3	1,03±0,4	4,1	<0,001	0,96±0,4	0,99±0,6	1,2	NS
Sodi sèric (mEq/L)	132±6	130±7	-3,9	<0,001	133±6	133±6	-2,2	NS
ARP (ng/mL·h)	8,0±7,3	18,6±14,8	1,0	<0,001	9,3±11,5	8,0±9,8	-3,4	NS

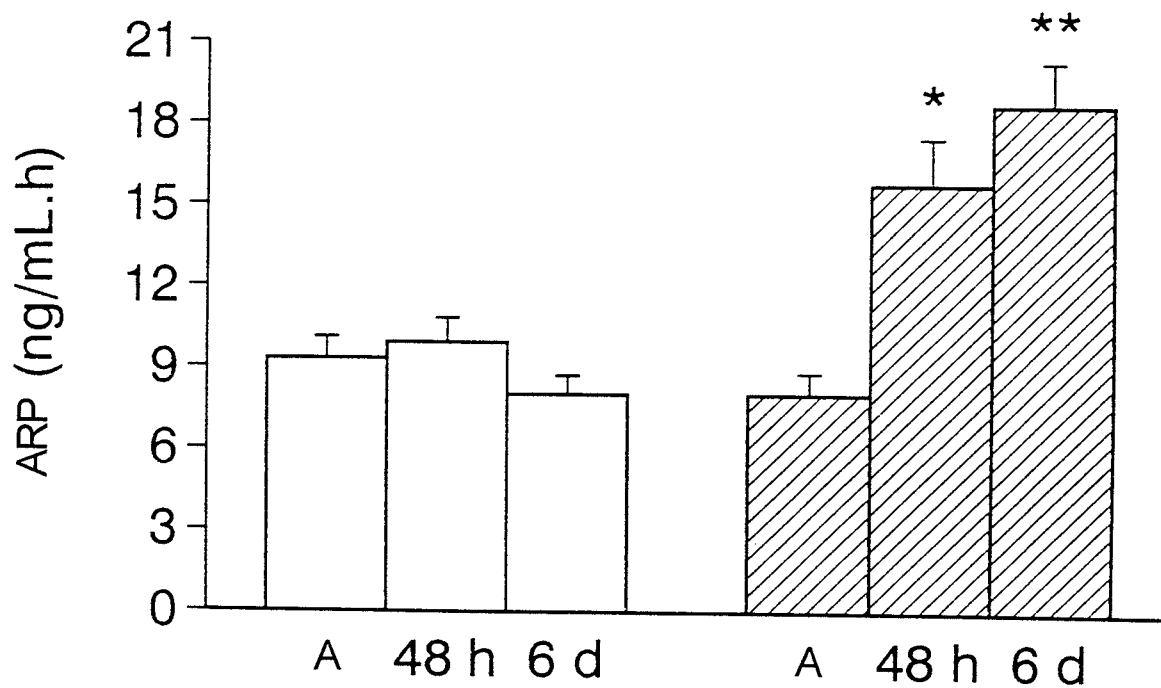


Figura 3. Activitat renina plasmàtica abans (A), 48 hores després del tractament i 6 dies després en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (barres ratllades) i en els que no en van desenvolupar (barres buides) \*  $p < 0,001$  i \*\*  $p < 0,0001$  respecte del valor basal

significativa en els dos grups. No es van observar canvis significatius en l'hematòcrit en cap dels grups.

La concentració sèrica de creatinina va augmentar i el sodi plasmàtic va disminuir de forma significativa només en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi.

### 3.2.3. Complicacions

Trenta dels 85 malalts (35 %) que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i 49 dels 195 malalts (25 %) que no en van desenvolupar van presentar complicacions importants durant l'hospitalització. El nombre total de complicacions va ser de 37 i 49 respectivament (taula 16). En els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi, la incidència d'hiponatrèmia (22 casos, 26 %) no va ser significativament superior que en els que no en van desenvolupar (30 casos, 15 %). Tampoc es van trobar diferències significatives quant a la incidència d'altres complicacions.

### 3.2.4. Durada de l'hospitalització

La durada de l'hospitalització (des de la inclusió a l'estudi fins a l'alta hospitalària o la mort) va ser de  $16 \pm 10$  dies en el grup A i de  $16 \pm 33$  dies en el grup B ( $t = 0$ , NS).

### 3.2.5. Causes de mort

La mortalitat durant la primera hospitalització va ser molt baixa en els dos grups. Cinc dels malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi

(6 %) i 6 (3 %) dels que no en van desenvolupar van morir durant la primera hospitalització (taula 16). Les causes de mort van ser: insuficiència hepàtica (3 casos), hemorràgia digestiva i infecció bacteriana en el grup A, i insuficiència hepàtica (4 casos) i hemorràgia digestiva (2 casos) en el grup B.

### 3.3. RESULTATS DURANT EL SEGUIMENT

Dels 269 malalts que van ser donats d'alta de l'hospital amb vida, 27 es van perdre entre els mesos 1 i 30 de seguiment (8 del grup A i 19 del grup B). Uns altres malalts van ser trasplantats entre els mesos 1 i 15 després de l'alta hospitalària (3 i 10 malalts, respectivament). Els malalts restants van ser controlats periòdicament en el dispensari fins al final de l'estudi (desembre de 1994) o fins a la mort. La mitjana de seguiment en els 80 malalts del grup A i els 189 del grup B que varen ser donats d'alta va ser de  $284 \pm 296$  i  $296 \pm 240$  dies, respectivament ( $t = -0,3$ ; NS).

La figura 4 mostra els valors d'ARP durant la primera hospitalització, al cap d'un mes de l'alta i 6 mesos després en tots els pacients, dividits segons si havien presentat trastorn circulatori postparacentesi o no. En els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi, l'augment inicial d'ARP va persistir durant tot el seguiment. Aquest augment persistent de l'ARP no va ser degut probablement al tractament amb paracentesis repetides ja que l'ARP també va augmentar en aquells pacients que no van requerir més paracentesis durant el seguiment (9 pacients amb ARP mesurada fins al cap d'un mes de seguiment: basal  $3,2 \pm 2,4$ , 48 hores  $6,9 \pm 6,8$ , 6 dies  $10,9 \pm 7,1$  i 1 mes  $17,4 \pm 10,2$  ng/mL·h ( $p < 0,01$ ); 5 pacients amb ARP mesurada fins als 6 mesos de seguiment: basal  $3,4 \pm 2,8$ , 48 hores  $9,5 \pm 8,4$ , 6 dies  $11,9 \pm 8,1$ , 1 mes  $12,9 \pm 6,2$  i 6 mesos  $10,2 \pm 4,6$  ng/mL·h ( $p < 0,05$ ). Contràriament, els canvis dels valors d'ARP durant el

Taula 16. Nombre i tipus de complicacions i mortalitat durant la primera hospitalització en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (grup A) i els que no en van desenvolupar (grup B).

	GRUP A n=85	GRUP B n=195	X <sup>2</sup>	p
Núm. malalts amb complicacions	30	49	2,5	NS
Núm. complicacions	37	49	0,8	NS
Hiponatrèmia	22	30	3,6	NS
Empitjorament de la funció renal	8	16	0,01	NS
EH	3	9	0,01	NS
HDA	2	3	0,0	NS
Infecció bacteriana	1	9	1,1	NS
Altres	1	0	0,2	NS
Núm. malalts morts	5	6	0,1	NS

EH, encefalopatia hepàtica; HDA, hemorràgia digestiva alta.

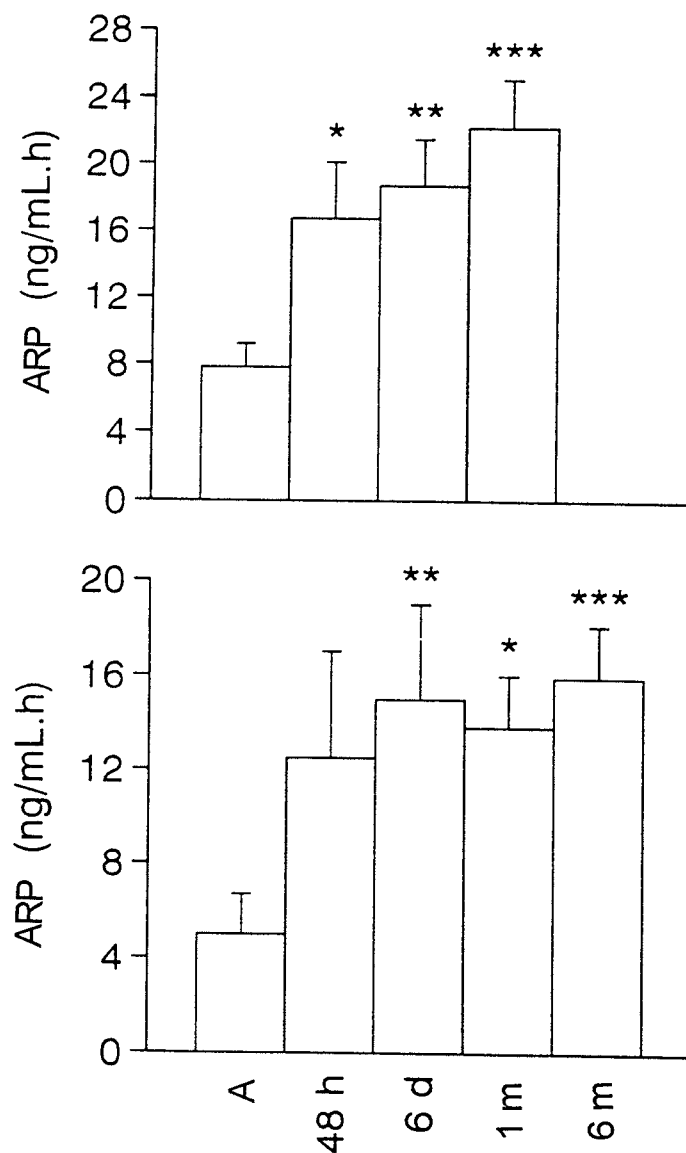


Figura 4. Activitat renina plasmàtica durant la primera hospitalització i 1 mes després de l'alta hospitalària (superior) i durant la primera hospitalització i 1 i 6 mesos després de l'alta (inferior), en 35 i 16 malalts, respectivament, que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi. \*  $p < 0,02$ , \*\*  $p < 0,0001$  respecte del valor basal.

---

seguiment van ser mínims en els pacients que no van presentar trastorn circulatori postparacentesi (87 malalts amb determinacions durant el primer mes: basal  $9,6 \pm 11,9$ , 48 hores  $9,9 \pm 11,5$ , 6 dies  $7,8 \pm 9,3$  i 1 mes  $13,8 \pm 14,2$  ng/mL·h (NS); 42 malalts amb determinacions fins als 6 mesos: basal  $8,7 \pm 11,8$ , 48 hores  $7 \pm 8,7$ , 6 dies  $7 \pm 9,3$ , 1 mes  $10,4 \pm 11,2$  i 6 mesos  $10,2 \pm 8,8$  ng/mL·h (NS).

Cinquanta-quatre malalts del grup A (67 %) i 123 del grup B (65 %) van haver de reingressar a l'hospital un total de 158 i 344 vegades, respectivament, durant el seguiment. La resta de malalts de cada grup no va desenvolupar complicacions durant el seguiment. La taula 17 mostra que no hi va haver diferències significatives quant al nombre de reingressos i també mostra les causes que van motivar aquests reingressos: ascites, EH, infecció bacteriana, HDA o altres. La durada de l'hospitalització va ser similar entre els dos grups de malalts.

La figura 5 mostra que el temps fins al primer reingrés va ser significativament més curt en els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (mediana: 1,3 mesos) que en els que no van desenvolupar aquest fenomen (mediana: 3,5 mesos) ( $p = 0,03$ ). Aquest augment de la probabilitat de reingressar va ser degut a una probabilitat més alta de reingressar per ascites (mediana: 5,2 i 38,8 mesos, respectivament;  $p = 0,01$ ), ja que la probabilitat de reingressar per altres causes va ser semblant.

Taula 17. Nombre i causes dels reingressos en els malalts que van presentar trastorn circulatori postparacentesi (grup A) i en els que no en van presentar (grup B).

	GRUP A n=80	GRUP B n=189	X <sup>2</sup> /t	p
Núm. malalts reingressats	54	123	0,1	NS
Núm. reingressos	158	344	0,2	NS
Ascites	90	164	3,1	NS
EH	16	46	0,7	NS
HDA	13	43	1,3	NS
Infecció bacteriana	12	30	0,1	NS
Altres	27	61	0	NS
Dies a l'hospital	1080	3157	1,6	NS
Dies/malalt	20±20	25±30	-1,1	NS

EH, encefalopatia hepàtica; HDA, hemorràgia digestiva alta.



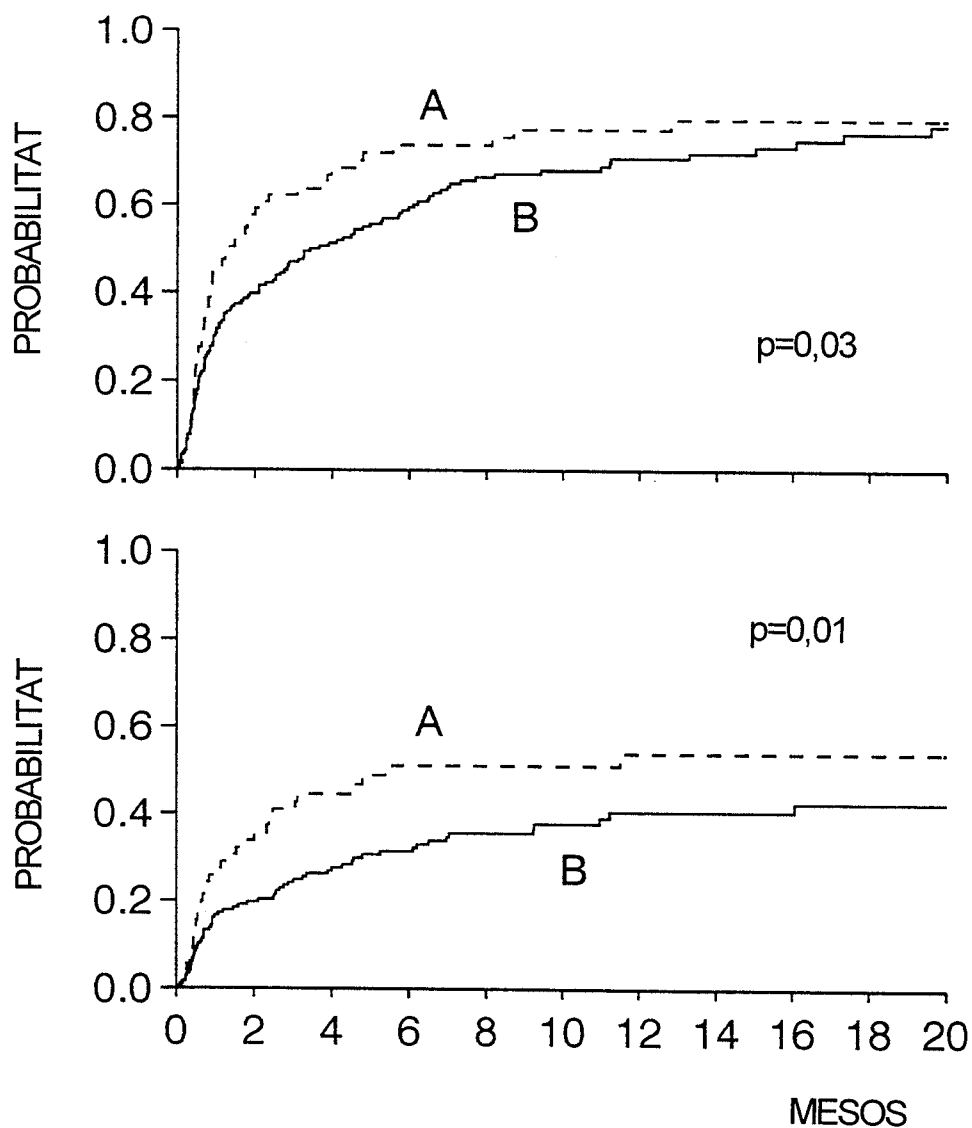


Figura 5. Probabilitat de reingrés hospitalari durant el seguiment per qualsevol complicació (superior) o ascites (inferior), en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (A), i en els que no en van desenvolupar (B).

---

Les dosis de diürètics requerides durant el seguiment van ser significativament més altes ( $p < 0,02$ ) en els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (furosemida  $69 \pm 54$  mg/dia; espironolactona  $213 \pm 96$  mg/dia) que en els que no en van desenvolupar ( $45 \pm 48$  i  $130 \pm 95$  mg/dia, respectivament).

Quaranta malalts dels que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (50 %) i 72 dels que no en van desenvolupar (38 %) van morir durant el seguiment (taula 18). La causa de la mort va ser insuficiència hepàtica en 15 malalts del grup A (37 %) i en 35 del grup B (49 %); HDA en 15 (37 %) i 21 malalts (29 %), respectivament; infecció bacteriana en 8 (20 %) i 11 malalts (15 %), respectivament; i altres causes en 2 (5 %) i 5 malalts (7 %), respectivament.

La figura 6 mostra que la probabilitat de supervivència va ser significativament inferior en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi que en aquells que no en van desenvolupar (mediana: 9,3 i 16,9 mesos, respectivament;  $p = 0,01$ ).

Taula 18. Causes de mort durant el seguiment en els malalts que van presentar trastorn circulatori postparacentesi (grup A) i en els que no en van presentar (grup B).

	GRUP A n=80	GRUP B n=189	X <sup>2</sup>	p
Núm. malalts morts	40	72	2,6	NS
Causes de mort				
insuficiència hepàtica	15	35	0	NS
HDA	15	21	2,4	NS
infecció bacteriana	8	11	1,4	NS
altres	2	5	0	NS

HDA, hemorràgia digestiva alta.

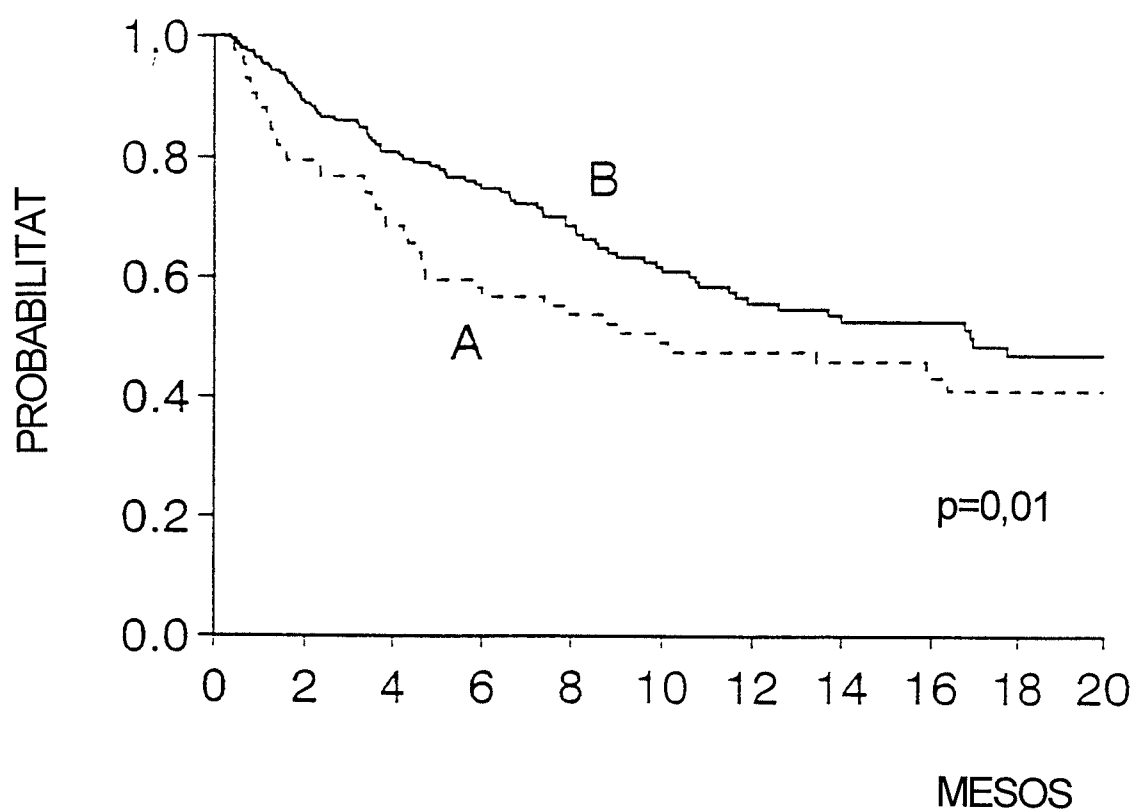


Figura 6. Probabilitat de supervivència després de la inclusió a l'estudi en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (A) i en els que no en van desenvolupar (B)

#### 4. FACTORS PREDICTIUS DE TRASTORN CIRCULATORI POSTPARACENTESI

Les variables que van ser considerades com a possibles predictius del desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi van ser: edat, sexe, etiologia de la cirrosi (alcohòlica *versus* no alcohòlica), insuficiència renal en el moment de la inclusió, existència d'edemes perifèrics en el moment de la inclusió, episodis previs d'ascites, EH o HDA, valors basals d'ARP, creatinina sèrica, sodi sèric, bilirubina, albúmina sèrica, temps de protrombina, puntuació segons la classificació de Child-Pugh, pressió arterial mitjana i hematòcrit, volum de líquid ascític eliminat durant la primera paracentesi i tipus d'expansor plasmàtic utilitzat (albúmina *versus* dextran 70 o gelatina polimeritzada).

El volum d'ascites eliminat durant la paracentesi ( $8,9 \pm 3,5$  i  $7,2 \pm 2,6$  litres en els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i en els que no en van desenvolupar, respectivament, i el tipus d'expansor plasmàtic utilitzat (incidència de trastorn circulatori postparacentesi: 18,5 % en el grup tractat amb albúmina i 36,2 % en els pacients tractats amb dextran 70 o gelatina polimeritzada van ser les úniques variables que es van associar de forma significativa al desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi tant en l'anàlisi univariada (taules 13, 14 i 19) com multivariada (taula 20).

Taula 19. Factors predictius de trastorn circulatori postparacentesi. Anàlisi univariada.

	HIPOVOLÈMIA	NO HIPOVOLÈMIA	t/X <sup>2</sup>	p
Litres d'ascites	8,9±3,5	7,2±2,6	-4,12	0,0001
Expansor (A/D+G)*	17/68	75/120	9,14	0,002

\* El numerador de la proporció correspon al nombre de pacients tractats amb albúmina i el denominador al nombre de pacients tractats amb dextran 70 i gelatina polimeritzada agrupats.

Taula 20. Factors predictius de trastorn circulatori postparacentesi. Anàlisi multivariada.

---

	Coeficient de regressió	p
Litres d'ascites	-0,1799	0,000
Expansor (A/D+G)*	-0,8664	0,005

---

\* El numerador de la proporció correspon al nombre de pacients tractats amb albúmina i el denominador al nombre de pacients tractats amb dextran 70 i gelatina polimeritzada agrupats.

---

La figura 7 mostra la incidència de trastorn circulatori postparacentesi segons el volum d'ascites eliminat i el tipus d'expansor plasmàtic utilitzat. Només es van trobar diferències significatives entre els pacients que van rebre albúmina i els que van rebre dextran 70 o gelatina polimeritzada quan el volum d'ascites eliminat va ser superior a 5 litres.

## 5. FACTORS PREDICTIUS DE SUPERVIVÈNCIA

Les variables que van ser considerades com a possibles predictius de supervivència van ser: edat, sexe, etiologia de la cirrosi (alcohòlica *versus* no alcohòlica), insuficiència renal en el moment de la inclusió, edemes perifèrics en el moment de la inclusió, episodis previs d'ascites, EH, HDA, valors basals d'ARP, creatinina sèrica, sodi sèric, bilirubina, albúmina sèrica i temps de protrombina, puntuació segons la classificació de Child-Pugh, pressió arterial mitjana, hematòcrit, volum de líquid ascític eliminat durant la primera paracentesi i tipus d'expansor plasmàtic utilitzat (albúmina *versus* dextran 70 o gelatina).

D'aquestes, sis variables de laboratori (ARP, bilirubina sèrica, albúmina, creatinina sèrica, sodi sèric i temps de protrombina), la presència d'insuficiència renal i la puntuació segons la classificació de Child-Pugh a la inclusió i el desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi (figures 6 i 8) es van relacionar significativament amb la supervivència en l'anàlisi univariada.

En l'anàlisi multivariada, però, només la creatinina sèrica, el sodi sèric, el desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi i la puntuació segons la classificació de Child-Pugh van ser predictius independents de supervivència (taula 21).



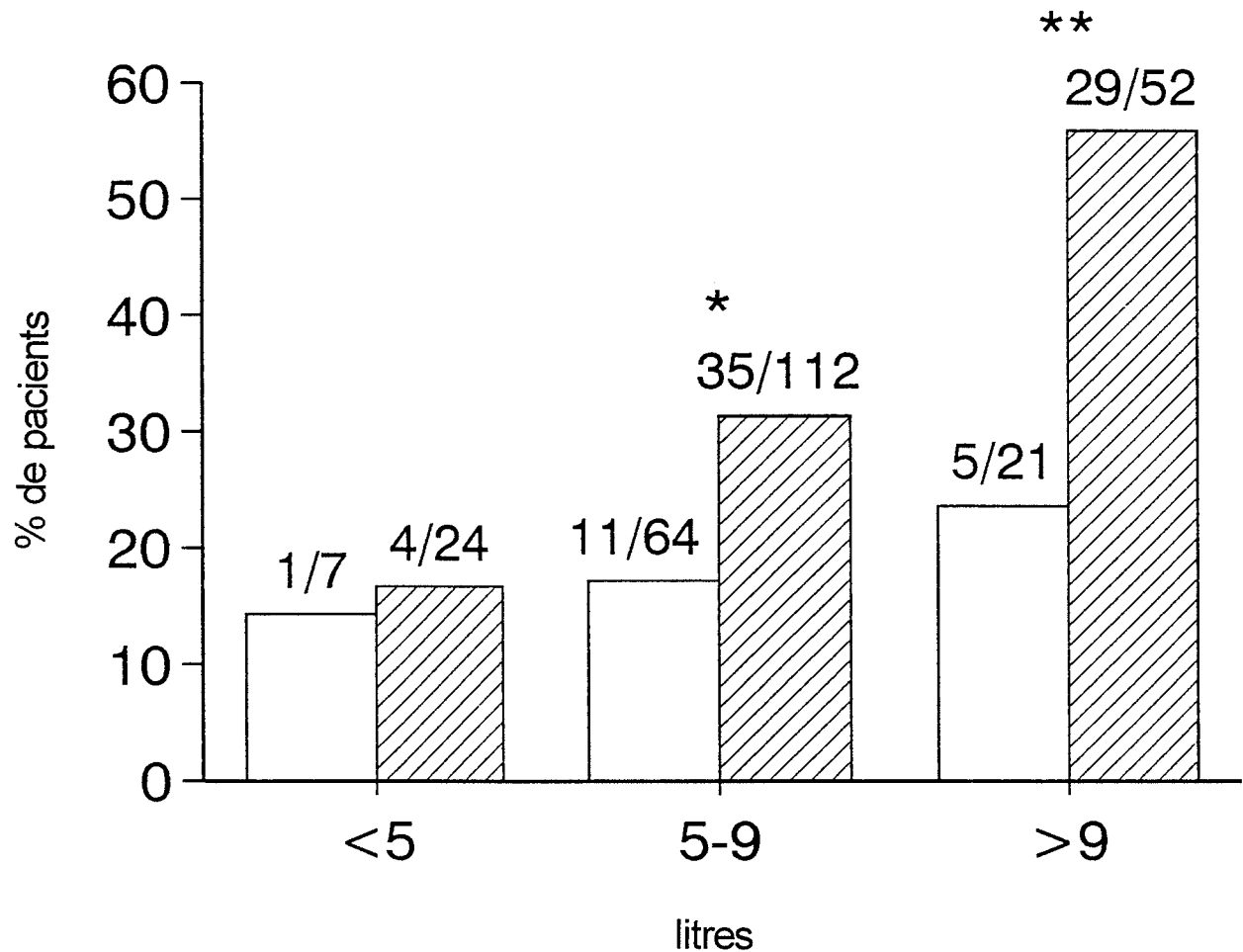


Figura 7. Incidència de trastorn circulatori postparacentesi segons l'expansor plasmàtic utilitzat (albúmina, barres clares; dextran 70 o gelatina polimeritzada, barres ratllades) i el volum d'ascites eliminat. \*  $p=0,04$  i \*\*  $p=0,01$  respecte a la incidència en el malalts tractats amb albúmina.

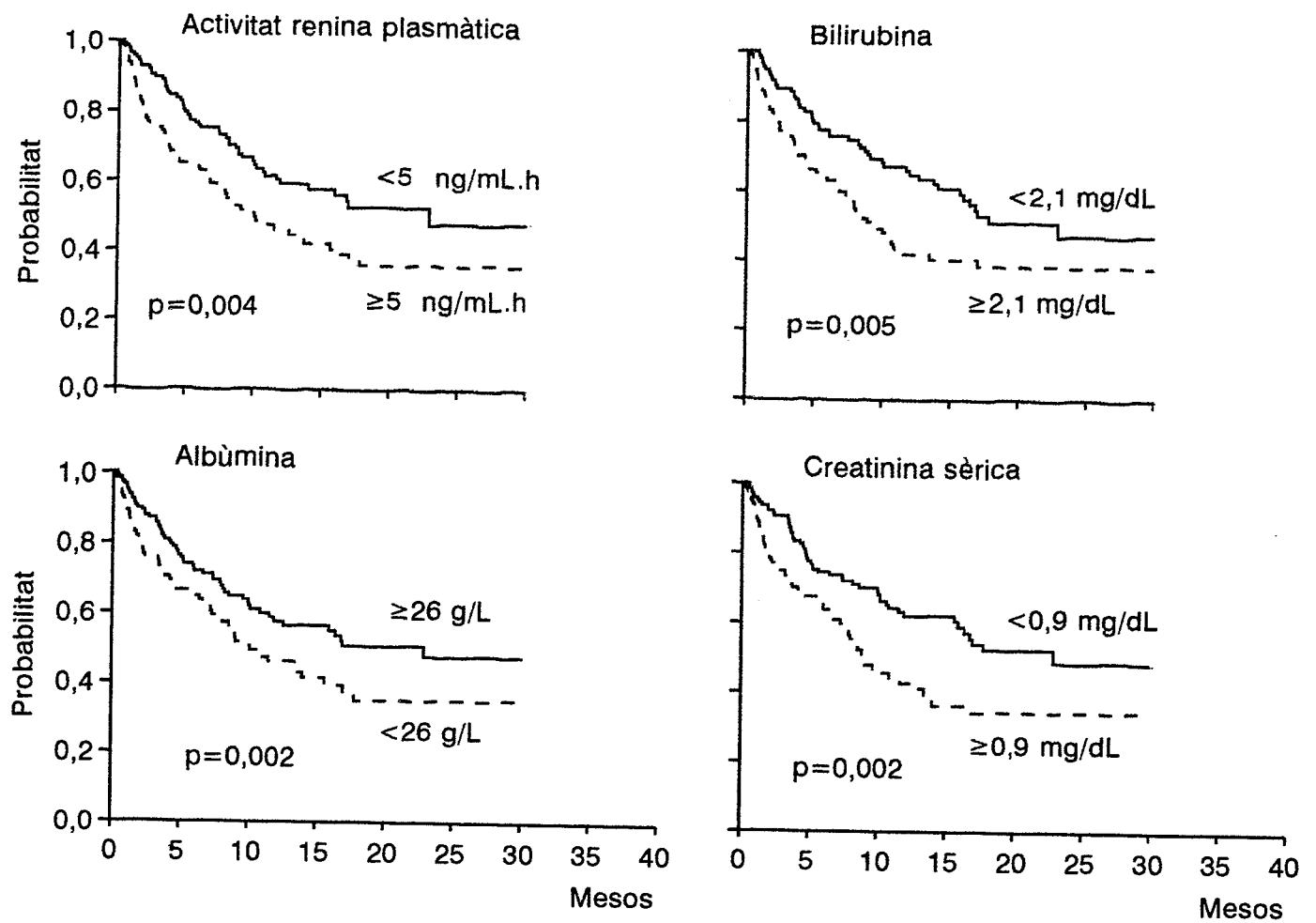


Figura 8 a. Altres variables amb valor pronòstic de supervivència. Resultats de l'anàlisi univariant. ARP, bilirrubina, albúmina i creatinina sèrica

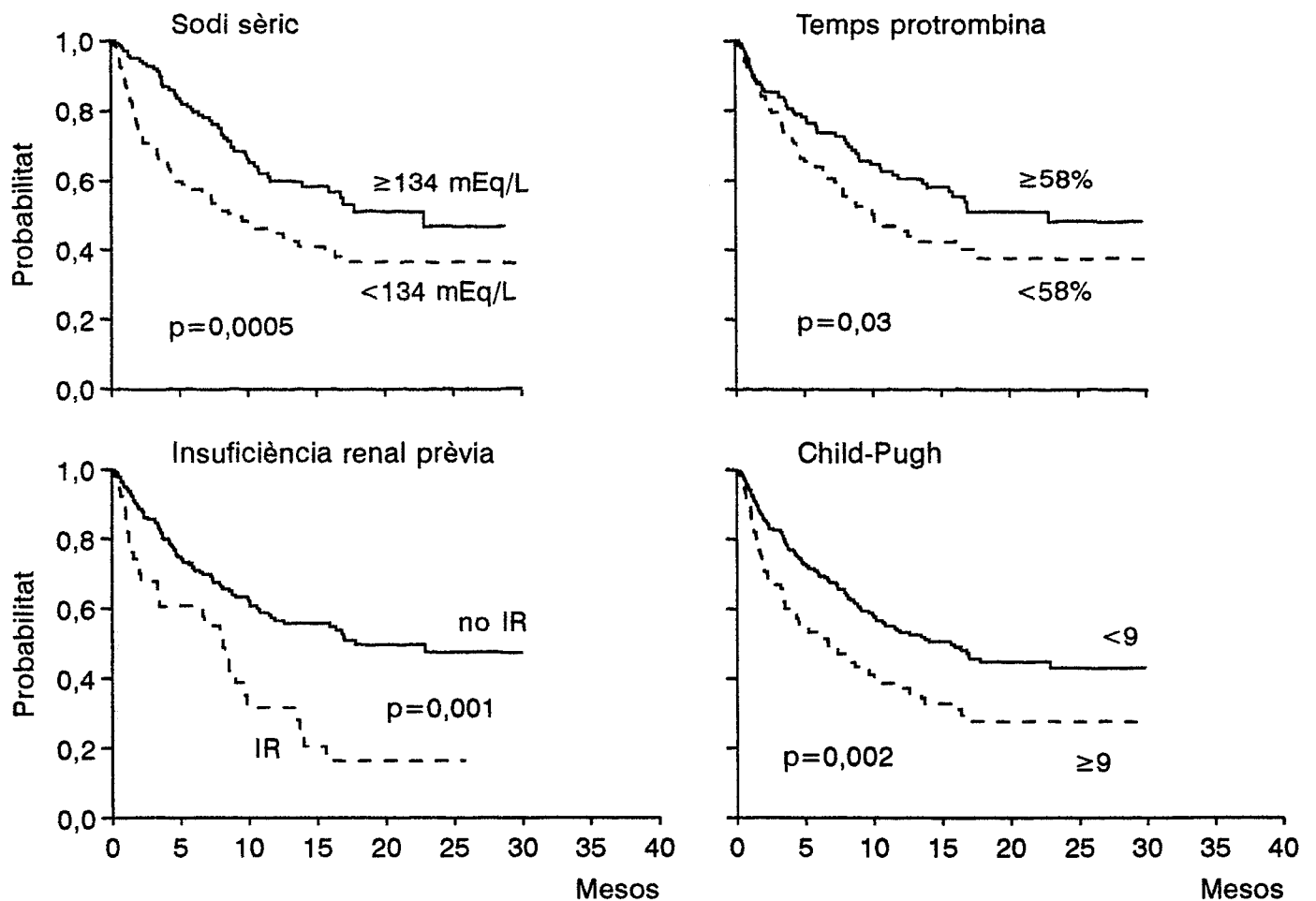


Figura 8 b. Altres variables amb valor pronòstic de supervivència. Resultats de l'anàlisi univariant. Sodi sèric, temps de protrombina, insuficiència renal prèvia i Child-pugh

Taula 21. Factors predictius de supervivència. Anàlisi multivariada.

---

	Coefficient de regressió	p
Sodi sèric	-0,0599	0,000
Child-Pugh	0,1934	0,010
Creatinina	0,5768	0,010
Hipovolèmia	0,4123	0,039

---

---

## PROTOCOL 2

### 1. CARACTERÍSTIQUES DELS MALALTS

Les característiques dels pacients inclosos en el protocol 2 es troben resumides en la taula 22. La majoria dels pacients presentaven una insuficiència hepàtica de moderada a severa amb una concentració d'albumina sèrica i temps de protrombina baixos, i una bilirubina sèrica elevada i una retenció de sodi marcada. Dos d'aquests pacients tenien insuficiència renal i 6, hiponatrèmia dilucional.

La mitjana de líquid ascític eliminat amb la paracentesi va ser de  $7,0 \pm 2,5$  litres (rang 4-14 litres). No es van trobar diferències en la quantitat de líquid extret quan els pacients es van agrupar segons l'expansor plasmàtic que havien rebut (albumina: 7,2 litres, dextran 70: 7,4 litres, i gelatina polimeritzada: 6,9 litres;  $p > 0,10$ ).

### 2. EFECTES DE LA PARACENTESI SOBRE ELS SISTEMES VASOCONSTRICTORS, L'HEMATÒCRIT, EL VOLUM PLASMÀTIC I LA CINÈTICA DE L'ALBÚMINA EN EL CONJUNT DE MALALTS

Els efectes de la paracentesi i l'expansió del volum plasmàtic sobre els sistemes vasoconstrictors, la pressió arterial, l'hematòcrit, l'albumina sèrica, el volum plasmàtic, la massa intravascular d'albumina, l'IETa i l'índex d'escapament total d'albumina es mostren en la taula 23. En condicions basals, els pacients inclosos en l'estudi tenien una activació important dels sistemes vasoconstrictors, com mostren els valors elevats d'ARP i NE. En la totalitat del grup les paracentesis

Taula 22. Característiques clíniques i de laboratori dels pacients inclosos en el protocol 2.

	Mitjana±DE	rang
Edat (anys)	60±10	(33-80)
Sexe (D/H)	8/17	
Etiologia de la cirrosi (alcohol/vírica/altres)	12/11/2	
Bilirubina sèrica (mg/dL)	2,7±9,5	(0,8-8,4)
Albúmina sèrica (g/L)	27±5	(19-33)
Temps de protrombina (%)	56±15	(30-90)
Creatinina sèrica (mg/dL)	0,7±0,5	(0,3-2,2)
Sodi sèric (mEq/L)	133±6,0	(115-140)
Sodi urinari (mEq/dia)	7,5±10	(1-30)

Taula 23. Efectes de la paracentesi més expansió plasmàtica sobre els sistemes vasoconstrictors, l'hematòcrit, el volum plasmàtic i la cinètica de l'albumina en tots els pacients inclosos en el *protocol 2*.

	Basal	2 dies després	p
ARP (ng/ml·h)	5,9±7,7	11,9±21	<0,01
NE (pg/mL)*	757±392	725±439	ns
PAM (mmHg)	81±10	80±10	ns
Hematòcrit (%)	33,4±5	32,6±4,5	ns
Albumina sèrica (g/L)	26±5	25±5	ns
Volum plasmàtic (mL)	3477±791	3542±704	ns
Massa intravascular d'albumina (g)	91±30	90±25	ns
IETa (%/hora)	10,1±3,3	9,9±3,9	ns
Escapament total d'albumina (g/h)	9,1±4,5	8,8±3,5	ns

\* mesurada en 17 pacients.

Els valors normals en el nostre laboratori d'ARP i NE en individus sans mesurats després de 5 dies de dieta hiposòdica són  $1,2 \pm 0,1$  ng/mL·h i  $233 \pm 17$  pg/mL, respectivament.

amb expansió del volum plasmàtic es van associar a un augment significatiu de l'ARP. No es van produir, però, canvis significatius en la concentració plasmàtica de NE, pressió arterial, hematòcrit, albúmina sèrica, volum plasmàtic, massa intravascular d'albúmina, IETa i índex d'escapament total d'albúmina

Quan els pacients es van agrupar segons l'expansor plasmàtic utilitzat, l'augment significatiu d'ARP només es va observar en els pacients tractats amb un expansor plasmàtic diferent de l'albúmina (no-albúmina:  $4,4 \pm 6,0$  versus  $12,1 \pm 30,5$  ng/mL·h,  $p < 0,02$ ; albúmina:  $8,7 \pm 18,0$  versus  $11,6 \pm 24,5$  ng/mL·h, NS). No es van trobar diferències significatives en cap dels altres paràmetres excepte per un augment significatiu de la concentració plasmàtica d'albúmina en els pacients del grup tractat amb albúmina ( $25 \pm 5$  vs  $28 \pm 5$  g/L,  $p < 0,02$ ). No es va trobar cap correlació entre els canvis en els sistemes vasoconstrictors i els canvis en l'hematòcrit, volum plasmàtic, IETa i índex d'escapament total d'albúmina.

### 3.EFFECTES DE LA PARACENTESI SOBRE ELS SISTEMES VASOCONSTRICTORS, LA PRESSIÓ ARTERIAL, L'HEMATÒCRIT, EL VOLUM PLASMÀTIC I LA CINÈTICA DE L'ALBÚMINA EN ELS PACIENTS AGRUPATS SEGONS SI VAN DESENVOLUPAR O NO TRASTORN CIRCULATORI POSTPARACENTESI

Si el trastorn circulatori postparacentesi i la consegüent activació dels sistemes vasoconstrictors fossin degudes a un augment del pas de líquid de l'espai intravascular a l'espai extravascular, els pacients que presenten aquesta complicació haurien de presentar un augment de la quantitat de líquid que abandona l'espai intravascular així com una disminució del volum plasmàtic després del tractament amb paracentesis. Per investigar aquesta possibilitat, els pacients es van dividir en dos grups segons si havien desenvolupat o no trastorn circulatori postparacentesi



---

(taula 24). Vuit dels 25 pacients inclosos (Grup 1, 32 %) van presentar trastorn circulatori post-paracentesi. Els 17 pacients restants (Grup 2, 68 %) no van presentar aquest trastorn. La incidència de trastorn circulatori postparacentesi va ser inferior en els pacients tractats amb albúmina que en els tractats amb dextran 70 o gelatina polimeritzada (2/9, 22 % *versus* 6/16, 38 %;  $X^2 = 0,1$ , NS), encara que la diferència no va ser estadísticament significativa.

Els pacients del grup 1 van mostrar una activació molt marcada del SRAA, amb augments importants de l'ARP (taula 24), i, al mateix temps, una estimulació marcada del SNS. Aquests canvis en els sistemes vasoconstrictors es van produir en absència de canvis en l'hematòcrit, albúmina sèrica, volum plasmàtic, massa intravascular d'albúmina, IETa i índex d'escapament total d'albúmina (taula 24 i figura 9), cosa que indica que el trastorn circulatori postparacentesi no s'associa a un augment de la quantitat d'albúmina que abandona l'espai intravascular ni a una disminució del volum intravascular. En els pacients que van presentar aquest trastorn, la pressió arterial va disminuir sense arribar a tenir significació estadística. En els pacients del grup 2, el volum plasmàtic va augmentar i l'hematòcrit va disminuir, mentre que no es van produir canvis en els altres paràmetres mesurats. En aquests pacients, el volum plasmàtic va augmentar discretament però no de forma significativa. Contràriament, quan els pacients del grup 2 es van dividir segons el tipus d'expansor plasmàtic utilitzat, el volum plasmàtic va augmentar de forma significativa en el grup de pacients tractats amb albúmina ( $3122 \pm 1065$  *versus*  $3429 \pm 1410$  mL,  $p = 0,02$ ; augment mitjà del 9 %) però no en els malalts tractats amb els altres expandors ( $3495 \pm 1035$  *versus*  $3502 \pm 845$  mL, NS).

Taula 24. Efectes de la paracentesi més expansió plasmàtica sobre els sistemes vasoconstrictors, pressió arterial, hematòcrit, albúmina sèrica, volum plasmàtic i cinètica de l'albúmina en els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi (grup 1) i els que no en van desenvolupar (grup 2).

	Grup 1 (n=8)		Grup 2 (n=17)		p
	Basal	2 dies després paracentesi	Basal	2 dies després paracentesi	
ARP (ng/mL.h)	6,6±6	23,4±28	5,6±8	6,5±11	ns
NE (pg/mL)*	776±511	989±576	748±354	606±326	ns
PAM (mmHg)	82±15	76±15	80±10	82±10	ns
Hematocrit (%)	33,4±5	32,9±4	33,6±5	32,3±5	<0,05
Albúmina (g/L)	29±5	28±5	25±5	24±5	ns
Volum plasmàtic (mL)	3456±1380	3476±1320	3387±990	3673±855	ns
Massa intravascular d'albúmina (g)	104±55	98±45	84±30	85±25	ns
IETa	10,4±5	10,9±10	9,9±5	9±5	ns
Índex d'escapament total d'albúmina(g/h)	9,9±10	10,5±0,5	8,6±5	8±5	ns

\* mesurada en 5 i 12 pacients dels grups 1 i 2, respectivament.

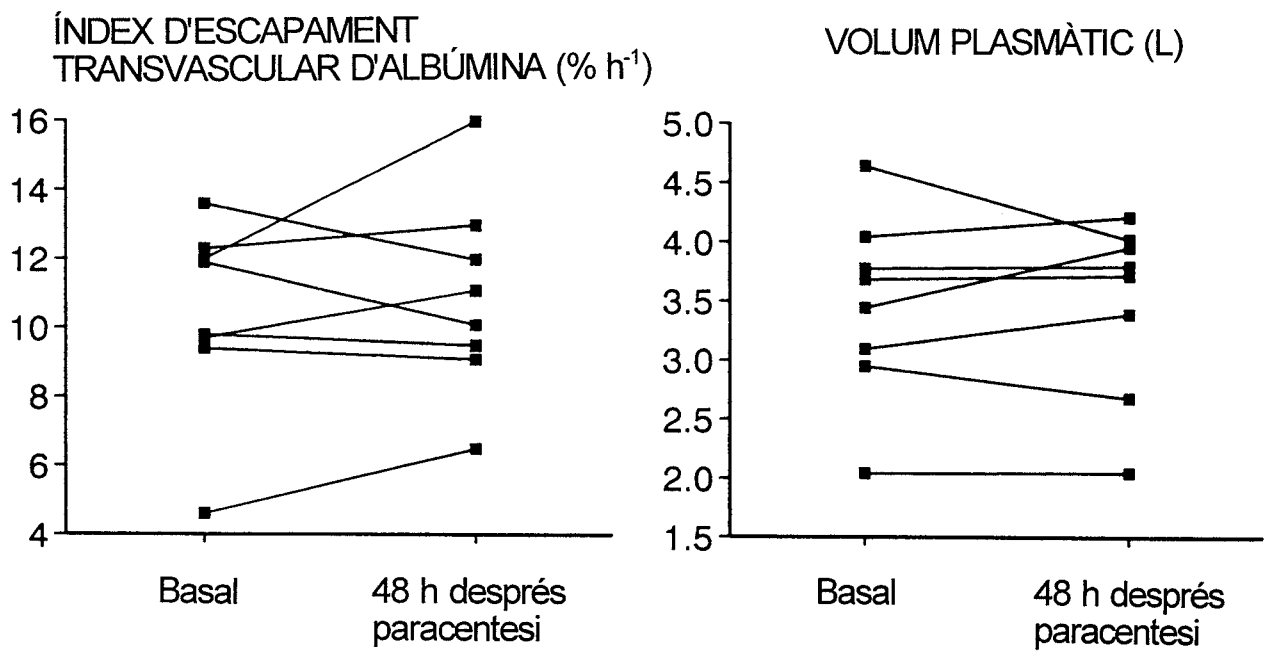


Figura 9. Valors individuals d'escapament transvascular d'albumina i volum plasmàtic mesurats en condicions basals i 48 h després de la paracentesi en els 8 pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi.

## **VI. DISCUSSIÓ**

---

## 1. DISCUSSIÓ GENERAL DELS RESULTATS

Els resultats d'aquesta tesi mostren que l'activació dels sistemes vasoconstrictors després de la paracentesi no és deguda a una reducció real del volum plasmàtic secundària al pas ràpid de líquid des de l'espai intravascular a l'espai intersticial. L'absència de canvis en el volum plasmàtic juntament amb l'activació dels sistemes vasoconstrictors indica que la paracentesi origina una reducció del volum plasmàtic efectiu.

Aquesta reducció del volum plasmàtic efectiu no és reversible de forma espontània i s'associa a una probabilitat més gran de recurrència de l'ascites i a una disminució de la probabilitat de supervivència. L'albumina és més efectiva que el dextran 70 i la gelatina polimeritzada en la prevenció d'aquesta hipovolèmia efectiva que es produeix després de la paracentesi quan el volum de líquid ascític eliminat és superior a 5 litres. Per tant, l'albumina ha de ser considerada l'expansor plasmàtic d'elecció en els pacients cirròtics en què es realitza una paracentesi evacuadora de més de 5 litres.

## 2. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS DEL PROTOCOL 2

En el moment present és ben conegut que quan la paracentesi es realitza sense expansió plasmàtica es produeix un trastorn circulatori que dóna lloc a diversos canvis hemodinàmics i neurohumorals caracteritzats per una activació dels sistemes vasoactius que s'associen amb freqüència al deteriorament de la funció renal i a l'aparició d'hiponatrèmia. Aquest trastorn circulatori ha estat objecte de nombrosos estudis <sup>19,40,43,44,48-50,362,370,424,425</sup> sense que el motiu de l'activació dels sistemes vasoactius hagi pogut ser conegut totalment. Alguns estudis antics suggereixen que aquest trastorn circulatori postparacentesi és degut a una reducció del volum plasmàtic <sup>27,30,377,426</sup> produïda per l'extravasació de líquid des de l'espai intravascular a la cavitat peritoneal com a conseqüència de la disminució de la pressió intraabdominal ocasionada per la paracentesi.

Aquest protocol va ser dissenyat per comprovar aquesta hipòtesi. El mètode utilitzat per estimar el volum plasmàtic i l'IETa ha estat el descrit per Henriksen i Winkler <sup>419</sup>. Els estudis previs realitzats en el nostre laboratori han mostrat que aquest mètode radioisotòpic és capaç de detectar canvis en el volum plasmàtic quan els pacients cirròtics són sotmesos a maniobres que modifiquen de forma ben coneguda la quantitat de líquid intravascular <sup>325,420</sup>. Així, l'administració de mineralocorticoides, que expandeixen el volum intravascular per mitjà de l'augment

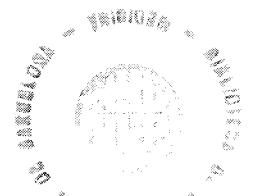
---

de la reabsorció tubular de sodi, a pacients cirròtics produeix un augment significatiu del volum plasmàtic que s'acompanya d'una inhibició dels sistemes antinatriurètics, com ara el SRAA, i un augment dels nivells d'ANP <sup>325</sup>. Contràriament, l'administració de diürètics, que redueixen el volum intravascular a l'augmentar l'excreció renal de sodi, a pacients cirròtics s'associa a una disminució significativa del volum plasmàtic mesurat juntament amb una activació del SRAA i una disminució dels nivells plasmàtics d'ANP <sup>420</sup>. En aquest estudi, el volum plasmàtic i l'IETa van ser mesurats basalment i 48 hores després de la paracentesi. Es va escollir aquest moment perquè en estudis previs s'ha demostrat que el trastorn circulatori que es produeix després de la paracentesi comença a detectar-se entre les 24-48 hores posteriors <sup>43,44,47,50,370</sup>. No es van realitzar mesuraments seriatos posteriors perquè el mètode utilitzat era radioisotòpic.

El volum sanguini (juntament amb la pressió arterial) és un modulador molt important de l'activitat dels sistemes vasoconstrictors i antinatriurètics <sup>427</sup> i l'efecte que els seus canvis produeixen sobre l'activitat d'aquests sistemes està mitjançada pels mecanoreceptors arterials (sinus carotidi i arc aòrtic) i cardiopulmonars <sup>428</sup>. En condicions normals, l'estimulació d'aquests receptors produeix uns senyals nerviosos que es propaguen en direcció al sistema nerviós central, on, a través del *nucleus tractus solitarius*, inhibeixen l'activitat del SNS i, en conseqüència, s'inhibeix l'alliberació de renina a nivell renal. Les reduccions del volum sanguini

(o de la pressió arterial) fan que desapareguin els senyals inhibitoris sobre el sistema nerviós central i que es produeixi un augment de l'alliberació de renina i una activació del SRAA per causa de l'estimulació dels nervis simpàtics renals. En animals d'experimentació, els receptors cardiopulmonars són molt sensibles als canvis del volum intravascular i els sistemes vasoconstrictors s'activen amb petites disminucions del volum sanguini <sup>427</sup>. Contràriament, els receptors cardiopulmonars en els humans semblen menys sensibles, ja que són necessàries reduccions relativament grans del volum sanguini perquè es produeixi un augment de l'alliberació de renina. L'extracció de 400-600 ml de sang (aproximadament el 10 % del volum sanguini total) no produeix un augment de l'ARP en voluntaris sans <sup>429-431</sup>. De forma similar, tampoc s'observen canvis de l'ARP quan la part inferior del cos de voluntaris sans se sotmet a uns valors de pressió negatius (maniobra que simula una hipovolèmia en reduir el retorn venós al cor) <sup>432,433</sup> capaçs de produir una disminució de la pressió venosa central sense que es modifiqui la pressió arterial.

Aquestes dades i els resultats d'aquesta tesi, que mostren que l'activació del SRAA i SNS després de la paracentesi es produeix en absència de canvis detectables del volum sanguini, estan en contra de la possibilitat que el determinant del trastorn circulatori que es produeix després de la paracentesi sigui la contracció del volum plasmàtic. Es podria argumentar que el mètode utilitzat no és prou





---

sensible per mesurar el volum plasmàtic i, per aquest motiu, no se n'ha detectat cap disminució. Els estudis realitzats en voluntaris sans han demostrat que són necessàries reduccions del volum sanguini efectiu superiors al 10 % per induir una activació del SRAA <sup>429-431</sup> i una reducció d'aquesta magnitud en el volum intravascular després de la paracentesi hagués pogut ser detectada pel mètode utilitzat en aquesta tesi. A més, com ja s'ha comentat anteriorment, els estudis previs realitzats en el nostre laboratori han mostrat que aquest mètode és capaç de detectar tant augments com disminucions petites del volum plasmàtic. També hi ha la possibilitat que la reducció del volum plasmàtic s'hagués produït prèviament al moment del mesurament (48 hores després de la paracentesi), però la reabsorció de líquid que s'hagués produït procedent de l'espai intersticial a conseqüència de la hipovolèmia hagués arribat a reomplir el sistema circulatori amb la conseqüent supressió de l'activació dels sistemes vasoconstrictors. L'existència d'una activació marcada dels sistemes vasoconstrictors juntament amb l'absència de canvis en el volum plasmàtic va en contra d'aquesta possibilitat. A més, si l'activació dels sistemes vasoactius es produís com a conseqüència d'una disminució del volum plasmàtic, un esperaria que es tractés d'un trastorn autolimitat, ja que la reabsorció de líquid des de l'espai intersticial arribaria a omplir el sistema circulatori i suprimiria l'activació dels sistemes vasoconstrictors. Desafortunadament, això no és així ja que en el *protocol* 1 d'aquesta tesi s'ha demostrat que l'activació del SRAA

---

després de la paracentesi no és reversible espontàniament, sinó que persisteix als sis mesos de la realització d'aquest procediment.

En aquest protocol s'han investigat també els efectes de la paracentesi sobre l'IETa i la relació entre aquest paràmetre i l'aparició del trastorn circulatori postparacentesi. L'IETa representa la fracció d'albúmina intravascular que passa a l'espai extravascular per unitat de temps i pot servir per estimar els canvis en la permeabilitat microvascular <sup>419,434,435</sup>. L'IETa està augmentat en aquelles situacions que s'associen a un augment de la permeabilitat vascular com el xoc sèptic, diabetis, insuficiència cardíaca, cremades de gran extensió i intervencions quirúrgiques majors <sup>435-438</sup>. L'IETa també es troba augmentat en la cirrosi, on, probablement, contribueix a la formació d'edemes i ascites <sup>215,419,434</sup>. Els valors d'IETa dels pacients cirròtics estudiats en aquesta tesi són molt similars als obtinguts en altres estudis en pacients cirròtics (10 %/h) i molt superiors als valors obtinguts en individus sans amb una edat similar (5 %/h) <sup>434,435</sup>. Un altre resultat d'aquesta tesi és que l'activació dels sistemes vasoconstrictors postparacentesi no es va associar a canvis significatius de l'IETa ni de l'índex total d'escapament d'albúmina, cosa que suggereix que l'activació d'aquests sistemes no és deguda a canvis en la permeabilitat microvascular. Però com que l'IETa i l'índex total d'escapament d'albúmina estimen el pas d'albúmina a l'espai extravascular en la

---

totalitat de la circulació sistèmica, no es pot excloure totalment que la paracentesi produís canvis en el transport d'albúmina en territoris vasculars específics.

L'absència de canvis en el volum plasmàtic i la permeabilitat microvascular després de la paracentesi ens obliga a postular altres mecanismes alternatius a la reducció del volum intravascular que expliquin l'activació dels sistemes vasoactius. Els pacients cirròtics amb ascites presenten, en situació basal, un augment de l'activitat del SRAA i SNS malgrat que tenen un volum sanguini total augmentat que, en condicions normals, suprimiria l'activitat d'aquests sistemes <sup>215</sup>. Aquesta situació aparentment paradoxal s'explica per una reducció del volum sanguini efectiu, que és el volum que perceben els receptors arterials i cardiopulmonars <sup>342,354</sup>. Estudis recents han mesurat el temps de circulació com estimació del volum sanguini central (és a dir, el volum sanguini en les cavitats cardíques i pulmons) i arterial, que és el que estimula els receptors <sup>261,262</sup>. Els resultats d'aquests estudis mostren que el volum sanguini central i arterial està disminuït en els pacients amb cirrosi, particularment en els que tenen ascites, mentre que el volum sanguini no central hi està expandit. La capacitat del volum sanguini central i arterial es correlaciona inversament amb els nivells plasmàtics de NE <sup>262</sup> i directament amb les resistències vasculars sistèmiques, cosa que suggereix que com més vasodilatació, menys volum sanguini efectiu <sup>439</sup>. Finalment, l'observació que l'activitat dels sistemes vasoconstrictors en la cirrosi pot ser suprimida per

---

maniobres que milloren el volum sanguini efectiu, com l'expansió del volum sanguini central o l'administració de vasoconstrictors,<sup>186,247,263,440,441</sup> suggereix que el volum sanguini efectiu es troba disminuït en els pacients amb cirrosi, especialment els que tenen ascites, i que aquesta reducció és deguda a la vasodilatació arterial que desencadena l'activació dels sistemes vasoconstrictors.

Tenint en compte aquests precedents, la marcada activació dels sistemes vasoconstrictors en absència de canvis en el volum plasmàtic i l'IETa observat en alguns malalts després de la paracentesi, suggereix que la paracentesi accentua la disminució del volum sanguini efectiu que presenten els pacients cirròtics amb ascites. Un possible mecanisme podria ser que la paracentesi produís una disminució del volum sanguini efectiu en accentuar la vasodilatació arterial, com ho suggereixen els resultats de dos estudis recents<sup>442-444</sup>. Els resultats d'aquests estudis mostren que l'aparició de trastorn circulatori postparacentesi s'associa a una reducció de les resistències vasculars perifèriques i aquesta reducció es correlaciona directament amb l'activació del SRAA i SNS.

---

### 3. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS DEL *PROTOCOL 1*

L'eficàcia dels expansors plasmàtics de què disposem avui en la prevenció del trastorn circulatori postparacentesi i la rellevància clínica d'aquest fenomen segueixen sent objecte de controvèrsies en l'actualitat. Es per això que el *protocol 1* d'aquesta tesi va ser dissenyat per intentar donar resposta a aquestes dues qüestions, entre altres. En aquest sentit, un dels resultats més importants d'aquesta tesi és que el trastorn circulatori postparacentesi no és un fenomen espontàniament reversible, sinó que persisteix en el temps. Més important encara és que el desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi s'associa a una més ràpida reacumulació de l'ascites i a un pronòstic pitjor. Com que el trastorn circulatori postparacentesi es caracteritza per una marcada activació dels sistemes antinatriurètics, la ràpida reacumulació de l'ascites en aquests pacients probablement està en relació amb una accentuació de la retenció renal de sodi. Aquesta hipòtesi està reforçada pel fet que els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi van presentar uns requeriments de diürètics superiors als dels malalts sense trastorn circulatori. La raó del deteriorament del pronòstic en aquests pacients és més difícil d'explicar. Es podria pensar que el trastorn circulatori postparacentesi es produeix en pacients amb un mal pronòstic d'entrada perquè es troben en un estadi de la malaltia més avançat. Però aquesta possibilitat pot ser descartada perquè els pacients que van

---

desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi no presentaven cap diferència respecte als que no en van desenvolupar quant al grau d'alteració de les proves de funció hepàtica i renal, i la severitat de les alteracions de l'hemodinàmica sistèmica. L'explicació més probable és que el trastorn circulatori postparacentesi accelera el curs de la malaltia. Hi ha bases teòriques a favor d'aquesta possibilitat. En primer lloc, és ben conegut que el trastorn circulatori sistèmic i renal que presenten espontàniament els pacients cirròtics amb ascites comporta un pronòstic pitjor <sup>3,4</sup>. En segon lloc, l'angiotensina II i altres substàncies vasoactives que són alliberades durant el trastorn circulatori postparacentesi, com la NE, són potents vasoconstrictors renals. D'altra banda, els nivells plasmàtics d'ANP, una hormona vasodilatadora que participa en el manteniment de la perfusió renal en la cirrosi <sup>326</sup>, estan disminuïts en els pacients que presenten trastorn circulatori postparacentesi <sup>43,44,50</sup>. Aquest desequilibri entre els sistemes vasoactius renals pot accelerar el trastorn de la funció renal i afavorir l'aparició de SHR <sup>238</sup>. Finalment, l'angiotensina II i la NE augmenten les resistències vasculars intrahepàtiques i disminueixen el flux sanguini arterial hepàtic <sup>445</sup>. En conseqüència, els canvis neurohumorals associats al trastorn circulatori postparacentesi poden agreujar la hipertensió portal i empitjorar la funció hepàtica. Però, independentment de quin sigui el mecanisme a través del qual el trastorn circulatori postparacentesi empitjora el pronòstic de la malaltia, aquesta observació justifica l'ús de mesures per prevenir aquest fenomen.

---

Els resultats d'aquesta tesi mostren que el trastorn circulatori postparacentesi és un fenomen clínicament silent i només pot ser detectat mesurant l'ARP. Ni els canvis que es van produir en la pressió arterial i en els paràmetres de laboratori, ni l'aparició de complicacions durant l'ingrés, van permetre predir l'aparició de trastorn circulatori postparacentesi. La determinació d'ARP dos dies després de la paracentesi va mostrar ser menys sensible que la determinació d'ARP al sisè dia de la paracentesi, malgrat que tenia una alta especificitat.

Una altra observació important d'aquesta tesi és que l'albumina és més eficaç en la prevenció del desenvolupament del trastorn circulatori postparacentesi que el dextran 70 i que la gelatina polimeritzada. El tipus d'expansor plasmàtic utilitzat i el volum de líquid ascític extret van ser els únics predictors independents de trastorn circulatori postparacentesi identificats en l'estudi. Quan el volum d'ascites eliminat va ser inferior a 5 litres, la incidència de trastorn circulatori postparacentesi va ser similar en els pacients que van rebre albumina que en els que van rebre dextran 70 o gelatina polimeritzada (14,2 % i 16,6 %, respectivament). Aquests percentatges són comparables a l'11 % d'incidència espontània de deteriorament circulatori que s'observa en els pacients cirròtics durant la primera setmana d'hospitalització (V. Arroyo, resultats no publicats), cosa que suggereix que el trastorn circulatori postparacentesi és molt infreqüent quan s'eliminen quantitats relativament petites de líquid ascític. Contràriament, quan el volum

---

d'ascites extret va ser superior a 5 litres, la incidència de trastorn circulatori postparacentesi va anar en augment a mesura que augmentava la quantitat de líquid ascític eliminat només en els pacients tractats amb dextran 70 o gelatina polimeritzada (31,2 % i 55,7 % quan el volum d'ascites va ser de 5-9 litres i superior a 9 litres, respectivament) (figura 7). Aquestes dades suggereixen que l'albumina és capaç de prevenir quasi totalment el desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi independentment del volum d'ascites eliminat i, per tant, és l'expansor plasmàtic d'elecció quan es realitzen paracentesis de més de 5 litres en els pacients cirròtics. Quan els pacients són tractats amb paracentesis de menor volum, l'albumina pot ser substituïda per expansors plasmàtics sintètics com el dextran 70 o la gelatina polimeritzada. El motiu pel qual l'albumina és més efectiva que el dextran 70 i la gelatina polimeritzada en la prevenció del trastorn circulatori postparacentesi podria estar amb relació amb el temps de persistència intravascular d'aquests expansors, que és més llarg en el cas de l'albumina. Així, la vida mitjana de persistència intravascular dels col·loïdes artificials és inferior a 24 hores (5 hores per a la gelatina polimeritzada i de 12-24 hores pel dextran 70<sup>387,390</sup>, mentre que la vida mitjana de l'albumina és de 21 dies aproximadament<sup>446,447</sup>. Un altre punt que s'ha de comentar són les diferents propietats oncòtiques dels tres expansors plasmàtics utilitzats en aquest estudi a les concentracions utilitzades en la pràctica clínica diària. La pressió oncòtica de l'albumina al 20 % és aproximadament de 100



---

mmHg, mentre que el dextran 70 al 6 % i la gelatina polimeritzada al 3,5 % tenen unes pressions oncòtiques de només 20 i 29 mmHg, respectivament <sup>389,390</sup>. Per intentar compensar aquestes diferències, els pacients d'aquest estudi tractats amb dextran 70 i poligelina van rebre un volum total d'expansor superior al dels pacients tractats amb albúmina (dextran 70:  $1.167 \pm 206$  mL; gelatina polimeritzada:  $1.560 \pm 162$  mL i albúmina:  $228 \pm 21$  mL). És possible que l'eficàcia del dextran 70 i la gelatina polimeritzada en la prevenció del trastorn circulatori postparacentesi hagués estat superior si s'hagués administrat més quantitat d'aquests expandors. Però s'ha de tenir en compte que l'administració d'aquestes substàncies en dosis superiors a les utilitzades en aquest estudi pot associar-se a efectes adversos, especialment trastorns de la coagulació en el cas del dextran 70 <sup>389</sup>.

Malgrat que la incidència de trastorn circulatori postparacentesi va ser inferior en el grup de pacients tractats amb albúmina, no es van trobar diferències significatives entre els tres grups de tractament quant a la incidència de complicacions durant el seguiment ni la supervivència. Aquesta manca de diferència podria ser deguda al fet que el 16-20 % de diferència observat en la incidència de trastorn circulatori postparacentesi en el grup tractat amb albúmina respecte als grups tractats amb un expansor plasmàtic diferent de l'albúmina és relativament baixa per traduir-se en diferències significatives en aquests altres paràmetres donada la mida de la mostra utilitzada en aquesta tesi.

## **VII. CONCLUSIONS**

---

Els resultats d'aquesta tesi permeten extreure les següents conclusions:

1. La realització de paracentesis accentua, per un mecanisme no conegut, la vasodilatació arterial ja existent en els pacients cirròtics amb ascites i dóna lloc a una reducció del volum sanguini efectiu que ja es trobava disminuït prèviament.
2. Aquesta disminució del volum sanguini efectiu seria la responsable de l'activació dels sistemes vasoconstrictors que produirien un augment de la retenció de sodi i aigua, i de la vasoconstricció renal que, en els casos més severos, serien responsables de l'aparició d'hiponatremia dilucional i/o síndrome hepatorenal.
3. La definició de trastorn circulatori postparacentesi basat en l'augment de l'ARP el sisè dia després de la paracentesi permet detectar més casos que si l'augment es valora el segon dia després de la paracentesi.
4. El trastorn circulatori postparacentesi no és un fenomen reversible de forma espontània, sinó que persisteix en el temps.
5. El desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi s'associa a un augment de la probabilitat de recurrència de l'ascites i a una menor supervivència.

6. L'albumina és més efectiva que el dextran 70 i la gelatina polimeritzada en la prevenció del trastorn circulatori postparacentesi.

7. L'albumina és l'expansor plasmàtic d'elecció quan es realitzen paracentesis de més de 5 litres.

## **VIII.BIBLIOGRAFIA**

- 
1. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
  2. 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.
  3. 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.
  4. Arroyo V, Bosch J, Gaya J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in non-azotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981;94:198-201.
  5. Hillebrand P, Sherlock S. Use of metolazone in the treatment of ascites due to liver disease. *Br Med J* 1971;4:266-270.
  6. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, et al. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966;i:1049-1053.
  7. Eggert RC. Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis and ascites. *Br Med J* 1970;4:401-403.
  8. Campra JL, Reynolds TB. Effectiveness of high-dose spironolactone therapy in patients with chronic liver disease and relatively refractory ascites. *Dig Dis Sci* 1978;23:1025-1030.

- 
9. Wilkinson SP, Williams R. Ascites, electrolyte disorders and renal failure. A: Wright R (ed). Liver and biliary disease. London, WB Saunders Company Ltd, 1979;1060-1086.
  10. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in non-azotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961-968.
  11. Arroyo V, Ginès P, Planas R, et al. Management of patients with cirrhosis and ascites. *Sem Liv Dis* 1986;6:353-369.
  12. Arroyo V, Ginès P, Rodés J. Treatment of ascites in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1986;2:504-512.
  13. Arroyo V, Ginès P, Planas R. Treatment of ascites in cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:237-256.
  14. 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.
  15. Quintero E, Ginès P, Arroyo V, et al. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet* 1985;i:611-612.

- 
16. Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
  17. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and IV albumin infusion to treat "tense" ascites in cirrhotic patients: A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102-108.
  18. Titó Ll, Ginès P, Arroyo V, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
  19. Ginès P, Titó Ll, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
  20. Planas R, Ginès P, Arroyo V, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis: Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990;99:1736-1744.
  21. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, et al. Randomized comparative study of Hemacel versus albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991;13:707-713.
  22. Dawson AD. Historical notes on ascites. *Gastroenterology* 1960;39:790-791.



- 
23. Liebowitz HR. Hazards of abdominal paracentesis in the cirrhotic patient. Part I. N Y State J Med 1962;62:1822-1826.
  24. Liebowitz HR. Hazards of abdominal paracentesis in the cirrhotic patient. Part II. N Y State J Med 1962;62:1997-2004.
  25. Liebowitz HR. Hazards of abdominal paracentesis in the cirrhotic patient. Part III. N Y State J Med 1962;62:2223-2229.
  26. Brams WA, Golden JS. Observations on the vascular response to drainage of ascites. J Lab Clin Med 1934;19:948-951.
  27. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. Lancet 1956;II:1121-1125.
  28. Papper S. Hepatorenal syndrome. A: Epstein M (ed). The Kidney in Liver Disease. New York, Elsevier Biomedical 1983;87-106.
  29. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. N Eng J Med 1970;282:1391-1396.
  30. Nelson WP, Rosenbaum JD, Strauss MB. Hyponatremia in hepatic cirrhosis following paracentesis. J Clin Invest 1951;30:738-744.
  31. Pulici S, Foresti V, Torri MT. Coseguenze emodinamiche della paracentesi, valutate con metodica incruenta nella cirrosi epatica. Min Med 1983;74:1339-1344.
  32. Cantarow A. Changes in the blood following repeated withdrawal of ascitic fluid in cirrhosis of the liver. Arch Intern Med 1937;57:142-152.

- 
33. Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, et al. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1950;29:1491-1499.
  34. Gabuzda GJ Jr, Treager HS, Davidson CS. Hepatic cirrhosis. Factors contributing to the failure to excrete urinary sodium during the accumulation of ascites and edema. *J Clin Invest* 1950;29:814.
  35. Iwatsuki S, Reynolds TB. Effect of increased intraabdominal pressure on hepatic hemodynamics in patients with chronic liver disease and portal hypertension. *Gastroenterology* 1973;65:294-299.
  36. Kao HW, Rakov NE, Savage E, et al. The effect of large volume paracentesis on plasma volume -a cause of hypovolemia?. *Hepatology* 1985;5:403-407.
  37. Carey WD, Kohne JC, Leatherman J, et al. Ascitic fluid removal: does it cause renal or hemodynamic decompensation?. *Cleve Clin Q* 1983;50:397-400.
  38. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation. *Ann N Y Acad Sci* 1970;170:202-212.
  39. Caroli J, Pequignot G. Le traitement des ascites cirrhotiques. *Bruxelles-Médical* 1955;35:929-934.
  40. Knauer CM, Lowe HM. Hemodynamics in the cirrhotic patient during paracentesis. *N Engl J Med* 1967;276:491-496.

- 
41. Hagève H, Ink O, Ducreux G, et al. Traitement de l'ascite chez les malades atteints de cirrhose sans hyponatrémie ni insuffisance rénale. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:751-755.
42. Andreu M, Solà R, Coll J, et al. Complications associated to the treatment of ascites in cirrhotic patients with therapeutic paracentesis versus diuretics. A prospective randomized study. First Joint Spanish-Israeli meeting on liver and biliary diseases. Abstract.
43. Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990;11:662-667.
44. Simon DM, McCain JR, Bonkovsky HL, et al. Effects of therapeutic paracentesis on systemic and hepatic hemodynamics and on renal and hormonal function. *Hepatology* 1987;7:423-429.
45. Pinto PC, Amerian J, Reynolds TB. Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: its effects on intravascular volume. *Hepatology* 1988;8:207-210.
46. Gentile S, Angelico M, Bologna E, et al. Clinical, biochemical, and hormonal changes after a single, large-volume paracentesis in cirrhosis with ascites. *Am J Gastroenterol* 1989;84:279-284.

- 
47. Terg R, Berreta J, Abecasis R, et al. Dextran administration avoids hemodynamic changes following paracentesis in cirrhotic patients. A safe and inexpensive option. *Dig Dis Sci* 1992;37:79-83.
48. Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709-719.
49. Luca A, Feu F, García-Pagán JC, et al. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites. *Hepatology* 1994;20:30-33.
50. Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Beneficial effects of intravenous albumin infusion on the hemodynamic and humoral changes after total paracentesis. *Hepatology* 1995;22:753-758.
51. Fassio E, Terg R, Landeira G, et al. Paracentesis with Dextran-70 vs paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310-316.
52. Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran-40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282-288.

- 
53. Frerichs T. Tratado Práctico de las Enfermedades del Hígado, de los Vasos Hepáticos y de la Vías Biliares. Madrid, Librería Extranjera y Nacional, Científica y Literaria 1877;362-363.
54. Flint A. Clinical report on hydro-peritoneum, based on an analysis of forty-six cases. *Am J Med Sci* 1863;45:306-339.
55. Papper S. The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver. *Medicine (Baltimore)* 1958;37:299-316.
56. Papper S, Belsky JL, Bleifer KH. Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Ann Int Med* 1959;51:759-773.
57. Vesin P. Late functional renal failure in cirrhosis with ascites: Pathophysiology, diagnosis and treatment. En Martinin GA, Sherlock S (eds): *Aktuelle Probleme der Hepatologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1962;98-109.
58. Baldus WP, Feichter RN, Summerskill WHJ, et al. The kidney in cirrhosis. I. Clinical and biochemical features of azotemia in hepatic failure. *Ann Int Med* 1964;60:353-365.
59. Shear L, Kleinerman J, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. I. Clinical and pathologic characteristics. *Am J Med* 1965;39:184-198.

- 
60. Patek AJ Jr, Mankin H, Colcher H, et al. The effects of intravenous injection of concentrated human serum albumin upon blood plasma, ascites and renal function in three patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1948;27:135-144.
61. Patek AJ Jr, Post J, Ratnoff OD, et al. Dietary treatment of cirrhosis of the liver. Results in one-hundred and twenty-four patients observed during a ten year period. *JAMA* 1948;138:543-550.
62. Post J, Sicam L. The clinical course of Laennec's cirrhosis under modern medical management. *Med Clin North Am* 1960;44:639-649.
63. Pecikyan R, Kanzaki G, Berger EY. Electrolyte excretion during the spontaneous recovery from the ascitic phase of cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1967;42:359-367.
64. 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.
65. Farnsworth EB, Krakusin JS. Electrolyte partition in patients with edema of various origins. *J Lab Clin Med* 1948;33:1545-1554.
66. Falloon WW, Eckhardt RD, Cooper AM, et al. The effect of human serum albumin, mercurial diuretics, and a low sodium diet on sodium excretion in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1949;28:595-602.

- 
67. Arroyo V, Rodés J. A rational approach to the treatment of ascites. *Postgrad Med J* 1975;51:558-562.
68. Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis. *Am J Physiol* 1977;233:F572-F585.
69. Levy M, Allotey JBK. Temporal relationship between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1978;92:560-569.
70. López-Novoa JM, Rengel MA, Hernando L. Dynamics of ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 1980;283:F353-F357.
71. Jiménez W, Martínez-Pardo A, Arroyo V, et al. Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. Effect of spironolactone. *Hepatology* 1985;5:245-250.
72. Gliedman ML, Carrol HJ, Popowitz L, et al. An experimental hepatorenal syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:34-40.
73. Genoud E, Gonvers JJ, Schaller MD, et al. Valeur pronostique du système rénine-angiotensine dans la réponse à la restriction sodée et le pronostic de l'ascite cirrhotique d'origine alcoolique. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116:463-469.
74. Papper S, Rosenbaum JD. Abnormalities in the excretion of water and sodium in "compensated" cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 1952;40:523-530.

- 
75. Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver. Its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. *J Clin Invest* 1967;46:1297-1306.
76. Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Hepatic and systemic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. A: Epstein M (ed): *The Kidney in Liver Disease*, 2nd ed. New York, Elsevier Biomedical 1983;423-439.
77. Bernardi M, Trevisani F, Santini C, et al. Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and after the early phase of ascites formation. *Gut* 1983;24:761-766.
78. Caregaro L, Lauro S, Angeli P, et al. Renal water and sodium handling in compensated liver cirrhosis: mechanism of the impaired natriuresis after saline loading. *Eur J Clin Invest* 1985;15:360-365.
79. Wood LJ, Massie D, McLean AJ, et al. Renal sodium retention in cirrhosis: tubular site and relation to hepatic dysfunction. *Hepatology* 1988;8:831-836.
80. LaVilla G, Salmerón JM, Arroyo V, et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:2114-2119.
81. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:188-193.



- 
82. Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A, et al. Bed-rest-induced hypernatremia in cirrhotic patients without ascites: does it contribute to maintain "compensation"? *J Hepatol* 1992;16:190-196.
83. Simon MA, Diez J, Prieto J. Abnormal sympathetic and renal response to sodium restriction in compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101:1354-1360.
84. Epstein M. Renal sodium handling in cirrhosis: a reappraisal. *Nephron* 1979;23:211-217.
85. Schedl HP, Bartter FC. An explanation for experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis. *J Clin Invest* 1960;39:248-261.
86. Chaimovitz C, Szyman P, Alroy G, et al. Mechanism of increased renal tubular sodium reabsorption in cirrhosis. *Am J Med* 1972;52:198-202.
87. López-Novoa JM, Rengel MA, Rodicio JL, et al. A micropuncture study of salt and water retention in chronic experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 1977;232:F315-F318.
88. Rochman J, Chaimovitz C, Szyman P, et al. Tubular handling of sodium and phosphate in cirrhosis with salt retention. *Nephron* 1978;20:95-100.
89. Wilkinson SP, Jowett TP, Slater JDH, et al. Renal sodium retention in cirrhosis: relation to aldosterone and nephron site. *Clin Sci* 1979;56:169-177.

- 
90. Angeli P, Caregaro L, Menon F, et al. Variability of atrial natriuretic peptide plasma levels in ascitic cirrhotics: pathophysiological and clinical implications. *Hepatology* 1992;16:1389-1394.
91. Bongiovanni AM, Eisenmenger WJ. Adrenal cortical metabolism in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1951;11:152-162.
92. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Renin, aldosterone and renal hemodynamics in cirrhotics with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979;9:69-73.
93. Sellers L, Shore C, Wilkinson R, et al. Sodium status and the renin-angiotensin system in compensated liver disease. *Eur J Clin Invest* 1981;11:299-304.
94. Wernze H, Spech HI, Muller G. Studies on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with cirrhosis of the liver. *Klin Wochenschr* 1978;56:389-397.
95. Epstein M. Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1979;76:622-635.
96. Nicholls KM, Shapiro MD, Kluge R, et al. Sodium excretion in advanced cirrhosis: effect of expansion of central blood volume and suppression of plasma aldosterone. *Hepatology* 1986;6:235-238.
97. Rosoff L Jr, Zia P, Reynolds TB, et al. Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1975;69:698-705.

- 
98. Schroeder ET, Eich RH, Smulyan H, et al. Plasma renin levels in hepatic cirrhosis. Relationship to functional renal failure. *Am J Med* 1970;49:186-191.
99. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin- angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1981;11:221-229.
100. Coppage WS, Island DP, Cooner AT, et al. The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1962;41:1672-1680.
101. Tristani FE, Cohn JN. Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion. *J Clin Invest* 1967;46:1894-1906.
102. Earley LE, Daugharty TM. Sodium metabolism. *N Engl J Med* 1969;281:72-86.
103. De Wardener HE. Natriuretic hormone. *Clin Sci Mol Med* 1977;53:1-8.
104. Bello-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J Clin Invest* 1976;57:1104-1107.
105. Dibona GF. The function of the renal nerves. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982;94:75-181.

- 
106. Shear L, Hall PW, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. II. Factors influencing maximal urinary flow rate. *Am J Med* 1966;39:199-209.
107. Vaamonde CA. Renal water handling in liver disease. A: Epstein M (ed). *The Kidney in Liver Disease*, 3rd ed. Baltimore, Williams and Wilkins 1988;31-72.
108. McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC. Measurements of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1991;14:1102-1111.
109. Papper S, Saxon L. The diuretic response to administered water in patients with liver disease. II. Laennec's cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1959;103:750-757.
110. Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985;89:1415-1425.
111. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, et al. Factores responsables de la retención renal de sodio en la cirrosis hepática con ascitis. *Rev Clin Esp* 1975;139:261-267.
112. Fernández-Esparrach G, Sánchez A, Guevara M, et al. Valor pronóstico del aclaramiento de agua libre en la cirrosis con ascitis (abstract). *Gastroenterol Hepatol* 1996;19(2):92.

- 
113. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, et al. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249-256.
114. Cosby RL, Yee B, Schrier RW, et al. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261-266.
115. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. A prognostic index for patient selection and timing of liver transplantation in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 1991;13(suppl 2):S32.
116. Abad-Lacruz A, Cabré E, González-Huix F, et al. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:382-387.
117. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514.
118. Heyd CG. The liver and its relation to chronic abdominal infection. *Ann Surg* 1924;79:55-77.
119. Salomon MI, Sakaguchi H, Churg J, et al. Renal lesions in hepatic disease with hepatorenal syndrome. A study based on kidney biopsies. *Arch Intern Med* 1965;115:704-709.

- 
120. Lieberman FL. Functional renal failure in cirrhosis. *Gastroenterology* 1970;58:108-109.
121. Rodés J, Bruguera M, Terés J, et al. La insuficiencia renal funcional terminal de la cirrosis hepática con ascitis. *Rev Clin Esp* 1970;117:475-482.
122. Arroyo V, Bosch J, Rodés J. Should the term "hepatorenal syndrome" be used?. En: Bartoli E, Chiandussi L (eds). *Hepato-renal syndrome*. Padova, Piccin Medical Books 1979;35-45.
123. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-1159.
124. Rimola A, Gavaler J, Achade RR, et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987;93:148-156.
125. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428-430.
126. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-1371.

- 
127. Walpnick S, Grosberg S, Kinney M, et al. LeVeen continous peritoneal-jugular shunt. Improvement of renal function in ascitic patients. *JAMA* 1977;237:131-133.
128. Lancestremere RG, Davidson PL, Earley Le, et al. Renal failure in Laennec's cirrhosis. II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. *J Clin Invest* 1962;41:1922-1927.
129. Schroeder ET, Shear L, Sancetta SM, et al. Renal failure in patietns with cirrhosis of the liver. III. valuation of intrarenal blood flow by para-amino-hippurate extraction and response to angiotensin. *Am J Med* 1967;43:887-896.
130. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-185.
131. Kew MC, Brunt PW, Varma RR, et al. Renal and intrarenal blood-flow in cirrhosis of the liver. *Lancet* 1971;2:504-510.
132. Sacerdoti D, Merlo A, Merkel C, et al. Redistribution of renal blood flow in patients with liver cirrhosis. The role of renal PGE2. *J Hepatol* 1986;2:253-261.
133. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, et al. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal Duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992;183:801-806.

- 
134. Maroto A, Ginès A, Saló J, et al. Diagnosis of functional renal failure of cirrhosis by Doppler sonography. Prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994;20:839-844.
135. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by Duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17:219-224.
136. Fernández-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-1312.
137. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788-793.
138. Rodés J, Bosch J, Arroyo V. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad Med J* 1975;55:492-497.
139. 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.
140. Linas SL, Schaffer JW, Moore EE, et al. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986;30:736-740.
141. Kleinknecht D. Management of acute renal failure. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds): *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 1st ed. Oxford, Oxford University Press 1992;1015-1025.



- 
142. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: a prospective study. *Am J Med* 1987;82:945-952.
143. Dudley FJ, Kanel GC, Wood LJ, et al. Hepatorenal syndrome without sodium retention. *Hepatology* 1986;6:248-251.
144. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta-2 microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97-105.
145. Hall PW, Ricanati EJ. Renal handling of beta-2-microglobulin in renal disorders; with special reference to hepatorenal syndrome. *Nephron* 1981;27:62-65.
146. Gatta A, Amodio P, Frigo A, et al. Evaluation of renal tubular damage in liver cirrhosis by urinary enzymes and beta-2- microglobulin excretions. *Eur J Clin Invest* 1981;11:239-243.
147. Solís-Herruzo JA, García-Cabezudo J, Díaz-Rubio C, et al. Urinary excretion of enzymes in cirrhotics with renal failure. *J Hepatol* 1986;3:123-130.
148. Arroyo V, Ginès P, Rimola A, et al. Renal function abnormalities, prostaglandins and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986;81:104-122.
149. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites?. *J Hepatol* 1992;16:249-250.

- 
150. Rector WG. Portal hypertension: a permissive factor only in the development of ascites and variceal bleeding. *Liver* 1986;6:221-226.
151. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Estimated net transcapillary water and protein flux in the liver and intestine of patients with portal hypertension from hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 1981;80:265-272.
152. Bosch J, García-Pagán JC, Feu F, et al. Portal Hypertension. A: Prieto J, Rodés J, Shafritz DA (eds): *Hepatobiliary diseases*. Berlin, Springer-Verlag 1992;429-464.
153. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, et al. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993;213:815-823.
154. Dumont AE, Witte CL, Witte MH. Protein content of liver lymph in patients with portal hypertension secondary to hepatic cirrhosis. *Lymphology* 1975;8:111-113.
155. Laine GA, Hall JT, Laine SH, et al. Transsinusoidal fluid dynamics in canine liver during venous hypertension. *Circ Res* 1979;45:317- 323.
156. Greenway CV, Lutt WW. Effects of hepatic venous pressure on transsinusoidal fluid transfer in the liver of the anaesthetized cat. *Circ Res* 1970;26:697-703.

- 
157. Brauer R, Holloway RJ, Leong GF. Changes in liver function and structure due to experimental passive congestion under controlled hepatic vein pressures. *Am J Physiol* 1957;197:681-695.
158. Granger DN, Miller T, Allen R, et al. Permselectivity of cat liver blood-lymph barrier to endogenous macromolecules. *Gastroenterology* 1979;77:103-109.
159. Granger HJ, Laine GA. Consecutive barriers to movement of water and solutes across the liver sinusoids. *Physiologist* 1980;23:83-85.
160. Orloff MJ, Wright PW, De Benedatti MJ, et al. Experimental ascites. VII. The effects of external drainage of the thoracic duct on ascites and hepatic hemodynamics. *Arch Surg* 1966;93:119-130.
161. Orloff MJ, Goodhead B, Windsor C, et al. Effect of portacaval shunts on lymph flow in the thoracic duct. *Am J Surg* 1967;114:213-221.
162. Granger DN, Barrowman JA. Gastrointestinal and liver edema. A: Staub NC and Taylor AE, eds. *Edema*. New York: Raven Press 1984;615-656.
163. Richardson PDI, Granger DN, Mailman D, et al. Permeability characteristics of colonic capillaries. *Am J Physiol* 1980;239:6300- 6305.
164. Mortillaro NA, Taylor AE. Interaction of capillary and tissue forces in the cat intestine. *Circ Res* 1976;38:348-358.
165. Johnson PC. Effect of venous pressure on mean capillary pressure and vascular resistance in the intestine. *Circ Res* 1965;16:294-300.

- 
166. Johnson PC, Hanson KM. Relation between venous pressure and blood volume in the intestine. *Am J Physiol* 1963;204:31-34.
167. Johnson PC, Hanson KM. Capillary filtration in the small intestine of the dog. *Circ Res* 1966;19:766-773.
168. Walentin J. Importance of tissue pressure for the fluid equilibrium between the vascular and intestinal compartments in the small intestine. *Acta Physiol Scand* 1966;68:304-315.
169. Levy M. Pathophysiology of ascites formation. A: Epstein M, ed. *The kidney in liver disease*. Baltimore: Williams and Wilkins 1983;209-243.
170. Freeman S. Recent progress in the physiology and biochemistry of the liver. *Med Clin North Am* 1953;37:109-126.
171. Mallet-Guy P, Devic G, Feroldi J, et al. Etude experimentale des ascites: stenoses veineuses post-hépatiques et transposition du foie dans le thorax. *Lyon Chirurg* 1954;49:153-165.
172. Castells A, Saló J, Planas R, et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 1994;20:584-591.
173. Orloff MJ. Pathogenesis and surgical treatment of intractable ascites associated with alcoholic cirrhosis. *Ann N Y Acad Sci* 1970;170:213-238.

- 
174. Franco D, Vons C, Traynor, et al. Should portosystemic shunt be reconsidered in the treatment of intractable ascites in cirrhosis? *Arch Surg* 1988;123:987-991.
175. Ferral H, Bjarnason H, Wegryn SA, et al. Refractory ascites: early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1993;189:795-801.
176. Quiroga J, Sangro B, Núñez M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory ascites. Effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21:986-994.
177. Kamath PS, McKusick MA. Transvenous intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1996;111:1700-1705.
178. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C, Benhamou JP, Erlinger S, and a French Group of Clinicians and a Group of Biologists. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts; comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-144.
179. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192-1197.

- 
180. Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ, LaBerge JM, Feldstein V, Bass NM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 1995;21:709-716.
181. Zemel G, Katzen B, Becker GJ, et al. The percutaneous transjugular portosystemic shunt. *JAMA* 1991;266:390-393.
182. Wong F, Sniderman K, Liu P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
183. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958;32:358-367.
184. Kontos HA, Shapiro A, Mauck HP, et al. General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1964;57:526-535.
185. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:92-99.
186. Shapiro MD, Nichols KM, Kludge R, et al. Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of "effective arterial blood volume" in patients with cirrhosis. *Kidney Int* 1985;28:206-211.
187. Schrier RW, Caramelo C. Hemodynamics and hormonal alterations in hepatic cirrhosis. A: Epstein M (ed): *The kidney in liver disease* (3rd ed). Baltimore, Williams and Wilkins 1988;265-285.

- 
188. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994;20:1356-1358.
189. Vorobioff J, Bredfelt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244:G52-G57.
190. Vorobioff J, Bredfelt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120-1126.
191. Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Sem Liv Dis* 1986;6:287-298.
192. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, et al. Measurement of azygos venous blood flow: the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clinical and hemodynamic correlations in 100 patients. *J Hepatol* 1985;1:125-139.
193. Kotelanski B, Groszmann R, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1972;63:102-111.
194. Sato S, Ohnishi K, Sugita S, et al. Splenic artery and superior mesenteric artery blood flow: nonsurgical Doppler US measurement in healthy subjects and patients with chronic liver disease. *Radiology* 1987;164:347-352.
195. Norris SH, Buell JC, Kurtzman NA. The pathophysiology of cirrhotic edema: a reexamination of the "Underfilling" and "Overflow" hypotheses. *Sem Nephrol* 1987;7:77-82.

- 
196. Fernández-Rodríguez F, Prieto J, Zozaya M, et al. Arteriovenous shunting, hemodynamic changes, and renal sodium retention in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1139-1145.
197. Henriksen JH, Staun-Olsen P, Borg Mogensen N, et al. Circulating endogenous vasoactive polypeptide (VIP) in patients with uraemia and liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1986;16:211-216.
198. Guarner F, Guarner C, Prieto J, et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1986;90:687-694.
199. Bruix J, Bosch J, Kravetz D, et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cyrrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985;88:430-435.
200. Fernández-Rodríguez CM, Prieto J, Quiroga J, et al. Plasma levels of substance P in liver cirrhosis: relationship to activation of vasopressor systems and urinary sodium excretion. *Hepatology* 1995;21:35-40.
201. Bendtsen F, Schifter S, Henriksen JH. Increased circulating calcitonin generelated peptide (CGRP) in cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:118-123.
202. Caramelo C, Fernández-Gallardo S, Santos JC, et al. Increased levels of platelet-activating factor in blood from patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 1987;17:7-11.



- 
203. Villamediana LM, Sanz E, Fernández-Gallardo S, et al. Effects of the platelet-activating factor antagonist BN 52021 on the hemodynamics of rats with experimental cirrhosis of the liver. *Life Sci* 1986;39:201-205.
204. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide?. *Lancet* 1991;337:776-778.
205. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
206. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-237.
207. Sieber CC, López-Talavera JC, Grozmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1993;104:1750-1754.
208. Castro A, Jiménez W, Clària J, et al. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *Hepatology* 1993;18:367-372.
209. Clària J, Jiménez W, Ros J, et al. Increased nitric oxide-dependent vasorelaxation in aortic rings of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994;20:1615-1621.
210. Ros J, Jiménez W, Lamas S, et al. Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995;21:554-560.

- 
211. Niederberger M, Ginès P, Tsai P, 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.
212. Clària J, Jiménez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992;15:343-349.
213. Martin PY, Niederberger M, Morris K, et al. Normalization of Vascular Nitric Oxide Production Corrects Arterial Vasodilation and Hyperdynamic Circulation in Rats with Cirrhosis and Ascites. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:89P.
214. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased Serum Nitrite and Nitrate Levels in Patients with Cirrhosis: Relationship with Endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-1143.
215. Arroyo V, Ginès P, Jiménez W, et al. Ascites, renal failure, and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J (eds). *Textbook of Clinical Hepatology*, 1st ed. Oxford, Oxford Medical Press 1991;429-470.
216. Henriksen JH, Christensen NJ, Ring-Larsen H. Noradrenaline and adrenaline concentrations in various vascular beds in patients with cirrhosis. Relation to haemodynamics. *Clin Physiol* 1981;1:293-304.

- 
217. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1982;307:1552-1557.
218. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, et al. Renal kallikrein excretion in cirrhotics with ascites: relationship to renal hemodynamics. *Hepatology* 1984;4:247-252.
219. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1774-1778.
220. Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Disorders of renal function in cirrhosis: pathophysiology and clinical aspects. A: Boyer J (ed). *Textbook of Hepatology*. 1996 (I):650-675
221. Laragh JH, Sealey JE. Renin-Angiotensin-Aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium and blood pressure homeostasis. In: Windhager EE (ed): *Handbook of Physiology. Renal Physiology (Section 8)*, 1st ed. New York, Oxford University Press 1992;1409-1542.
222. Knox FG, Granger JP. Control of sodium excretion: an integrative approach. A: Windhager EE (ed): *Handbook of Physiology. Renal Physiology (Section 8)*, 1st ed. New York, Oxford University Press 1992;927-967.
223. Epstein M, Levinson R, Sancho J, et al. Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. *Circ Res* 1977;41:818-829.

- 
224. Chonko AM, Bay WH, Stein JH, et al. The role of renin and aldosterone in the salt retention of edema. *Am J Med* 1977;63:881- 889.
225. Sellers L, Shore AC, Mott V, et al. The renin-angiotensin- aldosterone system in decompensated cirrhosis: its activity in relation to sodium balance. *Q J Med* 1985;56:485-496.
226. Bernardi M, De Palma R, Trevisani F, et al. Chronobiological study of factors affecting plasma aldosterone concentration in cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91:683-691.
227. Bernardi M, Santini C, Trevisani F, et al. Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 1985;26:629-635.
228. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189-193.
229. Epstein M. Aldosterone in liver diseases. In: Epstein M (ed). *The Kidney in Liver Disease*, 3rd ed. Baltimore, Williams and Wilkins 1988;356-373.
230. Mitch WE, Melton PK, Cooke CR, et al. Plasma levels and hepatic extraction of renin and aldosterone in alcoholic liver disease. *Am J Med* 1979;66:804-810.

- 
231. Wilkinson SP, Wheeler PG, Jowett TP, et al. Factors relating to aldosterone secretion rate, the excretions of aldosterone 18- glucuronide, and the plasma aldosterone concentration in cirrhosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;14:355-362.
232. Schroeder ET, Anderson GH, Goldman SH, et al. Effect of blockade of angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int* 1976;9:511-519.
233. Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, et al. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255- 1259.
234. Lobden I, Shore A, Wilkinson R, et al. Captopril in the hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:354-360.
235. Barnardo DE, Summerskill WH, Strong CG, et al. Renal function, renin-activity and endogenous vasoactive substances in cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1970;15:419-425.
236. Wong PY, Talamo RC, Williams GH. Kallikrein-kinin and renin- angiotensin systems in functional renal failure of cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1977;73:1114-1118.
237. Wilkinson SP, Smith IK, Williams R. Changes in plasma renin activity in cirrhosis: a reappraisal based on studies in 67 patients and "low-renin" cirrhosis. *Hypertension* 1979;1:125-129.

- 
238. Arroyo V, Planas R, Gaya J, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983;13:271-278.
239. Moss NG, Colindres RE, Gottschalk CW. Neural control of renal function. In: In Windhager EE (ed): *Handbook of Physiology. Renal Physiology (Section 8)*, 1st ed. New York, Oxford University Press 1992;1061-1128.
240. Henriksen JH, Ring Larsen H, Christensen NJ. Plasma noradrenalin in patients with liver cirrhosis in relation to ascites and treatment. *Clin Physiol* 1981;1(suppl):66-70.
241. Burghardt W, Wernze H, Schaffrath I. Changes of circulating noradrenaline and adrenaline in hepatic cirrhosis. Relation to stage of disease, liver and renal function. *Acta Endocrinol* 1982;99(supl 246):100-101.
242. Bernardi M, Trevisani F, Santini C, et al. Plasma norepinephrine; weak neurotransmitters and renin activity during active tilting in liver cirrhosis: relationship with cardiovascular hemostasis and renal function. *Hepatology* 1983;3:56-64.
243. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Kanstrup IL, et al. Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced

---

sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis. *Gut* 1984;25:1034-1043.

244. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Sympathetic nervous activity in cirrhosis. A survey of plasma catecholamine studies. *J Hepatol* 1984;1:55-65.

245. Epstein M, Larios O, Johnson G. Effects of water immersion on plasma catecholamines in decompensated cirrhosis. Implications for deranged sodium and water homeostasis. *Miner Electrolyte Metab* 1985;11:25-34.

246. Ring Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, et al. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction and renal release. *Hepatology* 1982;2:304-310.

247. Nicholls KM, Shapiro MD, Van Putten VJ, et al. Elevated plasma norepinephrine concentrations in decompensated cirrhosis. Association with increased secretion rates, normal clearance rates, and suppressibility by central blood volume expansion. *Circ Res* 1985;56:457-461.

248. Willett I, Esler M, Burke F, et al. Total and renal sympathetic nervous system activity in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1985;1:639-648.

249. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Hepatic intestinal uptake and release of catecholamines in alcoholic cirrhosis. Evidence of enhanced hepatic intestinal sympathetic nervous activity. *Gut* 1987;28:1637-1642.

- 
250. MacGilchrist AJ, Howes LG, Hawksby C, et al. Plasma noradrenaline in cirrhosis: a study of kinetics and temporal relationship to ascites formation. *Eur J Clin Invest* 1991;21:238-243.
251. Esler M, Dudley F, Jennings G, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992;116:446-455.
252. Floras JS, Legault L, Morali GA, et al. Increased sympathetic outflow in cirrhosis and ascites: direct evidence from intraneural recordings. *Ann Intern Med* 1991;114:373-380.
253. Zambraski E. Effects of acute renal denervation on sodium excretion in miniature swine with cirrhosis and ascites. *Physiologist* 1985;28:268-274.
254. Koepke J, Jones S, DiBona G. Renal nerves mediate blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1987;252:R1019-R1023.
255. Solís-Herruzo JA, Durán A, Favela V, et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1987;5:167-173.
256. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Autonomic nervous function in liver disease. A: Bomzon and Blendis LM (eds). *Cardiovascular complications of liver disease*, 1st ed. Boca Raton, CRC Press 1990;63-79.



- 
257. Better OS, Schrier RW. Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver. *Kidney Int* 1983;23:303-311.
258. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP: Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nervous activity. *Am J Physiol* 1980;238:R390-R394.
259. Levy M, Wexler MJ. Sodium excretion in dogs with low grade caval constriction: role of hepatic nerves. *Am J Physiol* 1987;253:F672-F678.
260. Levy M, Wexler MJ. Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis. *Am J Physiol* 1987;253:F664-F671.
261. Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TI, et al. Reduced central blood volume in cirrhosis: *Gastroenterology* 1989;97:1506-1513.
262. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992;16:1163-1170.
263. Blendis LM, Sole MJ, Campbell P, et al. The effect of peritoneovenous shunting on catecholamine metabolism in patients with hepatic ascites. *Hepatology* 1987;7:143-148.
264. Conrad KP, Dunn MJ. Renal prostaglandins and other eicosanoids In: In Windhager EE (ed): *Handbook of Physiology. Renal Physiology (Section 8)* 1st ed. New York, Oxford University Press 1992;1707- 1758.

- 
265. Grantham J, Orloff J. Effect of prostaglandin E1 on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3'5'-monophosphate and teophylline. *J Clin Invest* 1968;47:1155-1161.
266. Berl T, Raz A, Wlad H, et al. Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. *Am J Physiol* 1977;232:F529-F537.
267. Walker LA, Frolich GJ. Dose-dependent stimulation of renal prostaglandin synthesis by deamino-8-D-arginine vasopressin in rats with hereditary diabetes insipidus. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;217:87-91.
268. Pérez-Ayuso, Arroyo V, Camps J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984;26:72-80.
269. Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, et al. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:895-900.
270. Epstein M, Lifschitz M, Ramachandran M, et al. Characterization of renal prostaglandin E responsiveness in decompensated cirrhosis: implications for renal sodium handling. *Clin Sci* 1982;63:555-563.
271. Rimola A, Ginès P, Arroyo V, et al. Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). *J Hepatol* 1986;3:111-117.

- 
272. Guarner C, Colina I, Guarner F, et al. Renal prostaglandins in cirrhosis of the liver. *Clin Sci* 1986;70:477-484.
273. Laffi G, La Villa G, Pinzani M, et al. Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;90:274-282.
274. Uemura M, Tsujii T, Fukui H, et al. Urinary prostaglandins and renal function in chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:75-81.
275. Boyer TD, Zia P, Reynolds TB. Effects of indomethacin and prostaglandin A1 in renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215-222.
276. Mirouze D, Zipser RD, Reynolds TB. Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:50-55.
277. Planas R, Arroyo V, Rimola A, et al. Acetylsalicylic acid suppresses the renal hemodynamic effect and reduces the diuretic action of furosemide in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983;84:247-252.
278. Quintero E, Ginès P, Arroyo V, et al. Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascites. *Nephron* 1986;42:298-303.
279. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, et al. Effect of demeclocycline on renal function and renal prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron* 1984;36:30-37.

- 
280. Parelou G, Mirouze D, Michel F, et al. Prostaglandines urinaires dans le syndrome hépatorenal du cirrhotique: rôle du thromboxane A2 et d'un déséquilibre des acides gras polyinsaturés précurseurs. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:290-297.
281. Govindarajan S, Nast CC, Smith WL, et al. Immunohistochemical distribution of renal prostaglandin endoperoxide synthase and prostacyclin synthase: diminished endoperoxide synthase in the hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1987;7:654-659.
282. Moore K, Ward PS, Taylor GW, et al. Systemic and renal production of thromboxane A2 and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:1069-1077.
283. Zipser RD, Radvan GH, Kronborg I, et al. Urinary thromboxane B2 and prostaglandin E2 in the hepatorenal syndrome; evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilator factors. *Gastroenterology* 1983;84:697-703.
284. Zipser RD, Kronberg I, Rector W, et al. Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1984;87:1228-1232.
285. Huber M, Kastner S, Scholmerich J, et al. Analysis of cysteinyl leukotrienes in human urine: enhanced excretion in patients with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Eur J Clin Invest* 1989;19:53-60.

- 
286. Moore KP, Taylor GW, Maltby NH, et al. Increased production of leukotrienes in hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1990;11:263-271.
287. Lassiter RW, Gottschalk CW. Regulation of water balance: urine concentration and dilution. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney* (5th ed). Boston, Little Brown and Co 1993;119-138.
288. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;263:F321-F332.
289. Strauss MB, Birchard WH, Saxon L. Correction of impaired water excretion in cirrhosis of the liver by alcohol ingestion or expansion of extracellular fluid volume: the role of the antidiuretic hormone. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:222-228.
290. DeTroyer A, Pilloy W, Broeckaert I, et al. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1976;85:336-337.
291. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, et al. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982;96:413-417.
292. Reznick RK, Langer B, Taylor BR, et al. Hyponatremia and arginine vasopressin secretion in patients with refractory hepatic ascites undergoing portocaval shunting. *Gastroenterology* 1983;84:713-718.

- 
293. Castellano G, Solís-Herruzo JA, Morillas JD, et al. Antidiuretic hormone and renal function after water loading in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:49-57.
294. Arroyo V, Clària J, Saló J, et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Sem Liver Dis* 1994;14:44-58.
295. Ginès P, Abraham W, Schrier RW. Vasopressin in pathophysiological states. *Sem Nephrol* 1994;14:384-397.
296. Epstein M, Weitzman RE, Preston S, et al. Relationship between plasma arginine vasopressin and renal water handling in decompensated cirrhosis. *Miner Electrolyte Metab* 1984;10:155-165.
297. Better OS, Aisenbrey GA, Berl T, et al. Role of antidiuretic hormone in impaired urinary dilution associated with chronic bile- duct ligation. *Clin Sci* 1980;58:493-500.
298. Camps J, Solá J, Arroyo V, et al. Temporal relationship between the impairment of free water excretion and antidiuretic hormone hypersecretion in rats with experimental cirrhosis. *Gastroenterology* 1987;93:498-505.
299. Linas SL, Anderson RJ, Guggenheim SJ, et al. Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int* 1981;20:173-180.

- 
300. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, et al. Increased gene expression of water channel in cirrhotic rat kidneys. *Hepatology* 1995;21:169-173.
301. Clària J, Jiménez W, Arroyo V, et al. Blockade of the hydroosmotic effect of vasopressin normalizes water excretion in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1989;97:1294-1299.
302. Tsuboi Y, Ishikawa SE, Fujisawa G, et al. Therapeutic efficacy of the nonpeptide AVP antagonist OPC-31260 in cirrhotic cats. *Kidney Int* 1994;46:237-244.
303. Kim JK, Summer SN, Howard RL, et al. Vasopressin gene expression in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:143-147.
304. Ardaillou R, Benmansour M, Rondeau E, et al. Metabolism and secretion of antidiuretic hormone in patients with renal failure, cardiac insufficiency and renal insufficiency. *Adv Nephrol* 1984;13:35-49.
305. Solís-Herruzo JA, González-Gamarra A, Castellano G, et al. Metabolic clearance rate of arginine vasopressin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:974-979.
306. Bichet DG, Groves BM, Schrier RW. Mechanisms of improvement of water and sodium excretion by immersion in decompensated cirrhotic patients. *Kidney Int* 1983;24:788-794.

- 
307. Clària J, Jiménez W, Arroyo V, et al. Effect of V1-vasopressin receptor blockade on arterial pressure in conscious rats with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1991;100:494-501.
308. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-502.
309. De Zeeuw, Janssen MT, De Jong PE. Atrial natriuretic factor: its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 1992;41:1115-1131.
310. Ginès P, Jiménez W, Arroyo V, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988;8:636-642.
311. Campbell PJ, Skorecki KL, Logan AG, et al. Acute effects of peritoneovenous shunting on plasma atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients with massive refractory ascites. *Am J Med* 1988;84:112-119.
312. Klepetko W, Muller C, Hartter E, et al. Plasma atrial natriuretic factor in cirrhotic patients with ascites. Effect of peritoneovenous shunt implantation. *Gastroenterology* 1988;95:764- 770.
313. Morgan TR, Imada T, Hollister AS, et al. Plasma human atrial natriuretic factor in cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1988;95:1641-1647.



- 
314. Skorecki KL, Leung WM, Campbell P, et al. Role of atrial natriuretic peptide in the natriuretic response to central volume expansion induced by head-out water immersion in sodium retaining cirrhotic subjects. *Am J Med* 1988;85:375-382.
315. Epstein M, Loutzenhiser R, Norsk P, et al. Relationship between plasma ANF responsiveness and renal sodium handling in cirrhotic humans. *Am J Nephrol* 1989;9:133-143.
316. Salerno F, Badalamenti S, Moser P, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhotic patients with tense ascites. Effect of large-volume paracentesis. *Gastroenterology* 1990;98:1063-1070.
317. Angeli P, Jiménez W, Arroyo V, et al. Renal effects of endogenous natriuretic peptides receptors blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994;20:948-954.
318. Warner L, Skorecki K, Blendis LM, et al. Atrial natriuretic factor and liver disease. *Hepatology* 1993;17:500-513.
319. Henriksen JH, Bendtsen F, Schutten HJ, et al. Hepatic-intestinal disposal of endogenous human alpha atrial natriuretic factor 99-126 in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1155-1159.
320. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Renal response to atrial natriuretic peptide in patients with advanced liver cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:21-26.

- 
321. López C, Jiménez W, Arroyo V, et al. Role of altered systemic hemodynamics in the blunted renal response to atrial natriuretic peptide in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 1989;9:217-226.
322. Beutler JJ, Koomans HA, Rabelink TJ, et al. Blunted natriuretic response and low blood pressure after atrial natriuretic factor in early cirrhosis. *Hepatology* 1989;10:148-153.
323. Laffi G, Pinzani M, Meacci E, et al. Renal hemodynamic and natriuretic effects of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1989;96:167-177.
324. Ginès P, Titó LL, Arroyo V, et al. Renal insensitivity to atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis and ascites. Effect of increasing systemic arterial pressure. *Gastroenterology* 1992;102:280-286.
325. LaVilla G, Romanelli RG, Raggi VC, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:156-161.
326. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111-117.
327. Simonson MS. Endothelins: multifunctional renal peptides. *Physiol Rev* 1993;73:375-411.
328. Nord EP. Renal actions of endothelin. *Kidney Int* 1993;44:451-463.

- 
329. Uchihara M, Izumi N, Sato C, et al. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:95-99.
330. Uemasu J, Matsumoto H, Kawasaki H. Increased plasma endothelin levels in patients with liver cirrhosis. *Nephron* 1992;60:380-383.
331. Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1485-1491.
332. Moller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993;19:285-290.
333. Saló J, Francitorra A, Follo A, et al. Increased plasma endothelin in cirrhosis. Relationship with systemic endotoxemia and response to changes in effective blood volume. *J Hepatol* 1995;22:389-398.
334. Leivas A, Jiménez W, Lamas S, et al. Endothelin-1 does not play a major role in the homeostasis of arterial pressure in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* . 1995;108:1842-1848
335. Raij L. Nitric oxide and the kidney. *Circulation* 87 (suppl V) 1993;26-29.
336. García-Estañ J, Atucha N, Mario J, et al. Increased endothelium- dependent renal vasodilation in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994;267:R549-R553.
337. Clària J, Ros J, Jiménez W, et al. Role of endothelium derived vasodilators in the control of renal function in rats with cirrhosis and ascites. *Hepatology* (en premsa).

- 
338. Greco AV, Porcelli G, Ghirlanda G, et al. L'escrezione di callicreina urinaria nella cirrosi epatica. *Min Med* 1975;66:1504- 1508.
339. Zipser RD, Kerlin P, Hoefs JC, et al. Renal kallikrein excretion in alcoholic cirrhosis. Relationship to other vasoactive systems. *Am J Gastroenterol* 1981;75:183-187.
340. Hattori K, Hasamura Y, Takeuchi J. Role of renal kallikrein in the derangement of sodium and water excretion in cirrhotic patients. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:844-848.
341. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971;61:742-740.
342. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
343. Witte CL, Witte MH, Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:1059-1068.
344. Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1975;134-162.

- 
345. Atkinson M, Losowsky MS. The mechanism of ascites formation in chronic liver disease. *Q J Med* 1961;30:153-160.
346. Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB. Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug- induced diuresis. *J Clin Invest* 1969;48:975-981.
347. Wensing G, Sabra R, Branch RA. The onset of sodium retention in experimental cirrhosis in rats is related to a critical threshold of liver function. *Hepatology* 1990;11:779-786.
348. Wensing G, Sabra R, Branch RA. Renal and systemic hemodynamics in experimental cirrhosis in rats: relation to hepatic function. *Hepatology* 1990;12:13-19.
349. Rector WG Jr, Lewis F, Robertson AD, et al. Renal sodium retention complicating alcoholic liver disease: relation to portosystemic shunting and liver function. *Hepatology* 1990;12:455-459.
350. Unikowsky B, Wexler MJ, Levy M. Dogs with experimental cirrhosis of the liver but without intrahepatic hypertension do not retain sodium or form ascites. *J Clin Invest* 1983;72:1594-1604.
351. Alvestrand A, Bergstrom J. Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver

---

hormone: deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. *Lancet* 1984;1:195-197.

352. Lang F, Tschernko E, Schulze E, et al. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology* 1991;14:590-594.

353. Safirstein R, Levitt MF. A hepatorenal depressor reflex: a possible clue to the pathogenesis of the hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1991;14:734-735.

354. Schrier RW, Neiderbeger M, Weigert A, et al. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Sem Liv Dis* 1994;14:14-22.

355. Laragh JH, Cannon PJ, Bentzel CJ, et al. Angiotensin II, norepinephrine and renal transport of electrolytes and water in normal man and in cirrhosis with ascites. *J Clin Invest* 1963;42:1179-1192.

356. Gornel DL, Lancestremere RG, Papper S, et al. Acute changes in renal excretion of sodium and solute in patients with Laennec's cirrhosis, induced by the administration of the pressor amine, metaraminol. *J Clin Invest* 1963;41:594-603.

357. Salmerón JM, Ruiz del Arbol L, Ginès A, et al. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:800-806.

358. Albillos A, Lledó JL, Rossi I, et al: Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and liver and renal function. *Hepatology* 1993;18:141A.

- 
359. López C, Jiménez W, Arroyo V, et al. Temporal relationship between the decrease in arterial pressure and sodium retention in conscious spontaneously hypertensive rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Hepatology* 1991;13:585-589.
360. Gordon ME. The acute effects of abdominal paracentesis in Laennec's cirrhosis upon exchanges of electrolytes and water, renal function and hemodynamics. *Am J Gastroenterol* 1960;33:15-37.
361. Kowalski HJ, Abelmann WH, McNeely WF. The cardiac output in patients with cirrhosis of the liver and tense ascites with observations on the effect of paracentesis. *J Clin Invest* 1954;33:768-773.
362. Guazzi M, Polese A, Magrini F, et al. Negative influences of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Am J Med* 1975;59:165-170.
363. Olerud S. Experimental studies on portal circulation at increased intraabdominal pressure. *Acta Physiol Scand* 1953;30(supl 109):1-95.
364. Canter JW, Rosenthal WS, Baronofsky ID. The interrelationship of wedged hepatic vein pressure, intrasplenic pressure and intra-abdominal pressure. *J Lab Clin Med* 1959;54:756-762.
365. Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP. Determinants of hepatic hemodynamics. A: Ciba Foundation Symposium on Visceral Circulation. Wolstenholme GEW (ed). Boston, Little, Brown and Company 1953;219-232.

- 
366. Mullane JF, Gliedman ML. Elevation of the pressure in the abdominal inferior vena cava as a cause of a hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Surgery* 1966;59:1135-1146.
- 367a. Ranninger K, Switz DM. Localobstruction of the inferior vena cava by massive ascites. *Am J Roentgeno Radium the Nucl Med* 1965.
- 367b. Winkler K, Tygstrup N, Hansen AT. Increased abdominothoracic venous pressure gradients in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1960;38:914-918.
368. Fayez M, Aziz S. Effect of tense ascites on portal venous pressure and its relation to development of hematemesis. *Egypt Med Assoc J* 1961;44:758-766.
369. Groszmann RJ, Atterbury CE. The pathophysiology of portal hypertension: A basis for classification. *Semin Liver Dis* 1982;2:117-186.
370. Wang SS, Lu CW, Chao Y, et al. Total paracentesis in non- alcoholic cirrhotics with massive ascites: mid-term effects on systemic and hepatic haemodynamics and renal function. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:592-596.
371. Chao Y, Wang SS, Lee SD, et al. Effect of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol* 1994;20:101-105.
- 372a. Berkowitz KA, Butensky MS, Smith RL. Pulmonary function changes after large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:905-907.



- 
- 372b. Angueira CE, Kadakia SC. Effects of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with tense cirrhotic ascites. *Hepatology* 1994;20:825-828.
373. Wilkinson SP. Ascites, diuretics and surgery. A: Williams R, Maddrey WC (eds). *Liver*. London, Butterworths 1984;308-330.
374. Conn HO. The rational management of ascites. A: Popper H (ed). *Progress in liver diseases* (vol 4). New York, Grune Straton 1972;269-288.
375. Conn HO. Cirrhosis. A: Schiff L (ed). *Diseases of the liver* (4 ed). Philadelphia-Toronto, JB Lippincott Company 1975;833-939.
376. Mankin H, Lowell A. Osmotic factors influencing the formation of ascites in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1948;27:145-153.
377. Gabuzda GJ Jr, Traeger HS, Davidson CS. Hepatic cirrhosis: effects of sodium chloride administration and restriction and of abdominal paracentesis on electrolyte and water balance. *J Clin Invest* 1954;33:780-789.
378. Myers WK, Keefer CS. Relation of plasma proteins to ascites and edema in cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1935;55:349-359.
379. MacDonald RA, Mallory GK. The natural history of postnecrotic cirrhosis; a study of 221 autopsy cases. *Am J Med* 1958;24:334-357.

- 
380. Solà R, Andreu M, Coll S, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. *Hepatology* 1995;21:340-344.
381. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, et al. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:366-368.
382. Conn HO. Sudden scrotal edema in cirrhosis: a postparacentesis syndrome. *Ann Intern Med* 1971;74:943-945.
383. Ljubicic N, Bilic A, Kopjar B. Diuretics vs paracentesis followed by diuretics in cirrhosis: effect on ascites opsonic activity and immunoglobulin and complement concentrations. *Hepatology* 1994;19:346-353.
384. Summerskill WH. Pathogenesis and treatment of disorders of water and electrolyte metabolism in hepatic disease. *Ibid* 1960;35:89-96.
385. Tyor MP, Sieker HO. Biochemical, blood gas and peripheral circulatory alterations in hepatic coma. *Am J Med* 1959;27:50-59.
386. Moss GS, Gould SA. Plasma expanders. An update. *Surgical Pharmacology* 1988;155:425-434.
387. Messmer K. Plasma substitutes. A: Tinker J, Rapin M (Eds). *Care of the critically ill patient*. Berlin, Springer 1983;569-575.
388. Gruber UF. *Blood replacement*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1969.

- 
389. Falk JL, Rackow EC, Weil MH. Colloid and crystalloid fluid resuscitation. A: Shoemaker WC, Ayres S, Gvenkik A, Holbrook PR and Thompson WL (Eds). *Textbook of Critical Care* (ed 2). WB Saunders Co, Philadelphia 1989:1055-1073.
390. Klotz U, Kroemer H. Clinical pharmacokinetic considerations in the use of plasma expanders. *Clin Pharmacokinetics* 1987;12:123-135.
391. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-469.
392. Ring J. Anaphylactoid reactions. A: *Anesthesiology and intensive care medicine*, vol 111. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1978.
393. Aberg M, Hedner U, Bergentz SE. Effect of dextran on factor VIII (antihemophilic factor). *Ann Surg* 1978;189:243-247.
394. Gruber UF. Dextran and the prevention of post-operative thromboembolic complications. *Surg Clin North Am* 1975;55:679-696.
395. Gruber UF, Saldeen T, Brokop T, et al. Comparison of the incidence of fatal pulmonary embolism with dextran 70 and low dose heparin prophylaxis. An international multicenter trial. *Br Med J* 1980;280:69-72.
396. Arturson G, Granath K, Thoren L, et al. The renal excretion of low molecular weight dextran. *Acta Chir Scan* 1964;127:543-551.
397. Arturson G, Wallenius G. The intravascular persistence of dextran of different molecular sizes in normal humans. *Scand J Clin Invest* 1964;76-80.

- 
398. Arturson G, Granath K, Grotte G. Intravascular persistence and renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal children. *Arch Dis Child* 1966;41:168-171.
399. Korttila K, Groehn P, Gordin A, et al. Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharm* 1984;24:273-282.
400. Strauss E, De Sa MF, Laut CM, et al. Standardization of a therapeutic approach for ascites due to chronic liver disease. A prospective study of 100 cases. *GED* 1985;4:79-86.
401. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614-620.
402. Salerno F. Large-volume paracentesis and volume reexpansion: can synthetic plasma expanders safely replace albumin?. *J Hepatol* 1992;14:143-145.
403. Hernández-Pérez RE, Aguilar-Ramírez JR, Hernández-López JM, et al. Massive paracentesis and administration of dextran-70 vs albumin in cirrhotic patients with tense ascites. *Rev Gastroenterol Mex* 1995;60:22-26.
404. Cotrim HP, Garrido V, Parana R, et al. Paracentesis associated to dextran-70 in the treatment of ascites in patients with chronic liver diseases: a randomized therapeutic study. *Arq Gastroenterol* 1994;31:125-129.



- 
405. Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK et al. Large volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:31-35.
406. Cabrera J, Inglada L, Quintero E, et al. Large-volume paracentesis and intravenous saline: effects on the renin-angiotensin system. *Hepatology* 1991;14:1025-1028.
407. De Leeuw PW, Birkenhager WH. Renal hemodynamic patterns and the autonomic control of renal renin secretion in essential hypertension. A: J.H. Laragh and B.M. Brenner (eds). *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management*. Raven Press, New York 1990;1371-1382.
408. Morganti A, Sealey JE, López-Ovejero JA, et al. The substitutive role of ACTH in supporting aldosterone response to head-up tilt during acute renin suppression in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1979;1:130-135.
409. Keeton TK, Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol Rev* 1980;32(2):81-227.
410. Meyer P, Ménard J, Papanicolau N, et al. Mechanism of renin release following furosemide diuresis in rabbit. *Am J Physiol* 1968;215:908-915.
411. Meyer P, Weil B, Ménard J, et al. Renin stimulation mechanism in man during induced natriuresis. *Rev Can Biol* 1968;27:21-28.
412. Vauder AJ, Carlson J. Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs. *Circ Res* 1969;25:145-152.

- 
413. Ginès P, Arroyo V, Vargas V, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991;325:829-835.
414. Rimola A, Bory F, Terés J, et al. Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463-467.
415. Asbert M, Jiménez W, Gaya J, et al. Assessment of the renin- angiotensin system in cirrhotic patients. Comparison between plasma renin activity and direct measurement of immunoreactive renin. *J Hepatol* 1992;15:179-183.
416. Kaplan GL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
417. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc (B)* 1972;34:187-220.
418. Dixon WJ, ed. *BMDP Statistical Software Manual*. Berkeley: University of California Press, 1988.
419. Henriksen JH, Winkler K. Transvascular Escape Rate of Albumin in Liver Cirrhosis, and its Possible Role in Formation of ascites. *Scand J Gastroent* 1977;12:877-884.

- 
420. García-Pagán JC, Salmerón JM, Feu F, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1095-1099.
421. Rossing N. Human Albumin Metabolism Determined with Radioiodinated Albumin. Copenhagen, Munksgaard 1971.
422. Peuler JD, Johnson GA. Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci* 1977; 21:625-636
423. Pugh RNH, Murray-Lyon, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
424. García-Compeán D, Villarreal JZ, Cuevas HB, et al. Total Therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial. *Liver* 1993;13:233-238.
425. Savino JA, Cerabona T, Agarwal N, et al. Manipulation of ascitic fluid pressure in cirrhotics to optimize hemodynamic and renal function. *Ann Surg* 1988;208:504-509.
426. Strauss RM, Boyer TD. Diagnosis and Management of Cirrhotic Ascites. A: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology. A Textbook of liver disease. Vol 1, Ed 3.* Philadelphia: W.B.Saunders Company 1996;764-790.
427. Abboud F, Thames M. Interaccion of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: Shepherd JT, Abboud FM, Geiger SR. eds. *Handbook of Physiology.*

---

The Cardiovascular System. Section 2. Vol 3. Baltimore, Waverly Press, Inc., 1983:675-753.

428. Mark AL, Mancina G. Cardiopulmonary baroreflex in humans. A: Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Section 2. Vol 3. Baltimore: Waverly Press, Inc. 1983;795-813.

429. Goetz KL, Bond BD, Smith WE. Effect of moderate hemorrhage in humans on plasma ADH and renin. Proc Soc Exp Biol Med 1974;145:277-280.

430. Hesse B, Nielsen I, Hansen JF. The effect of reduction in blood volume on plasma renin activity in man. Clin Sci Mol Med 1975;49:515-517.

431. Hesse B, Nielsen I, Ring-Larsen H, et al. The influence of acute blood volume changes on plasma renin activity in man. Scand. J Clin Lab Invest 1978;38:155-161.

432. Mark AL, Abboud FM, Fitz AE. Influence of low and high-pressure baroreceptors on plasma renin activity in humans. Am J Physiol 1978;235:H29-H33.

433. Shepherd JT, Vanhoutte PM. The Human Cardiovascular system: Facts and Concepts. New York: Raven Press 1979.

434. Parving H-H, Ranek L, Lassen NA. Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. Scand J Clin Lab Invest 1977;37:643-648.



- 
435. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, et al. Increased vascular permeability: A major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985;1:781-783.
436. Parving H-H, Rasmussen SM. Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in short and long-term juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 1973;32:81-87.
437. Hesse B, Parving H-H, Lund-Jacobsen H, et al. Transvascular escape rate of albumin is increased in subjects with congestive heart failure. *Circ Res* 1976;39:358-352.
438. Demling R. Burns. A.: Staub NC, Taylor AE (eds). Edema. New York: Raven Press 1984:579-599.
439. Henriksen JH, Moller S. Hemodynamics, distribution of blood volume, and kinetics of vasoactive substances in cirrhosis. A: Epstein M, ed. *The Kidney in liver disease*. Ed 4. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc 1996:241-258.
440. Wong PY, Carroll RE, Lipinski TL, et al. Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979;77:1171-1176.
441. Epstein M. Renal Effects of Head-Out Water Immersion in Humans: a 15-Year Update. *Physiol Rev* 1992;72:563-621.

- 
442. Vila MC, Solá R, Molina L, et al. Hemodynamic changes in patients with effective hypovolemia after total paracentesis of ascites (abstract). *Hepatology* 1995;22:163A.
443. Monescillo A, Bermejo F, Arocena C, et al. Perfil hemodinámico de la insuficiencia renal funcional en pacientes tratados con paracentesis total (abstract). *Gastroenterol Hepatol* 1996;19(supl):44A.
444. Ruiz del Árbol L, Monescillo A, Jiménez W, et al. Disfunción circulatoria postparacentesis total: mecanismo y efectos sobre sobre la hemodinámica hepática en la cirrosis hepática (abstract). *Gastroenterol Hepatol* 1997;20 (supl 1):11A
445. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 1971;51:23-65.
446. Wilkinson SP, Mendenhall CL. Serum albumin turnover in normal subjects and patients with cirrhosis measured by <sup>131</sup>I-labeled human albumin. *Clin Sci* 1963;25:281-292.
447. Boyer JL, Maddrey WC, Bajaj AK, et al. The source of albumin in the thoracic duct lymph in patients with portal hypertension and ascites. *Am J Med Sci* 1969;257:32-43.
448. Benoit JM, Zimmerman B, Premen AJ, et al. Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1986;251:G674-G677.