

# Inmersión en agua para el tratamiento adyuvante de la ascitis refractaria en pacientes con cirrosis hepática

María-Elena López-Ortega,\* Ernesto Santiago-Luna,\* Mario Salazar-Páramo,\*\* José Luis Montañez-Fernández,\*\*\* Jacqueline Osuna-Rubio,\*\* Alejandro González-Ojeda\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** La inmersión en agua hasta el cuello ha sido propuesta como tratamiento adyuvante en ascitis refractaria y síndrome hepatorenal. El objetivo del presente informe es presentar los resultados de este manejo en pacientes con ascitis refractaria.

**Material y métodos:** Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y ascitis refractaria. Las variables se midieron en cuatro etapas: I, basal; II, al final de la inmersión en agua; III, 72 horas después de la terapia con inmersión en agua; IV, una semana después de haber concluido la inmersión. Se midieron variables clínicas y de laboratorio, incluidos exámenes generales y pruebas de función renal. Se utilizó la prueba estadística de Friedman para establecer diferencias entre variables al final de la etapa IV. Consideramos con significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** La media de la edad fue de 53.8 años, correspondiendo a siete hombres y tres mujeres con clasificación Child-B o Child-C. Las variables estadísticamente significativas fueron peso ( $p = 0.02$ ) y perímetro abdominal ( $p = 0.003$ ), debido a incremento en la diuresis ( $p = 0.03$ ) y aumento en la filtración glomerular ( $p = 0.002$ ). El flujo plasmático renal aumentó ostensiblemente hasta la etapa III, volviendo a los niveles basales en la IV. Hubo descenso en los niveles de potasio sérico pero la diferencia fue marginal ( $p = 0.052$ ). Durante el seguimiento dos pacientes murieron por insuficiencia hepática.

**Conclusiones:** El tratamiento con inmersión en agua mostró cambios clínicos tanto en reducción de peso como en el perímetro abdominal, lo que se traduce en disminución de la ascitis, así como en cambios con mejoría transitoria en la función renal, sin documentar efectos colaterales, por lo que puede ser propuesto como adyuvante en el tratamiento de la ascitis refractaria y cirrosis hepática.

**Palabras clave:** Cirrosis hepática, ascitis refractaria, inmersión en agua.

## Summary

**Background:** Head-out water immersion has been proposed as an adjuvant treatment in refractory ascites and hepatorenal syndrome. We undertook this study to present the results of management of patients with refractory ascites.

**Methods:** We included 10 patients with diagnosis of hepatic cirrhosis and refractory ascites. Variables were measured in four stages: stage I (basal); II (at the end of water immersion); III (72 h after water immersion); IV (1 week after water immersion concludes). Clinical and laboratory variables were measured and included general exams and renal function tests. Friedman test was used for statistics to establish differences between variables at the end of stage IV. We considered statistical significance when  $p < 0.05$ .

**Results:** Median age was 53.8 years, corresponding to seven men and three women with a Child's classification of B or C. Statistically significant variables were weight ( $p = 0.02$ ) and abdominal circumference ( $p = 0.003$ ), as a result of an increased urine output ( $p = 0.03$ ) and glomerular filtration rate ( $p < 0.002$ ). Renal plasma flow increased until stage III, returning to basal level in stage IV. Serum potassium levels decreased but the difference was marginal ( $p = 0.052$ ). During follow-up, two patients died as a consequence of liver insufficiency.

**Conclusions:** Head-out water immersion showed a decrease in weight and abdominal circumference, which means reduction of ascites. There was a transitory improvement in renal function. No collateral events were reported. Water immersion could be proposed as an adjuvant treatment in patients with refractory ascites and liver cirrhosis.

**Key words:** Liver cirrhosis, refractory ascites, water immersion.

\* Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente.

\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente.

\*\*\* Departamento de Nefrología, Hospital Regional 110.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

### Solicitud de sobretiros:

Alejandro González-Ojeda, José Enrique Rodo 2558, Col. Prados Providencia, 44670 Guadalajara, Jalisco. Tel.: (33) 3641 8873. E-mail: avygail5@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 17-11-2006

Aceptado para publicación: 02-03-2007

## Introducción

La cirrosis hepática y sus diferentes formas de descompensación (hemorragia variceal, encefalopatía, ascitis con o sin infección) representan la primera causa de ingreso hospitalario al Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco.

La ascitis se presenta en 80 % de los pacientes con cirrosis hepática durante el curso de la enfermedad, predominantemente en etapas avanzadas (Child-B o C); de éstos, 90 % responde al tratamiento con diuréticos, sin embargo, 10 % es refractario al manejo.

Dentro de las opciones terapéuticas en pacientes con ascitis refractaria se encuentra la administración de medicamentos vasopresores (dopamina, vasopresina y análogos), cuyo mecanismo de vasoconstricción selectiva del lecho esplácnico con aumento consecuente en el gasto cardíaco y mejoría en el filtrado glomerular tiene como finalidad aumentar la diuresis y reducir la ascitis, sin embargo, provoca complicaciones cardiovasculares que ameritan suspensión del tratamiento hasta en 25 % de los pacientes.<sup>1</sup>

Otras opciones son las derivaciones del compartimiento peritoneal a la aurícula derecha y la diálisis, aunque ninguna ha logrado consistencia como medida de manejo y su aplicación es poco frecuente o anecdótica.<sup>1-4</sup>

Aunque el procedimiento resulta poco práctico, la inmersión en agua hasta el cuello en pacientes cirróticos con ascitis refractaria previa al desarrollo del síndrome hepatorrenal ha mostrado resultados satisfactorios; puede emplearse como terapia adyuvante con otras medidas farmacológicas sin los efectos colaterales conocidos de los fármacos.

El objetivo de este trabajo es presentar el beneficio del tratamiento con inmersión en agua hasta el cuello, valorando los cambios clínicos, de laboratorio y evaluación de la función renal en pacientes cirróticos con ascitis refractaria.

## Material y métodos

Estudio de una cohorte prospectiva en el que se incluyeron 10 pacientes consecutivos provenientes de la Clínica de Hígado del Departamento de Gastroenterología referido, quienes tenían diagnóstico de cirrosis hepática con ascitis refractaria (resistente o intratable) de cualquier etiología, y que se encontraban recibiendo tratamiento con diuréticos. Se estableció *ascitis refractaria* cuando el requerimiento de diurético del tipo de la espironolactona fue de 400 mg/día más 160 mg/día de furosemide durante mínimo dos semanas, sin éxito para reducir la ascitis. Se clasificó como *modalidad intratable* cuando no fue posible utilizar la dosis máxima de diuréticos porque se presentaron efectos indeseables con los mismos.<sup>5,6</sup>

Se excluyeron los pacientes con ascitis maligna, cirrosis sin ascitis o con ascitis leve, que no otorgaron su consentimiento o fueron intolerantes a la inmersión en agua, con encefalopatía grado II o mayor, con enfermedades concomitantes graves (neuropatía descompensada, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva), con insuficiencia renal, anúricos, con úlceras, infección dérmica, que hubieran presentado hemorragia digestiva alta o baja un mes previo al inicio del estudio o con algún foco infeccioso interno que hubiese contribuido a la descompensación hepática.

Al aceptar participar en el estudio, los pacientes se sometieron a terapia de inmersión en agua hasta el cuello en posición sentada, diariamente durante una hora por una semana, en una alberca (de las utilizadas en rehabilitación) con agua a una temperatura de 37 °C. Se realizaron cuatro evaluaciones clínicas y de laboratorio:

- Etapa I (E-I), basal.
- Etapa II (E-II), al final de la inmersión en agua.
- Etapa III (E-III), a las 72 horas después de la inmersión.
- Etapa IV (E-IV), una semana después.

Las variables clínicas investigadas fueron edad, sexo, peso, talla, perímetro abdominal, superficie corporal y diuresis; las laboratoriales, hemoglobina, hematocrito, electrólitos séricos y urinarios, pruebas de funcionamiento hepático, niveles de urea, creatinina, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina. También se determinó fracción de excreción de sodio, volumen urinario por minuto, flujo renal y filtrado glomerular, tanto basal como al final de cada una de las cuatro etapas.

El control y la vigilancia al apego a la dieta lo realizó personal de dietología del Departamento de Gastroenterología, con las siguientes características: 25 a 30 kcal/kg (de acuerdo con nivel de actividad física), proteínas 0.8 g/kg/día, 1 g de sodio y 1,000 ml de líquidos por día, desde el ingreso al estudio hasta el séptimo día después de la inmersión en agua.

### Análisis estadístico y consideraciones éticas

Las variables cualitativas se expresan en proporciones y las cuantitativas en medidas de tendencia central y dispersión. El análisis estadístico se realizó a través de establecimiento de las diferencias entre proporciones mediante prueba no paramétrica de Friedman para un solo grupo de pacientes y análisis intragrupo. Todo valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Local de Investigación con el registro 2001/252/098. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

## Resultados

El promedio de edad fue 53.8 años (rango de 23 a 70), siete hombres y tres mujeres; la etiología de la cirrosis fue etilismo en cuatro, por virus de la hepatitis C en cuatro, autoinmune en uno y fibrosis hepática congénita en uno. La clase funcional fue Child-B en cuatro y Child-C en seis.

Dentro de las observaciones analizadas no se encontró variación estadísticamente significativa en la presión arterial, hematocrito, niveles de fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, albúmina, aminotransferasas, niveles de sodio, creatinina sérica, niveles de sodio en orina y depuración de creatinina (cuadro I).

Se observó disminución de los niveles de renina sérica (ng/ml/h), sin que alcanzara significancia estadística (E-I = 245.6 ± 189.4; E-II = 211.3 ± 197.5; E-III = 213.5 ± 216.7; E-IV = 196.4 ± 211.1; p = 0.66). La fracción excretada de sodio (%) presentó incremento no significativo en su valor (E-I = 1.38 ± 1; E-II = 1.86 ± 1.4; E-III = 2.3 ± 1.3; E-IV = 2.0 ± 1.2; p = 0.64).

El peso (kg) tuvo una variación estadísticamente significativa hacia el descenso (E-I = 74.3 ± 13.2; E-II = 71.7 ± 13.4; E-III = 71.6 ± 13.8; E-IV = 70.9 ± 12.6; p = 0.02), así como el perímetro abdominal (cm) (E-I = 108.1 ± 12.0; E-II = 103.5 ± 11.9; E-III = 103.5 ± 12.8; E-IV = 101.5 ± 11.0; p = 0.003). La diuresis (ml/24 h) aumentó (E-I = 1213.9 ± 633.4; E-II = 1744 ± 684; E-III = 1752 ±

**Cuadro I.** Parámetros evaluados en pacientes con cirrosis hepática, durante las cuatro etapas del proceso de inmersión de agua hasta el cuello

Parámetros clínicos	E-I	E-II	E-III	E-IV	p
Peso (kg)	74.3 ± 13.2	71.7 ± 13.4	71.6 ± 13.8	70.9 ± 12.6	0.02
Perímetro abdominal (cm)	108.1 ± 12.0	103.5 ± 11.9	103.5 ± 12.8	101.5 ± 11.0	0.003
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	106.0 ± 9.6	105.6 ± 10.2	106.22 ± 44.0	103.75 ± 9.1	0.63
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	66.0 ± 9.6	68.0 ± 9.1	70.0 ± 7.0	68.5 ± 6.3	0.65
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	70.3 ± 6.0	75.2 ± 7.1	71.9 ± 6	68.9 ± 6.1	0.009
Parámetros laboratoriales generales	E-I	E-II	E-III	E-IV	p
Hemoglobina (g/dl)	12.8 ± 3.2	12.4 ± 2.3	12.8 ± 2.3	12.7 ± 1.9	0.5
Hematocrito (%)	39.6 ± 9.8	38.3 ± 6.7	38.6 ± 6.1	36.2 ± 9.9	0.7
Leucocitos(células x 10 <sup>3</sup> ml)	5.7 ± 2.6	5.9 ± 2.6	5.7 ± 2.7	6.4 ± 2.6	0.35
Plaquetas(células x ml)	161.1 ± 63.4	156.1 ± 60.1	148 ± 52.3	140.3 ± 62.1	0.58
Albúmina en suero (g/dl)	2.8 ± 0.97	3.0 ± 0.7	3.2 ± 0.8	3.1 ± 0.7	0.39
Globulinas totales (g/dl)	4.3 ± 5.8	4.6 ± 1	4.5 ± 1	4.6 ± 0.9	0.08
Colesterol total (mg/dl)	135.8 ± 55.5	142.3 ± 46.1	155.2 ± 55	151 ± 47.8	0.98
Bilirrubina total (mg/dl)	2 ± 1.6	2.2 ± 3	2.3 ± 3.1	2.6 ± 2.8	0.19
Fosfatasa alcalina (UI/l)	153.7 ± 97.1	190.9 ± 93.3	185 ± 84.1	184.5 ± 85.4	0.45
AST (UI/l)	58.2 ± 35.1	60.6 ± 41	65.3 ± 42.9	68.8 ± 71.8	0.59
ALT (UI/l)	64.2 ± 91.2	70 ± 90	74.3 ± 86.8	70.7 ± 85.4	0.78
Tiempo de protrombina (segundos)	20.3 ± 5.8	19.6 ± 5.8	18.9 ± 7	19.6 ± 5.9	0.13
Sodio en suero (mEq/l)	141.8 ± 5.2	138.8 ± 3.7	140.5 ± 5.42	139.3 ± 2.9	0.83
Potasio en suero (mEq/l)	4.8 ± 0.87	4.8 ± 0.68	4.6 ± 0.71	4.4 ± 0.59	0.052
Parámetros de función renal	E-I	E-II	E-III	E-IV	p
Urea (mg/dl)	70.6 ± 28.1	73.1 ± 38.7	70.63 ± 46.3	76 ± 40.4	0.9
Creatinina (mg/dl)	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.8	1.7 ± 0.8	1.9 ± 1.1	0.28
Renina (pg/ml)	245.6 ± 189.4	211.3 ± 197.5	213.5 ± 216.7	196.4 ± 211.1	0.66
Sodio urinario (mEq/24 horas)	168.94 ± 151.8	151.53 ± 87.22	191.71 ± 1.76	189.9 ± 155	0.29
Fracción excretada de sodio (%)	1.38 ± 1	1.86 ± 1.4	2.3 ± 1.3	2.0 ± 1.2	0.14
Depuración de creatinina (ml/minuto/m <sup>2</sup> )	43.9 ± 17.8	40.3 ± 20.8	45.5 ± 21.2	41.5 ± 24.4	0.64
Diuresis (ml/24 horas)	1213.9 ± 633.4	1744 ± 684	1752 ± 1024	1561 ± 745	0.03
Flujo plasmático renal (ml/minuto)	155 ± 121	171.6 ± 141.2	269.84 ± 305.8	156.92 ± 140.6	0.69
Filtración glomerular (ml/minuto)	81.9 ± 33.6	108.7 ± 48.2	123.8 ± 71.9	71.3 ± 32	0.002

1024; E-IV =  $1561 \pm 745$ ;  $p = 0.03$ ) y la filtración glomerular (ml/minuto) también presentó aumento en las primeras tres etapas, disminuyendo prácticamente a su nivel basal en la última etapa (E-I =  $81.9 \pm 33.6$ ; E-II =  $108.7 \pm 48.2$ ; E-III =  $123.8 \pm 71.9$ ; E-IV =  $71.3 \pm 32$ ;  $p = 0.002$ ); se observó mejoría en el flujo plasmático renal (ml/minuto) regresando también a su nivel basal al final del estudio (E-I =  $155 \pm 121$ ; E-II =  $171.6 \pm 141.2$ ; E-III =  $269.84 \pm 305.8$ ; E-IV =  $156.92 \pm 140.6$ ;  $p = 0.69$ ), y los niveles plasmáticos de potasio (mEq/l) disminuyeron hacia el final pero con una significancia marginal (E-I =  $4.8 \pm 0.87$ ; E-II =  $4.8 \pm 0.68$ ; E-III =  $4.6 \pm 0.71$ ; E-IV =  $4.4 \pm 0.59$ ;  $p = 0.052$ ).

La tensión arterial sistólica y la diastólica (latidos/minuto) no mostraron diferencias significativas, no obstante la frecuencia cardiaca tuvo tendencia a la disminución sin efecto hemodinámico relevante (E-I =  $70.3 \pm 6.0$ ; E-II =  $75.2 \pm 7.1$ ; E-III =  $71.9 \pm 6$ ; E-IV =  $68.9 \pm 6.1$ ;  $p = 0.009$ ). Otras variables de laboratorio general, pruebas de funcionamiento hepático y función renal descritas en el cuadro I no mostraron diferencia significativa. Dos pacientes con reserva funcional Child-C murieron semanas después de la conclusión del estudio por insuficiencia hepática progresiva.

## Discusión

La ascitis refractaria tiene una prevalencia de 10 % en pacientes con cirrosis hepática y el tratamiento para disminuirla se basa en diuréticos, agentes vasoactivos selectivos a nivel esplácnico, así como derivaciones portosistémicas e incluso transplante hepático.<sup>7,8</sup> Sin embargo, hasta ahora no hay ninguna terapia efectiva por sí misma, por lo que se utilizan combinaciones de ellas. La inmersión en agua fue propuesta desde hace más de 20 años como medida heroica para disminuir la ascitis refractaria en pacientes con síndrome hepatorrenal y hepatitis posetiática.<sup>4</sup> No obstante, las investigaciones se han limitado a informar la variación en los niveles de las hormonas involucradas; en la nuestra proponemos esta terapia como adyuvante al tratamiento con diuréticos para disminuir la ascitis en los pacientes refractarios.

La inmersión ha mostrado beneficios que incluyen expansión del volumen intravascular, supresión de la activación de los sistemas vasopresores como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y del propio sistema nervioso central, favorece también el aumento de la diuresis, natriuresis y kaliuresis a través de estimulación directa de la síntesis del péptido auricular natriurético, produciendo cambios variables en la presión arterial y frecuencia cardiaca, y disminuyendo clínicamente la ascitis, medida a través del perímetro abdominal y peso.<sup>9-16</sup>

En nuestros resultados hubo diferencia aunque no estadísticamente significativa en los parámetros clínicos de presión arterial, así como en los parámetros de función renal como urea y creatinina en suero, depuración de creatinina, fracción excretada de sodio y renina sérica, en cuyos valores apreciamos cambios esperados que reflejan mejoría transitoria en la función renal, dado que al

final del estudio los parámetros volvieron a sus niveles basales, sin embargo, no alcanzaron significancia estadística.

Estudios previos han demostrado que los efectos de la inmersión en agua hasta el cuello en la movilización de la ascitis se presenta aún en ausencia de aumento en la depuración de creatinina.<sup>4,10</sup> Demostramos cambios estadísticamente significativos en el perímetro abdominal, con disminución de 6.6 cm en promedio al final del periodo de inmersión, además de modificaciones en el peso, que en conjunto indican disminución de la ascitis.<sup>1,4,7,8</sup>

El filtrado glomerular y el flujo plasmático renal efectivo, así como la diuresis, descendieron significativamente al final de las cuatro etapas, coincidiendo con estudios previos, lo que demuestra mejoría en la hemodinamia renal.<sup>4,17</sup> Los niveles de potasio también disminuyeron de manera casi significativa al final de las cuatro etapas; esto se explica por un aumento en la excreción de potasio a nivel de la nefrona distal, específicamente en la porción medular del túbulo contorneado distal.<sup>4,16</sup>

Se debe mencionar que la variabilidad entre los resultados obtenidos puede deberse a factores como el tamaño de la muestra. Además, como se ha demostrado en otras series, la respuesta al tratamiento de inmersión en agua hasta el cuello varía en cada individuo, por lo que los pacientes se han clasificado en respondedores y no respondedores al tratamiento; los factores que pudieran estar involucrados en la no respuesta son hipotensión persistente, pérdida del número de receptores del péptido auricular natriurético o de su función, por lo que carecen de efecto natriurético.<sup>4,17,18</sup>

Otros mecanismos por los cuales la inmersión en agua mejora la hemodinamia renal son la inhibición de la producción de óxido nítrico, así como la reducción en la actividad del sistema nervioso simpático, con aumento del parasimpático.<sup>18,19</sup> Los beneficios de la inmersión en agua se pueden sostener a lo largo de un proceso constante de manejo. Pese a que se muestra reducción en la frecuencia cardiaca, tal y como nosotros la encontramos, no hubo variación en las presiones arteriales.<sup>20,21</sup> Buemi y colaboradores identificaron incremento en la excreción de la acuaporina-2 en sujetos sanos y en pacientes con cirrosis, acompañado de disminución de la secreción de hormona antidiurética.<sup>22</sup>

La duración de la inmersión en agua se ha evaluado en algunas series, en las que las sesiones con tres horas de inmersión revelan incrementos máximos del péptido auricular natriurético en la primera hora; a diferencia de los individuos sanos, en quienes este efecto puede alcanzarse a los 10 minutos.<sup>23,24</sup> Otros estudios han demostrado que el pico máximo del péptido en cirróticos se mantiene hasta por tres horas después de una hora de inmersión; por lo que este estudio se diseñó considerando sólo una hora de manejo.<sup>24-27</sup> Aun en pacientes anúricos o con grave disminución en la función renal, la presión hidrostática que ejerce la inmersión transfiere volumen líquido del espacio peritoneal al vascular en ausencia de cualquier mínimo incremento en la diuresis.<sup>28,29</sup>

Respecto a la temperatura, los estudios que se han realizado muestran que rangos de 35 a 42 °C no afectan los beneficios hemodinámicos ni la reducción de peso en pacientes con ascitis

refractaria, así como tampoco afecta el momento del día en el que se realiza la inmersión en agua.<sup>30-32</sup>

## Conclusiones

La inmersión en agua hasta el cuello mostró cambios clínicos tanto en la reducción del peso como en el perímetro abdominal, lo que se traduce en disminución de la ascitis, así como cambios con mejoría transitoria en la función renal, sin documentar efectos colaterales, por lo que puede ser propuesta como terapia adyuvante en pacientes con ascitis refractaria y cirrosis hepática. Parece ser que este estudio con un número pequeño de pacientes puede demostrar algunos resultados satisfactorios de un procedimiento terapéutico poco común, ciertamente difícil de implementar a menos que se cuente con infraestructura, como una Unidad de Rehabilitación; no obstante, el tratamiento de la etapa terminal de la insuficiencia hepática puede ayudar a los pacientes con dificultades para respirar, comer y caminar por la ascitis que desarrollan, y mejorar su calidad de vida aunque sea por un corto periodo.

## Referencias

1. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Blendis LM. Ascites and hepatorenal syndrome during cirrhosis: two entities or the continuation of the same complication? *J Hepatol* 1999;31(6):1088-1097.
2. Wong F, Liu P, Blendis L. Sodium homeostasis with chronic sodium loading in preascitic cirrhosis. *Gut* 2001;49(6):847-851.
3. Runyon B. Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. En: Fordtran S, ed. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6<sup>a</sup> edición. México: Médica Panamericana; 2000. pp. 1420-1425.
4. Wong F, Tobe S, Legault L, Logan AG, Skorecki K, Blendis LM. Refractory ascites in cirrhosis: roles of volume expansion and plasma atrial natriuretic factor level elevation. *Hepatology* 1993;18(3):519-528.
5. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34(1):46-52.
6. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23(1):164-176.
7. Bataller R, Gines P, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2000;4(2):487-507.
8. McCormick PA. Improving prognosis in hepatorenal syndrome. *Gut* 2000; 47(2):166,167.
9. Gerbes AL, Vollmar AM. Water immersion increases the concentration of the immunoreactive N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in human plasma. *Bioch Biophys Res Commun* 1988;156(1):228-232.
10. Gerbes AL, Wernze H, Arendt RM, Riedel A, Sauerbruch T, Paumgartner G. Atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in volume regulation of patients with cirrhosis. *Hepatology* 1989; 9(3):417-422.
11. Yersin B, Burnier M, Magnenat P. Improvement of renal failure with repeated head-out water immersions in patients with hepatorenal syndrome associated with alcoholic hepatitis. *Am J Nephrol* 1995;15(3):260-265.
12. Skorecki KL, Leung WM, Campbell P, Warner LC, Wong PY, Bull S, 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(3):375-382.
13. Gerbes AL, Pilz A, Wernze H, Jungst D. Renal sodium handling and neurohumoral systems in patients with cirrhosis in sitting posture: effects of spironolactone and water immersion. *Clin Invest* 1993;71(11):894-897.
14. Bichet DG, Groves BM, Schrier RW. Mechanisms of improvement of water and sodium excretion by immersion in decompensated cirrhotic patients. *Kidney Intern* 1983;24(6):788-794.
15. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJ, Atlas SA. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest* 1987;79(3):738-745.
16. Vesely DL, Preston R, Gower WR Jr, Chiou S, Epstein M. Increased release of kaliuretic peptide during immersion-induced central hypervolemia in cirrhotic humans. *Am J Nephrol* 1996;16(2):128-137.
17. Nicholls KM, Shapiro MD, Groves BS, Schrier RW. Factors determining renal response to water immersion in non-excretor cirrhotic patients. *Kidney Int* 1986; 30(3):417-421.
18. Dijkhorst-Oei LT, Boer P, Rabelink TJ, Koomans HA. Nitric oxide synthesis inhibition does not impair water immersion-induced renal vasodilation in humans. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(7):1293-1302.
19. Miwa C, Sugiyama Y, Mano T, Iwase S, Matsukawa T. Sympatho-vagal responses in humans to thermoneutral head-out water immersion. *Aviat Space Environ Med* 1997;68(12):1109-1114.
20. Epstein M, Loutzenhiser RD, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJ, Atlas SA. Increases in circulating atrial natriuretic factor during immersion-induced central hypervolaemia in normal humans. *J Hypertension Suppl* 1986; 4(2):S93-S99.
21. Buemi M, Corica F, Di Pasquale G, Aloisi C, Sofi M, Casuscelli T, et al. Water immersion increases urinary excretion of aquaporin-2 in healthy humans. *Nephron* 2000;85(1):20-26.
22. Pendergast DR, de Bold AJ, Pazik M, Hong SK. Effect of head-out immersion on plasma atrial natriuretic factor in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987;184(4):429-435.
23. Kurabayashi H, Tamura K, Tamura J, Kubota K. The effects of hydraulic pressure on atrial natriuretic peptide during rehabilitative head-out water immersion. *Life Sci* 2001;69(9):1017-1021.
24. Ogihara T, Shima J, Hara H, Tabuchi Y, Hashizume K, Nagano M, et al. Significant increase in plasma immunoreactive atrial natriuretic polypeptide concentration during head-out water immersion. *Life Sci* 1986; 38(26):2413-2418.
25. Miki K, Shiraki K, Sagawa S, de Bold AJ, Hong SK. Atrial natriuretic factor during head-out immersion at night. *Am J Physiol* 1988; 254(2 Pt 2):R235-R241.
26. Vesely DL, Preston R, Winters CJ, Rico DM, Sallman AL, Epstein M. Increased release of the N-terminal and C-terminal portions of the atrial natriuretic factor prohormone during immersion-induced central hypervolemia in cirrhotic humans. *Am J Nephrol* 1991;11(3):207-216.
27. Muc M, Nowakowska E. Therapeutic use of the method of water immersion in a patient with ascites in uncompensated cirrhosis of the liver. *Pol Arch Med Wewn* 1992;87(1):68-74.
28. Ponce P, Moreira P. Water immersion in an anuric cirrhotic patient. *Nephron* 1986;43(2):144-147.
29. Sramek P, Simeckova M, Jansky L, Savlikova J, Vybiral S. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Europ J Appl Physiol* 2000;81(5):436-442.
30. Yamazaki F, Endo Y, Torii R, Sagawa S, Shiraki K. Continuous monitoring of change in hemodilution during water immersion in humans: effect of water temperature. *Aviat Space Environ Med* 2000;71(6):632-639.
31. Shiraki K, Konda N, Sagawa S, Claybaugh JR, Hong SK. Cardiorenal-endocrine responses to head-out immersion at night. *J Appl Physiol* 1986;60(1):176-183.