

GUIAS CLINICAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE ASCITIS

Aspectos de terapéutica para ascitis complicada y síndrome hepato-renal

Coordinador General: Dr. Francisco Javier Bosques Padilla.

Coordinadora: Dra. Ma. Sarai González-Huezo

Participantes:

Dr. Yukiyoshi Kimura Fujikami
Dr. Erick López Méndez
Dr. Jorge Borbolla Salas
Dr. Héctor Díliz Pérez
Dr. Miguel Ángel Mercado

1. ¿Cuál es la definición de ascitis refractaria?

De acuerdo al consenso original del grupo de expertos del Club Internacional de Ascitis (1) y las Guías Prácticas de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) (2), se define como:

- a) Ascitis que no responde a manejo con dieta restringida en sodio (2 gr/día u 88 mmol/día) ni a diuréticos a dosis máximas (espironolactona 400 mg, furosemida 160 mg diarios), también denominada como el subtipo de ascitis refractaria resistente a diuréticos; o
- b) que no toleran dosis máximas de los mismos, también denominada como subtipo intratable a diuréticos; o
- c) ascitis que recurre rápidamente después de paracentesis evacuadoras repetidas

Nivel de evidencia III

Grado de recomendación C

2. ¿Cuál es el tratamiento de ascitis refractaria?

Las opciones de tratamiento deben individualizarse e incluyen (2-4):

- a. Trasplante hepático como tratamiento definitivo debe considerarse en todos los pacientes con ascitis. La evaluación no debe retrasarse en pacientes con ascitis refractaria.

Nivel II

Grado de recomendación B

- b. Paracentesis de repetición de gran volumen (>5 litros) que se recomienda con reposición de albumina a dosis de 6-8 gr/L. Disponible en la mayoría de los centros y de fácil realización.

Nivel II

Grado de recomendación A

- c. Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) que debe ser considerado como terapia de segunda línea para esta indicación en pacientes seleccionados.

Nivel I

Grado de recomendación A

- d. Derivación peritoneo-venosa. Recomendado en pacientes no candidatos a las opciones anteriores y que debe ser siempre realizado por cirujanos expertos

Nivel I

Grado de recomendación B

Los resultados de meta-análisis recientes que comparan el uso de TIPS vs. paracentesis de repetición (5,6) han demostrado que el uso de TIPS es más efectivo para el control de la ascitis, se asocia a un mayor riesgo de encefalopatía hepática y, al parecer,

a una mayor supervivencia libre de trasplante a un año siempre y cuando la prótesis se encuentre permeable. Indudablemente deberá considerarse el costo de éste procedimiento.

Nivel de evidencia I

Grado de recomendación B

3. ¿En qué paciente con ascitis se debe indicar una prótesis intrahepática portosistémica (TIPS)?

- a. Como puente para el manejo de ascitis refractaria en pacientes que son considerados candidatos a trasplante hepático ortotópico (7,8)

Nivel de evidencia I

Grado de recomendación A

- b. En pacientes que han fracasado al control adecuado mediante paracentesis evacuadora de repetición (7,8):
- I. Necesidad de más de tres paracentesis evacuadoras al mes
 - II. Ascitis loculada
 - III. Negativa del paciente para realizar paracentesis

Nivel de evidencia I

Grado de recomendación A

La colocación de TIPS está contraindicada en pacientes con evidencia de enfermedad hepática avanzada, con un puntaje de Child-Pugh ≥ 12 ó MELD ≥ 18 puntos, presencia de encefalopatía hepática grave o de difícil manejo y evidencia de insuficiencia cardiaca derecha, hipertensión arterial pulmonar y/o fracción de eyección $<50\%$.

4. ¿Cuáles son los criterios de diagnósticos actuales del síndrome hepato-renal?

Los criterios de diagnóstico han sido revisados y actualizados por el grupo de expertos que conforman el Club Internacional de Ascitis en 2007 (9) e incluyen:

- a. Cirrosis con ascitis.
- b. Creatinina sérica mayor de 1.5mg/dL.
- c. Sin mejoría en la función renal al suspender diuréticos y expandir volumen con albúmina en un lapso de al menos 2 días (dosis recomendadas de albúmina: 1 gr/kg a un máximo de 100mg/día.)
- d. Sin estado de choque
- e. Sin uso actual o reciente de nefrotóxicos
- f. Sin enfermedad renal parenquimatosa definida como proteinuria >500mg/día, microhematuria >50 eritrocitos, alteraciones ultrasonográficas renales.

Nivel de evidencia III

Grado de recomendación C

5. ¿Cuál es el tratamiento actual del síndrome hepato-renal tipo 1 y qué pronóstico tiene esta condición?

El síndrome hepato-renal tipo 1 se caracteriza por una falla renal aguda con elevación de los niveles séricos de creatinina >2.5 mg/dL en un lapso menor de dos semanas. Puede asociarse a algún factor desencadenante, principalmente peritonitis bacteriana espontánea. En ausencia de tratamiento su mortalidad alcanza el 100%.

Actualmente el abordaje inicial recomendado es farmacológico a base de vasopresores combinados con albúmina como expansor de volumen. Los vasopresores estudiados incluyen

los derivados de vasopresina como terlipresina y agonistas alfa adrenérgicos como norepinefrina (ambos utilizados en combinación con albúmina) y midodrine un agonista alfa administrado por vía oral asociado a octreotida administrada por vía subcutánea.

La terlipresina es el vasopresor más estudiado para esta indicación. Se recomienda iniciar con dosis de 0.5 mg en bolo cada 4-6 horas con incremento gradual de dosis en ausencia de respuesta cada 48 horas hasta un máximo de 12 mg en 24 horas. Siempre debe acompañarse de albúmina a dosis de 1 mg/kg peso las primeras 24 horas y posteriormente 20 mg cada 12 hrs. El tratamiento puede ser administrado hasta un máximo de 14 días y se recomienda suspender en caso de que a las 72 horas no haya reducción en el nivel de creatinina sérica o a los 7 días si no hay disminución del 50% de la creatinina basal con las dosis tope (10-12).

Un pequeño ensayo clínico controlado comparó el uso de norepinefrina vs. terlipresina, ambos en combinación con albúmina. Los resultados sugirieron que la norepinefrina podría ser igualmente efectiva que la terlipresina (13).

El uso de midodrine asociado a octreotida ha sido evaluado para la misma indicación con resultados similares a los esquemas previos. La dosis inicial recomendada de midodrine es de 5 mg cada 8 hrs, con ascensos hasta 12.5 a 15 mg cada 8 hrs. La dosis de octreotida es de 100-200 µg cada 8 hrs mediante administración subcutánea (14,15).

Siempre deberán tomarse en cuenta las contraindicaciones del uso de vasopresores como son: cardiopatía isquémica, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca o respiratoria, hipertensión arterial descontrolada, enfermedad cerebrovascular, hiperreactividad bronquial, enfermedad hepática terminal y edad >70 años.

Aquellos pacientes que responden al manejo farmacológico y sin contraindicaciones para trasplante deben ser referidos de manera expedita para tal fin (2).

El pronóstico en ausencia de tratamiento es muy malo con mortalidad cercana al 100% a corto plazo. Por el contrario, con el manejo farmacológico se puede recuperar la función renal en 40-60% y puede alcanzar 40-50% a 30 días, con respuesta mantenida en 70-80%. En caso de recurrencia el re-tratamiento suele ser efectivo y permite una supervivencia libre de trasplante a un mes en el 40 a 50% de los individuos, lo cual puede ser utilizado como puente para trasplante (2,9,12).

Nivel de evidencia I

Grado de recomendación A

6. ¿Cómo se establece el diagnóstico de síndrome hepato-renal tipo 2 y qué opciones de tratamiento se deben considerar?

El síndrome hepato-renal tipo 2 es una entidad mucho menos estudiada. Los criterios diagnósticos fueron descritos previamente. Se caracteriza por una disfunción renal lentamente progresiva con cifras de creatinina sérica que fluctúan entre 1.8 y 2.5 mg/dL, se asocia clínicamente a ascitis refractaria y frecuentemente se acompaña de hiponatremia dilucional. La supervivencia media de estos pacientes es de 6 meses.

El único tratamiento definitivo y eficaz es el trasplante hepático. (2, 9-12)

Nivel de evidencia I

Grado de recomendación A

Para el manejo de la ascitis refractaria existen dos opciones a considerar: paracentesis evacuadora de repetición acompañada de expansores de volumen (albúmina) o colocación de TIPS como puente para pacientes que serán sometidos a trasplante hepático.

El uso de vasopresores ha sido evaluado en estos pacientes, donde es posible observar una tasa de respuesta similar que la obtenida en SHR tipo 1, pero con una alta frecuencia de recurrencia, por lo que no es el abordaje inicial recomendado.

Nivel de evidencia II

Grado de recomendación B

7. ¿Cuál es el tratamiento actual de la hiponatremia dilucional en el paciente cirrótico con ascitis?

La única maniobra es la restricción oral de agua de 1 a 1.5 litros al día, sin gran éxito terapéutico e inclusive con efectos adversos. Existen estudios en fase III para el empleo de fármacos acuoréticos. Su desarrollo suele conllevar mal pronóstico, por lo que es recomendable enviar a evaluación para trasplante hepático (16).

Nivel de evidencia III

Grado de recomendación B

8. ¿Cuál es el papel del trasplante hepático en el paciente con ascitis refractaria?

Todo paciente con cirrosis que desarrolla ascitis debe ser evaluado para trasplante hepático. El paciente con ascitis refractaria con o sin síndrome hepatorenal debe priorizarse en la lista de espera de acuerdo a su puntaje de MELD (2,9).

Nivel de evidencia III

Grado de recomendación A

REFERENCIAS

1. Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL et. Al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascities and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
2. Bruce A Runyon. AASLD Practice Guidelines: Management of adult patients with ascities due to cirrhosis: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2103.
3. Wei Hou, Arun Sanyal. Ascitis: Diagnosis and Management. *Med Clin NA* 2009 (93):801-817.
4. Sanyal Aj, Genning C, Reddy RK, et al. The North American study for the treatment of refractory ascities. *Gastroenterology* 2003;124:634-641
5. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004889
6. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-834
7. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41: 386-400.
8. Cárdenas A, Ginés P. Management of refractory ascitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1187-1191
9. Salerno F, Gerbes A, Ginés P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318.
10. García-Tsao, Chirag RP, Viola A. Acute Kidney Injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064-2077.

11. Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Disease* 2008;28:81-95
12. Angeli P, Merckel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48: 93-103.
13. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in patients with hepatorenal síndrome: a prospective randomized unblinded pilot study. *J Hepatol* 2007; 47: 499-505.
14. Wong F, Pantea L, Sniderman K, et al. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40:55-64.
15. Santiago J Muñoz. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am* 2008; 92: 813-837.
16. Ginés P, Guevera M. Hyponatremia in cirrhosis. Pathogenesis, clinical significance and management. *Hepatology* 2008; 48: 1002-1010.