

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS REFRACTARIA

G. Carrillo-Ortega, F. Padilla-Ávila, M. Tercero-Lozano, M.J. Gordo-Ruiz, R. Martínez-García, S. Jamal-Ismail, E. Baeyens-Cabrera

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

Resumen

Introducción

La ascitis refractaria (AR) es una complicación de la cirrosis hepática (CH) definida como presencia de líquido libre en la cavidad abdominal que no puede ser movilizado o cuya recurrencia temprana no puede ser prevenida por medio del tratamiento médico. Se observa en el 10% de los pacientes que ingresan por ascitis a tensión. Su tratamiento se basa en diferentes escalones terapéuticos.

Objetivos

Estimar la prevalencia de AR y su relación con etiología, etilismo activo e ingesta de sal. Determinar la existencia de insuficiencia renal al primer ingreso y en la evolución. Evaluar la aparición de otras complicaciones.

Material y métodos

Se incluyeron 28 pacientes cirróticos con AR, ingresados en el Complejo Hospitalario de Jaén entre Enero

2010 y Diciembre 2011, analizándose la etiología de la CH así como su estadificación pronóstica mediante la clasificación Child- Pugh. Posteriormente se evaluó presencia o ausencia de complicaciones asociadas.

Resultados

Se analiza a 28 pacientes, con un 82,14% de hombres y un 17,86% de mujeres. La causa más frecuente de CH fue el etilismo en 57,14%, seguido de etiología mixta (etílica +VHC) en 25%. El 50% de los pacientes no realizaba una dieta hiposódica y el 28,57% continuaba con etilismo activo. La urea media al primer ingreso fue 38,79 mg/dl y creatinina 1,27 mg/dl, presentando el 28,57% de pacientes insuficiencia renal al primer ingreso. El 25% de los pacientes desarrollaron peritonitis bacteriana espontánea (PBE), siendo tratados todos con Cefotaxima i.v. Otras complicaciones fueron: encefalopatía hepática (EH) en 60,71%, y hemorragia digestiva alta (HDA) en 28,57 %.

Conclusiones

- En pacientes cirróticos, se observa relación entre ascitis refractaria y etilismo activo y consumo de sal.

- La aparición de insuficiencia renal es un fenómeno frecuentemente asociado a AR, lo que requiere ajuste o retirada de diuréticos.

CORRESPONDENCIA

Gema Carrillo Ortega
C/García Requena, nº 41 3º B
23002 Jaén

gemitacarrillo@hotmail.com

- La aparición de PBE y otras complicaciones empeora el pronóstico, si el trasplante hepático ortotópico (THO) no es realizado, siendo la EH la complicación más evidenciada.

Palabras clave: Ascitis refractaria, tratamiento y complicaciones.

Abreviaturas

Ascitis refractaria (AR), cirrosis hepática (CH), derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), encefalopatía hepática (EH), hemorragia digestiva alta (HDA), hipertensión portal (HTP), peritonitis bacteriana espontánea (PBE), síndrome hepatorenal (SHR), trasplante hepático ortotópico (THO).

Introducción

La ascitis es una de las complicaciones más frecuentes de la CH, desarrollándose hasta en el 66% de los pacientes cirróticos en un periodo de seguimiento de 10 años¹, presentando AR un 5-10% de éstos².

La formación de ascitis en pacientes cirróticos está relacionado con dos principales mecanismos patogénicos: la hipertensión portal (HTP) y retención renal de sodio. Un aumento de la resistencia al flujo portal a nivel sinusoidal conduce al desarrollo de la hipertensión portal sinusoidal asociándose a una vasodilatación arterial esplácnica, con una disminución del volumen plasmático efectivo. Dicha hipovolemia efectiva activaría los sistemas vasoactivos endógenos con la consiguiente retención renal de sodio como mecanismo compensador³.

El tratamiento de 1ª línea en pacientes con CH y ascitis incluye restricción dietética de sal y diuréticos, denominándose AR aquella que no responde a tratamiento dietético (dieta hiposódica) ni a tratamiento con diuréticos a altas dosis⁴.

Para la realización de un correcto diagnóstico, el paciente debe cumplir los siguientes criterios:

- Ascitis resistente a diuréticos: Es la falta de movilización o recurrencia temprana de la ascitis que no puede ser evitado debido a la falta de respuesta a la restricción de sodio y tratamiento con diuréticos.

- Ascitis intratable con diuréticos: Es la falta de movilización o recurrencia temprana de la ascitis que no puede ser evitado por el desarrollo de complicaciones inducidas por diuréticos que impiden el uso de dosis de diuréticos efectivas⁵.

El tratamiento diurético más empleado en pacientes con ascitis es la combinación de un diurético ahorrador de K⁺ (espironolactona) y un diurético de asa, (furosemida), comenzando con dosis de 100 mg y 40 mg, respectivamente, aumentando de una manera escalonada hasta 400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida, manteniendo

preferiblemente la misma relación de dosis, a fin de mantener niveles normales de potasio⁶.

En cuanto a la duración del tratamiento los pacientes deben estar en terapia intensiva con diuréticos (espironolactona 400 mg/día y furosemida de 160 mg/ día) durante al menos 1 semana y una dieta restringida de sal de menos de 90 mmol/d, definiéndose la falta de respuesta como la media de pérdida de peso inferior a 1 Kg en la primera semana y la producción urinaria de sodio inferior a la ingesta de sodio⁵.

El último de los criterios diagnósticos a tener en cuenta es la recurrencia temprana de la ascitis definida como la reaparición de ascitis grado 2 o 3 (clínicamente detectable) dentro de las 4 semanas de la movilización inicial⁶. Sin embargo, es importante destacar que en pacientes con edema periférico severo, la reacumulación de ascitis en 2-3 días de la paracentesis no debe ser considerado como ascitis de recurrencia temprana, ya que representa un cambio desde el líquido intersticial al espacio intraperitoneal.

Dentro de las alternativas terapéuticas de los pacientes con AR se incluye⁷:

- Tratamientos de 2ª línea:

- THO.
- Paracentesis evacuadora repetida.
- Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)

- Tratamientos de 3ª línea:

- Shunt peritoneo-venoso, y los shunts quirúrgicos, todos ellos con resultados variables.

El desarrollo de insuficiencia renal es una complicación frecuente asociada a cirrosis hepática y ascitis refractaria que empeora el pronóstico de la enfermedad. Se distinguen varios tipos de disfunción renal en función del mecanismo responsable de su desarrollo, destacando en frecuencia:

1. Prerenal: debido a hipoperfusión renal secundaria depleción de volumen por uso de diuréticos, hemorragias o paracentesis evacuadoras masivas.

Otras causas de disfunción renal menos frecuentes en pacientes cirróticos:

2. Enfermedad renal intrínseca (lesiones tubulares, glomerulonefritis, nefritis intersticiales).

3. Post-renal: Uropatía obstructiva⁸.

Además, los pacientes con cirrosis avanzada e HTP pueden desarrollar síndrome hepatorenal (SHR), una entidad clínica caracterizada por un deterioro de la función renal consecuente a una intensa alteración de la circulación arterial

y la activación de los sistemas vasoactivos endógenos. En el riñón se produce una notoria vasoconstricción renal que reduce el filtrado glomerular. La incidencia de SHR en pacientes cirróticos con ascitis es de alrededor del 10%⁹.

Objetivos

Objetivo principal

Estimar la prevalencia de AR en pacientes en pacientes cirróticos y correlacionar su existencia con:

- o Etiología de la CH.
- o Etilismo activo.
- o Ingesta de sal.

Objetivos secundarios

- Determinar la presencia de insuficiencia renal a su ingreso y en la evolución (desarrollo SHR por la paracentesis o en meses posteriores).

- Evaluar la aparición de PBE y otras complicaciones: EH, HDA.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que participaron pacientes procedentes de un solo centro.

Población de estudio

- o Pacientes

Se identificaron para este estudio los pacientes cirróticos con AR, ingresados en el Complejo Hospitalario de Jaén entre Enero de 2010 y Diciembre de 2011. En total se incluyeron 28 pacientes.

- o Criterios de exclusión

Se excluyeron de dicho estudio los pacientes que fueron ingresados por alguna complicación en nuestro Hospital procedentes de los Hospitales comarcales de "San Agustín de Linares" y "San Juan de la Cruz de Úbeda" que posteriormente tras ser dados de alta continuaron seguimiento en su Hospital de referencia.

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	</=2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Tiempo de protrombina *Segundos sobre el control *INR	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Tabla 2. Estadificación según clasificación de Child-Pugh

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Variables de estudio

Se analizó la etiología de la cirrosis de cada uno de ellos así como su estadificación según la clasificación pronóstica mediante la clasificación de Child-Pugh (**Tablas 1 y 2**).

Asimismo se recogieron mediante una anamnesis exhaustiva los hábitos dietéticos sobre todo la ingesta de sal, etilismo activo; así como el tratamiento seguido por cada uno de ellos incidiendo en diuréticos y dosis.

Se realizó la estimación semicuantitativa en grados de la ascitis (**Tabla 3**).

Tabla 3. Grados de ascitis

Clasificación	Volumen líquido ascítico
Ascitis de pequeño volumen*	Inferior a 3 litros
Ascitis de moderado volumen	Entre 3 y 6 litros
Ascitis de gran volumen	Entre 6 y 15 litros

* El diagnóstico puede ser clínicamente evidente pero en ocasiones es necesario el US.

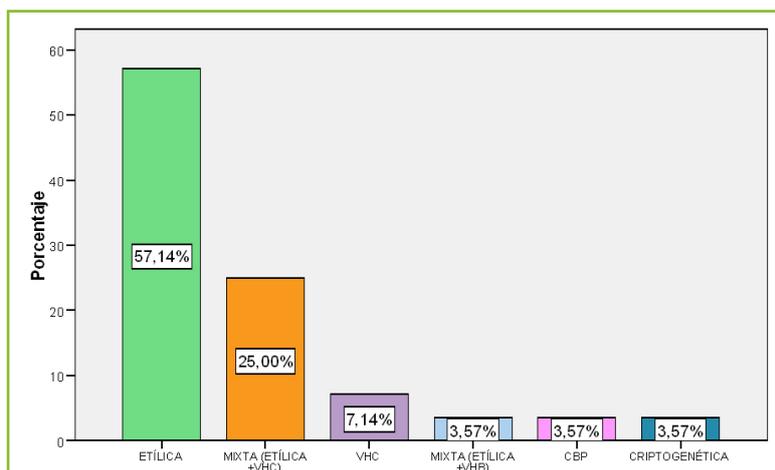


Figura 1

Etiología de Cirrosis.

Se prestó una especial atención a la evaluación de la función renal realizándose:

- Ionograma en plasma (se considera hiponatremia cuando la concentración de sodio es igual o inferior a 130 mEq/L).

- Concentración plasmática de creatinina (considerándose insuficiencia renal cuando la creatinina es igual o superior a 1.5 mg/dL).

- Concentración plasmática de nitrógeno ureico (BUN). Niveles superiores a 25 mg/dL indica un deterioro importante de la hemodinámica renal.

- Volumen urinario de 24 h, ionograma, concentración de proteínas en una muestra de este volumen.

- Sedimento de orina en muestra reciente.

De esta manera se determinó el grado de insuficiencia renal al ingreso. Posteriormente se realizó un seguimiento y monitorización de la función renal durante su evolución.

Por último se recogieron las complicaciones presentadas durante el ingreso: insuficiencia renal prerrenal, SHR, PBE, EH y HDA.

Resultados

Se revisaron 28 pacientes, donde predominaron en sexo los hombres con un 82,14% frente a un 17,86% de mujeres, siendo la edad media de los pacientes 62,39 ± 12,55 años. Atendiendo a la etiología se observó que la causa más frecuente de cirrosis fue el etilismo con un 57,14%, seguido de la etiología mixta (etilica+ VHC) en un 25% (**Figura 1**).

En cuanto a los hábitos dietéticos el 50% de los pacientes no realizaba una dieta hiposódica entendiéndose como tal la ingesta de menos de 3 gr de sal al día y el 28,57% continuaba con etilismo activo (**Figura 2**).

En referencia al tratamiento realizado por cada uno de ellos el 85,3% tomaba furosemida 40 mg y

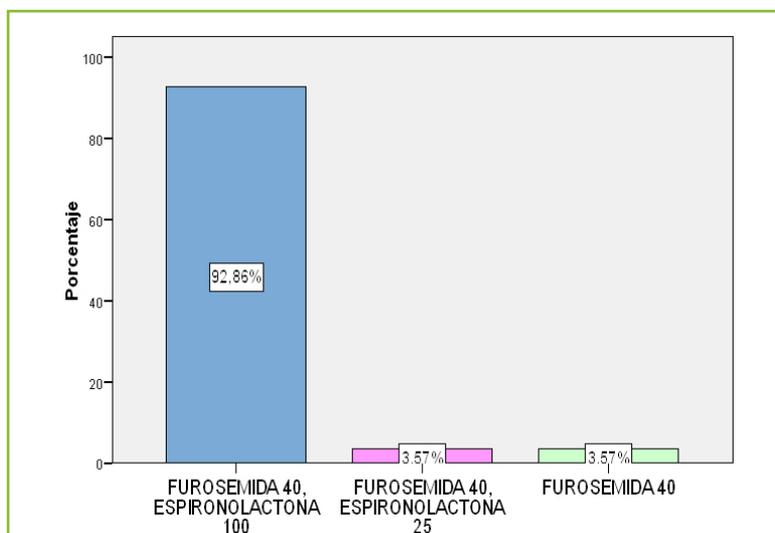


Figura 2

Toma de tratamiento diurético.

espironolactona 100 mg al día; el 8,2% tomaba furosemida 40 mg y espironolactona 25 mg al día y el 6,5 % tomaba solo furosemida 40 mg al día.

La urea media al primer ingreso fue de 38,79 mg/dl y creatinina 1,27 mg/dl, presentando el 28,57% de pacientes insuficiencia renal prerrenal al primer ingreso, y desarrollando un 75% insuficiencia renal prerrenal durante la evolución, lo que precisó ajuste de dosis de diuréticos y/o retirada de los mismos en un 32,1% de pacientes. El 10,7% desarrollaron SHR.

En cuanto a las complicaciones observadas se evidenció que el 25% de los pacientes desarrollaron PBE, siendo tratados todos con Cefotaxima iv. Así mismo el antibiótico utilizado como profilaxis secundaria fue Norfloxacin en el 7,14% de los casos, seguido en frecuencia de Ofloxacin, Ciprofloxacino y Cefuroxima-Acetilato en el 3,57% respectivamente. Otras complicaciones recogidas fueron la EH en el 60,71% y HDA en 28,57% (de origen varicoso y/o gastropatía hipertensiva).

El 10,71% de eran portadores de un TIPS, siendo la indicación del mismo la presencia de AR en 2 pacientes, y HDA de origen variceal en otro caso. El 11,66% fueron sometidos a THO con éxito, falleciendo uno de ellos en el postoperatorio inmediato, siendo el porcentaje total de exitus el 39,3%. El resto de pacientes continuaron con etilismo activo, no siendo candidatos a THO.

Discusión

La historia natural de la CH implica la progresión de un estado compensado a descompensado, caracterizado por el desarrollo de complicaciones tales como ascitis, hemorragia variceal o EH¹⁰. Una vez desarrollada la ascitis, el pronóstico empeora siendo el paciente susceptible a presencia de PBE, hiponatremia y fallo renal⁸. Un factor importante implicado en su desarrollo es la ausencia de abstinencia alcohólica y la no realización de dieta hiposódica.

El desarrollo de disfunción renal es la complicación más evidenciada en nuestra serie, siendo de origen prerrenal en el 75% de pacientes, desarrollando SHR el 10,7%; datos similares a los observados en estudios previos⁴.

Múltiples estudios han confirmado la utilidad de fármacos vasoconstrictores para revertir la insuficiencia renal y las alteraciones hemodinámicas en pacientes con SHR¹¹⁻¹⁴. Fármacos como midodrina² o terlipresina¹⁵ han mostrado un efecto beneficioso sobre la función renal en pacientes con ascitis refractaria.

En pacientes con CH, el TIPS disminuye la presión portal sinusoidal, y de esta forma ayuda a controlar complicaciones relacionadas con la HTP constituyendo una

alternativa terapéutica en pacientes con ascitis refractaria, hemorragia por varices esófago-gástricas y SHR. Existen estudios no controlados que demuestran que esta técnica mejora la función renal y revierte el SHR en el 60-70% de los casos¹⁶⁻¹⁸, presentando además un efecto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes¹⁹. Sin embargo, debido a que se uso se asocia con efectos secundarios significativos (particularmente EH o insuficiencia hepática) los pacientes deben tener un estado de función hepática moderadamente preservado, lo cual es difícil.

La supervivencia promedia al año de pacientes con AR tratados con TIPS es del 71% y se relacionan con el fracaso del tratamiento los pacientes con AR mayores de 65 años, con Child-Pugh mayor a 12, con alcoholismo persistente, encefalopatía hepática, fallo renal preexistente y niveles plasmáticos iniciales de bilirrubina total mayor a 3 mg/dl. En nuestro estudio, tan sólo un 10,7% de pacientes fueron candidatos a TIPS dado el avanzado estadio Child^{20, 21}.

Como limitaciones de nuestro estudio mencionar que se trata de un estudio retrospectivo con pacientes procedentes de un solo centro, en el que el número de pacientes incluidos es pequeño, lo que podría llevar a sesgos y a la falta de algunos datos que pudieran ser de interés. No obstante, los resultados obtenidos son similares a los publicados por otros autores.

Destacar que el diagnóstico de AR ensombrece más aún el pronóstico de la enfermedad, siendo la supervivencia no mayor al 50% a seis meses y del 25 % al año, asociado con una mala calidad de vida, por lo que el THO debe ser considerado en todos los pacientes que no presenten contraindicación para ello dado que la disfunción renal severa predice un peor resultado después del trasplante⁶.

Conclusiones

Como conclusiones, podemos deducir que se observa una clara relación entre AR, etilismo activo y consumo de sal. Por otro lado la aparición de insuficiencia renal es un fenómeno frecuentemente asociado a la AR, lo que requiere ajuste o retirada de diuréticos. La aparición de PBE y demás complicaciones empeora el pronóstico, si el THO no es realizado, siendo la EH la complicación más evidenciada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gines P, Cardenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008; 28:43.
2. Singh V, Dhungana SP, Singh B. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: A randomized pilot study. *J Hepatol.* 2012; 56: 348-354.
3. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver International.* 2010; 937-947.

4. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, et al. Preservation of nutritional status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroen Hepatol.* 2012; 27: 813-822.
5. Bendtsen F, Gronbæk H, Hansen JB, et al. Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis - Part I. *Dan Med J.* 2012; 59(1):C4371.
6. Wong F. Management of ascites in cirrosis. *J Gastroen Hepatol.* 2012; 27:11-20.
7. Tuttolomondo A, Pinto A, Parrinello G, Licata G. Intravenous High-Dose Furosemide and Hypertonic Saline Solutions for Refractory Heart Failure and Ascites. *Seminars in Nephrology.* 2011; 31: 513-522
8. Sussman AN, Boyer TD. Management of Refractory Ascites and Hepatorenal Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011; 13:17- 25.
9. Cárdenas A, Ginés P. Hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal y trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31(1):29-36.
10. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, et al. Development of Ascites in Compensated Cirrhosis With Severe Portal Hypertension Treated With β -Blockers. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:418- 427.
11. Martín-Llahi M, Pepin MN, Guevara G, et al. Randomized, comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 2007;46: 82A.
12. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:75-84.
13. Sanyal A, García-Tsao G, Regenstein F, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *Hepatology.* 2006; 44: 6LB.
14. Fimiani B, Della Guardia D, Puoti C, et al. The use of terlipressin in cirrhotic patients with refractory ascites and normal renal function: A multicentric study. *Eur J Intern Med.* 2011; 22: 587-590
15. Krag A, Moller S, Henriksen JH, Niels-Henrik HR, Finn L. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2007; 46:1863-1871.
16. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2004; 40:55-64.
17. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50:1753-5.
18. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut.* 2000; 47: 288- 95.
19. Rössle M, Gerbes L. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut.* 2010; 59:988-1000.
20. Bureau C, Metivier S, D'Amico M, Peron JM, Otal P, Pagan JC, et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol.* 2011; 54: 901-7.
21. Bellot P, Martínez-Moreno B, Palazón J.M, Duch J. Ascitis y síndrome hepatorenal. *Medicine.* 2012;11(11): 644-51.