

Aspectos actuales del tratamiento de la ascitis y los trastornos de función renal en la cirrosis hepática

P. Ginés, M. Guevara y V. Arroyo

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

La mayoría de los pacientes con cirrosis hepática avanzada presentan una alteración de la homeostasis del volumen de líquido extracelular, lo que determina un aumento de la cantidad total de líquido extracelular que se acumula en las cavidades peritoneal y/o pleural y en el tejido intersticial^{1,2}. El factor responsable de este aumento del volumen de líquido extracelular es una hiperreabsorción de sodio a nivel de los túbulos renales. Además de retención de sodio, los pacientes con cirrosis desarrollan con frecuencia una alteración de la capacidad renal de excretar agua y vasoconstricción de la circulación renal. Las principales consecuencias clínicas de estas dos alteraciones son el desarrollo de hiponatremia dilucional y de síndrome hepatorenal (SHR), respectivamente³. Aunque la patogenia de la alteración de la homeostasis del volumen de líquido extracelular y de los trastornos de función renal de la cirrosis no se conoce completamente, existen numerosas evidencias basadas en estudios clínicos y experimentales que sugieren que es debida a la existencia de una intensa vasodilatación arterial, de predominio esplácnico, que determina una reducción del volumen arterial efectivo, el volumen percibido por los receptores arteriales y cardiopulmonares^{4,5}. La acumulación de ascitis y edema y las alteraciones de función renal representarían la consecuencia negativa de la activación de mecanismos homeostáticos vasoconstrictores y antinatriuréticos para compensar el infrallenado de la circulación arterial. La consecuencia positiva de la activación de estos mecanismos sería el mantenimiento de la presión arterial y la hemodinámica sistémica dentro de límites normales a pesar de la notable vasodilatación arterial. El objetivo de la presente artículo es revisar los aspectos actuales del tratamiento de la ascitis y de las alteraciones de función renal en la cirrosis hepática. En diversas publicaciones recientes puede encontrarse una revisión detallada de la patogenia de la ascitis^{1,2,4-6}.

TRATAMIENTO DE LA ASCITIS

El objetivo fundamental del tratamiento de la ascitis y los edemas en los pacientes con cirrosis hepática es disminuir el disconfort producido por la acumulación de líquido. Por otro lado, la disminución o desaparición del líquido de la cavidad peritoneal reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con la aparición de hernias de la pared abdominal, como la estrangulación o la ruptura, y de la infección bacteriana espontánea del líquido ascítico (peritonitis bacteriana espontánea)^{7,8}. Por tanto, el tratamiento de estos pacientes debe estar orientado a eliminar el líquido acumulado y prevenir su reaparición.

Restricción de sodio en la dieta

El objetivo del tratamiento dietético y farmacológico de la ascitis consiste en conseguir un balance negativo de sodio (excreción de sodio superior a la ingesta) lo que determina una reducción del volumen de líquido extracelular. La disminución de la cantidad de sodio ingerida con la dieta facilita la consecución de dicho balance negativo. La respuesta de los pacientes a la restricción dietética de sodio puede predecirse mediante la medición de la excreción urinaria de sodio en condiciones basales (tras unos 4-6 días de dieta hiposódica —50 mEq/día— y en ausencia de tratamiento diurético). Los pacientes con retención moderada de sodio (excreción basal de sodio > 10 mEq/día) tendrán un balance de sodio que oscilará entre ligeramente positivo en algunos casos a negativo en otros. Por consiguiente, como consecuencia de la restricción de sodio la ascitis y los edemas aumentarán ligeramente o disminuirán. Por el contrario, los pacientes con retención de sodio muy intensa (excreción de sodio < 10 mEq/día) tendrán un balance positivo de sodio muy marcado incluso en condiciones de dieta hiposódica. En estos casos el incremento diario de sodio en el organismo será de 40-50 mEq/día, lo que equivale a un aumento de aproximadamente 300 ml de líquido extracelular (aumento de peso de 300 g/día). La ingesta de cantidades más importantes de sodio en la dieta se

Correspondencia: P. Ginés
Hospital Clínic i Provincial
Barcelona

acompañará de incrementos proporcionales del sodio total y del volumen del líquido extracelular. Los pacientes con retención de sodio muy intensa podrían beneficiarse teóricamente de una restricción mucho más importante del contenido de sodio de la dieta (\leq m 20 mEq/día). Sin embargo, dicha restricción es inviable en la práctica clínica puesto que empeoraría el estado nutricional de los pacientes y reduciría notablemente su calidad de vida.

Una vez desaparecida la ascitis y los edemas, puede ensayarse un aumento moderado y progresivo del contenido de sodio en la dieta en los pacientes que tenían una retención de sodio menos intensa en condiciones basales. En la mayoría de los casos es aconsejable mantener una dosis baja de diuréticos para evitar un balance de sodio positivo. Los pacientes con retención de sodio intensa antes del tratamiento suelen requerir una restricción mantenida de sodio para prevenir la recidiva de la ascitis. En algunos casos la excreción de sodio aumenta espontáneamente durante el seguimiento lo que posibilita aumentar el contenido de sodio en la dieta sin que reaparezca la ascitis.

Tratamiento diurético

El tratamiento de la ascitis se ha basado durante muchos años en la administración de diuréticos, fármacos que aumentan la excreción renal de sodio al reducir su reabsorción en los túbulos renales. Los diuréticos más comúnmente utilizados en los pacientes cirróticos con ascitis son los antagonistas de la aldosterona, en especial la espironolactona, que inhiben la reabsorción de sodio al unirse al receptor mineralcorticoide presente en el túbulo colector cortical^{9,10}. La dosis utilizada es variable (25-400 mg/día en dosis única), en función de la respuesta natriurética obtenida. La espironolactona se administra con frecuencia

en combinación con diuréticos de asa, en especial furosemida (20-160 mg/día), que actúan inhibiendo el cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en el asa de Henle¹⁰. Los pacientes con ascitis y retención de sodio moderada deben ser tratados con espironolactona a dosis bajas (50-200 mg/día) asociada o no a dosis bajas de furosemida (20-40 mg/día), mientras que los pacientes con retención de sodio intensa requieren en general dosis más elevadas. La respuesta al tratamiento debe evaluarse mediante la determinación del peso corporal, el volumen urinario y la excreción de sodio de forma regular. El objetivo del tratamiento es conseguir una pérdida de peso entre 300 y 500 gramos/día en los pacientes sin edemas y 800-1.000 gramos/día en los pacientes con edemas. Pérdidas mayores de peso tienen el riesgo de producir una disminución del volumen intravascular e insuficiencia renal prerrenal^{11,12}. En caso de no existir respuesta al tratamiento (ausencia de pérdida de peso), la dosis de diuréticos debe incrementarse de forma escalonada cada 7-10 días hasta alcanzar una dosis máxima de 400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida. La administración de diuréticos de asa de forma aislada y la falta de cumplimiento de la dieta hiposódica son causas frecuentes de ausencia de respuesta al tratamiento diurético en la práctica clínica. Esta última situación debe sospecharse en los pacientes en que el peso y la ascitis no disminuyen a pesar de que la excreción de sodio es superior a la cantidad de sodio prescrita con la dieta. Por otra parte, aproximadamente un 10-20% de los pacientes con ascitis no responden al tratamiento diurético o desarrollan complicaciones que impiden la utilización de dosis máximas de diuréticos. Esta situación clínica se conoce con el nombre de ascitis refractaria. Los criterios para el diagnóstico de ascitis refractaria se han redefinido recientemente y se hallan expuestos en la [tabla 1](#)¹³.

Las complicaciones del tratamiento diurético en los pacientes con ascitis son frecuentes e incluyen

Tabla 1. Definición y criterios diagnósticos de ascitis refractaria

Ascitis resistente a los diuréticos. Ascitis que no puede eliminarse o cuya recidiva precoz no puede ser prevenida debido a la falta de respuesta a la restricción de sodio (50 mEq/día) y tratamiento diurético (media de pérdida de peso inferior a 200 g/día durante los últimos cuatro días de tratamiento diurético intensivo —espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día— y excreción urinaria de sodio inferior a 50 mEq/día.

Ascitis no tratable con diuréticos. Ascitis que no puede eliminarse o cuya recidiva precoz no puede ser prevenida debido al desarrollo de complicaciones inducidas por el tratamiento diurético (*) que evitan la utilización de una dosis de diuréticos eficaz.

(*) **Complicaciones inducidas por diuréticos:** Encefalopatía hepática inducida por diuréticos: desarrollo de encefalopatía en ausencia de otros factores precipitantes. Insuficiencia renal inducida por diuréticos: aumento de la creatinina sérica superior al 100% por encima de 2 mg/dl en pacientes que responden al tratamiento diurético. Hiponatremia inducida por diuréticos: disminución de la concentración sérica de sodio superior a 10 mEq/l hasta un nivel inferior a 125 mEq/l. Hipo o hiperkaliemia inducida por diuréticos: disminución de la concentración sérica de potasio por debajo de 3 mEq/l o aumento por encima de 6 mEq/l a pesar de adoptar las medidas necesarias para normalizar los niveles de potasio.

encefalopatía hepática, hiponatremia, insuficiencia renal, alteraciones del potasio, ginecomastia y calambres musculares^{10,11,14}. La encefalopatía hepática ocurre en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes hospitalizados tratados con diuréticos, en especial en los que requieren dosis más elevadas. El tratamiento diurético debe suprimirse temporalmente hasta que el paciente se haya recuperado de la encefalopatía. La mayoría de los pacientes tratados con diuréticos presentan una disminución discreta de la concentración sérica de sodio. No obstante, en un 30% de los pacientes la reducción es intensa de forma que aparece hiponatremia o empeora la hiponatremia preexistente. Se considera que una reducción superior a 10 mEq/L en relación a los valores pretratamiento hasta una cifra inferior a 120-125 mEq/L constituye una indicación para interrumpir el tratamiento diurético¹³. El tratamiento puede reintroducirse una vez la concentración sérica de sodio ha aumentado. El tipo clásico de insuficiencia renal inducida por diuréticos es debido a una reducción del volumen intravascular y puede ocurrir en los pacientes que presentan una respuesta muy positiva al tratamiento con una intensa pérdida de peso. La función renal mejora rápidamente tras la suspensión del tratamiento diurético^{11,12}. Por otro lado, algunos pacientes tratados con diuréticos desarrollan insuficiencia renal o empeoramiento de una insuficiencia renal preexistente en ausencia de un balance negativo de sodio. Esta insuficiencia renal puede impedir la utilización de una dosis eficaz de diuréticos (tabla I). La hiperkalemia importante (> 6 mEq/L) es una complicación poco frecuente del tratamiento diurético en los pacientes sin insuficiencia renal, pero puede aparecer en pacientes con insuficiencia renal tratados con dosis altas de espironolactona. Por tanto, la espironolactona debe administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,2 mg/dL). La hipokalemia ocurre sólo en pacientes tratados con diuréticos de asa aislados. La ginecomastia es una alteración frecuente en los pacientes tratados crónicamente con espironolactona y en algunos casos puede ser lo suficientemente intensa como para obligar a la suspensión del fármaco. La amilorida es un diurético alternativo en estos pacientes, pero tiene una eficacia inferior a la espironolactona, en especial en los pacientes con activación importante del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁵. Por último, los calambres musculares son frecuentes en los pacientes tratados con diuréticos y pueden requerir una reducción de la dosis. Las únicas medidas eficaces para reducir la intensidad y frecuencia de los calambres musculares son la administración de quinidina (400 mg/día v.o.) o albúmina (25 g/semana e.v.)^{15,16}.

Puesto que la paracentesis terapéutica ha sustituido a los diuréticos como método de elección para el tratamiento de los pacientes cirróticos con ascitis de gran volumen en la mayoría de centros hospitalarios^{18,19} (ver más adelante), en el momento presente se considera que las indicaciones del tratamiento diurético en la cirrosis son las siguientes: 1) tratamiento de los pacientes con ascitis de escaso volumen no susceptibles de paracentesis terapéutica; 2) prevención de la reacumulación de ascitis tras la paracentesis terapéutica; y 3) tratamiento de los pacientes con edemas sin ascitis.

Paracentesis terapéutica

La utilización de la paracentesis como método de elección para el tratamiento de los pacientes con ascitis de gran volumen se basa en los resultados de diversos estudios aleatorizados comparativos entre paracentesis terapéutica (eliminación de toda la ascitis en una paracentesis total o paracentesis repetidas de 4-6 litros/día) asociada a la expansión del volumen plasmático versus tratamiento diurético²⁰⁻²³. Los resultados de estos estudios indican que la paracentesis terapéutica es un método más rápido y eficaz que los diuréticos para la eliminación de la ascitis. Además, la paracentesis produce un menor número de complicaciones que los diuréticos. Por último, la paracentesis reduce el coste global del tratamiento puesto que los pacientes no requieren hospitalizaciones prolongadas y pueden ser tratados de forma ambulatoria. Dado que la paracentesis no modifica la retención de sodio preexistente²⁰, los pacientes deben ser tratados con diuréticos tras la paracentesis para prevenir un balance positivo de sodio y la reacumulación de ascitis²⁴.

Un aspecto importante de la paracentesis terapéutica es que este procedimiento debe realizarse asociado a la expansión del volumen plasmático para prevenir los efectos adversos sobre la función circulatoria. Inmediatamente tras la paracentesis se produce una mejoría del volumen arterial efectivo, con un aumento del gasto cardiaco, disminución de la actividad de los sistemas vasoconstrictores y antinatriuréticos (sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático) y aumento de los niveles plasmáticos de factor natriurético atrial. No obstante, esta primera fase es seguida rápidamente de una disfunción circulatoria caracterizada por una reducción del volumen arterial efectivo con activación de los sistemas vasoconstrictores²⁵⁻³⁰. Una vez desarrollada, esta alteración circulatoria no es reversible espontáneamente y tiene un efecto negativo sobre la evolución de la enfermedad, puesto que

los pacientes que desarrollan dicha alteración requieren una dosis más elevada de diuréticos para prevenir la formación de ascitis, tienen un mayor riesgo de reacumulación de ascitis y, sobre todo, una supervivencia más corta que los pacientes tratados con paracentesis que no desarrollan dicha alteración³¹. La causa de la disfunción circulatoria no es conocida, pero no parece ser debida a hipovolemia, tal como clásicamente se había sugerido, puesto que el volumen plasmático no disminuye en los pacientes que desarrollan esta alteración³². Investigaciones recientes sugieren que es debida a una acentuación de la vasodilatación arterial existente que ocasionaría una disminución del volumen arterial efectivo, ya de por sí reducido en los pacientes con ascitis³³. El único método eficaz para prevenir la disfunción circulatoria tras la paracentesis es la administración de expansores plasmáticos. La albúmina es más eficaz que los expansores sintéticos, como el dextrano-70 o la poligelina (Hemocé®)³¹. En los pacientes tratados con albúmina el riesgo de disfunción circulatoria post-paracentesis es bajo e independiente del volumen de ascitis extraído. Por el contrario, en los pacientes tratados con expansores sintéticos el riesgo aumenta de forma proporcional al volumen de ascitis extraído. Cuando se extraen menos de 5 litros de ascitis, la albúmina y los expansores sintéticos son igualmente eficaces. Sin embargo, la albúmina es el expansor de elección cuando se extraen más de 5 litros (31). La albúmina se administra a dosis de 8 gramos/litro de ascitis extraída. Las dosis recomendadas de dextrano-70 y poligelina son de 8 gramos y 150 ml/litro de ascitis extraída, respectivamente. La mitad de la dosis se administra inmediatamente después de la paracentesis y la otra mitad 2-4 horas más tarde.

Por último, es importante destacar que la paracentesis terapéutica debe ser realizada en condiciones de estricta esterilidad, utilizando agujas diseñadas especialmente y con ayuda de un aspirador, lo que permite la evacuación rápida de la ascitis (100-200 ml/min). En algunos pacientes, en particular en los que se realiza sólo una paracentesis parcial, puede producirse salida de líquido ascítico por el punto de punción tras la paracentesis o edema subcutáneo. Para prevenir esta complicación, los pacientes deben permanecer en cama recostados sobre el lado derecho durante unas dos horas después de la paracentesis. La hemorragia por el punto de punción o el hematoma de pared abdominal son complicaciones muy poco frecuentes (menos del 2% de los casos) y en general autolimitadas. No obstante, hay que tener presente que en la mayoría de estudios publicados se excluyeron los pacientes con alteración muy marcada de la coagulación (tiempo de

protrombina < 40% y recuento de plaquetas < 40.000/ul). Por tanto, la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras la paracentesis en pacientes con coagulopatía muy intensa es desconocida.

Otros métodos terapéuticos

La anastomosis peritoneovenosa se utilizó con frecuencia en el pasado para el tratamiento de los pacientes con ascitis refractaria³⁴. En la actualidad su uso ha disminuido notablemente debido a la elevada incidencia de efectos secundarios que no pueden ser prevenidos de forma eficaz (obstrucción de la anastomosis, trombosis de la vena cava, fibrosis peritoneal) y a la introducción de métodos alternativos, como la paracentesis terapéutica^{35,36}.

Estudios recientes han demostrado que la DPPI (derivación portosistémica percutánea intrahepática, también conocida como TIPS - transjugular intrahepatic portosystemic shunt), un método terapéutico consistente en reducir la hipertensión portal por medio de la colocación de una prótesis intrahepática entre la vena porta y una vena suprahepática por vía transyugular, mejora la excreción de sodio y facilita la respuesta al tratamiento diurético en los pacientes con ascitis refractaria³⁷⁻³⁹. Los efectos beneficiosos de la reducción de la presión portal por medio de anastomosis portosistémicas quirúrgicas son conocidos desde hace muchos años⁴⁰. No obstante, estos métodos no se utilizaban por su elevada mortalidad operatoria y por la alta incidencia de encefalopatía hepática. La principal ventaja de la DPPI sobre las anastomosis quirúrgicas es que disminuye la morbi/mortalidad operatoria y permite la reducción calibrada de la presión portal. Los problemas de la DPPI son la frecuente obstrucción o disfunción de la prótesis, el desarrollo de encefalopatía y el empeoramiento de la función hepática debido a la disminución de la perfusión hepática. A pesar de su eficacia potencial, se requieren estudios comparativos con otros tipos de tratamiento para poder definir el posible papel de la DPPI en el tratamiento de la ascitis refractaria^{41,42}.

El trasplante hepático debe ser considerado como un tratamiento potencial para los pacientes con cirrosis y ascitis puesto que su probabilidad de supervivencia a largo plazo es muy inferior a la obtenida en pacientes adultos con cirrosis tratados con trasplante hepático (20% vs 70% a los cinco años, respectivamente)^{43,44}. No obstante, dado que la evolución de los pacientes con ascitis es muy variable no todos los pacientes deben ser considerados candidatos a trasplante. Clásicamente se ha considerado que el trasplante hepático debería indicarse tan

sólo en los pacientes con ascitis refractaria, síndrome hepatorenal o en aquellos que habían superado un episodio de peritonitis bacteriana espontánea. No obstante, debido al mal pronóstico de estas situaciones clínicas (supervivencia inferior a 6 meses)⁴⁵, muchos pacientes fallecen durante el período de espera y sólo un número reducido llega a ser tratado con trasplante hepático. Por este motivo, es aconsejable que los pacientes cirróticos con ascitis sean incluidos en las listas de espera del trasplante hepático en fases no tan avanzadas de la enfermedad. En este sentido, es importante destacar que se han identificado algunas variables que permiten predecir la evolución de la enfermedad y pueden ser útiles para identificar los pacientes candidatos a trasplante⁴³⁻⁴⁷. Los factores más importantes de mal pronóstico en estos pacientes son los relacionados con las alteraciones de función renal y de la hemodinámica sistémica e incluyen: alteración de la capacidad renal de excretar agua (medida como disminución de la excreción de agua tras sobrecarga acuosa), hiponatremia dilucional, retención de sodio intensa, disminución del filtrado glomerular (incluso reducciones moderadas: creatinina 1,2 - 1,5 mg/dl), hipotensión arterial y aumento de la actividad renina plasmática y de la concentración plasmática de norepinefrina. Estos parámetros son más útiles para predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis y ascitis que los parámetros que evalúan la función hepática.

Enfoque práctico del tratamiento de la ascitis

Desde el punto de vista práctico los pacientes con cirrosis y ascitis pueden clasificarse en cuatro patrones clínicos distintos según la intensidad de la ascitis y de los trastornos de función renal:

PATRON A. Ascitis ligera o moderada. Este patrón clínico corresponde a los pacientes con retención de sodio moderada, sin alteración de la capacidad renal de excretar agua y con perfusión renal normal. En consecuencia, la excreción de sodio es baja en relación a la ingesta pero las concentraciones séricas de sodio, BUN y creatinina son normales. La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria (excepto si presentan otro tipo de complicaciones de su enfermedad hepática que requieran ingreso hospitalario) con restricción moderada de sodio en la dieta (aproximadamente 50 mEq/día) y espironolactona (100-200 mg/día). Si se administran diuréticos de asa debe hacerse con precaución para evitar una natriuresis excesiva que desencadene insuficiencia renal. Las principales causas de ausencia de respuesta al tratamiento en este

grupo de pacientes son la falta de cumplimiento de la dieta hiposódica y/o del tratamiento diurético. Una vez la ascitis y los edemas han disminuido o desaparecido, la dosis de diuréticos debe reducirse aproximadamente a la mitad como dosis de mantenimiento para prevenir posibles recidivas.

PATRON B. Ascitis de gran volumen. Este patrón clínico corresponde en general a pacientes con una retención de sodio intensa (excreción de sodio < 10 mEq/día), aunque algunos pacientes con retención de sodio moderada pueden desarrollar también ascitis importante si ingieren una dieta con un elevado contenido de sodio. La intensa retención de sodio se asocia con frecuencia a una alteración de la capacidad renal de excretar agua. No obstante, en muchos casos este trastorno no es detectable en la práctica clínica excepto si se mide la excreción de agua tras sobrecarga acuosa³. A pesar de esta anomalía, la mayoría de estos pacientes tienen una concentración sérica de sodio normal en condiciones basales puesto que son capaces de eliminar la ingesta normal de líquido (1.500-2.000 ml/día). Sin embargo, pueden desarrollar hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/l) cuando se aumenta la ingesta acuosa (por ejemplo, si se administran fluidos por vía endovenosa en cantidades excesivas en relación a la capacidad de excreción de agua). En un pequeño porcentaje de casos la alteración de la capacidad renal de excretar agua es tan intensa que ocasiona hiponatremia dilucional incluso en condiciones de una ingesta líquida normal. Por último, la mayoría de pacientes tienen una perfusión renal normal o moderadamente reducida, por lo que la concentración sérica de BUN y creatinina son normales o sólo ligeramente aumentadas.

El tratamiento de elección para los pacientes con ascitis de gran volumen es la paracentesis terapéutica total (extracción de toda la ascitis en una única paracentesis) asociada a la administración endovenosa de albúmina^{20-23,48,49}. Si no se dispone de albúmina, los pacientes pueden ser tratados con paracentesis parcial (hasta 5 litros) asociada a la administración endovenosa de dextrano-70 o poligelina³¹. Los pacientes en los que la ascitis importante sea la primera manifestación de la enfermedad hepática o los que presenten complicaciones asociadas deben ser tratados en hospitalización convencional. Por el contrario, los pacientes con cirrosis conocida sin complicaciones asociadas pueden ser tratados en régimen de hospital de día. Tras la paracentesis, debe iniciarse tratamiento diurético para aumentar la excreción de sodio y prevenir la reaccumulación de ascitis²⁴. Debido a la intensa retención de sodio que presentan estos pacientes, las dosis iniciales de diuréticos deben ser relativamen-

te elevadas (espironolactona 200 mg/día y furose-mida 40 mg/día). La dosis de diuréticos debe adaptarse posteriormente de forma individual de acuerdo a la respuesta natriurética obtenida.

PATRON C. Ascitis refractaria. La mayoría de pacientes con ascitis refractaria presenta una retención de sodio muy intensa y una alteración muy importante de la capacidad renal de excretar agua, que origina hiponatremia dilucional en muchos casos¹³. Además, es muy frecuente que exista una reducción importante del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, que ocasiona un aumento de la concentración sérica de BUN y creatinina. Una cuarta parte de los pacientes con ascitis refractaria cumplen criterios de síndrome hepatorenal tipo 2 (ver más adelante). La principal diferencia entre los pacientes del Patrón B y el C es que en los primeros la excreción de sodio puede ser aumentada farmacológicamente mediante la administración de diuréticos, mientras que los segundos no responden al tratamiento diurético o presentan efectos secundarios que impiden la utilización de una dosis de diuréticos eficaz (tabla I).

El método de elección para el tratamiento de los pacientes con ascitis refractaria es la paracentesis terapéutica con administración de albúmina^{35,36}. La anastomosis peritoneovenosa es eficaz en esta situación clínica pero se utiliza con poca frecuencia debido a las complicaciones asociadas. Dado el carácter recidivante de la ascitis, los pacientes suelen tratarse con paracentesis repetidas en régimen de hospital de día. La dieta hiposódica estricta es importante para minimizar en lo posible el balance positivo de sodio y retrasar la recidiva de la ascitis. Los diuréticos pueden mantenerse si se comprueba que tienen un efecto significativo sobre la excreción de sodio y no inducen complicaciones. En el momento presente no existe suficiente información para recomendar la utilización de la DPPI en los pacientes con ascitis refractaria⁴².

PATRON D. Síndrome Hepatorenal. El síndrome hepatorenal (SHR) representa el extremo final del espectro de alteraciones de función renal en la cirrosis^{3,5,50-51}. Recientemente, se han definido dos tipos clínicos distintos de SHR¹³. El SHR tipo 1 se caracteriza por un empeoramiento rápidamente progresivo de la función renal definido como un aumento igual o superior al 100% de la creatinina sérica inicial hasta un valor superior a 2,5 mg/dl o una reducción del 50% del aclaramiento de creatinina de 24 horas hasta un valor inferior a 20 ml/min en menos de dos semanas. La insuficiencia renal se acompaña de oligoanuria, retención de sodio intensa e hiponatremia dilucional. En aproximadamente la mitad de los casos la insuficiencia renal coincide

con algún factor precipitante, en especial peritonitis bacteriana espontánea⁵², mientras que en el resto de los pacientes ocurre sin causa desencadenante aparente. Los pacientes suelen estar en muy mal estado general y la supervivencia media es muy corta (inferior a dos semanas cuando la creatinina ha superado los 2 mg/dl)⁴⁶. Los pacientes con SHR tipo 2 presentan un deterioro menos importante de la función renal que los pacientes con SHR tipo 1 y un estado general más conservado. La consecuencia clínica más importante del SHR tipo 2 es la ascitis refractaria.

El diagnóstico de SHR se basa en la demostración de una disminución importante del filtrado glomerular junto con la exclusión de otras causas frecuentes de insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis, como la insuficiencia renal prerenal debida a depleción del volumen intravascular (por ejemplo, por tratamiento diurético), necrosis tubular aguda, administración de fármacos nefrotóxicos (en especial antiinflamatorios no esteroideos y aminoglucósidos) y glomerulonefritis. Los criterios diagnósticos de SHR, propuestos recientemente por el Club Internacional de Ascitis, se describen en la tabla II. En relación a la evaluación del filtrado glomerular en la práctica clínica, es conveniente destacar que la concentración sérica de creatinina infraestima el filtrado glomerular en los pacientes con cirrosis y ascitis, puesto que producción endógena de creatinina está disminuida debido al deficiente estado nutricional que presentan la mayoría de los pacientes. Una concentración sérica de creatinina superior a 1,5 mg/dl en ausencia de tratamiento diurético es indicativa de un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min⁵¹.

Para el tratamiento del SHR se han ensayado una gran cantidad de métodos terapéuticos, con escasa o nula eficacia^{50,51}. Tampoco existen evidencias de que la hemodiálisis o la hemofiltración aumenten la supervivencia de estos pacientes. El tratamiento de elección del SHR es el trasplante hepático en aquellos pacientes que no presentan contraindicaciones para el mismo⁵³. No obstante, un porcentaje muy importante de pacientes fallecen antes de la realización del trasplante, en especial los que presentan SHR tipo 1. Por tanto, sería de gran trascendencia clínica disponer de algún tratamiento eficaz del SHR que prolongara la supervivencia de los pacientes y permitiera la realización del trasplante. Recientemente, se han introducido dos métodos terapéuticos que pueden cumplir esta función. El primer método consiste en la administración prolongada (15 días) de ornipresina, un derivado de la vasopresina que posee un intenso efecto vasoconstrictor sobre la circulación esplácnica pero con menor potencia antidiurética, aso-

Tabla II. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal (*)

Criterios mayores:

1. Filtrado glomerular bajo, estimado por una creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min.
2. Ausencia de shock, infección bacteriana activa, pérdida de fluidos o administración de fármacos nefrotóxicos.
3. Falta de mejoría persistente de la función renal (disminución de la creatinina sérica a un nivel igual o inferior a 1,5 mg/dl o aumento del aclaramiento de creatinina a un nivel de 40 ml/min o superior) después de la retirada del tratamiento diurético y expansión del volumen plasmático con 1,5 litros de un expansor plasmático.
4. Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de cambios ecográficos sugestivos de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa renal.

Criterios adicionales:

1. Diuresis inferior a 500 ml/día.
2. Sodio urinario inferior a 10 mEq/L.
3. Osmolaridad urinaria superior a la osmolaridad plasmática.
4. Menos de 50 hematíes por campo.
5. Sodio sérico inferior a 130 mEq/L.

(*) Todos los criterios mayores deben estar presentes para el diagnóstico del síndrome hepatorenal. Los criterios adicionales no son imprescindibles para el diagnóstico pero suelen estar presentes en la mayoría de los casos. Reproducido de Arroyo y cols. *Hepatology* 23: 164, 1996.

ciada a expansión del volumen plasmático mediante albúmina⁵⁴. Este tratamiento consigue mejorar notablemente la perfusión renal y normalizar la concentración sérica de creatinina. Además, el SHR no recidiva al interrumpir el tratamiento. El principal inconveniente es la elevada incidencia de complicaciones de tipo isquémico, que obligan a la suspensión del tratamiento en un porcentaje elevado de casos. El segundo método terapéutico consiste en la reducción de la presión portal mediante la colocación de una DPPI. Diversos estudios no controlados en grupos reducidos de pacientes han demostrado que la DPPI mejora la función renal en los pacientes con SHR^{55,56}. No obstante, como se ha descrito anteriormente, la DPPI puede producir efectos secundarios importantes, en especial encefalopatía y empeoramiento de la función hepática. La eficacia de ambos procedimientos terapéuticos para revertir el SHR y prolongar la supervivencia debe ser demostrada en estudios controlados.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA DILUCIONAL

La hiponatremia dilucional es la consecuencia clínica de una intensa alteración de la capacidad renal de excretar agua y ocurre en el contexto de un aumento de la cantidad de agua corporal total que ocasiona una dilución del líquido extracelular^{1,3}. La hiponatremia dilucional se asocia con mucha frecuencia a retención de sodio intensa. La hiponatremia dilucional debe diferenciarse de la hiponatremia verdadera debida a depleción de sodio total, que aunque menos frecuente, puede ocurrir en pacientes con ascitis en los que se mantiene un trata-

miento intensivo con diuréticos después de la desaparición de la ascitis. En algunos pacientes la hiponatremia dilucional es asintomática, pero en otros puede producir síntomas similares a la hiponatremia de otras etiologías.

En la actualidad no existe un tratamiento farmacológico de la hiponatremia dilucional y la única medida terapéutica utilizada es la restricción hídrica. La administración de soluciones salinas no se recomienda porque conlleva invariablemente un balance positivo de sodio y el aumento de la ascitis y los edemas. Recientemente, se han desarrollado dos tipos de fármacos que aumentan selectivamente la excreción renal de agua sin afectar a la excreción de sodio: los antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina y los agonistas selectivos de los receptores opioides kappa⁵⁷. El primer grupo de fármacos actúa antagonizando selectivamente la reabsorción de agua inducida por la vasopresina en el túbulo colector, mientras que el segundo grupo inhibe la liberación de vasopresina a partir de la neurohipófisis aunque también posee un efecto renal tubular directo. Ambos tipos de fármacos no están aún disponibles para su utilización en clínica, pero estudios realizados en modelos experimentales de cirrosis y estudios piloto en grupos reducidos de pacientes con cirrosis sugieren que pueden ser útiles en el tratamiento de la hiponatremia dilucional⁵⁸⁻⁶¹.

Bibliografía

1. Arroyo V, Ginès P, Jiménez W y cols.: 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 edition, vol I, p 429. Oxford, Oxford Medical Press, 1991.

ASPECTOS ACTUALES DEL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS

2. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V y cols.: Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17: 175, 1997.
3. Ginès P, Schrier RW: Hepatorenal syndrome and renal dysfunction associated with liver disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*, 6th edition, vol III, p 2099. Boston, Little Brown and Co, 1997.
4. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M y cols.: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151, 1988.
5. Schrier RW, Niederbeger M, Weigert A y cols.: Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 14: 14, 1994.
6. Levy M: Pathophysiology of ascites formation. In: Epstein M (ed): *The kidney in Liver Disease*, 4th edition, p 179. Philadelphia, Hanley and Belfus, 1996.
7. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17: 219, 1997.
8. Arroyo V, Navasa M, Rimola A. Spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: Treatment and prophylaxis. *Infection* 22 (suppl 3): S1, 1994.
9. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R y cols.: Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 84: 961, 1983.
10. Ginès P, Arroyo V, Rodés J: Current guidelines for pharmacotherapy of ascites associated with cirrhosis. *Drugs* 43: 316, 1992.
11. Forns X, Ginès A, Ginès P y cols.: The management of ascites and renal failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 14: 82, 1994.
12. Epstein M: Diuretic therapy in liver disease. In: Epstein M (ed): *The kidney in Liver Disease*, 4th edition, p 447. Philadelphia, Hanley and Belfus, 1996.
13. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A y cols.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23: 164, 1996.
14. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A y cols.: Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1: 1049, 1966.
15. Angeli P, Pria MD, De Bei E y cols.: Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 19: 72, 1994.
16. Lee FY, Lee SD, Tsai YT y cols.: A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J Hepatol* 12: 236, 1991.
17. Angeli P, Albino G, Carraro P y cols.: Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 23: 264, 1996.
18. Ascione A, Burroughs AK: Paracentesis for ascites in cirrhotic patients. *Gastroenterol Int* 3: 120, 1990.
19. Arroyo V, Ginès A, Saló J: A European survey on the treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 21: 667, 1994.
20. Ginès P, Arroyo V, Quintero E y cols.: Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 93: 234, 1987.
21. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P y cols.: Repeated paracentesis and iv albumin infusion to treat «tense» ascites in cirrhotic patients: A safe alternative therapy. *J Hepatol* 5: 102, 1987.
22. Hagège H, Ink O, Ducreux M y cols.: Traitement de l'ascite chez les malades atteints de cirrhose sans hyponatrémie ni insuffisance rénale. Résultats d'une étude randomisée comparant les diurétiques et les ponctions compensées par l'albumine. *Gastroenterol Clin Biol* 16: 751, 1992.
23. Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK y cols.: Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 14: 31, 1992.
24. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P y cols.: Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 26: 614, 1997.
25. Guazzi M, Polese A, Magrini F y cols.: Negative influences of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Am J Med* 59: 165, 1975.
26. Simon DM, Ross, McCain J y cols.: Effects of therapeutic paracentesis on systemic and hepatic hemodynamics and on renal and hormonal function. *Hepatology* 7: 423, 1987.
27. Ginès P, Titó LI, Arroyo V y cols.: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94: 1493, 1988.
28. Panos MZ, Moore K, Vlavianos P y cols.: Single, total paracentesis for tense ascites: Sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 11: 662-667, 1990.
29. Pozzi M, Osculati G, Boari G y cols.: Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 106: 709, 1994.
30. Luca A, García-Pagan JC, Bosch J y cols.: Beneficial effects of intravenous albumin infusion on the hemodynamic and humoral changes after total paracentesis. *Hepatology* 22: 753, 1995.
31. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A y cols.: Randomized trial comparing albumin, dextran-70 and polygelin in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 111: 1002, 1996.
32. Saló J, Ginès A, Ginès P y cols.: Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 27: 645, 1997.
33. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jiménez W y cols.: Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 113: 579, 1997.
34. Arroyo V, Ginès P, Planas R: Treatment of ascites in cirrhosis. Diuretics, peritoneovenous shunt, and large-volume paracentesis. In: Groszmann RJ, Grace N (eds) *Gastroenterol Clin North Am* p 237, 1992.
35. Ginès P, Arroyo V, Vargas V y cols.: Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 325: 829, 1991.
36. Ginès A, Planas R, Angeli P y cols.: Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites by LeVeen shunt with titanium tip. Comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 22: 124, 1995.
37. Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ y cols.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: Assessment of clinical and humoral response and renal function. *Hepatology* 21: 709, 1995.
38. Quiroga J, Sangro B, Núñez M y cols.: transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the management of refractory ascites: Effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. *Hepatology* 21: 986, 1995.
39. Wong F, Sniderman K, Liu P y cols.: Transjugular Intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Int Med* 122: 816, 1995.
40. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Girard B. Experimental, clinical, and metabolic results of side-to-side portacaval shunt for intractable cirrhotic ascites. *J Am Coll Surg* 184: 557, 1997.

P. GINES y cols.

41. Shiffman ML, Jeffers L, Hoofnagle JH y cols.: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension and its complications: a conference sponsored by the National Digestive Disease advisory board. *Hepatology* 25: 1591, 1995.
42. Arroyo V, Ginès P: TIPS and refractory ascites. Lessons from recent history of ascites therapy. *J Hepatol* 25: 221, 1996.
43. Arroyo V, Bosch J, Gaya J y cols.: Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 94: 198, 1981.
44. Llach J, Ginès P, Arroyo V y cols.: Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 94: 482, 1988.
45. Ginès P, Martín PY, Niederberger M: Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis. *Kidney Int* 52 (suppl 61): S77, 1997.
46. Ginès A, Escorsell A, Ginès P y cols.: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105: 229, 1993.
47. Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E y cols.: Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 6: 350, 1988.
48. Schiff ER: Paracentesis: a safe and effective form of therapy. *Hepatology* 7: 591, 1987.
49. Reynolds TB: Renaissance of paracentesis in the treatment of ascites. *Adv Intern Med* 35: 365, 1990.
50. Levy M: Hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 43: 737, 1993.
51. Bataller R, Ginès P, Guevara M y cols.: Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 17: 233, 1997.
52. Follo A, Llovet JM, Navasa M y cols.: Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20: 495, 1994.
53. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM y cols.: Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 51: 428, 1991.
54. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G y cols.: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27: 35, 1998.
55. Ochs A, Rössle M, Haag K y cols.: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 332: 1192, 1995.
56. Spahr L, Fenyevés D, N`Guyen VV y cols.: Improvement of hepatorenal syndrome by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 90: 1169, 1995.
57. Ginès P, Jiménez W: Aquaretic agents: a new potential treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 24: 506, 1996.
58. Tsuboi Y, Ishikawa SE, Fujisawa G y cols.: herapeutic efficacy of the non-peptide AVP antagonist OPC-31260 in cirrhotic rats. *Kidney Int* 46: 237, 1994.
59. Bosch-Marcé M, Jiménez W, Angeli P y cols.: Aquaretic effects of the k-opioid agonist RU-51599 in cirrhotic rats with ascites and water retention. *Gastroenterology* 109: 217, 1995.
60. Gadano A, Moreau R, Trombino C, et al: Aquaretic effects of niravoline in patients with cirrhosis. *Hepatology* 24: 448A, 1996.
61. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A y cols.: Aquaretic effect of a potent, orally active, nonpeptide V2 antagonist in cirrhosis. *Hepatology* 23: 1-23, 1996.