

Derivación portosistémica percutánea intrahepática en el tratamiento de la ascitis refractaria

R. Bañares y O. Núñez

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. España.

La ascitis refractaria (AR) es una grave complicación de la cirrosis avanzada que se asocia a mal pronóstico. Afecta a un 5-10% de los pacientes con ascitis tensa y generalmente ocurre en enfermos con insuficiencia hepática avanzada y acusada hipertensión portal¹; por otra parte, estos pacientes presentan con frecuencia síndrome hepatorenal tipo II. No es pues de extrañar que la supervivencia esté muy disminuida. Así, el 50% de los pacientes con AR mueren en los 6 meses posteriores al diagnóstico².

La definición y criterios diagnósticos de la AR están basados en las recomendaciones del Club Internacional de Ascitis³, que define como AR aquella ascitis que no puede eliminarse o que se reacumula rápidamente con tratamiento médico; este concepto incluye dos subtipos: ascitis resistente a diuréticos, en la cual no es posible el control de la ascitis a pesar de tratamiento diurético a dosis plenas, y ascitis intratable con diuréticos, en la que la presencia de efectos adversos impide alcanzar las dosis adecuadas de diuréticos.

La presencia de hipertensión portal sinusoidal es una circunstancia imprescindible para el desarrollo de ascitis en pacientes cirróticos^{3,4}; por tanto, la descompresión portal es una alternativa racionalmente atractiva para el tratamiento de esta complicación. Sin embargo, se conoce desde hace años que los procedimientos de descompresión quirúrgica mediante anastomosis portocava, a pesar de una notable eficacia en el control de la ascitis, se asociaban a un deterioro de la función hepática y a un incremento de la probabilidad de encefalopatía. Además, la elevada mortalidad postoperatoria hizo que estos procedimientos quedaran rápidamente abandonados⁵. El desarrollo de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), que permite la realización de una anastomosis portosistémica sin el trauma quirúrgico de la cirugía convencional, ha activado el interés por este procedimiento

en el tratamiento de la AR⁶. La realización de una DPPI produce un descenso importante del gradiente portocava, habitualmente por debajo de 12 mmHg, valor que representa el umbral de riesgo para la reaparición de complicaciones de la hipertensión portal en la mayoría de los casos. De hecho, en una amplia serie de pacientes evaluados de manera prospectiva la presencia de una DPPI permeable con un gradiente portocava inferior a 12 mmHg⁷ se asociaba a un adecuado control de la ascitis.

Inicialmente tras la colocación de la DPPI, se produce un incremento del gasto cardíaco y de las presiones cardiopulmonares, posiblemente como consecuencia de la sobrecarga de volumen asociada al paso del flujo venoso portal a través de la propia derivación; este brusco e intenso cambio circulatorio produce una respuesta fisiológica de adaptación en forma de descenso en la resistencia vascular periférica, lo cual se interpretó inicialmente como un empeoramiento de la circulación hiperdinámica de los pacientes cirróticos^{8,9}. Sin embargo, el estudio detallado de los cambios inducidos por la DPPI en los sistemas vasoactivos endógenos indica lo contrario; en efecto, la DPPI disminuye de manera significativa la actividad de renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, hormona antidiurética y aldosterona, lo que indica una mejoría en el volumen arterial efectivo^{8,10-12}. Estos cambios se asocian a un incremento en el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular, así como a una disminución en la reabsorción tubular proximal de sodio, con la consecuente mejoría de la excreción renal de sodio y del aclaramiento de agua libre. No es extraño por tanto que, como consecuencia de los cambios hemodinámicos mencionados, instaurados de manera definitiva entre uno y tres meses desde la inserción de la DPPI, el control de la ascitis sea prácticamente universal. Por tanto, la DPPI es una alternativa teóricamente atractiva para el tratamiento de la ascitis refractaria. Sin embargo, todos los estudios que han evaluado de manera precisa el impacto de la DPPI sobre la función hepatocelular han demostrado un efecto marcadamente negativo; por otra parte, la presencia de encefalopatía grave es relativamente frecuente después de la DPPI, y en ningún estudio controlado sobre

Correspondencia: Dr. R. Bañares.
Servicio de Medicina del Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: rbanares@telefonica.net

la hemorragia varicosa la DPPI ha demostrado un efecto beneficioso sobre la supervivencia¹³⁻¹⁵.

En definitiva, aunque numerosos estudios han señalado la eficacia de la DPPI en el tratamiento de la ascitis refractaria, solamente existen 4 estudios aleatorios y controlados que comparen la DPPI y la paracentesis evacuadora en el tratamiento de la ascitis refractaria.

En el primero de estos estudios¹⁶ se incluyó a 25 pacientes con ascitis sin respuesta a diuréticos, definida como la presencia de dos o más episodios de ascitis tensa en 4 meses a pesar de tratamiento con dosis máximas de hasta 120 mg de furosemida y 300 mg de espironolactona. Trece pacientes recibieron DPPI, y 12, paracentesis de repetición; la DPPI fue más eficaz en el control de la ascitis que la paracentesis, efecto derivado exclusivamente de la mejoría obtenida en los pacientes con Child B. En efecto, en los pacientes con grado C en la clasificación de Child, la DPPI no sólo no mejoró el control de la ascitis, sino que incrementó de manera significativa la mortalidad. Globalmente, la proporción de pacientes con encefalopatía grave fue significativamente superior (20 frente al 0%) después de la DPPI. Llamativamente, la mortalidad a los dos años fue superior en los pacientes con derivación portosistémica (56 frente al 29%). Así pues, y a pesar del escaso tamaño muestral, los resultados de este primer estudio desaconsejan claramente la utilización de la DPPI en pacientes con Child C.

En el segundo estudio publicado¹⁷, 60 pacientes con ascitis tensa sin respuesta después de 4 semanas de tratamiento diurético con dosis máximas similares a las del estudio previo (33 pacientes) o con ascitis recidivante (27 pacientes) se distribuyeron aleatoriamente para recibir DPPI o paracentesis evacuadora. Las características basales de los pacientes de este estudio indican claramente que representan una población de mejor pronóstico inicial que la del estudio antes comentado. En efecto, la natriuresis media fue superior a 40 mEq/día, dato que indica claramente una menor activación de los sistemas retenedores de agua y sodio y una menor alteración circulatoria que los pacientes del estudio previamente comentado. Nuevamente, la DPPI mejoró el control de la ascitis, de tal manera que el porcentaje de pacientes sin ascitis a los tres meses del inicio del tratamiento fue significativamente superior en aquellos tratados con DPPI (61 frente al 18%). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia libre de trasplante hepático, variable principal del estudio (69 frente al 52% al primer año y el 52 frente al 32% al segundo año). Diez pacientes del grupo de paracentesis recibieron DPPI como tratamiento de rescate; en este subgrupo la probabilidad de supervivencia fue del 70 y el 38% al primer y segundo año, respectivamente. A pesar de la ausencia de diferencias significativas en el análisis univariado, el tratamiento mediante DPPI resultó ser una variable predictiva independiente en un modelo multivariante de riesgos proporcionales (riesgo relativo [RR]: 0,44; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,22-0,87), junto con la edad inferior a 60 años, un valor sérico de bilirrubina inferior a 3 mg/dl, el sexo femenino y la natremia superior a 125 mEq/l. Sin embargo,

tanto el escaso número de acontecimientos finales como el excesivo número de variables analizadas deben hacer adoptar cierta cautela al analizar estos datos; por otra parte, los pacientes que recibieron paracentesis de más de 4 l no recibieron albúmina de manera sistemática, lo cual puede suponer una elevada incidencia de disfunción circulatoria posparacentesis, circunstancia claramente asociada a una disminución de la supervivencia.

Sorprendentemente, y a diferencia de la práctica totalidad de los estudios controlados publicados con DPPI en diversas indicaciones, los pacientes tratados mediante DPPI no desarrollaron más encefalopatía que los asignados a paracentesis evacuadora.

En un tercer estudio, realizado por el Grupo Internacional para el estudio de la ascitis refractaria¹⁸, se incluyó a 70 pacientes con criterios estrictos de AR de acuerdo con el Club Internacional para el Estudio de la Ascitis. Con arreglo a esta definición, los pacientes presentaban en el momento de la inclusión una ávida retención de sodio reflejada por un gran descenso en la natriuresis. Un importante aspecto adicional de este estudio es que por primera vez se efectúa una valoración de los costes asociados a cada una de las modalidades de tratamiento. Como en el estudio anterior, la variable principal fue la supervivencia sin trasplante hepático. Aunque la DPPI favoreció el control de la ascitis, como demuestra el menor número de pacientes con ascitis en el seguimiento (15 frente a 29), y un menor número total de episodios de ascitis, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en lo que respecta a la variable principal del estudio. Así, la probabilidad de permanecer vivo al año y a los dos años fue del 41 y el 26% en el grupo de DPPI, y del 35 y el 30%, respectivamente, en el grupo de paracentesis evacuadora. En el estudio multivariado el tratamiento realizado no fue una variable predictiva independiente para supervivencia, mientras que la cifra de BUN y la puntuación de Child-Pugh sí lo fueron.

Una de las más importantes conclusiones de este estudio es la demostración de que la DPPI ejerce un efecto protector frente al desarrollo de síndrome hepatorenal (9 frente al 31%; *odds ratio* [OR]: 0,20 [0,05-0,81]), hecho que está sin duda ligado al significativo cambio en los sistemas vasoactivos endógenos y, por tanto, en el equilibrio circulatorio de los pacientes cirróticos. Sin embargo, este efecto beneficioso se vio contrarrestado por la mayor probabilidad de desarrollar encefalopatía hepática grave (60 frente al 34%; OR: 2,87 [1,1-7,6]).

Por último, la comparación de los costes de ambos procedimientos demostró que el de la DPPI está próximo al doble del coste de la paracentesis evacuadora.

El último estudio aleatorio, publicado únicamente en forma de resumen¹⁹, es el de mayor tamaño muestral. En él se aleatorizó a 109 pacientes a recibir DPPI o paracentesis evacuadora. Los resultados son superponibles a los anteriormente expuestos; así, el riesgo de presentar ascitis durante el seguimiento fue superior en los pacientes con paracentesis evacuadora (RR: 4,01 [3,16-5,09]), mientras que la encefalopatía fue más frecuente en los pacientes receptores de DPPI. La supervivencia absoluta y la super-

vivencia libre de trasplante fueron prácticamente idénticas en ambos grupos.

El resultado global de estos estudios indica que, aunque el control de la ascitis es claramente superior en pacientes con DPPI, y que ésta disminuye el riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal, no induce un efecto beneficioso sobre la supervivencia, aumenta el riesgo de encefalopatía grave e incrementa el coste del tratamiento.

No obstante, es preciso destacar que la población incluida en los estudios mencionados no es homogénea y que es posible que existan determinadas subpoblaciones de pacientes en los cuales la DPPI pueda ser claramente beneficiosa o, por el contrario, claramente perjudicial, lo que probablemente exija un análisis individualizado en cada caso.

Es de destacar además que en un porcentaje superior al 40% de los pacientes tratados con DPPI en los estudios comentados fue necesaria su manipulación ante la presencia de obstrucción parcial o completa de la derivación, con la consiguiente aparición de acontecimientos clínicos e incremento del coste. Con el advenimiento de las prótesis recubiertas, que probablemente disminuyan la disfunción de la derivación, quizá se incremente la eficacia de la DPPI, disminuyendo el número de acontecimientos clínicos asociados a la disfunción y reduciendo el coste asociado a las revisiones. Sin embargo, es posible que el mantenimiento de manera más permanente de la derivación portosistémica se asocie a una mayor probabilidad de encefalopatía y a un deterioro de la función hepática y tal vez de la supervivencia.

En conclusión, el tratamiento estándar de la AR sigue siendo la realización de paracentesis evacuadora asociada con expansión del volumen con albúmina. Es posible, no obstante, que en una población aún no determinada la DPPI pueda representar un beneficio terapéutico. Sin duda son necesarios nuevos estudios controlados o metaanálisis que permitan responder a estas cuestiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Runyon BA. Refractory ascites. *Semin Liver Dis* 1993;13:343-51.
- Bories P, García-Compeán D, Michel H, Bourel M, Capron JP, Gauthier A, et al. The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt: a multicenter controlled trial. *J Hepatol* 1986;3: 212-3.
- Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnosis criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8: 1151-7.
- Franco D, Vons C, Traynor O, De Smadja C. Should portal systemic shunt be reconsidered in the treatment of intractable ascites in cirrhosis? *Arch Surg* 1988;123:987-91.
- Arroyo V, Cárdenas A. TIPS in the treatment of refractory ascites. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez Tapias JM, editors. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson, 1999; p. 43-51.
- Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Banares R, Bandi JC et al. Clinical events following TIPS: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-303.
- Arroyo V, Ginés P. TIPS and refractory ascites. Lessons from the recent history of ascites therapy. *J Hepatol* 1996;25:221-3.
- Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-22.
- Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ, La Berge JM, Feldstein V, Bass NM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 1995;21:709-16.
- Quiroga J, Sangro B, Núñez M, Bilbao I, Longo J, García-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21: 986-94.
- Guevara M, Ginés P, Bandi JC, Gilibert R, Surt p, Jiménez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-22.
- Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-71.
- Cabrera J, Maynar M, Granados R, Goniz E, Reyes R, Pulido-Duque JM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996;110: 832-9.
- Rössle M, Deibert P, Haag K, Ochs A, Olschewski M, Siegerstetter V, et al. Randomised trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopy plus propanolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997; 349:1043-9.
- Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1996;25: 135-44.
- Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-6.
- Ginés P, Uriz J, Calahorra B, García-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2000;123:1839-47.
- Sanyal AJ, Genning C, Reddy RK, Wong F, Kowdley K, Benner K, et al. The North American Study of Treatment for Refractory Ascites (NASTRA). *Gastroenterology* 2002;122(Suppl 1):643.