

# Clonidina en pacientes con ascitis

JORDI GORDILLO Y CARLOS GUARNER

Servicio de Patología Digestiva. Unidad de Hepatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

## Introducción

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis<sup>1</sup>. La activación de los sistemas vasoactivos endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], sistema nervioso simpático [SNS] y hormona antidiurética) desempeña un papel muy importante en la formación de la ascitis<sup>2</sup>. El tratamiento de la ascitis es la dieta hiposódica y los fármacos diuréticos. Los pacientes con ascitis refractaria se deben valorar para trasplante hepático y tratar mediante paracentesis evacuadora con expansión con albúmina<sup>3-6</sup>. La clonidina es un fármaco  $\alpha_2$ -agonista de acción central con actividad simpaticolítica utilizado en pacientes con hipertensión arterial y cirrosis<sup>7-10</sup>, que ha sido evaluado en el tratamiento de la ascitis tensa o refractaria.

### Puntos clave

- La formación de ascitis en la cirrosis se debe a una disfunción circulatoria importante con activación de diferentes mecanismos vasoactivos compensatorios (SRAA, sistema nervioso simpático [SNS], secreción de vasopresina).
- El tratamiento estándar de la ascitis es la dieta hiposódica y los diuréticos (espironolactona y furosemida).
- En la ascitis refractaria, las opciones terapéuticas son la paracentesis evacuadora periódica con expansión plasmática con albúmina o la colocación de un stent portosistémico intrahepático en pacientes con buena función hepática.
- La clonidina es un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico de acción central que produce bloqueo de los receptores alfa y betaadrenérgicos y disminuye la actividad periférica adrenérgica.
- En pacientes cirróticos con ascitis y activación del SNS se ha señalado que la asociación de clonidina al tratamiento farmacológico convencional podría conseguir un mejor tratamiento de la descompensación ascítica. Sin embargo, se precisan más estudios clínicos antes de poder recomendar su uso en la práctica clínica.

## Importancia del problema

La ascitis es la complicación más frecuente de las 3 complicaciones mayores de la cirrosis hepática (encefalopatía hepática y hemorragia por varices esofagogástricas). Por otra parte, la cirrosis hepática es la causa de más del 75% de los casos de ascitis. Aproximadamente, un 50% de los pacientes con cirrosis compensada (los que nunca han presentado complicaciones de la enfermedad) desarrollará ascitis durante los 10-15 años siguientes al diagnóstico<sup>1</sup>. La mediana de supervivencia de los pacientes con ascitis es de aproximadamente 2 años<sup>11</sup>, por lo que todo paciente con ascitis debe ser considerado y, por tanto, evaluado como candidato a trasplante hepático<sup>4</sup>.

## Fisiopatología de la ascitis

En la cirrosis, el aumento de la resistencia hepática al flujo portal causa el desarrollo gradual de la hipertensión portal, la formación de vasos venosos colaterales y la formación de comunicaciones (*shunts*) sanguíneas a la circulación sistémica<sup>5</sup>.

La teoría más aceptada que explica la formación de ascitis es la de la vasodilatación arterial<sup>2</sup> (fig. 1). La intensa vasodilatación arterial esplácnea condiciona una vasodilatación arterial, produciéndose una disminución del volumen arterial efectivo<sup>6,12</sup>. En los estadios iniciales de la enfermedad, todo ello se produce de manera moderada y tiene un efecto pequeño en el volumen arterial efectivo, gracias a un aumento compensatorio en el gasto cardíaco<sup>2</sup>. Conforme la enfermedad avanza, la vasodilatación arterial esplácnea es tan intensa que el anterior mecanismo resulta insuficiente para mantener el equilibrio y se produce un descenso en la presión arterial de manera continuada. Como consecuencia de ello, los barorreceptores arteriales detectan esta situación y estimulan persistentemente sistemas vasoactivos endógenos (SRAA, SNS y hormona antidiurética), produciéndose una retención renal de sodio y agua, lo que perpetúa la formación de ascitis<sup>2</sup>. A medida que progresa la enfermedad se produce un empeoramiento en la excreción renal de agua libre y una intensa vasoconstricción renal, todo lo cual conduce, respectivamente, a la hiponatremia dilucional y al síndrome hepatorenal<sup>2,5</sup>.

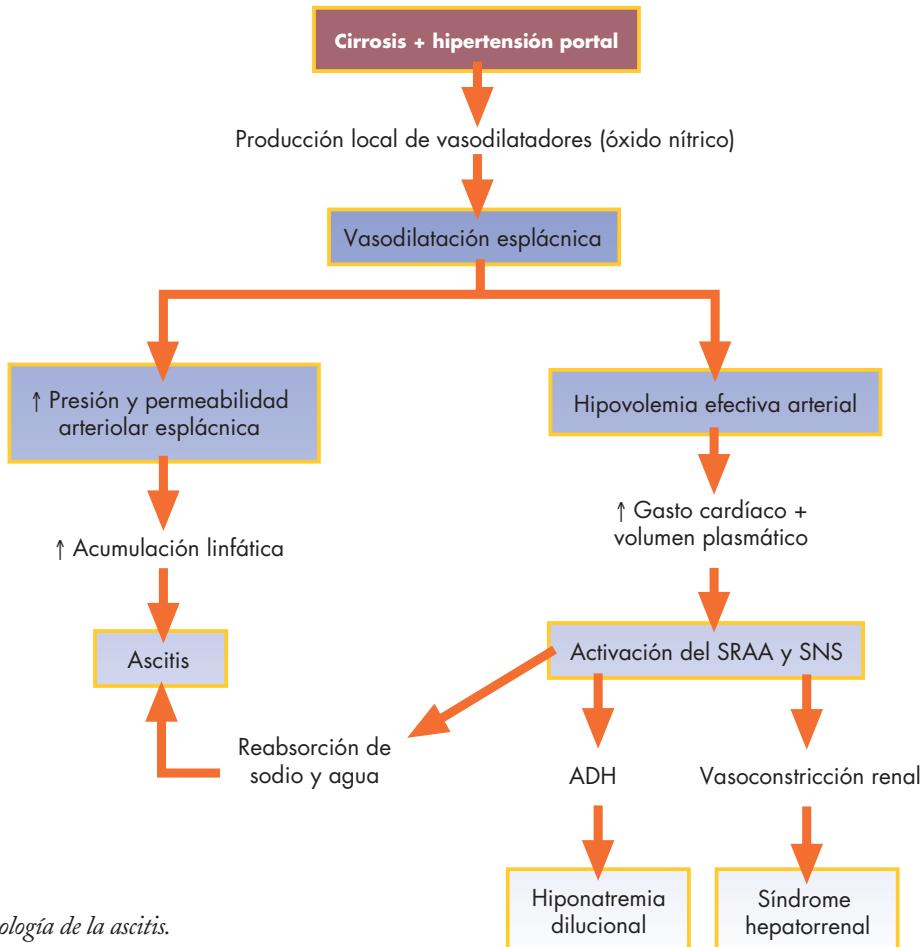


Figura 1. Fisiopatología de la ascitis.

## Tratamiento de la ascitis

El tratamiento de la ascitis dependerá de su gravedad. En varias revisiones y documentos de consenso<sup>3-6</sup> se han establecido unas recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la ascitis una vez ésta se inicia en el paciente cirrótico, o una vez ya está establecida. Centrándonos básicamente en el tratamiento médico (y no en el tratamiento/evaluación del paciente con ascitis), éste sería, además de la necesidad de establecer una dieta hiposódica, el siguiente: en la ascitis leve (grado A, detectada por ecografía), sin tratamiento farmacológico; en la ascitis moderada (grado B), tratamiento farmacológico según el algoritmo que se muestra en la figura 2<sup>3</sup>; en la ascitis tensa (grado C) se recomienda realización de paracentesis evacuadoras con expansión de volumen plasmático con albúmina, si el volumen extraído es > 5 l de líquido ascítico.

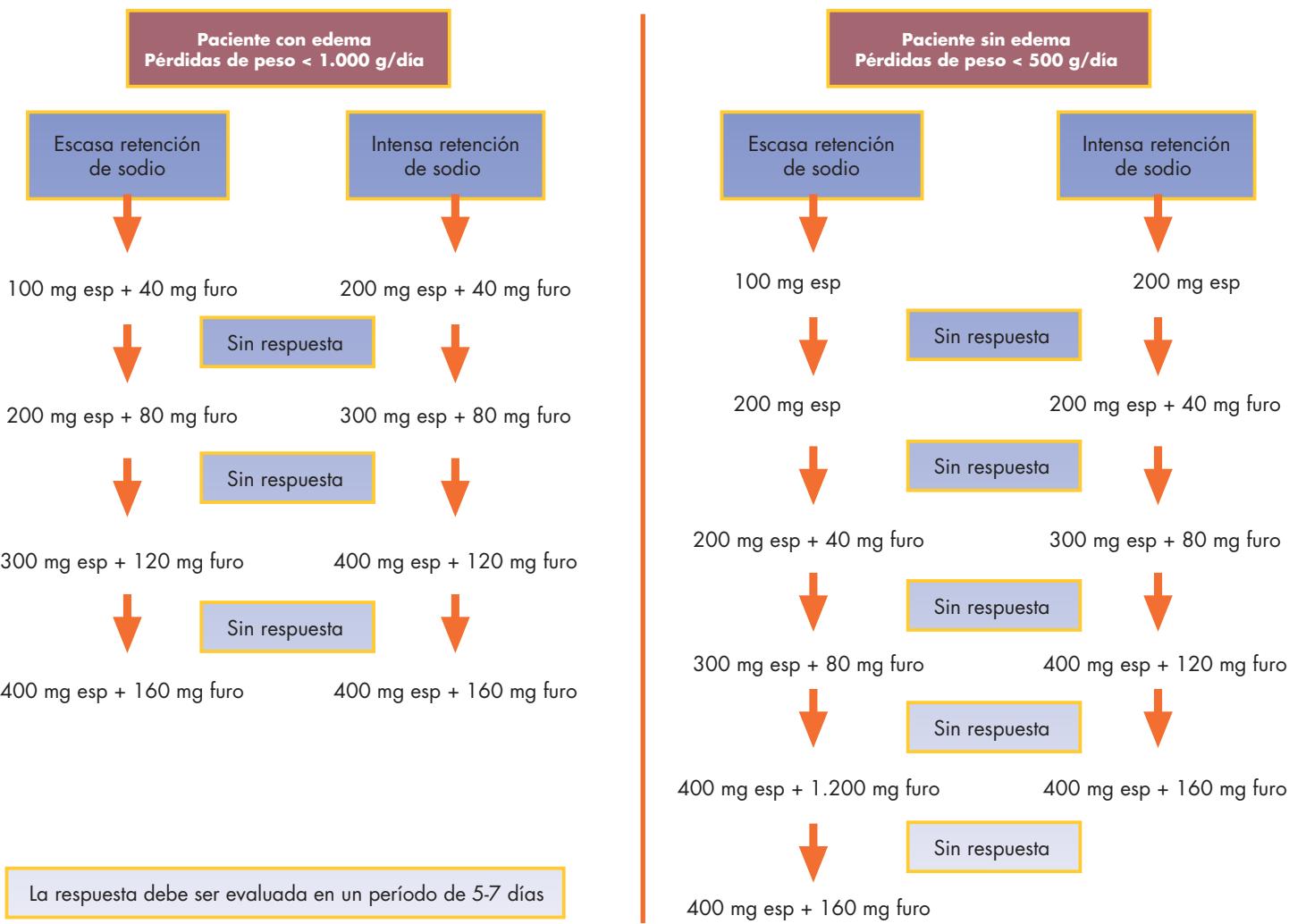
La ascitis refractaria (intratable o resistente a los diuréticos, en función de si no se pueden administrar fármacos diuréticos por la aparición de efectos secundarios o bien se administran en dosis máximas sin respuesta clínica, respectivamente)<sup>13</sup> tiene lugar en un 5-10% de los pacientes con ascitis, y en estas circunstancias se recomienda el tratamiento mediante paracentesis evacuadoras (las mismas recomendaciones que en la ascitis tensa) y, en casos determinados de pacientes con buena función hepática y siempre que no haya contraindicación, la colocación de un *stent* portosistémico intrahepático. Hay que recordar que estos pacientes deben ser evaluados pa-

ra trasplante hepático e incluidos en lista de espera, si procede, ya que tienen una probabilidad de supervivencia baja<sup>3-6</sup>.

## Cirrosis, sistema nervioso central y clonidina

En diferentes estudios se ha demostrado, mediante la determinación de las concentraciones de la noradrenalina en diferentes territorios sanguíneos, la presencia de una hiperactividad en el SNS en los pacientes cirróticos descompensados y el efecto directo de dicha hiperactividad en diferentes parámetros hemodinámicos, como el gasto cardíaco, el filtrado glomerular, la perfusión renal y la presión portal<sup>14-16</sup>.

La hiperactivación del SNS en los pacientes con cirrosis contribuye a la hipoperfusión renal y a la retención de sodio, ya que estimula los adrenorreceptores renales  $\alpha_2$ , lo que causa una vasoconstricción que produce un descenso en el flujo renal y en la tasa de filtrado glomerular. Además, la noradrenalina aumenta la reabsorción tubular de sodio, principalmente en su porción proximal, e incrementa la secreción de renina, aldosterona y vasopresina<sup>14</sup>. Por otra parte, se ha observado que los pacientes con cirrosis descompensada (con o sin tratamiento diurético) presentan una mayor concentración media de noradrenalina (no de adrenalina), con la consiguiente mayor activación del SNS y sus consecuencias, respecto a los pacientes con una cirrosis sin descompensación previa o que tras ésta han sido compensados con tratamiento diurético<sup>15</sup>.



**Figura 2.** Algoritmo del tratamiento de la ascitis moderada.

Esp: espironolactona; furo: furosemida.

Tomada de Ginès et al<sup>3</sup>.

La clonidina es un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico de acción central cuya administración provoca una disminución en la descarga adrenérgica del SNS. En la circulación sistémica, la clonidina causa una reducción de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la presión arterial, mientras que en la circulación esplácnica reduce el gradiente de presión venosa hepática mediante el descenso de la resistencia hepatoportal y el flujo esplácnico<sup>8,10,16</sup>. A pesar del marcado descenso en la presión arterial que sigue a la administración de la clonidina, el flujo sanguíneo hepático y la función hepática se mantienen, y la función renal y la excreción de sodio no resultan alteradas<sup>8,10,17,18</sup>.

A partir de los datos previamente descritos, se diseñaron varios estudios dirigidos a un grupo de pacientes seleccionados con descompensación ascítica y aumento de la actividad del SNS medida en función de las concentraciones de noradrenalina<sup>17-20</sup>. En éstos se combinó, en diferentes pautas, el tratamiento de la ascitis y de la ascitis refractaria con clonidina y espironolactona. En los pacientes con ascitis refractaria, los

resultados mostraron una mejoría significativa en el tratamiento de la ascitis a largo plazo con la combinación de ambos fármacos, frente a la realización de paracentesis asociada con expansión del volumen plasmático con albúmina, ya que se redujo el número de reingresos hospitalarios y el tiempo hasta la readmisión por descompensación ascítica fue mayor<sup>17</sup>, a pesar de que los pacientes tratados con paracentesis inicialmente también recibieron espironolactona en el momento del alta hospitalaria para prevenir la recurrencia de la ascitis. En los pacientes con ascitis tensa no refractaria también se observó una mejoría significativa en el grupo de tratamiento diurético convencional (espironolactona  $\pm$  furosemida) asociado con clonidina frente a diuréticos y placebo, ya que se observó menor número de reingresos hospitalarios, un tiempo hasta la primera readmisión hospitalaria por ascitis más prolongado, una menor frecuencia de episodios de ascitis a tensión, una menor incidencia de disfunción renal y una menor dosis de tratamiento diurético convencional necesaria<sup>18</sup>. Además, se observó una disminución a largo plazo estadísticamente significativa en la concentración de renina y aldosterona en los pacientes que recibieron tratamiento con clonidina. Todo ello explicaría, junto con la disminución en la

actividad del SNS, una mejoría del efecto de la espironolactona al aumentar el filtrado glomerular y la concentración de sodio en el túbulo distal de la nefrona (lugar de acción de la espironolactona).

Estos datos indican que en un grupo seleccionado de pacientes cirróticos (con las características comentadas anteriormente) se podría conseguir un mejor tratamiento de la descompensación ascítica mediante la adición de clonidina al tratamiento farmacológico convencional. Sin embargo, se precisan más estudios clínicos de carácter multicéntrico y con un número mayor de pacientes que demuestren claramente estos beneficios de la clonidina en el tratamiento de la ascitis refrataria o tensa y, por tanto, para que se pueda recomendar en la práctica clínica.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. ● Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis factors. *Hepatology*. 1987;7:12-8.
2. ●● Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
3. Ginès P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, Ruiz del Arbol L, Solae R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:535-44.
4. Runyon B. AASLD practice guideline of management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;841-56.
5. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004;350:1646-54.
6. Kuiper JJ, De Man RA, Van Buuren HR. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:183-93.
7. Goldstein DS, Levinson PD, Zimlichman R, Pitterman A, Stull R, Reiser HR. Clonidine suppression testing in essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985;102:42-8.
8. Moreau R, Lec SS, Hadengue A, Braillon A, Lebrec D. Hemodynamic effects of a clonidine-induced decrease in sympathetic tone in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1987;7:149-54.
9. Esler M, Dudley F, Jennings G, Debinsky H, Lambert G, Petal J, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992;116:446-55.
10. Roulot D, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Braillon A, Hadengue A, et al. Long term sympathetic and hemodynamic responses to clonidine in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102:1309-18.
11. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, Caltagirone M, Filipazzo G, et al. Survival and prognosis indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31:468-75.
12. Iwakiri Y, Grozman RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43:S121-31.
13. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, G Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-76.
14. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders. Role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis*. 1994;14:35-43.
15. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Kanstrup I-L, Christensen NJ. Splanchic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis. *Gut*. 1984;25:1034-43.
16. Willett IR, Jennings G, Esler M, Dudley FJ. Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet*. 1986;2:939-42.
17. Lenaerts A, Codden T, Henry JP, Legros F, Ligny G. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spironolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29:1137-42.
18. Lenaerts A, Codden T, Meunier J-C, Henry J-P, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology*. 2006;44:844-9.
19. Lenaerts A, Van Cauter J, Moukhâbir H, Meunier JC, Ligny G. Treatment of refractory ascites with clonidine and spironolactone. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21:524-5.
20. Lenaerts A, Codden T, Van Cauter J, Meunier JC, Henry JP, Ligny G. Interest of the association clonidine-spironolactone in cirrhotic patients with ascites and activation of sympathetic nervous system. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002;65:1-5.

## Bibliografía recomendada

Lenaerts A, Codden T, Meunier J-C, Henry J-P, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology*. 2006;44:844-9.

Estudio prospectivo aleatorizado en el que se evaluó el efecto en el tratamiento de la ascitis al añadir clonidina al tratamiento diurético convencional, así como los cambios hemodinámicos observados, con mejores resultados en los pacientes a los que se asoció clonidina. Ha sido cuestionado posteriormente por la selección de los pacientes incluidos.

Roulot D, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Braillon A, Hadengue A, et al. Long term sympathetic and hemodynamic responses to clonidine in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102:1309-18.

Estudio prospectivo que muestra el efecto inhibitorio en el sistema nervioso simpático de la clonidina en pacientes cirróticos sobre parámetros hemodinámicos hepáticos renales y sistémicos.

Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.

Artículo que expone la teoría de la vasodilatación arterial periférica como causante de la retención inicial de sodio y agua en el cirrótico que conduce a la formación de la ascitis.