

CURSO DE POSGRADO - (PARTE I)

Problemas en el Manejo del Paciente con Cirrosis

Director: Dr. Rubén Terg
Secretaria: Dra. Yamila Martínez Artola

Avances en el Tratamiento del Síndrome Hepatorrenal Dra Mónica Guevara (España)	Página 5
Ascitis Refractaria Dra Raquel Abecasis	Página 9
Hiponatremia Dilucional Dra Mónica Guevara (España)	Página 11
Cardiopatía Cirrótica Dr Adrián Gadano	Página 16
Estrategias no Quirúrgicas en el Tratamiento del Hepatocarcinoma Dr Oscar Andriani	Página 18
Infección en el Paciente con Cirrosis Dr Eduardo Fassio	Página 20

Síndrome hepatorrenal

Mónica Guevara (España)

El síndrome hepatorrenal (SHR) es una complicación muy grave que presentan los pacientes cirróticos con ascitis. Se caracteriza por ser una insuficiencia renal funcional, y por tanto, potencialmente reversible ya que no existe ninguna alteración estructural del riñón. El SHR se desarrolla en el contexto de una alteración severa de la hemodinámica sistémica. Los pacientes cirróticos con ascitis desarrollan una vasodilatación arteriolar muy intensa que induce un aumento de actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos. La vasodilatación se localiza, fundamentalmente, en el territorio esplácnico, mientras que en otros territorios vasculares, como son el riñón, cerebro, músculo y piel, predomina la vasoconstricción (Figura 1). La vasoconstricción renal es la que origina el SHR. El diagnóstico del SHR se realiza por exclusión de otras etiologías. En 1996 el Club Internacional de Ascitis enunció los criterios diagnósticos para definir el SHR.¹ Existen criterios diagnósticos mayores y criterios adicionales, para definir SHR es necesario que se cumplan todos los criterios mayores, mientras que los adicionales, si están, solo refuerzan el diagnóstico (Tabla 1). Dentro del SHR existen dos formas clínicas, el SHR tipo 1 y el tipo 2. El SHR tipo 1 se define como un aumento en la creatinina sérica a un valor superior a 2,5mg/dl o una disminución en el aclaramiento de creatinina menor a 20mL/min en menos de dos semanas. Generalmente, el SHR tipo 1 ocurre en pacientes con una función hepática muy deteriorada y frecuentemente se produce luego de un factor desencadenante (peritonitis bacteriana espontánea, paracentesis evacuadora sin expansión o hemorragia di-

gestiva). El pronóstico de estos pacientes es muy malo con una supervivencia media de 15 días.

El SHR tipo 2 se caracteriza por un aumento moderado en la creatinina sérica superior a 1.5mg/dl que permanece estable durante meses. La supervivencia media de estos pacientes es de 3 meses. Es importante diferenciar estos dos tipos de SHR ya que implican diferencias muy importantes en cuanto a evolución y tratamiento

Tratamiento

Trasplante hepático

El Trasplante hepático es el único tratamiento definitivo para el SHR. Sin embargo es bien conocido que los pacientes trasplantados con SHR presentan una mayor morbi-mortalidad perioperatoria comparados con los pacientes trasplantados sin SHR, a pesar de tener una supervivencia a largo plazo similar.² Además, los pacientes con SHR tipo 1 difícilmente lleguen a ser trasplantados debido a la rápida progresión del síndrome. Por lo tanto, hay que intentar trasplantar a los pacientes en un estadio previo al desarrollo de este síndrome. El principal problema del trasplante hepático en el SHR tipo 1 es su aplicabilidad. Debido a la extremadamente corta supervivencia, la mayoría de los paciente mueren antes del trasplante. La introducción del score MELD,^{3,4} el cual incluye creatinina sérica, bilirrubinas e INR, para los pacientes en lista de espera, parcialmente ha resuelto este problema, colocando a los pacientes con SHR en los primeros lugares de la lista. Un estudio reciente ha demostrado, que el SHR debe ser tratado antes de realizar el trasplante hepático, ya que la recuperación del SHR disminuye la morbilidad temprana y mortalidad después del trasplante y prolonga la supervivencia a largo plazo.⁵

Shunt de Le Veen

El shunt de Le Veen ha demostrado ser ineficaz en el tratamiento del SHR tipo 1, si bien la colocación del shunt de Le Veen produce una mejoría de la función renal esta mejoría no se acompaña de una mayor supervivencia de estos pacientes. Respecto al SHR tipo 2 con ascitis refractaria se ha demostrado que la paracentesis evacuadora con reposición de volumen es igual de efectiva en el control de la ascitis y presenta muchas menos complicaciones. Por tanto, actualmente esta técnica está en desuso.⁶

Vasoconstrictores

En la actualidad los vasoconstrictores son el tratamiento farmacológico más prometedor para revertir el SHR. Hasta ahora varios estudios han utilizado distintos vasoconstrictores que han demostrado ser efectivos en revertir el SHR.⁷⁻¹⁵ El primer estudio fue publicado en 1997 en ese estudio se utilizó ornipresina, un vasoconstrictor análogo de la hormona antidiurética.⁷ La elección de ornipresina fue debido a que, teóricamente, esta droga tenía mayor efecto vasoconstrictor a nivel esplácnico con muy poco efecto sistémico. Teniendo en cuenta la fisiopatología del SHR este vasoconstrictor podía ser eficaz, además de tener, supuestamente, una incidencia muy baja de efectos adversos. En este estudio se trataron 16 pacientes, 8 de ellos recibieron la medicación durante 3 días y los restantes 8 durante 15 días. La ornipresina se administró combinada con un expansor de volumen, la albúmina. Los resultados sobre la función renal se observaron solo en los pacientes que recibieron el tratamiento prolongado, sin embargo en la mitad de estos pacientes el tratamiento tuvo que suspenderse por efectos isquémicos de la medicación. Posteriormente, otro estudio evaluó el efecto de la ornipresina junto con albúmina y dopamina, el tratamiento fue efectivo para revertir el SHR, sin embargo 2 de 9 pacientes tuvieron que suspender la terapia por complicaciones isquémicas.⁹ En vista de las complicaciones isquémicas que presentaba la ornipresina fue que se comenzó a utilizar la terlipresina, otro análogo de la hormona antidiurética, utilizado ampliamente en el tratamiento del sangrado por varices esofágicas, y con mucho menos efectos adversos. El primer estudio publicado incluyó 9 pacientes con SHR, 6 tipo 1 y 3 tipo 2, la administración de terlipresina y albúmina revirtió el SHR en 7 pacientes. Ningún paciente debió suspender la medicación por complicaciones de tipo isquémico.¹⁰

Posteriormente, Mulkay et al¹⁵ trataron a 12 pacientes con SHR tipo 1 con terlipresina y albúmina. En siete pacientes la administración del tratamiento revirtió el SHR. En ningún caso se desarrollaron complicaciones isquémicas. Recientemente, Ortega et al¹⁴ publicaron un estudio en el cual trataron 21 pacientes, 13 con terlipresina y albúmina y 8 con terlipresina sola. En 10 pacientes que recibieron el tratamiento combinado se obtuvo una normalización de la función renal, sin embargo esto se produjo solo en 2 de los que recibieron terlipresina sola. Además

la albúmina fue el único factor predictivo de respuesta completa. Por tanto, estos resultados sugerirían que la albúmina es importante en la reversión del SHR. Finalmente, Moreau et al publicaron un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 99 pacientes con SHR tipo 1.¹³ El SHR revirtió en el 58% de los pacientes. Si bien este estudio incluye una gran serie de pacientes el ser retrospectivo y multicéntrico hace que existan diferencias en cuanto al tiempo de tratamiento y dosis administrada.

Como conclusión de estos estudios podemos decir que los vasoconstrictores, análogos de la hormona antidiurética, son eficaces en revertir el síndrome hepatorenal. La mejoría de la función renal se observa luego de un tratamiento prolongado con estas drogas (media 7-10 días). Una vez obtenida la mejoría del SHR y suspendida la medicación, la recidiva del SHR no es frecuente. Si bien ninguno de estos estudios ha sido randomizado y controlado, la administración de terlipresina pareciera asociarse a un aumento en la supervivencia de estos pacientes. No existe evidencia clara acerca de la necesidad de administrar albúmina, es necesario para ello realizar estudios controlados.

Dentro de las sustancias vasoconstrictoras también se han utilizado las drogas simpáticomiméticas. Angeli et al⁸ evaluaron el efecto de la administración oral de un agonista alfa1, la midodrina, en pacientes con SHR tipo 1. En ese estudio se evaluó el efecto de la midodrina junto con albúmina y octreotido y se lo comparó con el efecto de la albúmina y dopamina. Todos los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con midodrina presentaron una mejoría importante de la función renal. Por otro lado, los pacientes que recibieron albúmina y dopamina mostraron un empeoramiento progresivo de la función renal. Finalmente, Duvoux et al¹² describieron recientemente que la administración de noradrenalina es eficaz en el tratamiento del SHR. Doce pacientes con SHR tipo 1 fueron tratados con noradrenalina, furosemida y albúmina. El SHR revirtió en 10 de los doce pacientes. Solo hubo 2 efectos adversos de tipo isquémico que revirtieron tras suspender la medicación. No obstante la medicación fue reinstaurada a las 24 hs sin complicaciones.

Conclusión

Hasta ahora no existen estudios randomizados y controlados, lo cual se hace sumamente difícil ya que la incidencia del SHR es muy baja y es muy dificultoso incluir en los estudios un número importante de pacientes. Sin embargo tomando todos estos estudios juntos podemos decir que existe suficiente evidencia como para recomendar el uso de vasoconstrictores análogos de la vasopresina en el tratamiento de pacientes con SHR tipo 1.

No obstante, no existe evidencia acerca del uso conjunto de la albúmina. Respecto al uso de las otras sustancias vasoconstrictoras, los resultados son promisorios pero es necesario realizar más estudios controlados.

Derivación intrahepática percutánea portosistémica (TIPS)

Teniendo en cuenta la fisiopatología del SHR, la derivación intrahepática percutánea portosistémica (conocida como TIPS del inglés, transjugular intrahepatic portosystemic shunt) sería un buen método para revertir el SHR. Hasta ahora solo 2 estudios publicados han evaluado el efecto del TIPS en el SHR.^{16,17} Guevara et al¹⁷ evaluaron el efecto del TIPS en 7 pacientes con SHR tipo 1, La colocación del TIPS produjo una disminución en la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y en 6 de los 7 pacientes una mejoría significativa de la función renal, sin llegar a la normalización de la misma. No se observó una incidencia elevada de complicaciones a pesar de la avanzada enfermedad hepática y renal. Posteriormente, Brensing et al¹⁶ evaluaron el efecto del TIPS en 31 pacientes con SHR, 14 pacientes con SHR tipo 1 y 17 con SHR tipo 2. Los pacientes con SHR tipo 1 tuvieron una supervivencia significativamente menor que los pacientes con SHR tipo 2. Sin embargo, comparando los pacientes con SHR tipo 1 a los que se les colocó un TIPS con aquellos a los cuales no se les colocó por requerir diálisis de urgencia, los pacientes con TIPS presentaron una supervivencia superior. Sin embargo, aquellos pacientes en los que no se realizó el procedimiento, estaban clínicamente peor que los que recibieron TIPS.

Uno de los puntos de interés en el tratamiento del SHR tipo 1 con vasoconstrictores y albúmina i.v o con TIPS es la observación de que pese a la marcada supresión la renina y norepinefrina, indicando una mejoría importante en la función circulatoria hay una filtración glomerular persistentemente baja. La razón de este retraso en la normalización es desconocida, pero pudiese ser debido a la existencia de un componente no respondedor de la falla renal a los cambios en la función circulatoria o al hecho de que el volumen arterial efectivo no es normalizado con la terapia farmacológica. Un reciente estudio de Wong y col¹⁸ estudia esta hipótesis. El tratamiento con TIPS en pacientes que responden a tratamiento farmacológico (midrodina, octreótide y albúmina) fue asociado con normalización de la filtración glomerular en la mayoría de los casos. Por lo tanto el efecto del TIPS en la normalización de la filtración glomerular fue debido a la corrección de la vasodilatación arterial, a un incremento en la pre-carga cardíaca y función ventricular o ambos, situaciones que deben ser investigadas.

Respecto al SHR tipo 2, el TIPS disminuye la ascitis pero no prolonga la supervivencia y se asocia a un mayor número de episodios de encefalopatía severa.

Conclusiones

Por tanto estos estudios sugieren que el TIPS es capaz de revertir el SHR y posiblemente, se asocia a una mayor supervivencia (en el caso del SHR tipo 1). No obstante no existen estudios controlados ni tampoco estudios que sugieran que grupo de pacientes se beneficiaría con este procedimiento. El tratamiento secuencial de vasocon-

strictores y TIPS debe ser evaluado en futuros estudios. Respecto a los pacientes con SHR tipo 2, el TIPS mejora el control de la ascitis refractaria pero no prolonga la supervivencia.

Otros métodos terapéuticos

La hemodiálisis es frecuentemente usada en el manejo del SHR tipo 1 en muchos centros, particularmente en pacientes que son candidatos a trasplante hepático, con la finalidad de prevenir las complicaciones asociadas a la falla renal y mantener a los pacientes vivos hasta el trasplante. Sin embargo, los efectos benéficos de este procedimiento en el SHR no han sido demostrados convincentemente. Las complicaciones durante la hemodiálisis en estos pacientes son comunes e incluyen hipotensión arterial, sangrado, e infecciones. Por otro lado, los hallazgos clínicos o bioquímicos indicadores de terapia de remplazo renal, tales como falla cardíaca, respiratoria, acidosis metabólica severa o hiperkalemia severa son infrecuentes en el SHR tipo 1.

Otras drogas vasodilatadores, tales como dopamina o prostaglandinas, han sido usadas por muchos años en el manejo del SHR sin eficacia comprobada.¹⁹ Reportes aislados sugieren el efecto benéfico del octreótide, administrado como única medicación, una droga que inhibe varios péptidos vasodilatadores de origen esplácnico, especialmente glucagon. Sin embargo, un estudio reciente aleatorizado, controlado con 50 mg/h en infusión no mostró efecto positivo.²⁰ Finalmente, N-acetyl-cisteína mostró eficacia en una serie pequeña de pacientes a dosis de 300 mg C/12h, pero estos resultados requieren confirmación en series con mayor número de casos.²¹

Sistema Molecular Recirculante Absorbente (MARS)

La diálisis extracorpórea de albúmina, un sistema que usa un dializado con albúmina que recircula y perfunde a través de columnas carbón e intercambiadoras de aniones, ha reportado mejorar la función renal y supervivencia en pequeñas series de pacientes con SHR. Mitzner y col²² realizaron un estudio prospectivo controlado y compararon MARS con la terapia de soporte estándar (líquidos i.v, dopamina, y si era necesario vasoconstrictores) Se incluyeron trece pacientes, todos clase C de la clasificación de Child-Pugh, con scores de 12.4 ± 1 , status UNOS pre-trasplante 2 A, y valores de bilirrubina de 25.7 ± 14 mg/dL. En el grupo de pacientes tratados con MARS se observó una disminución significativa en los niveles de bilirrubina y creatinina y un incremento en el sodio sérico y actividad de protrombina ($p < 0.01$). La mortalidad evaluada al día 7, fue del 100% en el grupo control vs. 62.5% en el grupo MARS ($p < 0.01$). No obstante, se requiere realizar mas estudios para validar esta modalidad terapéutica Prevención del SHR

Existen dos situaciones en donde se ha demostrado que la aparición de SHR puede prevenirse. Estas son la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la hepatitis alcohó-

lica aguda.^{23,24} Esto ha sido demostrado en dos estudios randomizados y controlados que han incluido un número considerable de pacientes. En el primer estudio en pacientes con PBE se demostró que la administración de albúmina junto con cefotaxime disminuye de forma significativa la aparición de SHR comparado con pacientes que recibieron solo el antibiótico. En el segundo estudio, la administración de pentoxifylina (un inhibidor del factor de necrosis tumoral) disminuyó de forma significativa la aparición del SHR en pacientes con hepatitis alcohólica aguda. Además también redujo la mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 1: Criterios diagnósticos del SHR

El SHR debe sospecharse en todo paciente que presente enfermedad hepática grave con una creatinina sérica superior a 1,5mg/dL. En estos casos

1. Debe descartarse la presencia de infección, shock o deshidratación.
2. Se debe investigar acerca de la administración de drogas nefrotóxicas.
3. Deben suspenderse los diuréticos y si no se evidencia mejoría de la función renal se debe realizar una expansión con 1,5 L de solución salina.
4. Debe realizarse una determinación de proteínas en orina de 24 h que deberá ser inferior a 500mg/día
5. Deberá solicitarse una ecografía renal que deberá ser normal.

Diferentes formas clínicas

Posteriormente se diferenciará la forma clínica de SHR, ya que de ello dependerá el pronóstico y el tratamiento del paciente.

Tipo 1 SHR rápidamente progresivo, con una supervivencia media de días.

Tipo 2 SHR estable, con una supervivencia media de meses.

Bibliografía

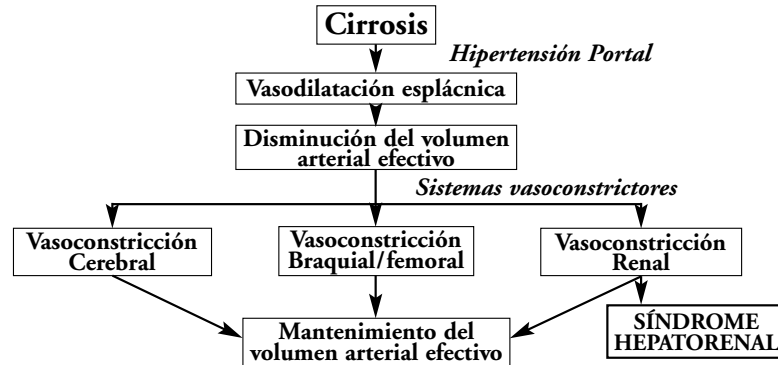
1. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23(1):164-176.
2. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome—experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51(2):428-430.
3. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4):864-871.
4. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2):464-470.
5. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdo-

- gan O et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40(1):140-146.
6. Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, Good JT, Jr., Giansiracusa R. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986; 30(5):736-740.
7. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27(1):35-41.
8. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29(6):1690-1697.
9. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30(4):870-875.
10. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33(1):43-48.
11. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiati E, Bernuau J, Barriere E et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(8): 882-888.
12. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36(2):374-380.
13. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122(4):923-930.
14. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las HD et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):941-948.
15. Mulkay JR, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64(1):15-19.
16. Bressing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H 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(2):288-295.
17. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28(2):416-422.
18. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40(1):55-64.
19. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122(6):1658-1676.
20. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003; 38(1):238-243.
21. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999;353(9149):294-295.
22. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Kortgen G, Stange J et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001;5(5):417-422.

23. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341(6):403-409.

24. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119(6):1637-1648.

Figura 1



Ascitis refractaria

Raquel Abecasis

Definición

El Club Internacional de la Ascitis definió la ascitis refractaria (AR) como aquella que no puede ser eliminada o cuya recurrencia precoz no puede ser prevenida con tratamiento médico adecuado. La clasificó en dos subtipos. La ascitis resistente a los diuréticos se caracteriza por la falta de respuesta a dosis máximas (160 mg/día de furosemida y 400 mg/día de espironolactona) y apropiada restricción de sodio (Na) durante al menos una semana. La ascitis intratable por diuréticos es aquella en la cual el paciente desarrolla complicaciones inducidas por los diuréticos que impiden el uso de dosis efectivas de estos fármacos.¹

Antes de considerar a un paciente como portador de AR es necesario descartar: a) el incumplimiento de la dieta hiposódica, b) la administración inadvertida de Na (antiácidos), c) el tratamiento con vasodilatadores (nitratos), d) o con drogas que comprometen la función renal (AINES, aminoglucósidos). Se debe sospechar que el paciente no cumple la restricción salina de la dieta cuando la ascitis no disminuye a pesar de tener una adecuada natriuresis es decir superior al Na ingerido diariamente.²

Prevalencia, patogenia y pronóstico

La prevalencia de AR en pacientes cirróticos oscila entre 5 y 10% de los que se internan por un episodio de ascitis generalmente de gran volumen.^{3,4} La mayoría de ellos tienen un síndrome hepato-renal (SHR) tipo 2. Desde el punto de vista patogénico se caracteriza por una disminución del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular que compromete el acceso de los diuréticos a los túbulos renales. Se produce un descenso del Na filtrado y un aumento de la reabsorción proximal de este ión. Por lo tanto muy poco Na alcanza la porción ascendente del

asa de Henle y los túbulos distal y colector que es el lugar de acción de la furosemida y la espironolactona respectivamente, favoreciendo la resistencia a los diuréticos.⁵

La probabilidad anual de sobrevida de los pacientes con ascitis refractaria es tan solo del 50 % y se ha demostrado que la edad avanzada, el hepatocarcinoma y la diabetes son factores pronósticos independientes de menor sobrevida mientras que la abstinencia alcohólica es un factor de mayor sobrevida.⁶

Tratamiento

La anastomosis peritoneo-venosa (APV), diseñada por el Dr. LeVeen, fue el primer tratamiento útil de los pacientes con AR pues logró mejorar la función renal y la respuesta a los diuréticos.⁷ Sin embargo, actualmente su uso está limitado por la obstrucción frecuente de la anastomosis tanto a nivel de la válvula como del segmento intravenoso por reflujo de sangre y trombosis, por el desarrollo de peritonitis plástica en el extremo intraperitoneal de la prótesis que dificulta o impide la realización del trasplante hepático y por la existencia de tratamientos alternativos eficaces.

La efectividad y seguridad de la paracentesis evacuadora (PE) asociada a expansión plasmática para resolver la ascitis tensa, la ha convertido en el tratamiento de primera elección de la AR.^{1,8} En dos trabajos randomizados comparando PE + albúmina versus APV, ambos procedimientos mostraron ser igualmente efectivos, tener similar riesgo de complicaciones y una comparable sobrevida.^{9,10} La PE tiene la ventaja de ser un procedimiento simple que puede realizarse en forma ambulatoria.

Para reducir la frecuencia de las PE, los pacientes pueden continuar con diuréticos según tolerancia y dieta hiposódica. Deberían suspenderse ante la aparición de complicaciones significativas o cuando la natriuresis es inferior a 10 mEq/día. Se ha demostrado que los pacientes tratados con 200 mg diarios de espironolactona tuvie-

ron una recurrencia de la ascitis del 18% comparada con el 96% de aquellos tratados con placebo.¹¹

La PE está asociada a alteraciones hemodinámicas. Inmediatamente después de la misma, mejora la función circulatoria con un marcado aumento del gasto cardíaco, reducción de las presiones cardiopulmonares y supresión de las sustancias vasoconstrictoras. Estos cambios se deben a una disminución de la presión intratorácica y aumento del retorno venoso por la movilización de la ascitis. Sin embargo, al cabo de 12 hs los parámetros enunciados previamente vuelven a sus valores basales reinstalándose la hipovolemia arterial efectiva con el riesgo de empeorar la función renal en 24-48 hs luego del procedimiento.¹² Esta hipovolemia efectiva se define por el 50% de aumento de la actividad de la renina plasmática (ARP) mayor a 4 ng/ml/h al sexto día de la paracentesis y se denomina disfunción circulatoria postparacentesis (DCPP).¹³

Aunque la DCPP es habitualmente asintomática, no es meramente un trastorno bioquímico ya que empeora el pronóstico de estos pacientes pues no revierte espontáneamente, persiste hasta 6 meses después de la paracentesis, se asocia a una rápida reaccumulación de la ascitis y, lo que es muy importante, a una menor sobrevida.¹³ La forma más efectiva de prevenir la DCPP es la infusión de un expansor plasmático luego de la paracentesis. Se ha observado que la incidencia de insuficiencia renal (11 vs 0%) e hiponatremia (17 vs 3,8%) postparacentesis fue significativamente mayor en los pacientes sin expansión del volumen plasmático comparada con los que recibieron albúmina en dosis de 6-8 gr por cada litro de ascitis extraída.¹⁴

Considerando el alto costo de la albúmina, se la ha comparado con otros expansores plasmáticos sintéticos más económicos. Un estudio multicéntrico, que incluyó 289 pacientes con ascitis tensa, demostró que la DCPP fue significativamente menor con albúmina (18%) que con Dextrán 70 (34%) o Hemacel (37%). El tipo de expansor plasmático y el volumen de ascitis extraída fueron los únicos predictores de DCPP. Cuando el volumen era menor a 5 lts, la DCPP fue similar con los 3 expansores (15%). Por el contrario, aumentó a 31% con Dextran o Hemacel cuando el volumen oscilaba entre 5 y 9 lts y a 55% cuando la paracentesis superaba los 9 lts.¹⁵ Recientemente se ha comprobado que la solución salina puede ser una alternativa posible a la albúmina cuando el volumen de ascitis removido es inferior a 6 litros.¹⁵

La derivación portocava percutánea intrahepática (DPPI) tiene ventajas en el tratamiento de la AR porque a) descomprime los sinusoides y por lo tanto se comporta como una anastomosis quirúrgica porto-cava latero-lateral en el tratamiento de la ascitis, sin la morbimortalidad asociada a una cirugía mayor y b) a través de la conexión del sistema venoso portal con el sistémico, el volumen secuestrado en la circulación esplácnica es transferido a la circulación sistémica, reponiendo efectivamente la disminu-

nución del volumen arterial efectivo que lleva a la retención de sodio.

Se han publicado cinco estudios prospectivos randomizados de DPPI versus PE que incluyeron un total de 330 pacientes con AR.¹⁶⁻²⁰ Todos demostraron un mejor control de la ascitis con la DPPI. El primer estudio incluyó solo 25 pacientes y, aunque la DPPI fue más eficaz que la PE, los pacientes Child C tratados con DPPI tuvieron una mortalidad altamente significativa.¹⁶ En los tres estudios siguientes, que incluyeron un mayor número de pacientes y mayor experiencia en la colocación de la DPPI, la sobrevida fue similar con ambos tratamientos.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, el último trabajo publicado por Salerno y col, demostró una sobrevida significativamente mejor en los pacientes con DPPI.²⁰ Gines y col. observaron un menor riesgo de síndrome hepato-renal pero una alta incidencia de encefalopatía severa y costos más elevados en pacientes con DPPI comparados con aquellos tratados con paracentesis.¹⁹ Por lo tanto la DPPI debería ser relegada a pacientes con ascitis refractaria que no toleren sesiones muy frecuentes de PE, que tengan ascitis tabicada, Child-Pugh menor de 12 puntos y sin encefalopatía.^{16,21,22}

Teniendo en cuenta el pronóstico desfavorable de esta complicación, todo paciente con AR debe ser evaluado para trasplante hepático.^{8,21}

Bibliografía

1. Arroyo V, Gines P, Gerbes A L y col. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-176.
2. García-Tsao, G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:726-748.
3. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F y col. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology* 1991; 14:231-236.
4. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G y col. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156-162.
5. Diez J, Simon MA, Anton F, Indart F, Prieto J. Tubular sodium handling in cirrhotic patients with ascites as analysed by the renal lithium clearance method. *Eur.J Clin Invest* 1990; 20: 266-271.
6. Moreau R, Deleage P, Pessione F, Lebrec D y col. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int.* 2004; 24(5): 459-64
7. Leveen H, Christoudias G, Ip M, Luft R, Falk G, Grosberg S. Peritoneo-venous shunting for ascites. *Ann Surg* 1974; 180: 580-591.
8. Moore K, Wong F, Gines P y col. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38: 258-266

9. Gines P, Arroyo V, Vargas V y col: Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991, 325:829-835.
10. Gines A, Planas R, Angeli P y col. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites by LeVeen shunt with titanium tip. Comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 1995, 22:124-131.
11. Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P y col. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in nonazotemic patients with cirrhosis. A randomized double blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; 26: 614-620.
12. Luca A, Feu F, García-Pagán J, y col. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotics with tense ascites. *Hepatology* 1994; 20:30-33.
13. Ginés A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, y col. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and poligeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology*. 1996; 111: 1002-1010.
14. Ginés P, Titó L, Arroyo V, y col. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-1502.
15. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, y col. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37:1147-1153.
16. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A y col. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996, 25:135-144.
17. Rossle M, Ochs A, Gulberg V y col. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000, 342:1701-1707.
18. Gines P, Uriz J, Calahorra B et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus repeated paracentesis plus intravenous albumin for refractory ascites in cirrhosis: A multicenter randomized comparative study. *Gastroenterology* 2002, 123:1839-1847.
19. Sanyal AJ, Genning C, Reddy K R et al: The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003, 124:634-641.
20. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M et al. Randomized controlled study of TIPS vs paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40:629-635.
21. Runyon B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004: 841-856.
22. Boyer T, Haskal Z. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41 (386-400).

Hiponatremia dilucional en la cirrosis

Mónica Guevara, Pere Ginès.

Introducción

Cronológicamente, el primer trastorno de función renal que aparece en pacientes cirróticos es una disminución de la capacidad renal de excretar sodio. Inicialmente, cuando la enfermedad está compensada, esta alteración solo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga (administración de solución salina, tratamiento con mineralcorticoides). Sin embargo, cuando la enfermedad progresa la retención renal de sodio se hace más intensa y los enfermos son incapaces de excretar el sodio ingerido con la dieta. Este se retiene junto con agua en proporciones isotónicas, acumulándose en la cavidad peritoneal en forma de ascitis. La retención renal de sodio en la cirrosis es debida fundamentalmente a un aumento de la reabsorción tubular renal de este ión. Al inicio del desarrollo de ascitis, cuando los pacientes tienen una retención renal de sodio moderada, las concentraciones plasmáticas de aldosterona y noradrenalina son normales. En esta fase de la enfermedad, por tanto, la retención de sodio es independiente de la actividad nerviosa

simpática renal y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los dos sistemas antinatriuréticos más conocidos. La concentración de péptidos natriuréticos atriales es elevada, lo que indica que la retención renal de sodio tampoco está en relación con una disminución de factores natriuréticos endógenos. Se ha sugerido que mecanismos antinatriuréticos aun desconocidos serían los responsables de este hecho. También se ha postulado la existencia de un aumento de la sensibilidad renal al efecto de la aldosterona. Cuando la retención renal de sodio es intensa, los pacientes cirróticos con ascitis presentan invariablemente hiperaldosteronismo y un aumento de la actividad nerviosa simpática.

Tiempo después del inicio de la retención renal de sodio y ascitis, los pacientes desarrollan una segunda alteración de la función renal, consistente en una disminución de la capacidad renal de excretar agua libre. Como ocurre en el caso del sodio, inicialmente esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga acuosa. Sin embargo en fases avanzadas de la enfermedad, el trastorno se hace tan intenso que los pacientes son incapaces de excretar el agua ingerida con la dieta. El agua retenida diluye el medio interno y produce hiponatremia e hipoosmolaridad. La aparición tardía de este

trastorno justifica su importante valor pronóstico. La hiponatremia dilucional (concentración plasmática de sodio inferior a 130 mEq/l) es uno de los parámetros pronósticos más importantes en los pacientes cirróticos.

Fisiopatología

Disminución de la capacidad renal de excretar agua libre

La administración oral o intravenosa (solución glucosada al 5%) de 20 ml/Kg de peso en 45 minutos a un individuo normal determina tras un periodo de 30-45 min la excreción de una orina diluida (60-110 mOsm/Kg, la osmolaridad plasmática es de 290 mOsm/Kg) a una tasa de 8-12 mL/min. El volumen de agua excretado por este individuo puede ser idealmente dividido en dos partes. La primera consiste en el volumen de agua que disolvería los solutos urinarios iso-osmóticamente con respecto al plasma (aclaramiento osmolar). La segunda parte consiste en agua libre de solutos (aclaramiento de agua libre). Dado que el aclaramiento osmolar en sujetos normales oscila entre 1.5 y 2.5 ml/min, el aclaramiento de agua libre normal oscila entre 6 y 12 ml/min. Esto significa que una persona sana es capaz de mantener el contenido corporal de agua en sus límites normales incluso ante ingestas acuosas de 10 litros por día o más.²

La generación de agua libre se produce en la rama ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe cloro y sodio sin reabsorción concomitante de agua (este segmento es impermeable al agua).³ Por tanto el agua libre se produce por substracción de solutos de la orina tubular. Este proceso ocurre constantemente, y así el asa de Henle produce constantemente una orina hipotónica (diluida en relación al plasma) que alcanza el túbulo distal y colector.

El aclaramiento de agua libre dependerá de la reabsorción de agua en el túbulo distal (que atraviesa la corteza renal, isotónica con el plasma) y sobre todo en el túbulo colector (que atraviesa la médula renal, progresivamente más hipertónica hasta la papila renal). La hormona anti-diurética (ADH) es el principal factor que determina la reabsorción de agua en el segmento distal de la nefrona. Cuando se administra una sobrecarga acuosa, se suprime la secreción de ADH, el túbulo distal y colector se vuelven impermeables al agua, y la orina diluida generada en el asa de Henle se excreta prácticamente inmodificada. Por el contrario, en condiciones de deshidratación, los niveles de ADH son muy altos, el túbulo distal y colector son muy permeables al agua, y el líquido tubular se concentra progresivamente a lo largo de la nefrona distal por reabsorción de agua en virtud del gradiente osmótico existente entre el líquido tubular y el intersticio medular hipertónico.

El aclaramiento de agua libre tras sobrecarga acuosa es normal en pacientes con cirrosis hepática compensada y reducido en la mayoría de pacientes con ascitis.⁴ El grado

de deterioro de la excreción de agua libre, sin embargo, varía considerablemente de un paciente a otro. Mientras en algunos pacientes está solo ligeramente reducido, en otros es muy bajo, siendo algunos pacientes incapaces de diluir la orina en condiciones de sobrecarga acuosa (aclaramiento de agua libre negativo). Estos pacientes con aclaramiento de agua libre muy bajo (inferior a 1 ml/min) son los que desarrollan hiponatremia dilucional.⁵ Este concepto es importante desde un punto de vista terapéutico. La hiponatremia en la cirrosis con ascitis no es debida a un déficit de sodio sino a un exceso de agua y el tratamiento debe ir dirigido a corregir este punto. La incidencia de hiponatremia dilucional en pacientes cirróticos ingresados para el tratamiento de un episodio de ascitis es de aproximadamente 35%.⁵

Hormona anti-diurética

La ADH es producida por neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, es transportada en vesículas a través de los axones neuronales y, finalmente, es almacenada en gránulos secretores en las terminaciones neuronales de la neurohipófisis. La secreción de ADH se inicia con la propagación de un estímulo neuronal que causa despolarización de la membrana celular, entrada de calcio, fusión de los gránulos con la membrana celular y liberación de su contenido al espacio extracelular y a la sangre.⁶ Los factores más importantes que influyen en la secreción de ADH son la presión osmótica del plasma y el estado circulatorio.^{2,3} Pequeños cambios en la osmolaridad plasmática, actuando a través de un grupo de neuronas concentradas en el hipotálamo anterior (osmoreceptor), producen cambios drásticos en la secreción de ADH. Las alteraciones hemodinámicas modifican la secreción de ADH mediante estímulos neurogénicos que, partiendo de receptores de presión y de volumen intravasculares (barorreceptores) alcanzan los núcleos supraópticos y paraventricular a través de los nervios glosofaríngeo y neumogástrico. Al contrario de lo que sucede con los estímulos osmóticos, descensos pequeños del volumen circulatorio (<10%) o de la presión arterial tienen poco efecto en los niveles plasmáticos de ADH. Sin embargo, descensos más intensos se acompañan de un aumento progresivo de la ADH circulante. Cuando la osmolaridad plasmática y la volemia envían estímulos contradictorios a los núcleos supraópticos y paraventricular (por ejemplo coexistencia de hipovolemia e hiponatremia) predomina el estímulo hemodinámico.²

Los dos efectos biológicos más importantes de la ADH son el aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo distal y colector, lo cual facilita la reabsorción pasiva de agua desde la luz tubular al intersticio medular hipertónico y la contracción de la musculatura lisa vascular (vasoconstricción). El efecto hidro-osmótico de la ADH se inicia a través de su interacción con receptores V2 en la membrana basocelular de los túbulos colectores.⁷ El re-

sultado de esta interacción es una secuencia de eventos consistente en activación de la enzima adenil-ciclasa, formación de AMP cíclico, activación de una cinasa proteica citosólica, e inserción de canales de agua (acuaporina-2) en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. En condiciones de ausencia de ADH, la membrana luminal del túbulo colector es impermeable al agua debido a la ausencia de canales de agua. Por el contrario, la membrana basocelular, es muy rica en acuaporina-3 (un canal de agua diferente que también transporta urea), es altamente permeable al agua aun en ausencia de ADH. El efecto vasoconstrictor de la ADH se inicia con la interacción de la hormona con receptores V1 situados en la musculatura lisa vascular.⁷ El efecto final es un aumento de la concentración intracelular de calcio que determina contracción celular. El efecto vascular de la ADH es particularmente intenso en las circulaciones esplácnica, cutánea y muscular, siendo la circulación renal mucho menos sensible al efecto vasoconstrictor de esta hormona.

Existen muchas evidencias que indican que la ADH juega un papel muy importante en la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre en la cirrosis.^{4,8} Los niveles plasmáticos de ADH están elevados en la mayoría de pacientes con cirrosis hepática y ascitis y se correlacionan inversamente con la capacidad renal de excretar agua libre. Estudios longitudinales en ratas con cirrosis experimental y ascitis han demostrado que la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre aparece en estrecha relación cronológica con el inicio de una hipersecreción de ADH. Finalmente, el bloqueo farmacológico de los receptores V2 con antagonistas específicos peptídicos y no peptídicos de la ADH corrige completamente la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre en ratas con cirrosis hepática y ascitis.^{9,10,12,13} Este efecto también se ha observado tras la administración de miravolina (RU 51-599), un agonista kappa opioide que inhibe la liberación y el efecto tubular de la ADH, en ratas con cirrosis y a pacientes con cirrosis hepática y ascitis.^{11,13}

Los elevados niveles circulantes de ADH en la cirrosis con ascitis son debidos a un aumento de la síntesis hipotalámica y no a una disminución del aclaramiento hepático de la hormona. Existen evidencias que la hipersecreción de ADH es debida a un estímulo hemodinámico.^{4,6,8} La mayoría de pacientes con hipersecreción de ADH tienen un grado de hiponatremia que suprimiría totalmente los niveles circulantes de la hormona en individuos normales. Por otra parte, la ADH en plasma de los pacientes cirróticos con ascitis se correlaciona directamente con la actividad de renina plasmática y la concentración de noradrenalina y sus niveles se suprimen por maniobras que aumentan el volumen arterial efectivo, como la inmersión en agua hasta el cuello o la inserción de un shunt peritoneo-venoso. Finalmente, el bloqueo de los receptores V1 con antagonistas específicos de la ADH en modelos experimentales de cirrosis hepática se asocia a un des-

censo significativo de la presión arterial, efecto que no es observado en los animales sanos. Esto indica que la hipersecreción de ADH en la cirrosis hepática constituye un mecanismo homeostático para mantener la presión arterial en límites normales o casi normales, y que el estímulo más probable de la ADH en esta enfermedad es la hipotensión arterial.

Existen muchos estudios que han demostrado que la hipertensión portal, por un mecanismo no bien conocido en el que intervendría una aumentada síntesis endotelial de óxido nítrico, se asocia a una marcada vasodilatación arterial esplácnica que compromete la presión arterial.¹⁴ La activación del sistema nervioso simpático, y la estimulación consiguiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la ADH, serian eventos intermedios de este trastorno, siendo la retención renal de sodio y la alteración de la capacidad renal de excretar agua libre las consecuencias finales.

Otros factores involucrados en la excreción de agua libre.

En la cirrosis hepática con ascitis el aporte de solutos a la rama ascendente del asa de Henle disminuye como consecuencia de una disminución del filtrado glomerular y de un aumento de la reabsorción proximal de sodio.⁸ Por tanto, la generación de agua libre en el segmento dilutor de la nefrona puede verse comprometida por una menor llegada de cloro y sodio a este segmento de la nefrona. El túbulo colector sintetiza prostaglandina E2 (PGE2) en respuesta a la acción de la ADH. Por otra parte la PGE2 inhibe el efecto tubular renal de la ADH. Existe por tanto en la nefrona distal un mecanismo de retro-alimentación negativa mediante el cual la ADH estimula la síntesis de su inhibidor la PGE2, la cual modula su efecto hidroosmótico. La síntesis tubular renal de PGE2 esta aumentada en pacientes con cirrosis hepática y ascitis. Por otra parte la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas con anti-inflamatorios no esteroideos en estos pacientes se asocia a un marcado descenso de la capacidad renal de excretar agua libre. Estos resultados indican que la disminución del aclaramiento de agua libre en los pacientes cirróticos con ascitis sería aun mas bajo si la PGE2 tubular no antagonizara el efecto de la ADH, y explican por que muchos pacientes con cirrosis hepática y ascitis mantienen una capacidad renal de excretar agua libre relativamente preservada a pesar de tener niveles elevados de ADH.¹⁵ Es posible, por tanto, que el deterioro de la excreción renal de agua libre en la cirrosis apareciera cuando la síntesis renal de prostaglandinas fuera insuficiente para antagonizar el efecto de la ADH.

Tratamiento de la hiponatremia dilucional.

Agentes acuaréticos

Tradicionalmente, el tratamiento de la hiponatremia dilucional en la cirrosis se ha basado en la restricción de

la ingesta de agua. Sin embargo este tratamiento es difícilmente aplicable y raramente es efectivo. La administración de sodio en estos pacientes esta contraindicada por aumentar la velocidad de formación de ascitis.⁸

El futuro del tratamiento de la hiponatremia dilucional en la cirrosis son los fármacos acuaréticos. Se trata de fármacos que interfieren con los efectos renales de la ADH y, por lo tanto, inhiben la reabsorción de agua en los túbulos colectores.¹⁶⁻¹⁸ Incrementan el volumen urinario sin afectar la excreción de solutos, llevando a poliuria hipotónica, y por tanto son el tratamiento ideal de la hiponatremia en los pacientes con cirrosis u otras condiciones asociadas con retención de agua tales como insuficiencia cardiaca congestiva o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

El primer agente acuarético fue descubierto hace más de 25 años. La poliuria hipotónica fue vista como un efecto colateral de la demeclociclina, una tetraciclina usada para el tratamiento del acné. Este efecto es relacionado a una inhibición en el mensajero intracelular de la adenilato-ciclasa de la ADH en las células del túbulo colector. El rol de la demeclociclina en el manejo de la hiponatremia fue estudiado en pacientes con SIADH y cirróticos con ascitis. En ambas condiciones se observó corrección en la retención de agua, y aumento en los niveles séricos de sodio. Desafortunadamente, la demeclociclina afectaba la perfusión renal y la filtración glomerular en la cirrosis, no continuando su uso.¹⁹ Durante los 70s, y principios de los 80s, se encontró que los péptidos opioides con afinidad por los m y k-receptores tenían profundos efectos en el metabolismo renal de agua. Los m-agonistas típicamente causan antidiuresis por un incremento en la secreción de ADH. En contraste los k-agonistas producen poliuria hipotónica por supresión de la ADH. A inicios de los 90s, el agonista selectivo k-opioide niravoline fue desarrollado como un agente acuarético,^{11,13,20} produciendo un marcado incremento en la excreción renal de agua y concentración sérica de sodio.

Avances en la fisiología de la ADH en los 70s y 80s fueron esenciales en el desarrollo de las actuales drogas acuaréticas. El efecto hidroosmótico de la ADH es mediado por la inserción de canales de agua (acuaporina-2), los cuales son almacenados en las vesículas citoplasmáticas cerca de la luz tubular, y en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. En un estado no estimulado, la membrana es casi impermeable al agua por ausencia de estos canales. En contraste, la membrana basocelular, la cual es rica en acuaporina-3, es altamente permeable al agua. El efecto hidroosmótico de la ADH es iniciado por la unión de la hormona a el receptor V2 en la membrana basolateral de las células epiteliales del túbulo colector. Este receptor se une a la adenilato-ciclasa, y la estimulación resulta en el paso de ATP a AMPc. El AMPc activa una protein cinasa citosólica que promueve la inserción de las moléculas de acuaporina-2 en la mem-

brana luminal. El agua es reabsorbida pasivamente del lumen tubular hipotónico al intersticio medular hipertónico. En contraste, el efecto vasoconstrictor de la ADH depende de la interacción de la hormona con los receptores V1 en la membrana de las células musculares lisas. El mecanismo intracelular es similar a la de otros vasoconstrictores e involucra un incremento en el calcio citosólico. Manning y Sawyer fueron²¹⁻²² los primeros investigadores que desarrollaron antagonistas específicos de los receptores V2. Ellos modificaron la molécula de desmopresina, un antagonista selectivo de V2, y obtuvieron numerosos péptidos con afinidad por los receptores V2, pero sin actividad antidiurética en animales experimentales. Claria y col. usaron uno de estos péptidos en ratas con cirrosis, ascitis e hiponatremia y observaron una normalización en el metabolismo renal de agua.⁹ Desafortunadamente, cuando estos péptidos fueron usados en humanos paradójicamente exhibían un débil agonismo V2.

La era moderna de las drogas acuaréticas inició en 1991, cuando un antagonista V1 no peptídico activo oralmente fue descrito. Un año mas tarde, mediante modificaciones estructurales de la molécula, el primer antagonista selectivo no peptídico de los receptores V2 (OPC-31260) fue obtenido, y sentó las bases para la síntesis otros antagonistas V2 (VPA -985; SR.121463, OPC-41061, YM-087).^{10,12,23-5} En animales normales y sujetos sanos, la administración de los antagonistas de los receptores V2 se asocia con un marcado incremento en el volumen urinario sin cambios mayores en la excreción de solutos, llevando a una poliuria hipotónica. Estudios posteriores han reportado efectos similares en pacientes y animales de experimentación con SIADH, insuficiencia cardiaca congestiva y cirrosis.

Varias enfermedades podrían beneficiarse de las drogas acuaréticas, y la cirrosis es probablemente la principal indicación para estos agentes por los siguientes motivos:

1.- La frecuencia de retención de agua en la cirrosis es muy alta. Mientras la prevalencia de hiponatremia importante (sodio sérico < 130 mEq/l) en los pacientes hospitalizados oscila entre 1 y 4%, en los pacientes con cirrosis y ascitis es del 30%.

2.- Al momento no hay terapia para la hiponatremia en cirrosis descompensada. La restricción de líquidos es impráctica e inefectiva. Por otro lado, la administración de sodio quizá incremente las concentraciones séricas de sodio pero a expensas de un incremento en la ascitis.

3.- El principal componente del edema en la cirrosis es el agua isotónicamente reabsorbida con sodio en los túbulos renales por acción de la aldosterona y otros sistemas antinatriuréticos, el agua retenida por acción de la ADH en pacientes con hiponatremia dilucional es también un componente importante. Por lo tanto los agentes acuaréticos pueden mejorar el manejo de la ascitis y el edema en estos pacientes.

4.- Aproximadamente el 25% de los pacientes cirróticos

cos requieren dosis elevadas de diuréticos y secundariamente desarrollan hiponatremia.^{14,26-28} Un empeoramiento de la hipovolemia arterial efectiva secundaria a la depleción de volumen es el mecanismo más probable. Los agentes acuaréticos pudiesen prevenir este efecto adverso del tratamiento diurético.

5.- Síntomas asociados con hiponatremia incluyen un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, que van de síntomas inespecíficos como cefalea, náusea, calambres, hasta problemas mayores como desorientación, confusión, letargia, convulsiones, déficit neuronales focales, e incluso coma. Esto refleja edema cerebral resultado del paso osmótico del agua hacia el cerebro. Síntomas neurológicos significativos no suelen ocurrir hasta que el sodio sérico es menor a 125 mEq/l, con una variabilidad individual marcada. Mucho de esta variabilidad puede ser entendida considerando el proceso de regulación del volumen cerebral. El cerebro y la osmolaridad del líquido extracelular están en equilibrio. Después de la inducción de hipoosmolaridad en el líquido extracelular, el movimiento de agua hacia el cerebro provoca edema cerebral. Sin embargo, en respuesta al edema cerebral, la pérdida rápida de osmolitos orgánicos y electrolitos del espacio extracelular, llevan a la pérdida de agua intracelular y disminución en el volumen cerebral con tendencia a la normalidad. Esta respuesta homeostática, la cual ocurre en un lapso de 48hrs, explica porque la encefalopatía hiponatrémica es frecuente en pacientes con hiponatremia aguda y no crónica. La hiponatremia espontánea en la cirrosis es generalmente asintomática ya que se desarrolló lentamente. Sin embargo, no es infrecuente, que los pacientes presenten una caída rápida en la concentración sérica de sodio (después de paracentesis o mediante tratamiento agresivo con diuréticos) llevando a encefalopatía hiponatrémica. El tratamiento en estos pacientes se basa en la infusión iv de soluciones salinas, y en estos casos el uso de drogas acuaréticas puede ser otra indicación.

6.- Finalmente, las drogas acuaréticas quizá sean de interés en los pacientes cirróticos con hiponatremia previo al trasplante hepático. Muchos donadores tienen hipernatremia e hiperosmolaridad, y hay evidencias que las grandes diferencias en la concentración de sodio sérico entre el donador y recipiente predisponen a la disfunción temprana del injerto.²⁹ Sin embargo, la rápida normalización del sodio sérico con la infusión de soluciones salinas y plasma durante la cirugía quizá precipiten síndromes osmóticos desmielinizantes.³⁰ El incremento pre-quirúrgico en el sodio sérico con las drogas acuaréticas quizá reduzca este problema.

Varias investigaciones experimentales en fase 1 y 2 en pacientes, han demostrado que los antagonistas V2 de vasopresina son extremadamente efectivos en incrementar el aclaramiento de agua libre y normalizar las concentraciones séricas de sodio en pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia dilucional. El incremento en el volumen

urinario es dosis dependiente y cuando la dosis apropiada es dada las concentraciones de sodio se normalizan en pocos días.³¹ Sin embargo, hay muchos aspectos concernientes al uso de las drogas acuaréticas en los cirróticos que tienen que ser investigados. La manera en que estos agentes deben ser usados en los pacientes con cirrosis es un aspecto importante, ya que estos fármacos tienen múltiples interacciones con agentes natriuréticos usados en estos pacientes. Por tanto, es esencial conocer como estas drogas afectan la excreción de sodio en pacientes con cirrosis y ascitis. En condiciones normales los agentes acuaréticos incrementan el volumen urinario sin afectar la excreción de sodio, esto no ha sido el caso en pacientes y en animales experimentales con cirrosis y ascitis, ya que en adición a una poliuria hipotónica, estos agentes incrementan la excreción urinaria de sodio, por lo que las indicaciones de su uso fuera de la hiponatremia dilucional espontánea (ej., hiponatremia inducida por diuréticos, hiponatremia previa a trasplante) deben ser confirmadas. Finalmente, hay evidencia de que el 60% de los pacientes cirróticos con hiponatremia dilucional responden a las drogas acuaréticas, por lo que los factores que influyen en dicha respuesta deben ser investigados.³²

Bibliografía

- 1.- Ginés P, Rodés J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. En V. Arroyo, P. Ginés, J. Rodés, R.W. Schrier (eds) Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Blackwell Science, Inc, Malden, MA 1999:36-62.
- 2.- Roberstson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. En B.M. Brenner, F.C. Rector (eds) The Kidney. Saunders Company. Philadelphia. 1991:677-736.
- 3.- Knepper MA, Gottschalk CW. Regulation of water balance: urine concentration and dilution. En: R.W. Schrier, C.W. Gottschalk (eds) Diseases of the Kidney. Little Brown & Co. Boston 1997:750-757.
- 4.- Arroyo V, Clària J, Saló J et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Sem Liver Dis* 1994;14:44-58.
- 5.- Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA et al. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249-256.
- 6.- Ishikawa S, Schrier RW. Arginine vasopressin in cirrhosis. En V. Arroyo, P. Ginés, J. Rodés, R.W. Schrier (eds) Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Blackwell Science, Inc. Malden, MA, 1999:220-230.
- 7.- Skirecki KL, Brown D, Ercolani L et al. Molecular mechanism of vasopressin action in the kidney. En E.E. Windhager (de) Handbook of Physiology. Section 8, Renal Physiology. Oxford University Press, New York; 1992:1185-1218.
- 8.- Ginés P, Berl T, Bernardi M et al. Hyponatremia in cirrhosis: From pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28:851-864.
- 9.- Clària J, Jiménez W, Arroyo V et al. Blockade of the hydroosmotic effect of vasopressin normalizes water excretion in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1989; 97: 1294-1299.

- 10.- Tsuboi Y, Ishikawa SE, Fujisawa G et al. Therapeutic efficacy of the non-peptide AVP antagonist OPC-31260 in cirrhotic rats. *Kidney Int* 1994;46:237-244.
- 11.- Bosch-Marcé M, Jiménez W, Angeli P et al. Aquaretic effect of the kappa-opioid agonist RU 51599 in cirrhotic rats with ascites and water retention. *Gastroenterology* 1995;109:217-233.
- 12.- Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:561-570.
- 13.- Bosch-Marcé M, Poo JL, Jiménez W et al. Comparison of two aquaretic drugs (Niravoline and OPC-31260) in cirrhotic rats with ascites and water retention. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 194-201.
- 14.- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arteriolar vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
- 15.- Pérez Ayuso RM, Arroyo V, Camps J et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984;26:72-80.
- 16.- Palm C, Reimann D, Gross P. The role of V2 vasopressin antagonists in hyponatremia. *Cardiovascular Res* 2001; 51: 403-408.
- 17.-Gross P, Palm C. The treatment of hyponatremia using vasopressin antagonists. *Exp Physiol* 200; 85S: 253S-257S.
- 18.- Wong LL, Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *Cardiovascular Res.* 2001; 51:391-402.
- 19.-Carrilho F, Bosch J, Arroyo V et al. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Int Med* 1977; 87: 195-197.
- 20.- Gadano A, Moreau R, Passione F et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 38-42.
- 21.- Sawyer WH, Pang PK, Seto J et al. Vasopressin analogs that antagonize anti-diuretic responses by rats to the anti-diuretic hormone. *Science* 1981; 212:49-51.
- 22.- Manning M, Sawyer WH. Discovery, development and some uses of vasopressin and oxytocin antagonists. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 617-632.
- 23.- Yamamura Y, Ogawa H, Chihara T et al. OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science* 1991; 252: 572-574.
- 24.- Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Brit J Pharmacol* 1992; 105:787-791.
- 25.- Jiménez W, Serradeil-Le Gal C, Ros J, et al. Long-term aquaretic efficacy of a selective nonpeptide V2 vasopressin receptor antagonist, SR 121463, in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 83-90.
- 26.- Wong F, Blei AT, Blendis LM et al. The North American VPA-985 Study Group. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: A multicenter randomized placebo controlled trial. *Hepatology* 2003; 36: 182-191.
- 27.- Guyader D, Patat A, Ellis-Grosse EJ et al. Pharmacodynamic effect of a non peptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2002; 36: 1197-1205.
- 28.- Sherlock S, Senewiratne B, Scott A et al. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966;1:1049-1053.
- 29.- González FX, Rimola A, Grande L et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:565-573.
- 30.- Rimola A. Indications of liver transplantation in patients with portal hypertension. In: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginès P, Navasa M, Rodés J, eds. *Therapy in Hepatology*. Medicina scm Editores, S.L., Barcelona, 2001; 73-79.
- 31.- Gerbes DL, Gulberg V, Gines P et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with vasopressin receptor antagonist: a randomized double blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 933-9.
- 32.- Arroyo V, Jiménez W. Clinical need for anti-diuretic hormone antagonists in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 13-5.

Miocardopatía cirrótica

Paola Casciato y Adrián Gadano

Sección Hepatología - Hospital Italiano de Buenos Aires

Es bien conocido desde hace más de medio siglo que la cirrosis hepática se asocia con anormalidades cardiovasculares. Los estudios iniciales en la década de los 1950s documentaron la existencia de una circulación hiperdinámica manifestada por alto volumen minuto y baja resistencia vascular sistémica. Una década después se demostró una respuesta contráctil deteriorada cuando los pacientes cirróticos eran sometidos a un stress físico o farmacológico. Por muchos años esta mala respuesta fue adjudicada fundamentalmente al efecto tóxico del alcohol como manifestación de miocardopatía alcohólica asociada a la cirrosis. Posteriores reportes demostraron que la cirrosis per se puede asociarse con un tipo de insuficiencia cardíaca de alto gasto.

En la actualidad, podríamos decir que la miocardopatía cirrótica es un cuadro relativamente frecuente pero clínicamente inaparente y esto posiblemente sea debido a la baja post-carga que presentan estos pacientes que es secundaria a la vasodilatación periférica. Sin embargo, ante un stress físico o farmacológico estos pacientes podrían desencadenar un cuadro de insuficiencia cardíaca manifiesta. Esta situación podría ponerse en evidencia por ejemplo, luego de un trasplante hepático o de la colocación de un TIPS.

Si bien se ha avanzado en la última década en el reconocimiento de esta nueva entidad, aún existen muchos puntos oscuros. Su significado clínico es cuestionado por muchos debido a la ausencia de una insuficiencia cardíaca florida en estos pacientes, si bien numerosos pacientes presentan fatiga y disminución de la capacidad funcional.

Posterior al trasplante hepático, muchas veces de manera inesperada, existen casos de muerte debido a insufi-

ciencia cardíaca (según algunos reportes hasta un 20% de todas las muertes hospitalarias), por lo que esta entidad no debería ser considerada una simple curiosidad médica.

Las características clínicas de esta entidad se resumen de la siguiente manera:

- Aumento del volumen minuto basal.
- Atenuación de la contracción sistólica.
- Atenuación de la relajación diastólica.
- Disminución de la respuesta a estímulos inotrópicos y cronotrópicos.
- Ausencia de insuficiencia cardíaca clínicamente evidente.
- Escasos cambios morfológicos.
- Anormalidades electrofisiológicas incluyendo cambios en la repolarización.

...La causa de esta disminución de la respuesta cardiovascular en pacientes con cirrosis se cree que es multifactorial. En estudios en ratas se evidenció una disminución en la densidad de los receptores alfa, asociado a una alteración en las señales de transducción post-receptor como por ejemplo la actividad de la enzima adenil-ciclasa y la proteína Gs. La función de los receptores muscarínicos también está disminuida y quizás esto represente una respuesta compensadora a la alteración previa. También se describió una alteración a nivel de la fluidez de las membranas celulares de los cardiomiocitos, condición esencial para la función normal de los receptores y canales iónicos. Esto explicaría en parte la prolongación de QTc observada en estos pacientes. Además existiría en los pacientes con cirrosis un componente humoral, dado por la sobreproducción de óxido nítrico y el aumento de citoquinas, que podrían ejercer un efecto deletéreo sobre el músculo cardíaco. El efecto inhibitorio de los ácidos biliares es controvertido en la actualidad. La circulación hiperdinámica que presentan estos pacientes, puede provocar sobrecarga hemodinámica y producir disminución de la contractilidad, si bien el desarrollo de miocardiopatía a través de este mecanismo es discutido. Luego del ejercicio aumenta la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo siendo el aumento de la fracción de eyección (marcador de la función sistólica ventricular) significativamente menor en pacientes cirróticos que en controles. Esto indicaría una inadecuada reserva ventricular al aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

Ha sido sugerido que la disfunción diastólica precede a la sistólica en etapas tempranas de la enfermedad. Esto se evidencia por un cambio en el llenado del ventrículo izquierdo y en la tensión de la pared ventricular ya en etapas previas al desarrollo de ascitis.

...Realizar el diagnóstico pre-operatorio debería ser importante, fundamentalmente porque se pueden implementar estrategias para evitar el aumento marcado en la

post-carga o la sobre-expansión en pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

Sin embargo, en lo que respecta al diagnóstico pre-operatorio, no existe en la actualidad un gold-standard. El ecocardiograma-stress no demostró ser una herramienta útil para este propósito. Si bien la cateterización cardíaca podría arrojar más datos, se trata de un procedimiento invasivo y costoso.

Estos pacientes deberían recibir el mismo esquema terapéutico que en caso de pacientes con insuficiencia cardíaca sin cirrosis: restricción de sodio, diuréticos, disminución de la post-carga y asistencia mecánica ventilatoria para corregir la hipoxemia. Debido a que los receptores B-adrenérgicos están desensibilizados en estos pacientes probablemente no se beneficien con el uso de inotrópicos como dobutamina o isoproterenol. Alternativamente, amrinona o milrinona (inhibidores de la degradación de AMPc) podrían ser utilizados, pero no existen hasta la actualidad, datos concluyentes en este sentido.

Bibliografía

- Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:S44-S52.
- Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999; 97(3):259-267.
- Donovan CL, PA Marcovitz, JD Punch et al Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1180-1188
- Narsaway SA, RD Klein, TB Spanier et al Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation:evidence for early postoperative myocardial depression *Chest* 1995; 107: 218 – 224
- Sampathkumar P, A Lerman, BY Kim et al. Post-liver transplantation myocardial dysfunction. *Liver Transplantation and Surgery* 1998; 4: 399-403
- Terapondos G, AD Flapan, MM Dollinger et al. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (neoral) and tacrolimus *Liver Transplantation* 2002; 8: 690-700
- Gerbes AL, Remien J, Jünger D, Sauerbruch T, Paumgartner G. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986;i:1409-1411.

Alternativas terapéuticas para el hepatocarcinoma en pacientes cirróticos

Oscar C. Andriani, MAAC

Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Transplante Hepático, Fundación Favaloro, Buenos Aires y Hospital Universitario Austral, Pilar. oandriani@ffavaloro.org; oandrian@cas.austral.edu.ar

En los últimos años se ha observado un crecimiento en la prevalencia del carcinoma hepatocelular (CHC) no sólo en Oriente, sino también en Occidente. Debido al avance tecnológico de los métodos de diagnóstico y al incremento de los factores de riesgo (HCV, NASH, etc) donde se desarrolla el 80% de los CHC, se estima que la detección del CHC seguirá en aumento. Nuestro país se encuentra dentro del grupo de mediano riesgo (5-10 casos por año cada 100.000 habitantes) El flagelo del virus de la hepatitis C (HCV) afecta al 1% de la población general. Entre el 5-20% de los individuos infectados evolucionan hacia una cirrosis. Al cabo de 10 años, entre el 10-25% de los enfermos cirróticos desarrollarán un CHC. Esto demuestra que en un futuro cercano una proporción no despreciable de pacientes deberán ser tratados por un CHC. Por ello, la clave del éxito en el tratamiento es el control de los grupos de riesgo para detectar la lesión en etapas tempranas y así ofrecer alternativas terapéuticas con intenciones curativas. Un nódulo que aparece en el seguimiento de un paciente con hepatopatía crónica conocida debe en primera instancia evocar un CHC. La aparición de una lesión sólida mayor de 2 cm posee un 95% de probabilidad de tratarse de un CHC. Se recomienda el control periódico de pacientes cirróticos para diagnosticar un CHC en una etapa temprana. El diagnóstico diferencial es fundamentalmente con un macronódulo de regeneración. Es importante señalar que estos macronódulos son generalmente displásicos y debieran considerarse preneoplásicos, por lo que igualmente deben ser estrictamente controlados.

Resección quirúrgica (RQ)

Ofrece perspectivas de curación pero sólo puede ser aplicada al 10-25% de los pacientes, debido a que sólo aquellos con una reserva funcional adecuada (Child A, Child-Pugh < 6) pueden soportar un postoperatorio de tal envergadura. El score de Child-Pugh es, en nuestro medio, el más utilizado en la práctica para conocer el estado y la reserva funcional hepática.

En los CHC, la RQ debe balancear radicalidad oncológica y preservación del parénquima no tumoral. Debido a la posibilidad de existir implantes retrógrados por invasión vascular portal, se recomiendan las resecciones anatómicas siguiendo los segmentos de Couinaud para remover así completamente el territorio irrigado por la rama del segmento afectado, reduciendo así la posibilidad

de recurrencias locales por nódulos satélites, no involucrados en una simple tumorectomía.

Las contraindicaciones absolutas para la RQ son: enfermedad extrahepática, trombosis del tronco portal, adenopatías en el pedículo hepático y multicentricidad (>3 nódulos).

Los resultados de la RQ en pacientes cirróticos son alentadores, pero con una alta tasa de recidivas (41-62%). La sobrevida actuarial a 5 años es cercana al 50%, libre de enfermedad de 13-25%.

Transplante hepático (TxH)

En pacientes que cumplen con los criterios de Milán (tumor único < 5 cm o < 3 nódulos < 3 cm, en ausencia de invasión vascular macroscópica, adenopatías y enfermedad extrahepática) la sobrevida a 5 años llega a cifras cercanas al 80% y la probabilidad de recidivas está en el orden del 6%.

Recientemente, algunos grupos de transplante de Europa, EE.UU. y Japón expandieron los criterios de selección, denominados criterios extendidos: tumor único < 6.5cm; <3 tumores, el mayor < 4.5cm o la suma de los 3 < 8cm. Si bien los casos analizados utilizando los criterios extendidos no son numerosos, los resultados hasta el momento se acercan a los obtenidos con los criterios clásicos.

El TH logra no sólo ser radical con la neoplasia, sino que también erradica la enfermedad que originó el desarrollo del CHC. El mayor problema con esta terapéutica es la falta de disponibilidad de donantes. El tiempo promedio en lista de espera para los pacientes con CHC, quienes no tienen prioridad por esta patología y cirrosis estable es mayor de un año. Si se tiene en cuenta que el tiempo de duplicación celular del CHC es de 200 días, se debe implementar algún tipo de control de crecimiento tumoral durante la espera para evitar la exclusión de lista (drop-out) por progresión de la enfermedad neoplásica. Se estima que el 25-30% de los pacientes con CHC en lista de espera no acceden al TH y fallecen o salen de lista por esta razón. Este problema puede ser paliado con la aplicación del TH con donantes vivos. La selección de los pacientes debe ser la misma que para un TH con donante cadavérico, ya que los beneficios para el paciente deben superar los riesgos a que es expuesto un donante vivo. Este procedimiento acorta notablemente el tiempo en lista (en general no superan los 90 días) por lo que los resultados obtenidos son similares o mejores que con el TH convencional (sobrevida actuarial al año: 80-90% y 60-65% a 5 años, con una tasa de recidiva <15%).

Procedimientos intersticiales

La alcoholización percutánea (AP) genera necrosis por coagulación y deshidratación celular. Los efectos que se obtienen con la inyección de alcohol absoluto son favorecidos por el hecho que el CHC es más blando que el parénquima cirrótico que lo circunda. Sin embargo, la difu-

sión es impredecible, la presencia de tabiques fibrosos dentro del nódulo de CHC puede dejar áreas sin tratar, y en general se requieren varias sesiones (promedio 4 sesiones) para alcanzar la necrosis deseada. La morbilidad y mortalidad de la AP oscila en el orden de 2-3% y 0.1% respectivamente. En casos seleccionados, los resultados obtenidos oscilan entre 96-62% de sobrevida a 2 años.

Otro método químico como alternativa de la AP es la inyección de ácido acético. Se considera que el poder necrotizante del ácido acético es mayor que el del etanol porque puede disociar los lazos intermoleculares de colágeno de los tabiques fibrosos, lo que lo haría más efectivo para la difusión intratumoral. Sin embargo, no existen datos publicados con gran número de casos.

La radiofrecuencia (RF) genera también una necrosis por coagulación, con desnaturalización proteica producida por el calor originado por agitación iónica. Este método físico es más predecible que los métodos químicos en lo que respecta al área de necrosis producida alrededor del electrodo. Existen numerosos tipos de electrodos: actualmente se pueden intentar destruir lesiones de hasta 7 cm de diámetro. Otra ventaja de este método es que en una sola sesión puede completarse la necrosis deseada. En un reciente estudio prospectivo en que se trataron por RF lesiones pequeñas en pacientes que luego fueron sometidos a un trasplante hepático, la respuesta completa global fue de 55%. En lesiones <3 cm fue de 63% debido a la menor incidencia de nódulos satélites sin tratar. Las indicaciones son similares a las de la AP. En general se realiza en forma percutánea. Las contraindicaciones son fundamentalmente las lesiones múltiples, las subcapsulares, las que asientan vecinas a conductos biliares de 1° y 2° orden, las subdiafragmáticas y las cercanas a vísceras huecas, ya que el mayor riesgo de la RF es la posibilidad de producir lesiones térmicas graves en la vía biliar o en órganos vecinos al hígado, particularmente colon y estómago. Por otro lado, lesiones subdiafragmáticas también limitan la utilización de este procedimiento en forma percutánea, aunque la vía laparoscópica o por cirugía abierta amplían el espectro de indicaciones. La sobrevida al año oscila entre 89-94%, a los 3 años 62-68% y a los 5 años 33-40%, con una tasa de recurrencias de 20-49%. Sin embargo es de destacar la que tasa de recidiva local (en el sitio tratado) es de 3.6-20%.

Estos procedimientos intersticiales también pueden ser utilizados ya sea como complemento a una resección o previamente a un trasplante como forma de controlar localmente la enfermedad neoplásica hasta que esté disponible un órgano de un donante cadavérico. En otro estudio prospectivo comparando la efectividad de la AP vs. la RF, ésta última tiene una ligera ventaja en términos de sobrevida libre de enfermedad a 2 años de seguimiento.

Quimioembolización (QE)

Consiste en la infusión intrarterial selectiva de una

emulsión de un agente citostático (doxorubicina o cisplatino) y un medio de contraste liposoluble (lipiodol ultrafluido) seguida de la embolización temporaria de la arteria por medio de fragmentos de esponja de gelatina. El lipiodol es el vehículo del agente quimioterápico, que debido a su viscosidad, enlentece el flujo sanguíneo, por lo que la exposición y extracción de la droga por las células tumorales es mayor. La anoxia producida por la embolización temporaria potencia la acción citostática. En general, este procedimiento está indicado para intentar localizar nódulos no detectados por otros métodos, ante la sospecha de lesiones multicéntricas (sensibilidad: 97% especificidad: 77%). También como neoadyuvancia en casos seleccionados, por ejemplo durante el periodo de espera pre-trasplante; para reducir la enfermedad (downstaging) y rescatar pacientes de otro modo irreseables.

Todavía no existen evidencias claras acerca del beneficio de la QE como neoadyuvancia o adyuvancia en pacientes reseables. También tiene indicación como paliación en pacientes que no pueden ser sometidos a otros tratamientos. En casos irreseables se puede efectuar en forma periódica cada 8-12 semanas de acuerdo a la respuesta tumoral y la recuperación el paciente.

La morbimortalidad en pacientes Child-Pugh B o C es muy alta, por lo que se debe ser muy selectivo en los B y está contraindicado en los C o en pacientes con trombosis del tronco portal.

La tasa de respuestas favorables es de 29-62%, y la sobrevida al año varía entre 50-76 %.

Farmacológicos

La quimioterapia sistémica presenta < 20% de tasas de respuesta. Por otro lado, la insuficiencia hepática debido a la cirrosis hace más limitada su aplicabilidad.

El uso de tamoxifeno intenta modificar el entorno hormonal del tumor. De todos modos, ningún estudio prospectivo randomizado ha logrado demostrar efectividad.

La talidomida ha sido utilizada como agente anti-angiogénico. Si bien puede ser utilizada en pacientes terminales, no se ha demostrado clara efectividad hasta el presente.

Como conclusión, en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma, los tratamientos radicales son la RQ y el TxH. Las hepatectomías anatómicas combinan la radicalidad (involucrando el territorio portal del o los segmentos afectados) y la preservación del parénquima para reducir las posibilidades de insuficiencia hepática en el postoperatorio.

Los resultados del TxH en términos de sobrevida son similares a los de la RQ, pero se puede aplicar también a pacientes con función hepática deteriorada (Child-Pugh B y C) y el índice de recurrencias es sensiblemente menor que con la RQ en pacientes que cumplen con los criterios de Milán. Otra ventaja del TxH sobre la RQ es que trata también la enfermedad hepática subyacente.

Los procedimientos de destrucción local tales como la AP y la RF han demostrado un efecto beneficioso en tumores únicos menores de 3 cm, incluso como puente a un TxH.

En la mayoría de los casos, los tratamientos no quirúrgicos son paliativos, pero controlan la progresión tumoral.

La QE demostró ser útil en tumores inoperables o multicéntricos. Su aplicación como neoadyuvancia antes de

una RQ no ha demostrado todavía una eficacia probada, aunque en ausencia de un donante vivo, como puente a un TxH, podría controlar la progresión tumoral para evitar la caída de lista de pacientes con un largo periodo de espera.

Otros tratamientos farmacológicos no han demostrado utilidad en términos de sobrevida y no debieran ser utilizados fuera de protocolos de ensayos clínicos.

Infección en el paciente con cirrosis

Eduardo Fassio

Hospital Nacional Prof. A. Posadas

Las infecciones bacterianas (IB) constituyen una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con cirrosis hepática (CH). En pacientes hospitalizados, se las diagnostica en la admisión o durante el curso de la misma en 32-47%. Se observan más frecuentemente en pacientes con menor suficiencia hepática y afectan en forma directa su pronóstico, causando sepsis severa, con elevada tasa de mortalidad, o empeorando la disfunción circulatoria del paciente cirrótico, lo que puede precipitar un síndrome hepatorenal. En pacientes cirróticos internados por hemorragia digestiva alta, la incidencia de IB es de aprox. 45% y su presencia se asocia a falla en el control del sangrado y a mayor riesgo de re-sangrado temprano. Con respecto a los tipos de IB, predominan la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), las urinarias, respiratorias y bacteriemias, siendo los gérmenes más frecuentemente aislados los bacilos aerobios Gram negativos, de la flora intestinal.

La PBE es una entidad observada casi exclusivamente en pacientes cirróticos. Se la detecta en 10-25% de los cirróticos con ascitis admitidos al hospital. Consiste en la infección del líquido ascítico en forma “espontánea”, en ausencia de focos intra-abdominales que sean tratables quirúrgicamente como por ejemplo, perforación de víscera hueca, colecistitis, absceso, etc. Los principales mecanismos patogénicos involucrados son la translocación bacteriana y la deficiencia de los factores defensivos a nivel de la ascitis. La translocación bacteriana consiste en la migración de bacterias desde la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, ha sido demostrada en animales experimentales y en pacientes y se produce por sobrecrecimiento bacteriano y alteración de la barrera mucosa intestinal. De este modo las bacterias se propagan a la circulación linfática y sanguínea y colonizan el líquido ascítico y otros sitios a distancia. Se produce entonces una respuesta inflamatoria local con activación de los macrófagos peritoneales, síntesis aumentada de citoquinas

proinflamatorias y de moléculas efectoras como el óxido nítrico y quimiotaxis de polimorfonucleares (PMN).

El pronóstico de la PBE ha mejorado gracias al diagnóstico precoz y a la utilización de antibióticos (ATB) eficaces y no tóxicos. El recuento absoluto de PMN en ascitis = $250/\text{mm}^3$ es considerado como diagnóstico de PBE e indicación de comenzar tratamiento ATB empírico ya que los resultados de los cultivos de ascitis y sangre (que obtienen aislamiento del germen en sólo 50-60% de los casos) demoran 48-72 horas. Varios estudios recientes han analizado la eficacia diagnóstica de las tiras reactivas que permiten una valoración semi-cuantitativa del conteo de PMN en ascitis (expresado en general como 0, +, ++, ó +++). Han reportado una sensibilidad que oscila de 83 a 100% y una especificidad de 92 a 100%. Este tipo de examen permitiría reducir el tiempo del diagnóstico desde unas pocas horas a unos pocos segundos, pero requiere aún de una mayor validación.

Los ATB que pueden utilizarse en el tratamiento empírico son la cefotaxima, otras cefalosporinas de 3ª generación como la ceftriaxona o la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico, menos estudiada, pero con similar eficacia y menor costo. Un aporte interesante ha sido la introducción del concepto de la llamada “PBE no complicada”. Se ha definido así a pacientes que presentan infección del líquido ascítico pero en ausencia de complicaciones como íleo, hemorragia digestiva, shock séptico, encefalopatía o insuficiencia renal severas. En este grupo de pacientes se demostró que una quinolona administrada por vía oral, como la ofloxacina, obtiene similares porcentajes de resolución de la infección y de sobrevida que la cefotaxima intravenosa. El análisis multivariado mostró que la hiperazoemia y la encefalopatía eran predictores independientes de mortalidad. Por lo tanto, se ha postulado que pacientes cirróticos con PBE no complicada, sin hiperazoemia ni encefalopatía, podrían ser tratados en forma ambulatoria con ofloxacina oral. Sin embargo, sólo aprox. 60% de los pacientes con PBE cumple con los criterios de “PBE no complicada”.

Pese al diagnóstico precoz y a la utilización de ATB eficaces, que logran la resolución de la infección en 80-90% de los casos, la mortalidad hospitalaria permanece eleva-

da (aprox. 30%), debido a la pobre reserva funcional hepática y al desarrollo de complicaciones como la insuficiencia renal. La PBE ha sido reconocida como un factor precipitante de síndrome hepatorenal (SHR), que se observa en aprox. 33% de los casos y es el factor más importante como predictor de mortalidad hospitalaria. Recientemente, se ha demostrado que los cirróticos con ascitis y PBE tienen niveles de algunas citoquinas inflamatorias (TNF α e IL-6) en sangre y ascitis significativamente mayores que los de cirróticos con ascitis y sin PBE. Entre los pacientes con PBE, aquellos que desarrollaron insuficiencia renal tenían niveles de TNF α e IL-6 en sangre y ascitis significativamente mayores que los que no la desarrollaron. Se conoce que el mecanismo del SHR secundario a la PBE está relacionado a un deterioro de la hemodinámica sistémica (de acuerdo a los cambios observados en la actividad de renina plasmática en pacientes con PBE que desarrollan o no desarrollan SHR). Por lo tanto, el mecanismo propuesto es: infección de la ascitis \rightarrow respuesta inflamatoria local, con aumento de los PMN y citoquinas \rightarrow aumento de la producción vascular de óxido nítrico \rightarrow acentuación de la vasodilatación arteriolar ya existente \rightarrow deterioro de la disfunción circulatoria o hipovolemia arterial efectiva ya existente \rightarrow mayor activación de los sistemas vasoconstrictores \rightarrow mayor vasoconstricción renal \rightarrow SHR.

De acuerdo con esta hipótesis, un reciente ensayo randomizado controlado analizó si la expansión del volumen plasmático con albúmina, asociada al tratamiento ATB, podía prevenir el desarrollo de SHR y mejorar la supervivencia. Los pacientes fueron asignados a 2 grupos: un grupo control, tratado con cefotaxima en dosis convencionales; el grupo en estudio, que recibió cefotaxima más infusión de albúmina, en dosis de 1.5 gr/kg de peso el primer día, y de 1 gr/kg de peso el 3º día de tratamiento. Se demostró una reducción significativa en la incidencia de insuficiencia renal (33 vs 10%, respectivamente) y en la mortalidad hospitalaria (29 vs 10%, respectivamente) en los tratados con albúmina. Este estudio ha producido un importante aporte en el tratamiento de la PBE, ya que la tasa de mortalidad de los pacientes tratados con cefotaxima más albúmina (10%) es la menor reportada hasta el momento. En este punto, nos enfrentamos al problema del

costo y la aplicabilidad del tratamiento con albúmina. Bilirrubina total basal ≥ 4 mg/dl y creatinina basal ≥ 1 mg/dl fueron predictores independientes de SHR, de modo que podría restringirse la terapia combinada con ATB y albúmina al subgrupo de pacientes con PBE, bilirrubina y creatinina elevadas.

Con respecto a la epidemiología de las IB en la CH, se reconoce que 60-70% de las mismas son adquiridas en la comunidad y detectadas cuando los pacientes son admitidos al hospital. Clásicamente, se reportaba aislamiento de bacilos Gram (-) en 65-75% de los casos (incluyendo IB de la comunidad y nosocomiales), con predominio de *Escherichia coli*. Sin embargo, en un estudio reciente, que analizó 572 IB en pacientes cirróticos, se observó que los cocos Gram (+) causaron 53% de las mismas. Este cambio en la bacteriología se debió a que 60% de las IB nosocomiales (especialmente las bacteriemias) fueron causadas por cocos Gram (+). En contraste, entre las IB de la comunidad se mantuvo el predominio de bacilos Gram (-). Se postuló que el aumento de las internaciones en Unidades de Cuidados Intensivos y de los procedimientos invasivos serían responsables por los cambios. Otro hallazgo del estudio fue que, entre los pacientes que venían recibiendo profilaxis con norfloxacin antes del ingreso al hospital, 65% de los bacilos Gram (-) aislados fueron resistentes a quinolonas. Aunque estos gérmenes fueron sensibles a las cefalosporinas de 3ª generación en todos los casos, la emergencia de cepas resistentes a quinolonas nos obliga a restringir el uso de las terapias profilácticas a aquellas situaciones en las que han sido demostradas como efectivas: a) profilaxis primaria en pacientes que están cursando una hemorragia digestiva alta; b) profilaxis secundaria (hasta la eliminación de la ascitis, trasplante o muerte) en pacientes que han tenido un episodio previo de PBE. Otros autores han reportado una importante tasa de portación nasal de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en cirróticos hospitalizados, que se asocia a un aumento en el porcentaje de PBE y bacteriemias causadas por este germen. En otro estudio, se observó que SARM fue el agente etiológico en 25% de las PBE y bacteriemias nosocomiales, asociándose a una mayor tasa de recurrencia y de mortalidad que las IB causadas por otros gérmenes.