



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

# Tratamiento de la ascitis y la encefalopatía hepática

Dr. Aldo Torre Delgadillo, MSc

Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México D.F.

## ■ Ascitis

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis; se asocia con mala calidad de vida, incremento en el riesgo de infecciones e insuficiencia renal, y su historia natural abarca desde la presencia de ascitis no complicada, ascitis refractaria, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal (SHR) tipo II hasta el SHR tipo I como evento terminal. Al momento de diagnosticar la cirrosis el 25% de los pacientes presenta ascitis. Aquellos con cirrosis compensada desarrollan ascitis en 30% y 50% de los casos a cinco y diez años de seguimiento respectivamente; de éstos 5% a 10% presentarán ascitis refractaria.<sup>1-3</sup> En los pacientes cirróticos con ascitis admitidos en el hospital, la prevalencia de peritonitis bacteriana espontánea oscila entre 10% y 30%, con mortalidad reportada de 50% a 70% después de uno a dos años.<sup>4-6</sup> Los pacientes con cirrosis y ascitis tienen una mortalidad de 50% a dos años; una vez que la ascitis se hace refractaria al tratamiento médico la mortalidad es de 50% a 6 meses y de 75% a un año. En presencia de SHR tipo II la supervivencia promedio es de 6 meses, mientras que en el SHR tipo I la supervivencia promedio es de 15 a 30 días. Debido a que el trasplante hepático se asocia con una supervivencia de 85% a un año, esta opción de tratamiento debe considerarse en todo paciente con ascitis.<sup>6</sup>

Los avances en el tratamiento de la ascitis han sido limitados en las fases iniciales de la enfermedad, siendo la dieta y el uso adecuado de diuréticos las piedras angulares en el manejo.<sup>7</sup> Los mayores

avances se centran en las formas avanzadas de la enfermedad y hacen referencia a la ascitis refractaria, la hiponatremia dilucional y el SHR.

## ■ Ascitis refractaria

La ascitis refractaria es una condición inusual en la cirrosis; sólo 5% a 10% de los pacientes cirróticos admitidos al hospital por ascitis a tensión no responden a diuréticos o presentan complicaciones que impiden la administración de dosis adecuadas de estos agentes.<sup>8</sup> El pronóstico es desfavorable. En los pacientes con ascitis la supervivencia es de 50% a dos años, mientras que en la ascitis refractaria se reduce a 50% en seis meses.<sup>3</sup>

El tratamiento de la ascitis refractaria ha cambiado en el transcurso de las décadas. Hasta fines de los 80 los cortocircuitos peritoneo-venosos eran la única opción terapéutica para los pacientes con cirrosis y ascitis refractaria. Sin embargo, el procedimiento no tiene impacto en la sobrevida y puede presentar graves complicaciones. Actualmente la paracentesis de gran volumen (PGV), los cortocircuitos portosistémicos transyugulares (TIPS) y el trasplante hepático son las opciones de tratamiento en caso de ascitis refractaria.

Con respecto a la fisiopatología de la ascitis, las líneas de investigación actual se centran en el antagonismo del sistema endocanabinoide, lo cual parece modular las alteraciones hemodinámicas y la respuesta a citocinas inducidas por los lipopolisacáridos (LPS). Dominicalli y colaboradores estudiaron el efecto del antagonismo del receptor

CB1 rimonabant en ratas con ascitis. Los grupos de tratamiento correspondieron a placebo y rimonabant a dosis de 3 o 10 mg/kg por dos semanas. En todos los animales se midió la excreción urinaria de sodio y la diuresis. Los resultados mostraron que las ratas tratadas con rimonabant tenían mayor expresión de interferón gamma, interleucina 6, SOCS1 y SOCS3, con reducción en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa e incremento en la fosforilación de STAT3, hallazgos que traducen una mejoría importante en la lesión oxidativa y las alteraciones hemodinámicas en las ratas tratadas. Asimismo se demuestra disminución en la respuesta inflamatoria, prevención de la endotoxemia transitoria y modulación de la inflamación mediada por neutrófilos.

Clínicamente en el grupo de rimonabant hubo una reducción importante de la ascitis, con mejora en el balance de sodio, por lo cual los autores concluyeron que rimonabant mejora el balance de sodio, retarda la descompensación hemodinámica incluso desde la fase previa a la ascitis, postulando que dichos hallazgos pueden ser reproducidos en humanos, lo que abre por lo tanto nuevas líneas de investigación.<sup>9</sup>

Por otro lado, es bien sabido que la vasodilatación esplácnica en el paciente cirrótico es la génesis de la hipertensión portal con subsecuente retención renal de sodio y formación de ascitis. La urotensina II (U-II) es un potente vasoconstrictor, pero contradictoriamente relaja los vasos mesentéricos y disminuye la filtración glomerular con aumento secundario en la retención de sodio. En los pacientes con cirrosis los niveles de U-II en plasma se encuentran incrementados. En un modelo de cirrosis en rata mediante ligadura del conducto biliar (LCB), Trebicka y colaboradores investigaron los efectos producidos a nivel renal y hemodinámico por el antagonismo del receptor de U-II con palosuran administrado a dosis de 30 mg/kg/día por 3 días.

Los niveles plasmáticos de U-II así como la expresión del receptor UTR en hígado y venas portales de las ratas cirróticas estuvieron elevados comparados con los del grupo de control. La administración de palosuran disminuyó la presión portal sin afectar la presión arterial media, lo cual se asocia con un incremento en la resistencia vascular a nivel esplácnico. En los vasos mesentéricos el grupo de tratamiento presentó sobreexpresión de RhoA y Rho cinasa, con disminución de óxido nítrico y GMPc, aunado al incremento en el flujo renal y la eliminación de agua y sodio. En conclusión, el U-II es un mediador de vasodilatación

esplácnica, hipertensión portal y retención renal de sodio, siendo por lo tanto una posible opción terapéutica en pacientes cirróticos con hipertensión portal.<sup>10</sup>

#### ■ Síndrome hepatorenal

El conocimiento sobre la fisiopatología del SHR ha avanzado enormemente, siendo la vasodilatación esplácnica el aspecto central. Ante esto se ha incrementado el uso de vasoconstrictores potentes, de los cuales la terlipresina es quizá el más estudiado. Krag y colaboradores evaluaron el uso de este agente en 23 pacientes con ascitis sin SHR quienes fueron aleatorizados para recibir terlipresina (n=11) o placebo (n=4) y en 8 con ascitis refractaria quienes recibieron terlipresina. La tasa de filtración glomerular (TFG), las depuraciones de litio (CLi), sodio (CNa) y osmolal (COsm) así como la concentración urinaria de sodio fueron evaluadas antes y después de la inyección de 2 mg de terlipresina o placebo. Tras la infusión de terlipresina, la TFG aumentó en los grupos de ascitis no refractaria ( $69 \pm 19$  versus  $92 \pm 25$  mL/min,  $P < 0.005$ ) y refractaria ( $31 \pm 19$  versus  $41 \pm 31$  mL/min,  $P < 0.05$ ). En el grupo de ascitis no refractaria se incrementaron la CNa ( $0.89 \pm 0.21$  versus  $1.52 \pm 1.45$  mL/min,  $P < 0.05$ ), la CLi ( $17.3 \pm 8.9$  versus  $21.5 \pm 11.6$  mL/min,  $P < 0.05$ ) y la COsm ( $2.10 \pm 0.81$  versus  $3.06 \pm 2.0$  mL/min,  $P < 0.05$ ). En el grupo de ascitis refractaria aumentaron la CNa ( $0.11 \pm 0.18$  versus  $0.35 \pm 0.40$  mL/min,  $P < 0.05$ ) y la CLi ( $5.5 \pm 4.2$  versus  $9.5 \pm 8.55$  mL/min,  $P < 0.05$ ). La excreción urinaria de sodio se incrementó en ambos grupos después de la terlipresina ( $P < 0.005$ ). Los niveles plasmáticos de norepinefrina y renina disminuyeron luego de dicha administración (ambos  $P < 0.05$ ). Todos los parámetros permanecieron sin cambio en el grupo de placebo. Ante esto los autores demostraron que la acción agonista del receptor 1 de vasopresina a través de la terlipresina mejora la función renal e induce natriuresis en pacientes con cirrosis y ascitis sin SHR, lo cual abre una modalidad interesante de tratamiento con vasoconstrictores en este grupo de pacientes.<sup>11</sup>

#### ■ Encefalopatía hepática

Le encefalopatía hepática (EH) es una complicación neuropsiquiátrica potencialmente reversible

que se observa en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica, y derivaciones portosistémicas.<sup>12</sup> Alrededor del 28% de aquellos con insuficiencia hepática crónica o cirrosis desarrolla encefalopatía durante el transcurso de la enfermedad,<sup>13</sup> siendo posible identificar alteraciones neuropsiquiátricas subclínicas o mínimas hasta en el 84% de los casos.<sup>14</sup> Esta alta prevalencia, aunada a la creciente incidencia de enfermedades hepáticas crónicas, hace suponer que la EH puede llegar a convertirse en un problema de salud pública con cifras estimadas de 1.5 millones de personas con cirrosis en el año 2020, lo que se traduce en aproximadamente 400 000 a 500 000 personas con probabilidad de padecer EH.

Los avances en el tratamiento de la encefalopatía hepática han ido creciendo gracias al mejor entendimiento de su fisiopatología. La eficacia del tratamiento radica en el apego al mismo y ante esto Bajaj y colaboradores presentaron en el congreso europeo un estudio en el que evaluaron el escaso apego a la lactulosa, con la repercusión obvia en la presencia o no de EH. El estudio incluyó a 119 pacientes con cirrosis teniendo al alcohol como etiología predominante. De estos pacientes 83 (70%) habían experimentado episodios recurrentes de encefalopatía posterior al cuadro inicial, 43 (48%) secundarios al incumplimiento o uso de la lactulosa secundario a distensión en 36 casos (40%) o diarrea severa en siete (8%). Los restantes episodios recurrentes fueron secundarios a sepsis (n=24), sangrado gastrointestinal (n=4) o espontáneo (n=12). El no apego a la lactulosa fue predominantemente secundario a los efectos gastrointestinales adversos (90%), siendo las hospitalizaciones posteriores por EH principalmente motivadas por el incumplimiento en el tratamiento con lactulosa más que resultado de episodios espontáneos, por lo que los autores concluyeron que se deben buscar alternativas para minimizar los efectos colaterales del tratamiento con lactulosa y así optimizar el apego al tratamiento.<sup>15</sup>

Otras opciones de tratamiento con menos efectos colaterales son los antibióticos, entre los que la rifaximina parece ser útil y bien tolerada. Mullen y Sanyal evaluaron el uso de este antibiótico que se absorbe mínimamente a nivel intestinal en la recaída de la EH encontrando que redujo el riesgo de un nuevo episodio de EH en 58% (RR 0.42) en comparación con el placebo. La dosis administrada fue de 550 mg dos veces al día durante 6 meses,

permitiendo continuar la terapia con lactulosa en los pacientes. Participaron en el estudio 229 pacientes (140 en el grupo de antibiótico y 159 en el grupo placebo); los efectos adversos fueron similares en ambos (19% y 21% respectivamente) y no hubo diferencias en la mortalidad durante el seguimiento. Los autores concluyeron que rifaximina puede ser dada libremente como tratamiento de la EH a la dosis mencionada por periodos incluso de 6 meses.<sup>16,17</sup>

Parvez y colaboradores condujeron también un estudio sobre rifaximina en el que 123 pacientes recibieron dosis de 400 a 1 200 mg/día, encontrando que al añadir rifaximina al tratamiento habitual con lactulosa disminuyeron los efectos adversos (0% vs 56%) así como la peritonitis bacteriana espontánea (2% vs. 12%) (p = 0.05), lo que nuevamente justifica su uso seguro y con buen apego de la misma.<sup>18</sup>

Otro antibiótico recientemente probado en el tratamiento de la EH es la nitazoxanida, un tiazólido bien tolerado con acción primordial contra anaerobios. Basu y colaboradores trataron a 20 pacientes con cirrosis de diversa etiología, 16 de ellos con EH grado II y cuatro con EH mínima (EHM). Los pacientes fueron asignados para recibir 500 mg de nitazoxanida cada 12 horas por 14 días o lactulosa vía oral. Las pruebas neuropsicológicas mejoraron en 16 pacientes 80%, con mejoría en los tests de calidad de vida del 20% al 80%, por lo que se concluye que la nitazoxanida es un medicamento bien tolerado y con posible aplicación en el tratamiento de la EH.<sup>19</sup>

Tratando de encontrar fármacos con menos efectos colaterales, recientemente se ha observado que la molécula esférica no absorbible de carbón AST-120 es bien tolerada por los pacientes con cirrosis. Pockros y colaboradores evaluaron a 47 pacientes, seis de los cuales fueron excluidos, 21 asignados al grupo de AST y 20 a lactulosa; 37 pacientes tenían EH grado I y cuatro grado II, siendo el tratamiento dado durante cuatro semanas. Las pruebas neuropsicológicas y los niveles de amonio no mostraron diferencia entre los grupos, pero los efectos colaterales como diarrea y flatulencia fueron significativamente menores en el grupo de carbón esférico (p=0.04), por lo que esta nueva molécula surge como alternativa para el tratamiento de la EH.<sup>20</sup>

También se han evaluado hallazgos interesantes en el contexto de la dieta; un estudio evidenció

que en los casos de EH refractaria el suministro de una dieta libre de gluten tiene un efecto francamente positivo en términos de mejoría de la condición. Sturniolo observó que limpiar y remover las toxinas del intestino mediante una dieta libre de gluten reduce los opiodes exógenos con beneficio en la esfera neurológica. En el estudio fueron enrolados diez pacientes con EH refractaria quienes fueron seguidos por tres meses y exhibieron mejoría significativa en pruebas verbales auditivas, Trail Making Test y perfil de electroencefalograma.<sup>21</sup>

Por último, al conocer el papel de detoxificación secundaria que tiene el músculo a través de la glutamil sintetasa muscular, una opción interesante de tratamiento es presentada por Duarte y colaboradores<sup>22</sup> quienes confirman la inducción de esta enzima mediante ejercicio en voluntarios sanos (n=29). En su estudio se encontró tanto en hombres como en mujeres la expresión de glutamil sintetasa en células mononucleares periféricas seis horas después de haber iniciado el ejercicio, lo cual difirió del grupo control (p=0.04) y sugiere que el ejercicio constante en pacientes cirróticos estables puede ser una medida terapéutica segura para favorecer la detoxificación no hepática del amonio.

## Referencias

- Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-854.
- Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- Rimola A. Infections in liver disease. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1991. P 1272-1284.
- García Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin N Am* 1992;21:257-275.
- Planas R, Montoliu S, Ballester B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-1394.
- Torre-Delgadillo A. Ascitis refractaria e hiponatremia dilucional: tratamiento actual y nuevos acuáréticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:299-311.
- Runyon BA. Refractory ascites. *Semin Liver Dis* 1993;13:343-351.
- Domenicali M, Caraceni P, Pertosa AM, et al. Effect of cannabinoid CB1-receptor antagonism on ascitic decompensation of rats with preascitic cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48 (Suppl 2):S38.
- Trebicka J, Eckhardt A, Henneberg M, et al. Urotensin II receptor antagonist palosuran lowers portal pressure by activation of mesenterial RhoA/Rho kinase signalling in liver cirrhosis. *Hepatology* 2008;47:1264-76.
- Krag A, Moller S, Henriksen JH, et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome *Hepatology* 2007;46:1863-71.
- Torre A, Terra C, Arroyo V. Encefalopatía porto-sistémica: Patogénesis y nuevos tratamientos. En: *Problemas Clínicos en Hepatología*. Uribe-Esquivel M, Vargas-Vorácková F. Editorial Masson Doyma. México 2005: Pág. 153-656.
- Quero Guillén JC, Herrerías Gutiérrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 2006;365:1-8.
- Torre Delgadillo A, Guerrero-Hernández I, Uribe M. Encefalopatía hepática mínima: Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:63-70.
- Bajaj J, Bell D, Sayal A, et al. Gastrointestinal adverse effects of lactulose can precipitate recurrent hepatic encephalopathy through non compliance or overuse. *J Hepatol* 2009; 50(suppl 1):S74.
- Mullen K, Sigal S, Sheikh M, et al. Safety of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy: results of a randomized, phase 3, placebo-controlled clinical trial. *J Hepatol* 2009;50(suppl 1):S84-5.
- Sanyal A, Bass N, Teperman L, et al. Chronic administration of rifaximin for maintenance of remission of hepatic encephalopathy: A subgroup analysis of a phase 3 trial. *J Hepatol* 2009;50(suppl 1):S90.
- Mantry PS, Munsaf S. Comparison of tolerability of adjunctive rifaximin treatment versus lactulose monotherapy for hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008;48:518A.
- Basu PP, Rayapudi K, Estevez J, Brown RS. A pilot study utilizing nitazoxanide for hepatic encephalopathy in chronic liver failure. *Hepatology* 2008;48:1085A.
- Pockros P, Hassanein T, Vierling J, et al. Phase 2, multicenter, randomized study of AST-120 (spherical carbon adsorbent) vs. lactulose in the treatment of low-grade hepatic encephalopathy (HE). *J Hepatol* 2009;50(suppl 1):S43.
- Sturniolo L, Balzola F, Ottobrelli A et al. Gluten/casein-free diet and liver encephalopathy. *J Hepatol* 2009; 50(suppl 1):S93.
- Duarte Rojo A, Torre Vega MA, Estradas J, et al. Induction of glutamin synthetase by exercise in healthy volunteers: Exploring an alternative proposal for non-hepatic ammonia metabolism. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl 1):S1852.