

La derivación portosistémica percutánea intrahepática en el tratamiento de la ascitis refractaria

RAFAEL BAÑARES^a, CRISTINA RIPOLL^a Y AGUSTÍN ALBILLOS^b

^aServicio de Medicina de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bServicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La ascitis refractaria (AR)¹ es una grave complicación de la cirrosis avanzada con una mortalidad del 50% en los 6 meses posteriores al diagnóstico. Actualmente, el trasplante hepático es el único tratamiento definitivo y la paracentesis evacuadora (PE), el tratamiento de elección en los casos en que el trasplante hepático esté contraindicado o se esté en espera de éste². El desarrollo de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), que permite la realización de una anastomosis portosistémica sin el trauma quirúrgico de la cirugía convencional, ha demostrado un efecto reductor en la presión portal³, una atenuación de los sistemas retenedores de sodio y agua, y un control de la ascitis, lo que ha motivado la valoración de la DPPI en el tratamiento de la AR.

DPPI en el tratamiento de la ascitis refractaria

Existen 5 estudios aleatorizados que han comparado la DPPI y la PE en el tratamiento de la ascitis refractaria⁴⁻⁸ y 3 revisiones sistemáticas de estos estudios⁹⁻¹¹.

Estudios aleatorizados (tabla 1)

En el primero de estos estudios⁴ se incluyó a 25 pacientes con ascitis sin respuesta a diuréticos, definida como la presencia de 2 o más episodios de ascitis tensa en 4 meses a pesar de tratamiento con dosis de hasta 120 mg de furosemida y 300 mg de espironolactona. Trece pacientes recibieron DPPI y 12, PE. La DPPI fue más eficaz en el control de la ascitis, efecto derivado exclusivamente de la mejoría obtenida en los pacientes Child B. En efecto, en los pacientes grado C de la clasificación de Child, la DPPI no sólo no mejoró el control de la ascitis, sino que incrementó significativamente la mortalidad. Globalmente, la proporción de pacientes con encefalopatía grave fue significativamente superior (el 20 frente al 0%) después de la DPPI. Así mismo, la mortalidad a los 2 años fue superior en los pacientes con DPPI (el 56 frente al 29%).

En el segundo estudio⁵, se aleatorizó a 60 pacientes con ascitis tensa sin respuesta después de 4 semanas de tratamiento diurético con dosis máximas similares a las del estudio previo (33 pacientes) o con ascitis recidivante (27 pacientes) para recibir DPPI o PE. Nuevamente, la DPPI mejoró el control de la ascitis, con mayor proporción de pacientes sin ascitis a los 3 meses en los tratados con DPPI (el 61 frente al 18%). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia libre de trasplante hepático, variable principal del estudio (el 69 y el 52% frente al 52 y el 32% en el primer y segundo año, respectivamente, en cada grupo). El tratamiento mediante DPPI fue una variable pronóstica independiente de control de la ascitis en un modelo multivariante (RR = 0,44; IC del 95%, 0,22-0,87), junto con la edad inferior a 60 años, la bilirrubina inferior a 3 mg/dl, el sexo femenino y la natremia superior a 125 mEq/l. Sin embargo, tanto el escaso número de episodios finales como el excesivo número de variables incluidas en el modelo estadístico deben hacer adoptar cierta cautela en la interpretación de los resultados; por otra parte, los pacientes que recibieron PE no recibieron albúmina de manera

Puntos clave

- La derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) induce modificaciones fisiopatológicas relevantes en pacientes con ascitis refractaria (AR), lo que le confiere una base racional para su utilización terapéutica.
- La DPPI proporciona un mejor control de la AR que la paracentesis evacuadora (PE) de repetición. Sin embargo, la incidencia de encefalopatía es superior.
- Dos recientes metaanálisis ponen de manifiesto la posibilidad de un efecto beneficioso de la DPPI en la supervivencia; sin embargo, se precisa la realización de estudios adecuados para la confirmación de este dato. La pericia técnica y la presencia de AR parecen determinar el efecto beneficioso.
- No existe información acerca de la eficacia de la DPPI con prótesis cubiertas en el tratamiento de la AR.
- La DPPI es una opción terapéutica válida en el tratamiento de la AR, aunque su utilización debe valorarse individualmente.

sistemática, lo que puede suponer una elevada incidencia de disfunción circulatoria posparacentesis, circunstancia claramente asociada a una disminución de la supervivencia. Sorprendentemente, los pacientes tratados mediante DPPI no desarrollaron más encefalopatía que los asignados a PE.

En un tercer estudio⁶, se incluyó a 70 pacientes con criterios de AR¹. A pesar de que la DPPI favoreció el control de la ascitis, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en lo que respecta a la variable principal del estudio, el tiempo de supervivencia libre de trasplante hepático. Así, la probabilidad de permanecer vivo a 1 y 2 años fue del 41 y el 26% en el grupo de DPPI, y del 35 y el 30%, respectivamente, en el grupo de PE. En el estudio multivariante, el tratamiento realizado no fue una variable predictora independiente para supervivencia, mientras que la cifra de nitrógeno ureico en sangre (*blood urea nitrogen* [BUN]) y la puntuación de Child-Pugh sí lo fueron. Una de las más importantes conclusiones es que la DPPI ejerce un efecto protector frente al desarrollo del síndrome hepatorenal (el 9 frente al 31%; *odds ratio* [OR] = 0,20 [0,05-0,81]). Sin embargo, este efecto se vio contrarrestado por la mayor probabilidad de desarrollar encefalopatía hepática grave (el 60 frente al 34%; OR = 2,87 [1,1-7,6]). Por último, en este estudio se compararon, por primera vez, los costes de ambos procedimientos, y se demostró que el coste de la DPPI era aproximadamente el doble que el de la PE.

Un cuarto estudio⁷ aleatorizó a 109 pacientes, de los que 52 recibieron DPPI y el resto, PE. Las variables principales fueron la recurrencia de la ascitis y la supervivencia. También se analizaron la incidencia o empeoramiento de encefalopatía, el desarrollo de complicaciones y la calidad de vida. La DPPI obtuvo mejor control de la ascitis y menor número de episodios de recurrencia, aunque con un aumento en la incidencia de la encefalopatía grave y una tendencia a un empeoramiento de la función hepática. No hubo diferencias con respecto a la supervivencia entre ambos grupos. Por último, no hubo diferencias en la incidencia de hemorragia por varices ni en la calidad de vida.

Finalmente, un grupo italiano publicó un estudio multicéntrico aleatorizado en el que se incluyó a 66 pacientes con ascitis recidivante o refractaria⁸. La variable principal fue el tiempo de supervivencia libre de trasplante hepático. Otras variables secundarias fueron el fracaso del control de la ascitis, el desarrollo de complicaciones y la necesidad de rehospitalización. El resultado más notorio fue la mayor supervivencia observada en los pacientes que recibieron DPPI con una probabilidad acumulada del 77 y el 59% frente al 52 y el 20% en el grupo de

la PE al año y a los 2 años respectivamente ($p = 0,021$). En el análisis multivariante, la puntuación MELD y el ser asignado al grupo de PE fueron variables independientes predictoras de mortalidad. Al igual que en estudios previos, la DPPI fue más eficaz que la PE para el control de la ascitis a expensas de un aumento en la incidencia de la encefalopatía grave.

Revisiones sistemáticas de los estudios comparando DPPI y PE

Recientemente, se han publicado 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis fundamentalmente dirigidas a determinar la existencia de un beneficio en términos de supervivencia, así como a valorar las posibles fuentes de heterogeneidad en los resultados de los estudios aleatorizados. Una de estas revisiones incluye los 4 primeros artículos⁹, mientras que las otras 2 tienen en cuenta todos los estudios, por lo que sólo se comentarán estas últimas. El abordaje metodológico de estas revisiones es ligeramente diferente, si bien las conclusiones de ambas son similares.

En ambos metaanálisis¹⁰⁻¹¹ se incluyeron los 5 estudios publicados de forma completa y se analizaron las mismas variables de resultado (recurrencia de la ascitis, riesgo de desarrollar encefalopatía y supervivencia; figura 1) explorando las posibles causas de la variabilidad observada entre los estudios. En el primero¹⁰ se realizaron análisis de sensibilidad individuales y de acuerdo con características determinadas, como la calidad de cada estudio o la proporción de pacientes con ascitis recidivante. En el segundo¹¹ se valoró la presencia de heterogeneidad entre los estudios aplicando técnicas de metarregresión que permiten evaluar el peso sobre la estimación del efecto global que tienen determinadas características de los ensayos. En ambos estudios se describió que el primer ensayo publicado⁴ introducía una marcada heterogeneidad en el análisis, principalmente respecto a la supervivencia. En la metarregresión, las variables que influían en la estimación del efecto en la supervivencia fueron los valores de bilirrubina y la colocación de la DPPI con éxito, como indicador de la pericia técnica. Teniendo en cuenta que el mencionado estudio tenía una alta incidencia de fracaso en la colocación de la DPPI, se excluyó en un segundo metaanálisis, donde se pudo comprobar una tendencia hacia una menor mortalidad en los pacientes que recibieron DPPI. Por otra parte, el análisis de los estudios que incluían a pacientes con ascitis recidivante y ascitis refractaria indicó asimismo un efecto beneficioso de la DPPI en la supervivencia.

Tabla 1. Se representa la estimación del riesgo, con el intervalo de confianza del 95%, para la recurrencia de la ascitis, la presencia de encefalopatía, la presencia de encefalopatía grave y la mortalidad obtenida en cada estudio. Se compara el uso de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) frente a la paracentesis evacuadora (PE) en cada caso, de tal manera que la categoría de referencia es el uso de la PE

	Lebrec et al ⁴	Rössle et al ⁵	Ginés et al ⁶	Sanyal et al ⁷	Salerno et al ⁸
Recurrencia de la ascitis	0,3 (0,03-3,41)	0,18 (0,05-0,6)	0,2 (0,06-0,59)	0,14 (0,06-0,34)	0,02 (0,00-0,17)
Presencia de encefalopatía	8,33 (0,39-180)	2,43 (0,55-10,8)	1,76 (0,61-5,05)	2,48 (1,08-5,68)	2,37 (0,88-6,35)
Presencia de encefalopatía grave	5,43 (0,24-125)	-	2,88 (1,09-7,6)	1,91 (0,77-4,73)	1,69 (0,61-4,67)
Mortalidad	4,5 (0,84-24,2)	0,37 (0,13-1,10)	1,26 (0,49-3,23)	1,16 (0,54-2,51)	0,42 (0,16-1,13)

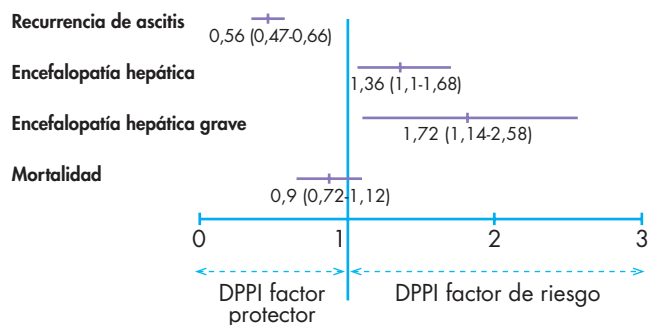


Figura 1. Estimación global del riesgo de recurrencia de ascitis, encefalopatía hepática, encefalopatía hepática grave y mortalidad. Se compara el uso de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) frente a la paracentesis evacuadora (PE) en cada caso, de tal manera que la categoría de referencia es el uso de PE. Tomada de Albillos et al¹⁰.

Ambos metaanálisis fueron incapaces de proporcionar una estimación global del impacto de una u otra alternativa en el desarrollo del síndrome hepatorenal, las diferencias en la calidad de vida o en el coste de los procedimientos.

Otro aspecto que debe considerarse es que en todos los estudios analizados la DPPI se realizó mediante prótesis no cubiertas. Sin embargo, recientes estudios¹²⁻¹³ han comprobado que la utilización de prótesis cubiertas con politetrafluoroetileno se asocia a una mayor eficacia en la prevención de la hemorragia por varices, con una menor incidencia de encefalopatía y una tendencia a una menor mortalidad. No existe información acerca de la eficacia de la DPPI con prótesis cubierta en el tratamiento de la ascitis refractaria.

En conclusión, los datos indican que la DPPI proporciona un mejor control de la ascitis que la PE en pacientes con ascitis refractaria. Sin embargo, este efecto beneficioso se asocia a una mayor incidencia de encefalopatía y de encefalopatía grave. Por último, parece existir una tendencia, no claramente confirmada, a una menor mortalidad en los pacientes tratados con DPPI. Así pues, la DPPI es una alternativa terapéutica válida, no claramente superior a la PE, para el tratamiento de la ascitis refractaria. Por tanto, su utilización debe evaluarse en cada caso individualmente.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis

1. ● Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-76.
2. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol*. 2003;38:S69-S89.
3. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events alter transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998;114:1296-303.

4. ● Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol*. 1996;25:135-144.
5. ● Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med*. 2000;342:1701-7.
6. ● Ginés P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1839-47.
7. ● Sanyal A, Genning C, Reddy KR, et al, and the NASTRA group. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology*. 2003;124:634-41.
8. ● Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology*. 2004;40:629-35.
9. ●● Saab S, Nieto JM, Ly D, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004889.
10. ●● Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol*. 2005;43:990-6.
11. ●● D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for refractory ascites. A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005;129:1282-93.
12. ● Bureau C, García-Pagán JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004;126:469-75.
13. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, et al, for the Vienna TIPS Study Group. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology*. 2003;38:1043-50.

Bibliografía recomendada

Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164.

En este artículo se define, con precisión, la ascitis refractaria y el síndrome hepatorenal. Esto es imprescindible para la aplicación homogénea de los términos en los estudios y en la práctica clínica diaria.

Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events alter transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998;114:1296-303.

En este artículo se define el concepto de disfunción de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) y su influencia en la recurrencia de los eventos clínicos asociados a hipertensión portal.

Bureau C, García-Pagán JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004;126:469-75.

Este estudio demuestra que la utilización de prótesis cubiertas disminuye la incidencia de disfunción de la DPPI y de manifestaciones clínicas recurrentes asociadas a hipertensión portal.

Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol*. 2005;43:990-6.

D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for refractory ascites. A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005;129:1282-93.

Estos artículos son metaanálisis dirigidos a determinar la existencia de un beneficio en términos de supervivencia, así como a valorar las posibles fuentes de heterogeneidad en los resultados de los estudios aleatorizados. El abordaje metodológico de estas revisiones es ligeramente diferente, si bien las conclusiones de ambas son similares. Ambos estudios obtuvieron resultados similares que indican que la DPPI mejora el control de la ascitis en pacientes con ascitis refractaria sin diferencias en la supervivencia y a expensas de un aumento en la incidencia de la encefalopatía.