

# La midodrina es menos efectiva que la albúmina en prevenir la disfunción circulatoria posterior a una paracentesis en pacientes con cirrosis hepática

Daniel Aranguiz G.<sup>1</sup>, Gabriel Arratia L.<sup>1</sup>, Luis Antonio Díaz P.<sup>2</sup>, Ricardo Cruz U.<sup>3</sup> y Francisco Barrera M.<sup>3</sup>

Midodrine is not as effective as albumin in preventing circulatory dysfunction after paracentesis in patients with cirrhosis

## Pregunta

En pacientes con cirrosis hepática y ascitis a tensión ¿El uso de midodrina es igualmente efectivo que el uso de albúmina para prevenir la disfunción circulatoria posterior a una paracentesis de gran volumen?

Para responder a la pregunta clínica se analizó el siguiente artículo de investigación: Hamdy H, El Baz A, Hassan A, Hassanin O. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 184-8<sup>1</sup>.

## Contexto

La cirrosis hepática es una patología crónica caracterizada por la fibrosis del parénquima hepático, asociada a distorsión de la arquitectura hepática y la aparición de nódulos de regeneración. A medida que la cirrosis progresa, los pacientes evolucionan con hipertensión portal, la que genera a su vez complicaciones como várices esófago-gástricas o ascitis.

En relación con la ascitis, uno de sus pilares del tratamiento es la paracentesis. Se ha observado que la evacuación de cantidades menores de 5 litros de ascitis, en general, no se asocia a trastornos hemodinámicos (determinados mediante el flujo plasmático renal, clearance, actividad de renina plasmática y otros factores neurohumorales)<sup>2</sup>. Sin embargo, una paracentesis evacuadora de mayor volumen tiene riesgo de disfunción circulatoria y posterior desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR), el que puede ser disminuido de manera importante con la administración de albúmina<sup>3</sup>. Aunque la albúmina ha demostrado ser beneficiosa en este escenario, tiene un alto costo y no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios. Por este motivo, se han evaluado otros expansores plasmáticos de bajo costo, tales como el dextrán 70, poligelina y soluciones salinas; sin embar-

go, éstos son significativamente menos efectivos que la albúmina para prevenir la disfunción circulatoria<sup>4-6</sup>.

En pacientes con cirrosis avanzada, también se ha observado una pronunciada vasodilatación arterial, principalmente del territorio esplácnico, la que contribuye a la disfunción circulatoria, especialmente tras una paracentesis<sup>7</sup>. En base a estos hallazgos fisiopatológicos se han utilizado vasoconstrictores como la terlipresina y noradrenalina para prevenir la disfunción circulatoria post-paracentesis<sup>8-10</sup>. En estudios piloto con bajo número de pacientes, estos medicamentos han mostrado ser tan efectivos como la albúmina en la prevención de la disfunción circulatoria inducida por paracentesis. No obstante, la terlipresina es de alto costo, y la noradrenalina requiere bombas de infusión continua y acceso venoso central. Además, ambas requieren monitorización en unidades de complejidad dada sus complicaciones asociadas (arritmias, eventos cardiovasculares, etc). Existe otro vasoconstrictor llamado midodrina (agonista  $\alpha$ 1-adrenérgico), de administración oral, cuya asociación con octreotide ha demostrado disminuir la mortalidad en el SHR<sup>11,12</sup>. Por este motivo, se ha evaluado su uso en la prevención de disfunción circulatoria inducida por paracentesis, con resultados contradictorios a la fecha<sup>13,14</sup>. Ya que la midodrina es un medicamento de bajo costo y fácil uso, podría ser una opción razonable para aquellos centros que no cuentan con albúmina.

El presente estudio busca evaluar la utilidad de la midodrina comparada con la albúmina en pacientes cirróticos con ascitis a tensión, para prevenir la disfunción circulatoria tras una paracentesis de gran volumen.

## Métodos

### Características generales

*Pacientes:* Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que presentaban ascitis a

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Recibido: 18 de mayo de 2015

Aceptado: 11 de junio de 2015

### Correspondencia a:

Dr. Francisco Barrera Martínez  
Marcoleta 367,  
Departamento de Gastroenterología,  
Pontificia Universidad Católica de Chile,  
Santiago de Chile  
Tel.: [+56 2]  
23543820  
fjbarrer@gmail.com

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

tensión refractaria a tratamiento, definida de acuerdo a los criterios diagnósticos del Club Internacional de la Ascitis<sup>15</sup>. Se consideró un rango etario entre los 18 y 70 años. El diagnóstico de cirrosis se basó en: hallazgos clínicos, de laboratorio, radiológicos y eventualmente con biopsia hepática; mientras que el diagnóstico de ascitis a tensión se realizó mediante examen físico y ecografía abdominal. Se consideraron criterios de exclusión la ausencia de hipotensión arterial, historia de enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias y renales, retención urinaria, feocromocitoma, tirotoxicosis y diabetes mellitus. Otros criterios de exclusión fueron sepsis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática y sangrado gastrointestinal dentro de los 7 días previos al estudio. También se excluyeron pacientes con uso reciente de diuréticos, cambio en la terapia de diuréticos, betabloqueadores, expansores de plasma o paracentesis. Además, los pacientes fueron sometidos a una dieta baja en sodio (34 mEq/día) por al menos 7 días antes de la inclusión al estudio.

**Intervención:** Midodrina 12,5 mg cada 8 h por 3 días V.O. (n = 25) o Albúmina 8 g por litro de ascitis extraída I.V. (n = 25), luego de una paracentesis de alto volumen (> 5 litros).

**Resultado (outcome):** El *outcome* primario fue el desarrollo de disfunción circulatoria inducida por paracentesis (DCIP). La DCIP fue definida como un aumento en la actividad de la renina plasmática > 50% de los valores pre-tratamiento (con medición realizada a los 6 días post paracentesis). El *outcome* secundario fue el desarrollo de falla renal o hiponatremia. Se definió falla renal como el aumento de la creatinina plasmática > 1,5 mg/dL, mientras que la hiponatremia fue definida como una disminución en el sodio plasmático > 5 mEq/L, a un nivel < 130 mEq/L. En pacientes con natremia < 130 mEq/L antes del tratamiento, se definió hiponatremia como una disminución en el sodio sérico > 5 mEq/L seis días después de la paracentesis.

### Evaluación de la validez interna

- Diseño: Estudio clínico prospectivo randomizado.
- Randomización: Sí, sin embargo no fue descrito el método empleado.
- Secuencia de randomización: Con ocultamiento de secuencia.
- Grupos similares en relación a variables conocidas: Sí, sólo hubo diferencias significativas en los niveles basales de alanino-aminotransferasa (mayores en el grupo de midodrina) y albúmina (mayor en el grupo albúmina). Existió una tendencia a presentar mayores niveles de basales de creatinina en el grupo control (p = 0,06).

- Ciego: No fue descrito en el estudio, sin embargo, una intervención era vía oral y la otra endovenosa; tampoco fue empleado placebo. Ambas condiciones descritas limitan el uso de ciego.
- Placebo: No.
- Escenario: En un hospital universitario de El Cairo, Egipto, entre noviembre de 2010 y marzo de 2012.
- Pacientes que completaron el seguimiento: 100%.
- Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar.
- Período de seguimiento: 6 días post intervención.
- Interrumpido precozmente por beneficio: No.

### Principales resultados

En ambos grupos se evacuó un promedio de 6,9 litros de ascitis, sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0,637). Respecto al *outcome* primario, se observó una mayor incidencia de DCIP en el grupo midodrina, la cual fue estadísticamente significativa (p < 0,001). Por otra parte, los pacientes del grupo albúmina no presentaron mayor incidencia de DCIP (p = 0,44). En cuanto al *outcome* secundario, hubo un aumento de la creatinina y una disminución de la natremia post paracentesis en el grupo midodrina (p = 0,001 y p < 0,001, respectivamente). No hubo cambios significativos para estos exámenes entre los niveles basales y post-paracentesis en el grupo albúmina. Los resultados de estos exámenes se encuentran detallados *in extenso* en la Tabla 1.

Por otro lado, aunque la mortalidad no fue un *outcome* a evaluar, cabe destacar que 7 pacientes del grupo midodrina fallecieron durante la estadía hospitalaria, tras desarrollar un síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática. De estos 7 pacientes, 6 presentaban el diagnóstico previo de hepatocarcinoma. En contraste, no hubo muertes en el grupo albúmina durante la estadía hospitalaria. En la Tabla 2 se expresan el incremento del riesgo absoluto y el número necesario para hacer daño obtenidos a partir de estos datos.

### Comentarios

**Riesgo de sesgo:** Aunque no hubo diferencias significativas importantes entre las variables conocidas de los grupos, no fue descrita la metodología de randomización. Adicionalmente, en este estudio no hubo ciegos, dado que los tratamientos tenían distintas vías de administración y no se utilizó placebo. Ya que fue un estudio piloto, no se calculó el tamaño muestral y el número de pacientes fue pequeño (n = 50). Sin embargo, el hecho que los *outcomes* fueran variables

Tabla 1.- Parámetros de laboratorio antes y 6 días después de paracentesis

Variables	Grupo midodrina (n = 25)			Grupo albúmina (n = 25)		
	Basal	Después 6 días	Valor p	Basal	Después 6 días	Valor p
Actividad renina plasmática (ng/mL/h)	3,03 ± 0,33	4,2 ± 0,76	< 0,001	4 ± 0,91	4,11 ± 0,74	0,440
Creatinina plasmática (mg/dl)	0,99 ± 0,19	3,02 ± 2,58	0,001	1,10 ± 0,22	1,11 ± 0,161	0,885
Sodio plasmático (mEq/L)	132,36 ± 3,2	130,2 ± 4,1	< 0,001	132,2 ± 3,5	131,9 ± 3,09	0,246

Tabla 2. Análisis de mortalidad a los 7 días para ambos grupos

	Tasa de eventos grupo midodrina	Tasa de eventos grupo albúmina	IRA (IC 95%)	NNH (IC 95%)
Mortalidad	28%	0%	28% (10,4% - 45,6%)	3,57 (2,2 - 9,6)

IRA: Incremento del riesgo absoluto. NNH: Número necesario para hacer daño.

objetivas (aumento de creatinina o actividad de renina), disminuye la posibilidad de sesgo por ausencia de ciego. En suma, consideramos que el estudio presenta riesgo de sesgo.

**Resultados:** Los *outcomes* no fueron favorables para el grupo que utilizó midodrina, especialmente para los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma. Esto último fue reflejado en una mayor tasa de DCIP, aumento de creatinina, encefalopatía y muerte. Sin embargo, el reducido tamaño muestral no permite hacer un análisis de subgrupo adecuado, por lo que queda sin responderse si la midodrina podría tener alguna efectividad en prevención de DCIP en sujetos sin hepatocarcinoma. Cabe destacar que los autores no expresaron el porcentaje de pacientes que presentaron disfunción circulatoria ni falla renal, limitándose sólo al promedio de los valores de laboratorio por cada grupo.

**Aplicabilidad externa:** La población egipcia presenta la mayor seroprevalencia de virus hepatitis C en el mundo (22%), lo que puede generar diferencias en el fenotipo de cirrosis respecto a la población chilena (16). Sin embargo, no encontramos estudios que difieran en efectividad de la albúmina o midodrina

entre ambas poblaciones, por lo que parece razonable la aplicación de las conclusiones obtenidas del estudio para nuestra realidad nacional. En cuanto a la elección del tratamiento, la evidencia previa y los resultados obtenidos en este estudio reflejan la utilidad de la albúmina para prevenir la disfunción circulatoria y SHR post paracentesis, el cual se ha instaurado como el tratamiento de primera línea en nuestro medio. Por otra parte, la midodrina no demostró beneficios en este estudio, de hecho, mostró un aumento significativo de DCIP y de mortalidad comparado con albúmina. A pesar de los sesgos presentes en el estudio, dado el aumento importante en DCIP y mortalidad observada, no es posible recomendar el uso de midodrina como reemplazo a albúmina para prevención de la disfunción circulatoria inducida por paracentesis.

## Conclusiones

La midodrina es menos efectiva que la albúmina al prevenir la disfunción circulatoria posterior a una paracentesis de gran volumen en pacientes cirróticos con ascitis a tensión.

## Referencias

- Hamdy H, El Baz A, Hassan A, Hassanin O. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 184-8.
- Peltekian KM, Wong F, Liu PP, Logan AG, Sherman M, Blendis LM. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 394-9.
- Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55: 1172-81.
- Planas R, Gines P, Arroyo V, Llach J, Panes J, Vargas V, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990; 99: 1736-44.

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**

- 5.- Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemacel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; 13: 707-13.
- 6.- Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37: 1147-53.
- 7.- Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S69-89.
- 8.- Moreau R, Asselah T, Condat B, de Kerquenec C, Pessione F, Bernard B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002; 50: 90-4.
- 9.- Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK. Terlipressin *versus* albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 303-7.
- 10.- Singh V, Kumar B, Nain CK, Singh B, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med* 2006; 260: 62-8.
- 11.- 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: 1690-7.
- 12.- Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/ Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742-8.
- 13.- Singh V, Dheerendra PC, Singh B, Nain CK, Chawla D, Sharma N, et al. Midodrine *versus* albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 1399-405.
- 14.- Appenrodt B, Wolf A, Grunhage F, Trebicka J, Schepke M, Rabe C, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: midodrine vs albumin. A randomized pilot study. *Liver Int* 2008; 28: 1019-25.
- 15.- 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: 164-76.
- 16.- Shepard C, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.