

## Expertos Invitados

### **FORMACION DE UN REGISTRO DE PACIENTES COMO PROYECTO DE INVESTIGACION CLINICA PARA EL ESTUDIO DEL FRACASO RENAL AGUDO EN UN CENTRO HOSPITALARIO. ANALISIS EPIDEMIOLOGICO, ETIOLOGICO, CLINICO, PRONOSTICO Y TERAPEUTICO**



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Francisco Javier Lavilla Royo**

Médico Nefrólogo, Pamplona, España

#### **Introducción**

Nuestro servicio asiste a pacientes hospitalizados con problemas renales o nefrológicos. Los pacientes atendidos padecen principalmente insuficiencia renal crónica preterminal o terminal en tratamiento con hemodiálisis o trasplante renal, y pacientes con insuficiencia renal aguda y alteraciones del medio interno. La asistencia a este tipo de pacientes supone una parte importante de la actividad hospitalaria, actuando en estos casos como un servicio de apoyo. Se inició un registro de pacientes atendidos en el hospital con el objetivo de realizar un análisis descriptivo del tipo de paciente, así como de los factores implicados en la morbimortalidad intrahospitalaria. Esta institución tiene una actividad centrada sobre todo en el paciente oncológico o quirúrgico de alto riesgo. Por este motivo, debido a que el fracaso renal agudo (FRA) suponía una complicación frecuente en la atención a estos pacientes, se desarrolló otro registro destinado específicamente al estudio de esa patología con el objetivo de analizar aspectos descriptivos del FRA (etiología, clínica, diagnóstico, tratamiento) e identificar factores de riesgo para ese fracaso, la aparición de complicaciones o el fallecimiento del paciente.

Este registro comenzó en enero de 1996 en formato Access. Para proteger la confidencialidad de los pacientes, el registro con los datos de filiación se almacena en un servidor al que sólo se tiene acceso mediante contraseña y desde un solo ordenador. Para el análisis estadístico se exportan los datos al programa SPSS (en sucesivas versiones mejoradas, la última que se aplicó es la 9.0), después de ocultar y modificar los datos de filiación. El análisis estadístico se realiza anualmente desde 1996, aplicando diversos métodos de análisis, desde los descriptivos y comparativos (variables cuantitativas o cualitativas principalmente con análisis de la varianza) hasta estudios de supervivencia, regresión logística múltiple y curvas ROC de sensibilidad y especificidad.

Las variables introducidas aumentaron al profundizar en el estudio de diversos aspectos del FRA y registrar variables epidemiológicas (sexo, edad, departamento responsable, tipo de patología médica o quirúrgica), etiológicas (nefrotóxicos), clínicas (presencia de estado inflamatorio, diuresis-oliguria cuando el ritmo de diuresis es menor de 400 ml en 24 horas-, estabilidad hemodinámica-hipotensión cuando la tensión arterial sistólica era menor de 100 mm Hg durante más de diez horas- y respiratoria -necesidad de apoyo ventilatorio- y presencia de ictericia -bilirrubina total

mayor de 2 mg/dl), terapéuticas (tratamiento con diuréticos, dopamina o sustitución de la función renal –técnicas intermitentes o continuas–), y pronósticas (mortalidad durante el FRA y determinación de índices pronósticos). Se valoró como variable pronóstica un índice de gravedad descrito por Liaño (tabla 1) desarrollado a partir del estudio GEFAM.<sup>1-3</sup> También se registran variables analíticas (creatinina en mg/dl –basal, pico o final durante el FRA–, niveles medios de urea en g/l, proteína C-reactiva en mg/dl –basal, pico y final durante el FRA–, enzimas tubulares en orina – $\beta$ -2-microglobulina en  $\mu$ g/l y n-acetilglucosaminidasa en UI/l–, albúmina en orina en mg/24 horas, e índices de resistividad medidos por ecografía Doppler renal).

## **Pacientes incluidos en el registro sobre FRA hospitalario**

### *Características epidemiológicas*

Hasta enero del 2004 están ingresados 829 pacientes, con una frecuencia anual variable. La edad media es de 59.9 años (EE de 0.56), predominan los varones con 69.5%. Los pacientes presentan en su mayor parte una patología médica (83%); proceden de una gran variedad de departamentos y servicios, con predominio los de Oncología (38.2%) y Cardiología-Cirugía Cardiovascular (3.8% y 3.7%, respectivamente).

### *Etiología del FRA*

La etiología se identificó según fuera prerrenal (o funcional), renal (o parenquimatosa) o posrenal. Se identificó como posrenal cuando se confirmaba la presencia de una obstrucción que influyera en la aparición del FRA. Se catalogó como renal si se había establecido la presencia de necrosis tubular aguda, la administración de nefrotóxicos o la incidencia de algún otro proceso parenquimatoso renal (glomerulonefritis, nefritis tubulointersticial). En cambio, se catalogó como prerrenal si se confirmaba la presencia de factores funcionales entre los que se incluían la inestabilidad hemodinámica o respiratoria así como otras causas de hipoxemia (anemia grave) y una hipovolemia absoluta o relativa (inflamatoria o hemodinámica). En este estudio también se considera el FRA con una etiología multifactorial, se destaca un porcentaje elevado de fallos de naturaleza mixta prerrenal y renal. La etiología del FRA fue renal (patología parenquimatosa) en el 34%, prerrenal (patología funcional) en el 28.3%, posrenal (patología obstructiva) en el 4.2%, mixta prerrenal y renal en el 32.1%, y otras en el 2.4%. La etiología renal se relacionó fundamentalmente con la nefrotoxicidad (68.3%). El fracaso prerrenal se asoció sobre todo con la presencia de inestabilidad hemodinámica (43.6% de los casos), mientras que se determinó la existencia de hipovolemia absoluta en el 21.2%. En cambio, el 66.2% de los casos con FRA mixto prerrenal y renal se relacionaron con la existencia de un proceso inflamatorio agudo (infeccioso o no, ese estado se identificó según la presencia de datos clínicos [temperatura mayor de 38°C] o analíticos [leucocitosis, aumento de los niveles de proteína C-reactiva]).

### *Clínica del FRA*

#### - Oliguria durante el FRA

Se valoró el comportamiento clínico del FRA, principalmente la presencia de oliguria, que se observó en 34.5% de los pacientes. La presencia de oliguria fue mayor en el fallo asociado a un proceso inflamatorio ( $p < 0.001$ ). Estuvo presente en el 52.7% de los casos con un proceso inflamatorio. Cuando el proceso inflamatorio era de origen infeccioso el porcentaje de pacientes con FRA que presentaban oliguria era mayor (60.8%). La oliguria fue más frecuente ( $p < 0.001$ ) en el fracaso mixto prerrenal y renal, donde estuvo presente en el 54.1% de los pacientes con dicho fracaso. El porcentaje fue menor en el fracaso renal (30.3%), posrenal (28.6%) y prerrenal (21.3%). Entre las variables clínicas analizadas en este trabajo, influyeron significativamente en la aparición de oliguria fueron:

Ictericia:  $p < 0.001$ ; OR 2.9239; IC 95% 1.76-4.85

Insuficiencia respiratoria severa:  $p < 0.001$ ; OR 5.8057; IC 95% 3.55-9.49

Hipotensión:  $p > 0.001$ ; OR 10.06; IC 95% 6.67-15.18

#### - Evolución niveles de creatinina

También se determinó la evolución de los niveles de creatinina durante el FRA, los valores medios de creatinina basal fueron 2.39 (EE 0.07), máxima o pico de 3.617 (EE 0.08) y final de 2.38 (EE 0.06). Se valoró también el incremento de los niveles de creatinina (creatinina máxima-creatinina final). El incremento medio observado fue de 1.23 con un EE de 0.05. El mayor incremento de los niveles se encontró en el FRA mixto prerrenal y renal. Las variables clínicas que influyeron sobre el aumento de los niveles de creatinina fueron:

Insuficiencia respiratoria grave:  $p = 0.0018$ ; OR 2.17; IC 95% 1.33-3.53

Hipotensión:  $p = 0.0084$ ; OR 1.86; IC 95% 1.17-2.97

#### Niveles de urea

Se realizó un análisis del metabolismo urémico basado en el estudio de los niveles medios y máximos de urea. La media de los niveles de urea se sitúa en toda la población en 1.03, con un EE de 0.0235. La mayoría de los pacientes presentan niveles medios bajos de urea, inferiores a 1. Respecto de los valores máximos, la media se sitúa, en toda la población, en 1.37, con un EE de 0.04. La mayoría de los pacientes presentan niveles máximos de urea por debajo de 1.75. No se aprecian diferencias importantes en los niveles medios de urea según tipo de FRA. Se observa una cierta tendencia a niveles más elevados en el fracaso prerrenal y en el mixto con un valor de  $p$  de 0.167. Respecto de los niveles máximos de urea se repite la tendencia, aunque el resultado tiene menor significación estadística, con un valor de  $p$  de 0.446. Los pacientes con oliguria tuvieron niveles de urea medios significativamente ( $p < 0.001$ ) más elevados. Cuando no había diuresis, los niveles fueron de 1.30 (EE 0.02), mientras que si se mantiene la diuresis, los niveles medios son más bajos, de 0.91 (EE 0.04). Esta influencia de la diuresis sobre los niveles medios de urea es comprensible, y de tal importancia que al incluir también otras variables clínicas que pudieran relacionarse con el grado de diuresis como la hipotensión, ictericia o insuficiencia respiratoria grave, se mantienen las diferencias significativas en el análisis estadístico. Los niveles máximos de urea también presentan diferencias significativas según la presencia o no de diuresis. Los pacientes con diuresis conservada presentan niveles máximos de urea de 1.13 (EE 0.04) frente a 2.08 (EE 0.08) de los pacientes con oliguria. Las diferencias se mantienen incluso al introducir en el análisis estadístico esas otras variables clínicas. La evolución de los niveles de urea describe una serie de gráficas de diferente morfología. Este diferente comportamiento de los niveles de urea se puede relacionar con los factores analizados hasta ahora. Existen diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre los diversos tipos de FRA en lo referente a la evolución de los niveles de urea. La evolución oscilante de los niveles de urea en sierra se aprecia con una mayor frecuencia en el fracaso mixto (23.4%) que en el prerrenal (6.8%) y renal (9.2%). Asimismo, una evolución en línea descendente de los niveles de urea se observa sobre todo en el fracaso prerrenal (23.8%) y en el renal (21.4%), mientras que en el fracaso mixto prerrenal y renal es una forma de evolución de los niveles de urea que apenas aparece (5.5%). Los niveles de urea de los pacientes con oliguria tienen un comportamiento diferente. Estas diferencias son mayores sobre todo en determinadas formas de evolución de la urea. En el paciente oligúrico predomina un comportamiento de los niveles de urea en forma de sierra o de línea ascendente. Los pacientes oligúricos tienen una evolución de los niveles de urea en forma de sierra en el 32.1% y en línea ascendente en el 25%, frente a 6.2% y 11.2%, respectivamente, en el paciente que conserva la diuresis.

#### *Diagnóstico del FR*

Desde el punto de vista del diagnóstico en el FRA, se profundizó en determinados aspectos.

#### - Valoración del estado inflamatorio

En este estudio se advierte la importancia de la valoración de la presencia de un estado inflamatorio por su relación con el FRA mixto o complejo. Se evaluó la relación de los niveles basal, pico y final de PCR. Respecto de su relación con el tipo de FRA no se apreciaron diferencias importantes en los niveles de proteína C- reactiva, salvo con el valor pico de proteína C-reativa, que aparece más elevado, sobre todo en el fracaso mixto. Las diferencias se observan respecto del

fracaso posrenal y de forma no significativa con el fracaso prerrenal y renal. Los niveles fueron de fracaso prerrenal (11.56; EE 1.14), renal (11.03; EE 1.3), mixto (14.2; EE 0.7) y posrenal (2.9; EE 2.55).

Los pacientes con oliguria, hipotensión, necesidad de respiración asistida e ictericia tuvieron niveles significativamente ( $p = 0.001$ ) más elevados, si bien son altos desde el principio, con una evolución paralela.

Se utilizó un índice que relaciona ambas variables. Este índice es el resultado de dividir los niveles de pico de PCR con los máximos de creatinina, cuyo resultado sería un valor absoluto. Si el índice diera un valor elevado, en principio sugeriría que el FRA es en su mayor parte de origen funcional o secundario al cuadro inflamatorio. En cambio, si el índice fuera bajo o sobre todo menor de 1, indicaría que el fracaso es principalmente de naturaleza parenquimatosa o propiamente renal.

El resultado de dividir los niveles de PCR entre los de creatinina da un valor de 4.6034 de media (EE 0.2314), con un mínimo de 0.1 y un máximo de 18.14. Al realizar un análisis sobre una posible distribución en subgrupos, la población queda dividida en tres grupos de pacientes según este índice. Un grupo con un índice poco elevado o menor de 1, en los que la media es de 1.7218 (EE 0.1035) con un valor mínimo de 0.01 y máximo de 3.78. Otro grupo de pacientes en los que el índice está moderadamente elevado, en los que la media es de 5.909 (EE 0.1407), con un valor mínimo de 3.85 y máximo de 9.07. Finalmente, otro grupo en los que el índice está francamente elevado, con un valor medio de 12.25 (EE 0.4258) y un valor mínimo de 9.4 y máximo de 18.10. Si se consideran los diferentes tipos de fracaso, se observa que el índice proteína C-reactiva/creatinina tiende ( $p = 0.090$ ) a estar más bajo en el fracaso renal respecto del prerrenal y del mixto.

Concretamente, en el fracaso renal el índice obtiene unos valores medios de 3.8202 (EE 0.5163); en el fracaso prerrenal; de 4.9591 (EE 0.5674), y en el mixto, de 4.9312 (EE 0.2903). Los pacientes que presentaron oliguria tenían un índice más bajo que aquellos pacientes con diuresis conservada. En éstos el índice medio fue 5.2462 (EE 0.3391), mientras que en los pacientes oligúricos fue 3.6973 (EE 0.2644), con un valor de  $p = 0.001$ .

#### *Valoración de niveles de albúmina y enzimas tubulares en orina*

Se determinaron los niveles de albúmina y enzimas tubulares ( $\beta$ -2- microglobulina y n-acetilglucosaminidasa) en orina. Este estudio está dirigido a evaluar la lesión-disfunción glomérulo-tubular en el paciente con FRA. Los valores obtenidos de  $\beta$ -2-microglobulina en orina presentaban un valor medio de 6 482.74 (EE 884.09) con un mínimo de 0.2 y un máximo de 86 480. Los pacientes con fracaso renal y mixto obtienen unos valores de  $\beta$ -2-microglobulina más altos que los pacientes con fracaso prerrenal. Los pacientes con fracaso renal tienen valores medios de 7127.37 (EE 1452.74), y los pacientes con fracaso mixto prerrenal y renal, de 7132.74 (EE 1634.77). En cambio, los pacientes con fracaso prerrenal presentaron los valores más bajos: 3 435.94 (EE 1 164.90). Sin embargo, no alcanzó la significación estadística ( $p = 0.487$ ). Los pacientes con un componente renal o parenquimatoso en el origen del fracaso tienen unos valores medios de  $\beta$ -2-microglobulina en orina más elevados que los demás pacientes (7 301.11; EE 1 090.92 *versus* 3 652.55; EE 1 060.14;  $p = 0.085$ ).

Además, los pacientes que recibieron nefrotóxicos tuvieron tendencia a tener valores más altos de  $\beta$ -2-microglobulina en orina (7 519.53; EE 1 236.25 *versus* 4 638.07; EE 1 073.44;  $p = 0.118$ ).

Entre los nefrotóxicos registrados se observó un incremento significativo de  $\beta$ -2-microglobulina en orina en los pacientes que recibieron aminoglucósidos (11 022.14; EE 2 994.18 *versus* 5 274.03; EE 767.00;  $p = 0.008$ ). Los pacientes que tuvieron oliguria durante el FRA tuvieron niveles de  $\beta$ -2-microglobulina en orina significativamente ( $p = 0.008$ ) más elevados que los que mantuvieron diuresis (10 668.24; EE 2 528.99 *versus* 5 200.58; EE 838.96).

Los valores obtenidos de n-acetil glucosaminidasa en orina presentaban un valor medio de 23.42 (EE 2.53), con un mínimo de 0.7 y un máximo de 151.7. Los valores de n-acetilglucosaminidasa fueron más altos en los pacientes con fracaso renal (3.53; EE 5.29). En los pacientes con fracaso prerrenal los valores fueron de 22.231 (EE 5.08), mientras que en los pacientes con fracaso mixto prerrenal y renal fueron de 20.719 (EE 3.74). De todos modos, las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística, con un valor de  $p = 0.642$ . Sin embargo, los pacientes que

recibieron contraste tuvieron niveles de n-acetilglucosaminidasa significativamente ( $p = 0.001$ ) más altos. Concretamente, sus niveles fueron de 32.82 (EE 5.58), mientras que en los demás fueron de 18.36 (EE 2.300). Asimismo, estas diferencias fueron más claras ( $p < 0.001$ ) entre los pacientes que recibieron o no aminoglucósidos. Los pacientes que recibieron aminoglucósidos mostraron niveles de 51.63 (EE 14.54), mientras que en los demás los niveles fueron de 20.39 (EE 2.15). Es decir que se observó una elevación de los niveles de n-acetilglucosaminidasa, sobre todo en relación con la administración de nefrotóxicos.

Se observa una asociación entre los niveles de creatinina máximos y los de n-acetilglucosaminidasa. La asociación es muy significativa, con un valor de  $p = 0.009$ , pero sin que la  $r$  alcance un valor muy elevado ( $r = 0.256$ ). En cambio, se aprecia una relación significativa entre los niveles de n-acetilglucosaminidasa en orina y el incremento de los niveles de creatinina. Esta asociación es significativa con un valor de  $p = 0.031$ , pero la  $r$  tampoco alcanza un valor muy elevado ( $r = 0.212$ ).

La albúmina en orina presentaba un valor medio de 171.16 (EE 69.81) con un mínimo de 2.10 y un máximo de 6 130. Los niveles de albúmina en orina son más altos en el fracaso prerrenal (67.76; EE 17.53) que en el renal (49.60; EE 13.14) y mixto (39.58; EE 11.91). Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen valores medios de albúmina en orina de 66.95 mg/dl (EE 19.00), más elevados que los pacientes sin nefropatía crónica (45.05 mg/dl; EE 8.22), con un valor de  $p = 0.218$ . Los pacientes con oliguria tuvieron niveles de albúmina en orina significativamente ( $p = 0.002$ ) más altos: 128.18 mg/dl (EE 36.49), mientras que los demás tuvieron niveles de 43.9 (EE 7.6). Existe asociación significativa entre niveles de albúmina y creatinina inicial ( $p < 0.001$ ;  $r = 0.478$ ), pico ( $p < 0.001$ ;  $r = 0.446$ ), y final ( $p = 0.035$ ;  $r = 0.221$ ).

#### *Valoración del empleo de eco-Doppler renal*

Se evaluó la ecogenicidad y los índices de resistividad, así como el tamaño del riñón. La ecogenicidad se apreció aumentada en el 34.8% de los casos. El tamaño se determinó como normal en el 95.5% de los casos, disminuido en el 3% y aumentado sólo en 1.5% de los pacientes incluidos. Respecto de los índices de resistividad, éstos se analizaron como variable cuantitativa. La media obtenida fue de 0.71 (EE 0.01). También se evaluaron como variable cualitativa en razón de la presencia de índices normales (80.3%) o aumentados (19.7%). Los pacientes con oliguria durante el FRA tuvieron índices de resistividad más altos. Los casos con oliguria tuvieron índices de 0.7304 (EE 0.03; rango promedio 35.11), más elevados que los obtenidos en los pacientes con diuresis conservada (0.7131; EE 0.01; rango promedio 33.07), pero sin alcanzar significación estadística ( $p = 0.723$ ). Al analizar los pacientes según porcentaje de casos con índices de resistividad altos, la cifra era mayor en los que presentaron oliguria (35.7%) respecto de los que mantuvieron diuresis (15.4%), con un valor de  $p = 0.128$ .

#### *Tratamiento del FRA*

##### *- Tratamiento conservador*

La dopamina se empleó en un porcentaje considerable de pacientes, más de la mitad de los incluidos en el estudio (54.8%). Al examinar el empleo de dopamina según el tipo de fracaso, se observa que este fármaco se utilizó en un porcentaje considerable de pacientes con fracaso prerrenal (46.4%). De todas formas, su uso se asocia sobre todo al fracaso renal, donde se utilizó en el 61.3% de los casos. En el fracaso mixto prerrenal y renal se llegó a emplear en un porcentaje considerable de pacientes (57.9%). Las diferencias fueron significativas ( $p < 0.001$ ) en comparación con el escaso porcentaje de pacientes (9.1%) con fracaso posrenal en los que se empleó dopamina. No se advierten diferencias importantes en los demás tipos de fracaso. Se empleó dopamina más frecuentemente ( $p = 0.003$ ) en los pacientes que presentaron oliguria. En los que no mantuvieron la diuresis durante el FRA se llegó a utilizar dopamina en el 63.1% de los casos, frente al 49.3% de los que mantuvieron la diuresis residual. Se empleó con más frecuencia dopamina en los pacientes que tuvieron hipotensión, respecto de los que mantuvieron estabilidad hemodinámica (62.3% *versus* 50.8% con un valor de  $p = 0.015$ ). El uso de dopamina se asoció a la presencia de inestabilidad hemodinámica en el contexto de fracaso, principalmente mixto prerrenal y renal. La dopamina se utilizó sobre todo en pacientes con fracaso más grave y

fundamentalmente alrededor de dos indicaciones, la nefrotoxicidad y la asociación a un proceso inflamatorio infeccioso.

El porcentaje de pacientes fallecidos entre los que recibieron dopamina fue 43.9%.

Este porcentaje fue superior al observado en aquellos no tratados con dopamina, que fue del 33.6%. Estas diferencias no fueron significativas, pero la tendencia era clara con un valor de  $p = 0.093$ . Este mayor porcentaje de pacientes fallecidos en el grupo tratado con dopamina no se debe al propio fármaco sino a las condiciones de los pacientes en los que se empleó. En toda la población no se aprecia un mayor grado de recuperación de la función renal en los tratados con dopamina. Se observó un porcentaje más elevado de pacientes con recuperación completa de la función renal entre los tratados con dopamina (45.7%) que entre los no tratados (44.5%). La recuperación parcial también es mayor en los que recibieron dopamina (30.5%) que en los no tratados con este fármaco (27.7%). Por último, la ausencia de recuperación de la función renal ocurrió en el 23.8% de los casos tratados con dopamina y en el 27.7% de los no tratados. De todas formas, las diferencias no fueron significativas ( $p = 0.581$ ).

- Tratamiento sustitutivo de la función renal

El 36.7% de los pacientes incluidos que precisaron un tratamiento sustitutivo de la función renal fueron manejados con técnicas intermitentes y el 39.6% con técnicas continuas. Los pacientes con fracaso prerrenal fueron manejados con hemodiálisis intermitente (38.5%) o ambas (28.2%). Los pacientes con fracaso renal recibieron tratamiento principalmente con hemodiálisis intermitente (57.7%). En cambio, los pacientes que tuvieron fracaso mixto prerrenal y renal precisaron en su mayor parte técnicas continuas (52.3%).

Los pacientes oligúricos requirieron con mayor frecuencia el empleo de técnicas continuas. Concretamente, precisaron este tipo de técnicas en el 44.6% de los casos, de forma aislada o junto a técnicas intermitentes en el 26.9%. En cambio, estos porcentajes fueron menores en aquellos con diuresis conservada, con un 21.2% de casos que precisaron técnicas continuas solas o asociadas a técnicas continuas en un 11.5%. En el grupo de pacientes con diuresis conservada predominó el empleo de hemodiálisis intermitente, con 67.3%. Estas diferencias fueron claramente significativas con un valor de  $p < 0.001$ . La presencia de inestabilidad hemodinámica es claramente un factor que predispuso al empleo de técnicas continuas. Es un factor que influye incluso en la toma de decisiones cuando se plantea el método como tratamiento sustitutivo en los pacientes con fracaso renal agudo. En los pacientes con hipotensión se emplearon técnicas continuas en el 52.7%, intermitentes en el 17.6%, y ambas en el 29.7%. En los pacientes con estabilidad hemodinámica se utilizó hemodiálisis intermitente en el 76.3%, continuas en el 12.5% y ambas en el 11.3%. Las diferencias fueron significativas ( $p < 0.001$ ).

*Pronóstico del FRA*

La mortalidad durante el episodio de fracaso se sitúa en el 20% de toda la población incluida en este estudio.

Las causas de fallecimiento se determinaron principalmente según el órgano o sistema que precipitó el exitus en última instancia. En esta serie, la principal causa fue el fallo del sistema cardiovascular, con casi un 60%; seguido por el respiratorio, con otro 20%; otras causas de fallecimiento descritas son hepáticas y neurológicas.

- Índice pronóstico de Liaño

El valor medio obtenido del ISI es de 0.319; con un EE 0.01. Al estudiar la distribución de frecuencias según la puntuación obtenida por el ISI se observa un dato muy llamativo que voy a analizar a continuación.

La distribución por frecuencias de la población permite ver una distribución bimodal con dos picos máximos de frecuencia y un punto de inflexión de la curva. Los picos máximos se sitúan en 0.19 y 0.88, siendo los puntos máximos de distribución de dos subpoblaciones separadas por un punto de corte situado en 0.5. El perfil etiológico del fallo renal varía entre ambos grupos de pacientes según la puntuación del ISI. Entre los pacientes con una puntuación por debajo de 0.5 predomina el fracaso renal, con un 37.7%, seguido de cerca por el fracaso prerrenal y mixto.

Entre los pacientes con una puntuación por encima de 0.5 predomina claramente el fracaso mixto prerrenal y renal, con un 57.8%. La presencia, en cambio, de patología inflamatoria fue mucho más importante entre los pacientes con un ISI alto (63.6%). Entre los pacientes con un ISI bajo, el porcentaje fue significativamente ( $p < 0.001$ ) más bajo (25.2%). Los pacientes con un ISI bajo tienen una escasa incidencia de oliguria (19%), hipotensión (16%) e ictericia (10%). Al evaluar la presencia de esas variables entre los pacientes con un ISI alto se observa, en contraposición al otro grupo, una elevada incidencia de requerimiento de respiración asistida (88%), presencia de oliguria (86%), hipotensión (85%) e ictericia (48%). Todas estas diferencias son muy significativas ( $p < 0.001$ ). El área bajo la curva obtenida por este índice es óptimo, con unos valores de 0.875, un error típico de 0.016 y un intervalo de confianza del 95% de 0.843 a 0.907. En los pacientes con un proceso inflamatorio se vio un comportamiento mucho mejor del ISI, con un área bajo la curva de 0.914, un error típico de 0.018 y un intervalo de confianza del 95% entre 0.879 y 0.948.

### Conclusiones

La realización de un registro de pacientes atendidos en la labor clínica diaria permite analizar, no sólo desde el punto de vista descriptivo, una determinada patología. El FRA debe ser considerado como un proceso que puede llegar a ser multifactorial, susceptible de un enfoque diagnóstico que intente determinar la existencia de un componente funcional y/o parenquimatoso, cuya evolución clínica, tratamiento y pronóstico dependerán de sus características, del proceso de base y condiciones del paciente.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

### BIBLIOGRAFÍA

1. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int Suppl* 1998; 66:S16-24.
2. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50(3):811-8.
3. Liano G, Pascual J. Acute renal failure. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Lancet* 1996; 347(8999):479.

---

## ● EFECTOS A CORTO PLAZO DEL VALSARTAN SOBRE EL FLUJO SANGUINEO PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Mehmet Yalniz**

MD, Assistant of Professor, Faculty at Department of Internal Medicine. Specialization field Gastroentero-hepatology, Elazig, Turquía

### Introducción

La hemorragia masiva gastrointestinal alta debida a la ruptura de várices esofágicas es una de las causas más importantes de muerte en pacientes con cirrosis<sup>1</sup> y la complicación principal de la hipertensión portal (HP). La HP es un síndrome frecuente caracterizado por el aumento crónico de la presión portal<sup>1,2</sup> y su tratamiento farmacológico se basa en la presunción de que la disminución sostenida en la presión portal reduce la incidencia de complicaciones hipertensivas.<sup>1-4</sup> Por ende, para el tratamiento y prevención de las hemorragias varicosas agudas y recurrentes es de capital importancia la disminución de la HP.<sup>1-4</sup>

Los agentes betabloqueantes no selectivos probaron ser efectivos en la reducción de la presión portal al disminuir el flujo sanguíneo esplácnico<sup>5</sup> y son utilizados en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia secundaria a várices esofágicas.<sup>6,7</sup> Sin embargo, la disminución media en la presión portal en respuesta al propranolol es de sólo un 15%<sup>8</sup> y un tercio de los pacientes con cirrosis no responden a pesar de un bloqueo adecuado.<sup>9</sup> Los marcados avances en la dilucidación de la fisiopatología de la HP llevaron a la utilización de tratamientos farmacológicos alternativos, lo cual produjo un cambio sustancial en el enfoque terapéutico de la HP.<sup>3</sup>

La angiotensina II (A-II) está considerada un mediador potencial de la HP intrahepática debido a que sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en la cirrosis<sup>10,11</sup> y a que su infusión induce un ascenso en la presión portal.<sup>12</sup> Además, la A-II, al actuar por medio de los receptores AT1, puede provocar HP por el incremento en la resistencia intrahepática, la resistencia portocolateral y el flujo sanguíneo portal.<sup>13-15</sup> Sobre la base de estos hallazgos se realizaron diversos estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de A-II a fin de reducir la presión portal en pacientes con cirrosis.<sup>16</sup> Recientemente se evaluaron el losartán<sup>17</sup> y el irbesartán,<sup>18</sup> ambos antagonistas del receptor de A-II, en personas con HP, con resultados promisorios.

No obstante, los resultados de los ensayos más recientes fueron controvertidos con respecto a los efectos de los antagonistas del receptor de A-II sobre la presión portal.

En este estudio presentamos los cambios hemodinámicos en el flujo sanguíneo portal de los pacientes con cirrosis luego de la administración a corto plazo de valsartán y analizamos los datos actuales relacionados con los antagonistas del receptor de A-II y la HP.

## **Materiales y métodos**

Treinta y seis pacientes consecutivos con cirrosis, 18 varones y 18 mujeres, con una media de edad de  $50 \pm 14$  (14-70 años) fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh,<sup>19</sup> en cada uno de los cuales se incluyeron 12 individuos. Todos los participantes presentaban cirrosis confirmada por biopsia. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio se controló por el comité de ética local.

### *Criterios de exclusión*

Pacientes con gran cantidad de ascitis (en los cuales no fue posible realizar las mediciones por ecografía Doppler), trombosis venosa portal, presión arterial menor de 80 mm Hg, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de alergia medicamentosa, uso de agentes betabloqueantes, edad avanzada y embarazo.

También se excluyeron las personas en tratamiento antihipertensivo y aquellas con hemorragia por várices esofágicas dentro de las 4 semanas previas al ensayo. En pacientes en terapia con diuréticos, se requirió que la dosis fuese constante en las 4 semanas anteriores a las mediciones basales; de otro modo también fueron excluidos. La medicación de rutina se continuó durante el estudio sin modificaciones.

Antes y después del tratamiento con valsartán, se determinaron el peso corporal, el recuento de glóbulos blancos, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FAL), gamma-glutamil transferasa (GGT), bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, potasio, tiempo de protrombina y aclaramiento de creatinina.

### *Mediciones hemodinámicas*

Los exámenes por ecografía Doppler se realizaron en la unidad de diagnóstico por imágenes mediante un aparato Toshiba Sonolayer SSH-140A con un transductor convexo de 3.75 mHz. El ángulo del Doppler se mantuvo entre 30° y 60°. Los pacientes se examinaron en posición supina o decúbito lateral izquierdo durante la inspiración profunda. A fin de reducir la variabilidad de los resultados, las mediciones por ecografía Doppler se realizaron siempre por el mismo investigador, quien desconocía los datos de laboratorio de los participantes. Los parámetros de flujo sanguíneo se midieron a las 8 de la mañana, luego de una noche de ayuno.

Las mediciones se repitieron tres veces por la misma persona para disminuir los resultados falsos y las medias de los valores se aceptaron como valores verdaderos.



Mediante ecografía Doppler se midió la velocidad de flujo sistólico pico (PSFV), la velocidad de flujo diastólico (DFV), el índice de velocidad de flujo sistólico pico/velocidad de flujo diastólico (PSFV/DFV), el índice de resistencia ( $IR = PSFV - DFV/PSFV$ ) y el índice de pulsatilidad ( $IP = PSFV - DFV/velocidad\ de\ flujo\ medio$ ) en las arterias hepática, mesentérica superior y renales. En la vena porta se midieron el diámetro, la velocidad de flujo máximo y el volumen de flujo. El diámetro de la vena porta se midió en la parte interna de lado a lado, en el punto donde se obtuvieron las velocidades de flujo pico.

Los volúmenes de flujo se determinaron por la siguiente fórmula:

volumen de flujo (ml/min) = área de sección x velocidad de flujo medio x 60.

Las áreas de sección se midieron por la fórmula  $\pi r^2$  con la presunción de circularidad de la sección del vaso. La velocidad de flujo de la vena porta (VP) estimada se calculó mediante la utilización de un factor de corrección obtenido del tiempo promedio de la velocidad máxima (Fdmáx).

velocidad de flujo medio de la VP = Fdmáx x 0.57.<sup>20,21</sup>

Las mediciones en la ecografía Doppler se realizaron tres veces: al comienzo (basales), en el medio (4º día) y al final (8º día) del tratamiento. A todos los participantes se les administró una única dosis diaria de 80 mg de valsartán, un antagonista del receptor de A-II, luego de las mediciones basales y después del desayuno, a las 8 de la mañana, todos los días durante una semana.

Durante este período de tratamiento de una semana, se monitorearon y registraron diariamente la presión arterial y el pulso, las muestras de orina de 24 horas y la aparición de efectos adversos.

Los datos obtenidos al final del estudio se expresaron como media  $\pm$  DE. Se utilizó la prueba de la t de Student para datos pareados para el análisis estadístico de la diferencia entre los parámetros; valores basales y del período medio de tratamiento, basales y posteriores al tratamiento y en el período medio y postratamiento. Los resultados de los diferentes grupos se compararon por medio de la prueba de la t de Student para datos independientes. Cualquier diferencia significativa en los parámetros entre los grupos pretratamiento, en el período medio y postratamiento se investigaron por el análisis de varianza no paramétrico (prueba de análisis de dos varianzas de Friedman). El nivel mínimo de significación estadística se consideró en un valor de  $p < 0.05$ .

## **Resultados**

Las características clínicas de los pacientes, de acuerdo con el estadio de Child- Pugh se muestran en la tabla 1. La relación entre los valores basales y postratamiento con respecto a los parámetros bioquímicos se observan en la tabla 2.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	<b>Estadio de Child-Pugh</b>							
	<b>Total</b>		<b>Child A</b>		<b>Child B</b>		<b>Child C</b>	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
	(n=36)		(n=12)		(n=12)		(n=12)	
Edad media	50±14		52±16		49±14		51±12	
Sexo masculino	18	50	7	58	6	50	5	42
Sexo femenino	18	50	5	42	6	50	7	58
Várices esofágicas	31	86.1	9	75	10	83.3	12	100
Antecedentes de hemorragia por várices esofágicas	12	33.3	0	0	4	33	8	75
VHB	24	66.6	6	50	9	75	9	75
VHC	6	16.6	4	33	1	8	1	8
Alcohol	3	8.3	0	0	1	7	2	17
Criptogénico	3	8.3	2	17	1	8	0	0

**Tabla 2. Parámetros bioquímicos a nivel basal y luego del tratamiento con valsartán (al octavo día) (n=36)**

Parámetro	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	P
Hemoglobina (g/dL)	2.91±0.72	2.88±0.72	NS
Leucocitos (células/ $\mu$ L)	4315.8±1925.2	4355.6±2247.9	NS
Plaquetas ( $10^3$ células/ $\mu$ L)	96611.1±60950.2	101444.4±68148.8	NS
Potasio (mmol/L)	4.33±0.63	4.85±0.62	**
Sodio (mmol/L)	138.1±6.3	136.3±6.8	NS
AST (U/L)	96.5±127.8	95.9±101.7	NS
ALT (U/L)	77±115.9	70±71.2	NS
Bilirrubina total (mg/dL)	2.28±1.8	2.42±3.4	NS
ALP (U/L)	213.5±228.7	187.3±113.2	NS
GGT (U/L)	80.9±129.8	75.5±84.1	NS
Proteínas totales (g/dL)	6.7±0.73	6.7±0.88	NS
Albumina (g/dL)	2.91±0.72	2.88±0.72	NS
Tiempo de protrombina (seg)	15.5±2.6	15.4±2.7	NS
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	57.3±22.7	56.8±25.2	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	105.5±14	100.8±13.8	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	66.9±8.6	64.7±10.5	NS

Nota: todos los valores se expresaron como media±DS. NS: No significativo ( $p > 0.05$ ).

\*:  $p < 0.05$

\*\* :  $p < 0.001$

Los niveles séricos de potasio postratamiento aumentaron significativamente en comparación con los valores basales en todo el grupo analizado ( $n = 36$ ;  $p < 0.001$ ) y en los grupos A, B y C de la clasificación de Child ( $p < 0.05$  para cada uno). Sin embargo, es de destacar que las concentraciones séricas medias de potasio al final del estudio permanecieron por debajo del límite superior normal.

Sorprendentemente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del aclaramiento de creatinina basales y postratamiento ( $p > 0.05$ ). Además, tampoco fueron estadísticamente diferentes otros parámetros bioquímicos entre los períodos pretratamiento y postratamiento ( $p > 0.05$ ).

Los parámetros medidos con la ecografía Doppler color en las arterias hepática, mesentérica superior y renales derecha e izquierda en los períodos pretratamiento, en el período medio del tratamiento y postratamiento no mostraron diferencias significativas ( $n = 36$ ;  $p > 0.05$ ) con la administración de valsartán. Estos valores, con sus comparaciones, se muestran en la tabla 3. Sin embargo, la terapia con valsartán produjo una disminución significativa en los valores medidos a nivel basal, al cuarto día y al final del tratamiento, correspondientes al diámetro de la vena porta, la velocidad de flujo máximo y el volumen de flujo ( $n = 36$ ;  $p < 0.05$ ).

Estos resultados de muestran en la tabla 4.

**Tabla 3. Datos hemodinámicos en las arterias hepática , mesentérica superior y renales derecha e izquierda a nivel basal, en el período medio (cuarto día) y al final del tratamiento con valsartán (octavo día)**

Parámetro	Antes del	Cuarto	Después	BT	BT	MT
	tratamiento	día	del tratamiento	MT	AT	AT
P						
<b>Arteria hepática</b>						
PSFV (cm/seg)	66.4±23.3	66.4±20.1	68.3±17.3	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	14.9±5.6	13.9±4.4	13.9±3.9	NS	NS	NS
PSFV/DFV	4.48±1.2	4.8±1.3	4.7±1.4	NS	NS	NS
R.I.	0.76±0.09	0.78±0.07	0.79±0.07	NS	NS	NS
P.I.	2.05±0.8	2.06±0.6	2.04±0.5	NS	NS	NS
<b>SMA</b>						
PSFV (cm/seg)	119.9±41.8	120.3±37.7	113.5±37.0	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	18.6±8.5	19.0±6.9	16.8±6.4	NS	NS	NS
PSFV/DFV	6.9±2.2	6.7±2.5	6.9±2.5	NS	NS	NS
R.I.	0.83±0.06	1.05±1.3	0.83±0.06	NS	NS	NS
P.I.	2.43±0.62	2.55±0.67	2.51±0.58	NS	NS	NS
<b>Arteria renal derecha</b>						
PSFV (cm/seg)	29.4±7.4	27.3±7.5	30.6±14.2	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	8.9±2.9	8.3±2.0	8.3±4.0	NS	NS	NS
PSFV/DFV	3.4±1.1	3.5±1.1	3.7±1.1	NS	NS	NS
R.I.	0.68±0.08	0.70±0.09	0.72±0.09	NS	NS	NS
P.I.	1.52±0.4	1.57±0.4	1.66±0.5	NS	NS	NS
<b>Arteria renal izquierda</b>						
PSFV (cm/seg)	29.0±9.5	27.1±8.0	31±15.9	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	8.7±2.7	8.3±2.4	8.6±3.9	NS	NS	NS
PSFV/DFV	3.45±1	3.29±0.8	3.69±1.3	NS	NS	NS
R.I.	0.69±0.09	0.69±0.08	0.71±0.07	NS	NS	NS
P.I.	1.5±0.48	1.5±0.41	1.5±0.38	NS	NS	NS

Nota: todos los valores se expresaron como media±SD.

NS: No significativo

Abreviaturas: BT: antes del tratamiento MT: período medio de tratamiento (cuarto día)

AT: después del tratamiento (octavo día)

PSFV: velocidad de flujo sistólico pico

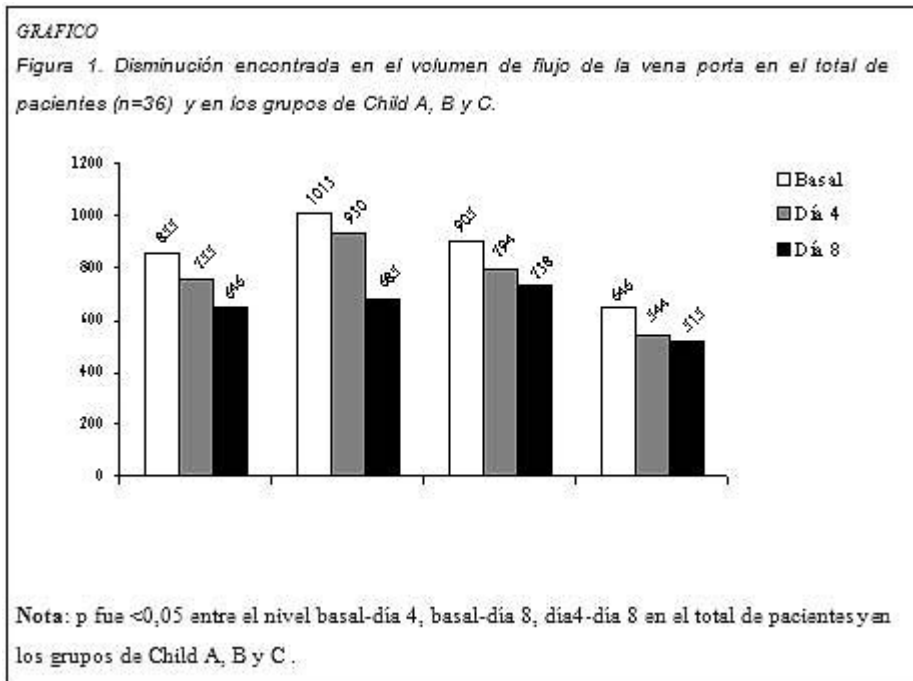
DFV: velocidad de flujo diastólico

R.I.: Índice de resistencia.

P.I: Índice de pulsatilidad

SMA: arteria mesentérica superior





## Discusión

Todos los antagonistas del receptor de A-II disminuyen el flujo sanguíneo portal por vasoconstricción arterial esplácnica refleja, la cual a su vez produce disminución en la presión sanguínea dependiente de la dosis.<sup>16,22</sup> También se sostuvo que los antagonistas del receptor de A-II reducen la resistencia intrahepática.<sup>17</sup> Sin embargo, en un estudio experimental se encontró que sólo en el 20% al 30% de los casos de resistencia intrahepática en la cirrosis es apropiado el tratamiento farmacológico.<sup>23</sup> En consecuencia, la presión portal disminuye sólo en parte con los antagonistas de A-II y este descenso se atribuye a la reducción de la resistencia intrahepática. Todos los antagonistas del receptor de A-II se administraron inicialmente por vía endovenosa con saralasin para disminuir la HP.<sup>24</sup> No obstante, el uso a largo plazo de saralasin fue inapropiado debido a su duración de acción corta y a su mala biodisponibilidad oral.<sup>25</sup> Además, la aparición de hipotensión sistémica pronunciada también obstaculizó estos intentos iniciales. El descubrimiento de antagonistas específicos del receptor de A-II sin actividad agonista intrínseca renovó el interés sobre el papel del sistema renina- angiotensina-aldosterona (SRAA) en la HP y los beneficios potenciales de su inhibición.

Recientemente, Schneider y col.<sup>17</sup> informaron una disminución marcada (-46.8; 15.5% en la HP grave, y -44.1; 14.7% en la HP moderada) en el gradiente de presión venosa hepática en pacientes con cirrosis con la administración a corto plazo de losartán. Estos resultados fueron avalados por el estudio de Debernadi-Venon y col.,<sup>18</sup> publicado en la forma de resumen, con la administración a largo plazo (ocho semanas) de irbesartán. En el presente ensayo encontramos disminuciones significativas en la tasa de flujo venoso portal y en el volumen de flujo. Se observó una disminución del 24.4% en el volumen de flujo portal al final de la primera semana del tratamiento con valsartán en todo el grupo de pacientes estudiado ( $p < 0.05$ ); 16 pacientes (44.4%) de 36 tuvieron una reducción mayor al 20% en el volumen de flujo portal.

Estos resultados demostraron que la terapia con valsartán fue tan efectiva como los agentes betabloqueantes utilizados en los estudios de Gaiani y col.<sup>26</sup> y de Piscaglia y col.,<sup>17</sup> quienes comunicaron disminuciones del 32.9% y del 23.2%, respectivamente, en el volumen de flujo sanguíneo portal.

Sin embargo, sólo unos pocos ensayos evaluaron el uso de los antagonistas del receptor de A-II en la HP y sus resultados no fueron congruentes. En un informe reciente se encontró que el losartán fue tan efectivo como el propranolol en los pacientes con cirrosis y el número de personas que respondieron al losartán al día 14 de tratamiento fue significativamente más alto que con

propranolol.<sup>28</sup> Por el contrario, algunos otros estudios recientes no comunicaron efectos<sup>29</sup> (o éstos fueron sólo moderados<sup>30</sup>) de los antagonistas del receptor de A-II sobre la presión venosa hepática. Es de destacar que la administración a largo plazo (6 semanas<sup>30</sup> y 4 semanas<sup>31</sup>) de losartán no produjo una reducción significativa en el gradiente de presión portal. Por otra parte surgieron preocupaciones acerca de la seguridad de los antagonistas del receptor de A-II debido a la hipotensión arterial y al deterioro de la función renal. El losartán produjo una leve, aunque estadísticamente significativa disminución en la presión arterial media.<sup>17</sup> Además, en un estudio reciente con irbesartán, se informó que el 21% de los pacientes debieron suspender el tratamiento debido a hipotensión arterial.<sup>28</sup> En el presente ensayo se produjo hipotensión sintomática en sólo dos personas en el primer día de tratamiento, aunque después de un corto período de reposo en cama, los valores de presión arterial retornaron a lo normal y no hubo recurrencias a pesar de la continuidad de la terapia. Sólo en un estudio con irbesartán se observó una reducción significativa en el aclaramiento de creatinina.<sup>28</sup> Sin embargo, en la mayoría de los ensayos que utilizaron antagonistas del receptor de A-II en pacientes con cirrosis no se informaron efectos deletéreos sobre la función renal. No se comunicó que el losartán<sup>17</sup> y el irbesartán<sup>18</sup> tuviesen efectos adversos renales. En este estudio tampoco observamos un cambio significativo en el aclaramiento de creatinina y en los exámenes Doppler de la arteria renal. No obstante, encontramos un incremento significativo en los valores séricos de potasio en todo el grupo de estudio y en cada grupo de la clasificación de Child Pugh ( $p < 0.05$ ). Los niveles séricos de potasio estuvieron por encima de los valores normales sólo en dos pacientes y, aun así, fueron menores de 6 mmol/l. En un ensayo comparativo con inhibidores de la ECA en personas con hipertensión esencial se comunicó que el valsartán produjo un incremento mayor del 20% en los valores séricos de potasio en el 4.4% de los pacientes.<sup>32</sup> Sin embargo, en otros estudios que utilizaron otros antagonistas del receptor de A-II en pacientes con cirrosis no se encontraron cambios significativos en los niveles séricos de potasio.<sup>17,18</sup> Estos resultados controvertidos pueden deberse a la presencia o ausencia de terapia diurética concomitante. En conclusión, parece que la administración a corto plazo de los antagonistas del receptor de A-II tiene algunos efectos beneficiosos sobre la presión portal, especialmente en los estadios tempranos (sin ascitis) de la cirrosis. Además, el tratamiento con antagonistas de la A-II generalmente no se asocia con efectos adversos sobre la hemodinamia sistémica o renal en los estadios tempranos de la cirrosis, debido a que el SRAA no tiene un papel importante en el mantenimiento del tono vascular basal en esos estadios.<sup>14</sup> Sin embargo, para que un determinado agente pueda considerarse efectivo sobre la presión portal, el efecto sobre la HP debe ser sostenido y crónico y los resultados de los estudios que evaluaron el tratamiento a largo plazo indicaron que los antagonistas del receptor de A-II son ineficaces para provocar el descenso de la presión portal.<sup>30,31</sup> Además, en los casos de enfermedad hepática crónica avanzada hay una marcada activación del SRAA para compensar la vasodilatación periférica y mantener la presión arterial. Por ende, los efectos deletéreos sobre los parámetros hemodinámicos sistémicos y renales deben equilibrarse con los potenciales efectos de los inhibidores del receptor de la A-II sobre la reducción de la resistencia intrahepática.<sup>16</sup> También puede haber un incremento en los niveles séricos de potasio, especialmente en los pacientes que, además, reciben diuréticos. Es necesaria la realización de estudios a largo plazo con un número suficiente de pacientes con cirrosis para cada grupo de la clasificación de Child-Pugh para dilucidar los aspectos controvertidos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch J, Navasa M, García-Pagan JC, et al. Portal hypertension. Medical Clinics of Norths America 1989; 73(4):931-953.

2. Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. *Digestion* 1998; 59:547- 555.
3. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta analytic review. *Hepatology* 1995; 22:332-354.
4. Bosch J, García-Pagan JC, Feu F, et al. New approaches in the pharmacologic treatment of portal hypertension. *J of Hepatol* 1993; 17:41-45.
5. Reichen J. Liver function and pharmacological considerations in pathogenesis and treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1990; 11:1066-1078.
6. Vlachogiannakos J, Goulis J, Patch D, et al. Primary prophylaxis for portal hypertensive bleeding in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:851-860.
7. Lebrech D, Poynard T, Bernau J, et al. A randomised controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 1984; 4:355-358.
8. Grossmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomised trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401-1407.
9. García-Tsao G, Grace ND, Grossmann RJ, et al. Short term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology* 1986; 6:101-106.
10. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al. Hepatic hemodynamics and the renin- angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 78:92-99.
11. García-Pagan JC, Bosch J, Rodes J. The role of vasoactive mediators in portal hypertension. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6:140-147.
12. Ballet F, Chretien Y, Rey C, et al. Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 244:233-235.
13. Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbis MN, García-Ramallo E, Gasull X, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000 Jun; 118(6):1149-56.
14. Helmy A, Jalan R, Newby DE, Hayes PC, Webb DJ. Role of angiotensin II in regulation of basal and sympathetically stimulated vascular tone in early and advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118(3):565-72.
15. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995 25; 346(8987):1403-7.
16. Vlachogiannakos J, Tang AK, Patch D, Burroughs AK. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease. *Gut* 2001; 49(2):303-8.
17. Schneider AW, Kalk JF, Klien CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29:334-339.
18. Debernadi-Venon W, Barleeti C, Marzano A, et al. Efficacy of irbesartan, an angiotensin II receptor selective antagonist, in the treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1999; 330:219A.
19. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649.
20. Koçkar O, Koçkar MC, Erden A, et al. Relation between esophageal varices and splanchnic and portal veins diameter and flow volumes determined by duplex Doppler ultrasonography in chronic parenchymal liver disease. *The Turkish J of Gastroenterol* 1999; 10:216-220.
21. Nakano R, Iwao T, Oho K, et al. Splanchnic hemodynamic pattern and liver function in patients with cirrhosis and esophageal or gastric varices. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(11):2085-9.
22. Heller J, Shiozawa T, Trebicka J, Hennenberg M, Schepke M, Neef M, Sauerbruch T. Acute haemodynamic effects of losartan in anaesthetized cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(11):1006-12.
23. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver



by vasodilators. *J Hepatol* 1985; 1(4):325-37.

24. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Effect of angiotensin II blockade on systemic and hepatic hemodynamics and on renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1981; 11:221-229.
25. Lebrech D. Pharmacological treatment of portal hypertension: Hemodynamic effects and prevention of bleeding. *Pharmac Therap* 1994; 61:65-107.
26. Gaiani S, Bolondi L, Fenyves D, et al. Effect of propranolol on portosystemic collateral circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14:824-829.
27. Piscaglia F, Gaiani S, Siringo S, et al. Splanchnic Doppler ultrasound study of propranolol and isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension: chronic effects of propranolol cannot be predicted by the acute challenge. *Alim Pharm Ther* 1998; 12:475-481.
28. De BK, Bandyopadhyay K, Das TK, Das D, Biswas PK, Majumdar D, Mandal SK, Ray S, Dasgupta S. Portal pressure response to losartan compared with propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6):1371-6.
29. Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, Stoffel- Wagner B, Hofer U, Caselmann WH, Sauerbruch T. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 121(2):389-95.
30. Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banares R, Del Arbol LR, Moitinho E, Rodriguez C, Gonzalez M, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 121(2):382-8.
31. Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, Johnston N, Webb DJ, Hayes PC. Chronic administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, is not effective in reducing portal pressure in patients with preascitic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2):390-4.

---

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica , integra el Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada