



Departamento de Ciencias de la Salud

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**EFFECTOS DEL BLOQUEO BETA-ADRENÉRGICO SOBRE LA
FUNCIÓN CARDIACA, LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA Y
HEPÁTICA Y LA FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES CON
CIRROSIS Y ASCITIS REFRACTARIA**

Tesis para optar al grado de doctor de:

Luis Téllez Villajos

Directores: **Agustín Albillos Martínez y Rafael Bañares Cañizares**

Universidad de Alcalá (UAH)

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades hepáticas y
digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III

Alcalá de Henares, 2020

TUTOR Y DIRECTOR

Dr. Agustín Albillos Martínez

Jefe de Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Catedrático de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid).

DIRECTOR

Dr. Rafael Bañares Cañizares

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Catedrático de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (Madrid)

AUTOR

Luis Téllez Villajos

Médico especialista en Aparato Digestivo, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid).

*“La Medicina se aprende al lado de la cama del enfermo (...)
Vea, y luego razone y compare y controle.
Pero vea primero”*

Sir. William Osler

A los enfermos que “padecen del hígado”

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

No diré que el camino que me ha llevado a completar esta Tesis ha sido fácil, tampoco corto. Por el contrario puedo decir con seguridad que ha sido feliz. Y esa felicidad radica en que el camino no lo he hecho sólo, sino rodeado de familia, amigos y grandes maestros. Por ello, siento ésta como la oportunidad para decir **gracias**:

A Agustín, mi director de tesis, jefe, mentor, pero sobre todo amigo. Gracias por cogerme de la mano y guiarme, protegerme y a veces mimarme en el intrincado mundo de la investigación. Gracias por haber confiado en mí, por haberme calificado como tu *alter ego*, porque no hay mayor honor que parecerse a quien se admira. Sobre todo gracias por permitirme disfrutar de lo que más nos gusta a los dos y poder cumplir el sueño de que mi trabajo sea mi afición. A Rafael Bañares, co-director de tesis, por ayudarme a que me divierta, si cabe aún más, con lo que hago.

A a mi madre, Elena, por no perder nunca mi paso, aunque ello suponga ir por los caminos más largos y más difíciles. A mi padre, Luis, por enseñarme a vestirme bien, es decir, despacio cuando se tiene prisa. A mi hermana, Elena, porque los cuatro juntos somos nuestro sustento en la vida.

A todos los que habéis colaborado de forma directa en esta Tesis. A Luis Ibáñez, “mi otro yo” en el Gregorio Marañón, con el que espero vivir grandes momentos (si se cumple el pronóstico de Rafa). A Lara y Laura por colaborar en el ingrato trabajo “en la sombra”. A las enfermeras de Hepatología y Hemodinámica: Lourdes, Cristina, Luisa, Elena, Magdalena y especialmente a María, por estar dispuestas a hacer mucho más a cambio de nada. A Miriam y Víctor, por procesar muestra tras muestra con una sonrisa, independientemente

de la hora que fuera. A Maite Rivera y Víctor Bruguera, por estar siempre dispuestos a hacer una ecografía de más (o tres). A Candelas Pérez del Villar, Raquel Yotti, Javier Bermejo y el Laboratorio de Ecocardiografía del HGUGM, por hacer fácil lo que no lo es. A Óscar Pastor y Alejandro Ravelo, por la accesibilidad para analizar las muestras. A las compañeras del Biobanco, por auxiliarme en la noche de un domingo de agosto y permitir que el proyecto “no se deshiciera”. A Edilmar, por ser el apoyo necesario en la distancia. A Javi, por dejarme ser su sombra desde el primer día de la residencia y enseñarme el “trabajo de las trincheras”. A Paco Gea por impulsarme y velar no sólo por mi bienestar profesional sino personal. A Quique, por tener claro el significado de la amistad y ser siempre el apoyo intelectual necesario para todas las ideas que nos surgen. A Ana, por dar continuidad a este proyecto e ir un paso más allá a través de la ciencia traslacional. A mis compañeros de fatigas y amigos Miguel, Bea, Rosa y Diego por confiar y participar en el proyecto sin perder de vista la vocación por los pacientes.

A mis maestros. A Chema Moreno, por enseñarme que no hay cosa más interesante en Medicina que el hígado. A Víctor Moreira, por darme luz en los momentos de duda, por mostrarme que el único camino a la excelencia pasa por la cabecera del enfermo, por enseñarme a ser Médico (con mayúsculas). A Antonio López San Román por saber dar el consejo oportuno en el momento indicado. A todos mis compañeros de trabajo (y buenos amigos) del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, quienes día tras día luchan contra un sistema que premia la cantidad sobre la calidad. A vosotros, que a pesar de todo, os empeñáis en hacer siempre las cosas bajo la única premisa de la excelencia, os

agradezco vuestra ayuda y el tiempo empleado en mí: vuestro ejemplo me ha permitido ser el profesional que siempre he deseado ser.

Sin embargo, nada de todo esto hubiera sido posible sin todas las personas en las que me he podido apoyar a lo largo de mi vida: mi familia, especialmente mis abuelos, para la que soy consciente del enorme orgullo que sienten y han sentido por mí; mis “amigos de siempre”, especialmente Jesús, Juan Carlos, Javi, Miguel, Alberto y Jorge, que han estado conmigo incluso cuando yo no estaba; mi “familia de la universidad”, especialmente María, Fátima, Marimar, Floren, Pedro y Lola, por cuidarme cuando todo parecía ir mal; y finalmente la familia que vino después: José, Edu, Marta, Mariajo y Sergio, por quererme tanto y tener la suerte de no haber discutido nunca (o casi).

Finalmente, a quien de forma sincera quiero agradecer esta Tesis es a quien va dedicada: a mis pacientes. A todos aquellos que “padecen del hígado”, a los que a veces la vida no se lo ha puesto nada fácil. Espero poder seguir transmitiendo todo mi cariño donde la Medicina todavía no llega, y mantener mi compromiso con la investigación en las enfermedades hepáticas. Ellos son los que han dado sentido a los desvelos y las largas horas de trabajo, que culminan con la presentación de esta Tesis.

Este es el primer paso pero procuraré seguir, avanzar, llegar lejos, lo cual será fácil porque camino subido a hombros de gigantes. **Gracias a todos.**

ÍNDICE

I. RESUMEN	17
II. INTRODUCCIÓN.....	25
1. ASPECTOS GENERALES DE LA CIRROSIS	27
1.1 Concepto, epidemiología e historia natural de la cirrosis hepática	27
1.2 Síndrome de hipertensión portal y circulación hiperdinámica	32
1.3 Ascitis, ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorenal.....	39
2. PAPEL DE LOS β-BLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS EN LA	
HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS.....	43
2.1 Profilaxis primaria de la hemorragia variceal	45
2.2 Profilaxis secundaria de la hemorragia variceal.....	47
2.3 Otros beneficios de los β -bloqueantes no cardioselectivos en los	
pacientes con cirrosis	48
2.4 Efectos de los β -bloqueantes no cardioselectivos en los estadios	
avanzados de la cirrosis: “Teoría de la ventana”	51
3. DISFUNCIÓN CARDIACA EN LA CIRROSIS	57
3.1 Fisiopatología de la disfunción cardiaca en la cirrosis	59
3.2. Alteraciones electrofisiológicas	61
3.3. Cambios estructurales cardíacos.....	62
3.4. Alteraciones en la diástole.....	62
3.5. Alteraciones en la sístole	64
3.6. ¿Existen instrumentos de medida de la función cardiaca sistólica	
adecuados en los pacientes con cirrosis?	68
4. DISFUNCIÓN RENAL EN LA CIRROSIS.....	71
4.1. Fisiopatología de la autorregulación del flujo renal	71
4.2. Relación de la función sistólica cardiaca y la perfusión renal en los	
pacientes con cirrosis.....	76
4.3. Efecto de los β -bloqueantes sobre la perfusión renal en los pacientes	
con cirrosis	78
III. JUSTIFICACIÓN	81
IV. HIPÓTESIS	87
V. OBJETIVOS.....	91
VI. MÉTODOS	95
Tipo y diseño del estudio	97

Periodo y lugar de realización del estudio.....	97
Definición de la población del estudio	97
Descripción de la observación.....	100
Esquema del estudio.....	101
Variables del estudio e instrumentos de medida	101
Aspectos éticos y cumplimiento de la legislación vigente	112
<i>Evaluación del beneficio-riesgo para los sujetos incluidos en el estudio:</i>	<i>112</i>
<i>Consentimiento informado:.....</i>	<i>113</i>
<i>Aprobación, seguimiento y notificaciones a las autoridades sanitarias:.....</i>	<i>113</i>
Análisis estadístico	115
VI. RESULTADOS	119
Evaluación basal	121
<i>Variables clínicas y demográficas</i>	<i>121</i>
<i>Función hepática basal</i>	<i>122</i>
<i>Función renal basal</i>	<i>123</i>
<i>Ecografía Doppler renal basal</i>	<i>124</i>
<i>Hemodinámica hepática basal.....</i>	<i>126</i>
<i>Hemodinámica cardiopulmonar, renal y sistémica basal.....</i>	<i>127</i>
<i>Activación de los parámetros vasoactivos endógenos, sistema inmune- inflamatorio y translocación bacteriana</i>	<i>129</i>
<i>Función cardíaca basal.....</i>	<i>131</i>
Relación de la función sistólica y el grado de insuficiencia hepática	134
Relación de la función sistólica basal con el grado de disfunción circulatoria y activación neurohormonal.....	135
Impacto de los β- bloqueantes no cardiosselectivos sobre las variables hemodinámicas (sistémica y hepática).....	136
Impacto de los β- bloqueantes no cardiosselectivos sobre la función sistólica cardíaca	138
Impacto de los β- bloqueantes no cardiosselectivos sobre las variables de función renal	141
<i>Variables analíticas.....</i>	<i>141</i>
<i>Variables hemodinámicas</i>	<i>141</i>
Cambios electrocardiográficos inducidos por los β-bloqueantes no cardiosselectivos	144

Relación del empeoramiento de la función sistólica tras β-bloqueantes con los parámetros basales	144
<i>Estado de vasodilatación periférica, activación simpática e inflamación sistémica</i>	144
<i>Función sistólica</i>	144
<i>Grado de hipertensión portal</i>	145
Influencia de la caída en la función sistólica tras β-bloqueantes sobre el empeoramiento de la función renal.	146
Influencia del estado de vasodilatación sistémica y función sistólica basal sobre el empeoramiento de la función renal con el tratamiento con β-bloqueantes	147
Influencia de la dosis de propanolol sobre la caída de la función sistólica y el empeoramiento de la función renal	148
Relación del tratamiento con β –<i>bloqueantes</i> no cardioselectivos, la función sistólica y la hemodinámica y función renal	149
Seguridad y eventos adversos	151
VII. DISCUSIÓN	153
VIII. CONCLUSIONES	165
IX. LÍNEAS DE FUTURO	169
X. REFERENCIAS	173
XI. ABREVIATURAS	207
XII. RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS	215
Relación de figuras	217
Relación de tablas	218
XIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ACEPCIONES	221
X. ANEXOS	229
ANEXO I. Comunicaciones y publicaciones relacionadas con el tema de investigación	231
Publicaciones internacionales	231
Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales	231
ANEXO II. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	233

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los β -bloqueantes no cardioselectivos (BBNS), como el propranolol, reducen la presión portal y están recomendados en la profilaxis de la hemorragia por varices en la cirrosis. Sin embargo, su seguridad en las fases más avanzadas ha sido cuestionada, especialmente en aquellos pacientes con ascitis refractaria (AR). Teóricamente, este efecto nocivo se ha relacionado con su capacidad para disminuir la reserva cardiocirculatoria y, por consiguiente, la perfusión renal. No obstante, hasta la fecha no disponemos de estudios de base fisiopatológica que confirmen esta teoría. Hemos investigado el efecto de los BBNS sobre la función sistólica cardíaca y renal en los pacientes con AR y ascitis sensible a diuréticos (ASD).

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional y controlado en el que se incluyeron pacientes con cirrosis y ascitis en los que se había indicado tratamiento con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia por varices. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH), las presiones cardiopulmonares y la función cardíaca y renal fueron evaluadas basalmente y tras 4 semanas bajo tratamiento con propranolol en ambos grupos. La función sistólica cardíaca fue evaluada por el parámetro ecocardiográfico más robusto para ello en esta población: la diferencia pico de presión de eyección intraventricular (DPEIV).

RESULTADOS

Mediana (1^{er}-3^{er} cuartil). Se incluyeron 38 pacientes con cirrosis y ascitis: 20 en el grupo de AR y 18 en el grupo de ASD. La función sistólica medida con la DPEIV se encontraba basalmente elevada en ambos grupos (AR: 4.3 [2.8-5.7] and ASD: 4.2 [3.1-5.7] mmHg; rango de la normalidad: 2.4-3.6 mmHg) y se relacionó directamente con el estado de vasodilatación sistémica, la activación simpática y la gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh, $r = 0.40$, $p = 0.01$; MELD, $r = 0.35$, $p = 0.01$). El bloqueo β -adrenérgico indujo una caída similar de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y GCVH en ambos grupos. Sin embargo, los BBNS redujeron significativamente la DPEIV en los pacientes con AR a 3.1 (2.6-4.1) mmHg ($p < 0.01$, vs. 4.3 mmHg basal) pero no en el grupo de ASD ($p = 0.33$). En el grupo de pacientes con AR, el cambio en la función sistólica se acompañó de un incremento significativo de la presión de enclavamiento pulmonar de 9.9 (7.7-11.3) a 14.1 (11.9-17.7) mmHg ($p < 0.01$), en la aurícula derecha de 4.4 (3.9-8.9) a 9.6 (6.6-11.0) mmHg ($p < 0.01$), y de un descenso de la presión de perfusión renal de 69 (59-80) a 62 (57-71) mmHg ($p < 0.01$). En el grupo de AR, estos cambios hemodinámicos se siguieron de un empeoramiento en los principales parámetros séricos de función glomerular: creatinina, cistatina C y tasa de filtrado glomerular ($p < 0.05$ para todos ellos), hecho que no se dio en pacientes con ASD. Asimismo en este grupo, el cambio absoluto en la DPEIV (Δ DPEIV) se correlacionó directamente con el empeoramiento de los parámetros de función renal medidos por cistatina C ($r = 0.70$, $p < 0.01$) y creatinina ($r = 0.74$, $p < 0.01$). Los cambios absolutos en la DPEIV y la creatinina (Δ Creatinina) fueron dependientes del estado de vasodilatación basal relacionándose de forma inversa con presión arterial media ($r > 0.45$, $p < 0.05$) y las resistencias vasculares

sistémicas. Además, el Δ DPEIV también se relacionó con mayores niveles de los metabolitos del óxido nítrico, activación simpática e inflamación sistémica ($r>0,35$, $p<0,05$).

CONCLUSIONES

Los BBNS, concretamente el propranolol, comprometen a corto plazo la función sistólica del ventrículo izquierdo, causan congestión cardiaca y deterioran la perfusión y función renal en los pacientes con AR, que presentan vasodilatación extrema e inflamación sistémica.

ABSTRACT

Non-selective beta-blockers (NSBBs), e.g. propranolol, reduce portal pressure and are recommended for prophylaxis of acute variceal bleeding. However, their safety in advanced cirrhosis has been questioned, particularly in patients with refractory ascites (RA). Theoretically, the detrimental effect of beta-blockers has been related to their negative impact on cardiocirculatory reserve and renal perfusion. However, mechanistic exploratory studies supporting this hypothesis are lacking. Thus, we investigated the effects of NSBBs on cardiac and renal function in patients with cirrhosis and RA and compared them to those observed in cirrhotic patients with diuretic-responsive ascites (DRA).

METHODS

Multicenter, prospective, observational and controlled study of patients with cirrhosis and ascites in whom NSBBs were indicated for prophylaxis of variceal bleeding. Hepatic venous pressure gradient (HVPG), pulmonary pressures, renal and cardiac function were assessed at baseline, and after 4-weeks on propranolol in both groups. Left ventricular systolic function was evaluated by the ejection intraventricular pressure difference (EIVPD), recently described as the most reliable noninvasive index for this purpose.

RESULTS

Median (1st-3rd quartile). Thirty-eight cirrhotic patients with ascites were included (20 RA, 18 DRA). The EIVPD was enhanced at baseline in both groups (RA: 4.3 [2.8-5.7] and DRA: 4.2 [3.1-5.7] mmHg; normal range: 2.4-3.6 mmHg), and was directly related to the severity of peripheral vasodilation, the sympathetic

activation and the degree of liver insufficiency (Child-Pugh, $r = 0.40$, $p = 0.01$; MELD, $r = 0.35$, $p = 0.01$). NSBBs led to similar reductions in heart rate, cardiac index, and HVPG in both groups. However, NSBBs significantly reduced EIPVD in patients with RA down to 3.1 (2.6-4.1) mmHg ($p < 0.01$ vs. 4.3 at baseline) but not in DRA ($p = 0.33$). In patients with RA, NSBBs increased pulmonary artery wedged pressure from 9.9 (7.7-11.3) to 14.1 (11.9-17.7) mmHg ($p < 0.01$), increased right atrial pressure from 4.4 (3.9-8.9) to 9.6 (6.6-11.0) mmHg ($p < 0.01$), and decreased renal perfusion pressure from 69 (59-80) to 62 (57-71) mmHg ($p < 0.01$). In these RA patients, the magnitude of reduction in EIPVD (Δ EIPVD) directly correlated with the degree of worsening of renal function measured by the changes in cystatin C ($r = -0.70$, $p < 0.01$) and creatinine ($r = -0.74$, $p < 0.01$). Furthermore, lower baseline values of mean arterial pressure and systemic vascular resistance correlated with the changes in EIPVD and in creatinine induced by NSBBs ($r > 0.45$, $p < 0.05$ for all). In addition, changes in EIPVD induced by NSBBs also correlated with higher plasma levels of nitric oxide metabolites, norepinephrine and IL-6 ($r > 0.35$, $p < 0.05$ for all) in patients with RA.

CONCLUSION

NSBBs heavily compromise systolic and renal perfusion at short-term in patients with RA, significant vasodilation (lower mean arterial pressure and systemic vascular resistances), activation and systemic inflammation.

II. INTRODUCCIÓN

ASPECTOS GENERALES DE LA CIRROSIS

1.1 Concepto, epidemiología e historia natural de la cirrosis hepática

La cirrosis hepática es una patología muy frecuente en nuestro medio, con una prevalencia en España aproximada de 800 casos por cada 100.000 habitantes (1). Es una enfermedad grave y potencialmente letal, ocupando el decimocuarto lugar como causa común de muerte en adultos en todo el mundo y el cuarto lugar en Europa (2, 3). Afecta mayoritariamente a varones y su etiología es muy diversa: el consumo excesivo de alcohol, las hepatitis virales o enfermedades metabólicas, autoinmunes y genéticas, entre otras. Aunque ha supuesto uno de los problemas de salud más relevantes de las últimas décadas, medidas preventivas como la vacunación universal frente al virus de la hepatitis B (en adelante VHB) en los países occidentales y la gran eficacia de los nuevos tratamientos antivirales en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (en adelante VHC), hace prever que la prevalencia de la cirrosis disminuya los próximos años. Actualmente en España la etiología más frecuente es el consumo excesivo de alcohol seguida de la infección por VHC, sin embargo los nuevos avances terapéuticos y el incremento progresivo de la prevalencia de la obesidad y, por consiguiente, la enfermedad por depósito graso (en adelante EHGNA), puede nuevamente hacer cambiar este patrón etiológico en los años sucesivos.

Conforme se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos de daño hepático y se han conocido nuevas dianas terapéuticas, el concepto de cirrosis también ha sido modificado. Hoy debemos entender la cirrosis como una enfermedad heterogénea y dinámica, que abarca un espectro clínico muy amplio: desde los pacientes compensados y clínicamente estables hasta

aquellos con enfermedad descompensada (4-6). El cambio en el concepto de cirrosis es de tal magnitud, que se ha llegado a proponer incluso una nueva denominación: “enfermedad hepática crónica avanzada”. Dentro de ésta se reconocen diferentes estadios clínicos, desde los más iniciales con capacidad de reversibilidad, hasta estadios más tardíos donde la hepatopatía puede progresar hasta hacia la fase terminal y se puede desencadenar la muerte o precisar un trasplante hepático para evitarla.

La principal consecuencia del daño hepático crónico es el desarrollo de hipertensión portal, que además supone el punto de inflexión en la historia natural de la enfermedad hepática crónica, ya que es la causa directa de la mayoría de las complicaciones características de la cirrosis, como el desarrollo de las colaterales venosas (como las varices esofágicas y gástricas), la gastroenteropatía de la hipertensión portal, la ascitis, el síndrome hepatorenal (en adelante SHR), la peritonitis bacteriana espontánea (en adelante PBE) y la encefalopatía hepática (en adelante EH) entre otras (7). La presencia de cualquiera de estas complicaciones marca el paso de la “fase compensada” a la “fase descompensada”, lo que lleva implícito un drástico cambio en el pronóstico y una reducción significativa de la supervivencia. Mientras que en los pacientes con cirrosis compensada la supervivencia es superponible a la de de la población general sin hepatopatía, la aparición de la primera descompensación, conlleva una reducción media de la supervivencia a menos de dos años (4). Por ello, parece razonable que el manejo clínico y los objetivos del tratamiento de los pacientes con cirrosis compensada y descompensada deban ser diferentes. Mientras que en los pacientes que no han desarrollado complicaciones derivadas

de la hipertensión portal el objetivo debe ser prevenir su aparición; en aquellos ya descompensados, el objetivo será controlar las complicaciones y evitar la muerte.

Cirrosis hepática			
Compensada		Descompensada	
		Descompensada	Gravemente descompensada
GPVH 5-10 mmHg	GPVH >10 mmHg	GPVH >12 mmHg	GPVH >16 mmHg
Ausencia de circulación hiperdinámica Bajo riesgo de descompensación	Circulación hiperdinámica Varices esofágicas Elevado riesgo de descompensación	Ascitis Hemorragia por varices Encefalopatía hepática episódica	Hemorragia recurrente Ascitis refractaria Síndrome hepatorenal Hiponatremia Infecciones sistémicas/ ACLF Encefalopatía hepática recurrente
↓		↓	
PREVENIR LA DESCOMPENSACIÓN		PREVENIR LA MUERTE	

Figura 1. Estadios de la cirrosis hepática y objetivos terapéuticos. ACLF: Del inglés, *Acute on chronic liver failure* (Fallo hepático agudo sobre crónico)

Puesto que la hipertensión portal juega un papel clave en la evolución de la cirrosis, su estimación nos permite sub-clasificarla adecuadamente en los diferentes estadios de la enfermedad, para lo que la medición del gradiente de presión venosa hepática (en adelante GPVH) es una herramienta fundamental. El GPVH es la estimación más precisa de la presión sanguínea a nivel de la vena porta, sus valores normales se sitúan entre 1 y 5 mmHg. Los pacientes con cirrosis compensada y un grado leve de hipertensión portal (GPVH 6-10 mmHg) presentan un riesgo muy bajo de descompensación y se asocia con una mortalidad anual inferior al 1% (7, 8). Sin embargo, si no se actúa sobre el factor etiológico de la enfermedad hepática, el 41% de estos pacientes experimentan al cabo de dos años un incremento del GPVH, superando los 10 mmHg, lo que les convierte en un grupo de pacientes de alto riesgo (7). De hecho, una vez

sobrepasado este dintel, el riesgo anual de descompensación clínica y muerte es superior al 30% y 3,4% respectivamente (8,9). En ese momento los pacientes habitualmente desarrollan circulación hiperdinámica y pueden aparecer varices en el esófago (8). Por lo todo ello, se considera el valor de 10 mmHg como el punto de corte para el desarrollo de lo que conocemos como **hipertensión portal clínicamente significativa** (en adelante HPCS) (7). Una vez sobrepasado ese punto, diferentes estudios han demostrado que el GPVH también predice el desarrollo de complicaciones, de manera que, aunque las varices esofágicas pueden estar presentes con GPVH entre 10 y 12 mmHg, es al sobrepasar esta última cifra cuando el riesgo de hemorragia es alto y suele aparecer la ascitis y la encefalopatía hepática episódica (**hipertensión portal grave**). En pacientes con hipertensión portal grave, el incremento progresivo del GPVH también se ha relacionado con un mayor riesgo de descompensación, de hecho incrementos pequeños de 1 mmHg aumentan el riesgo de descompensación en un 11% (HR 5.7; 95%; IC:2.7-12, p=0,001) (7). Finalmente, se sabe que cuando el GPVH sobrepasa los 16 ó 20 mmHg, las complicaciones pueden hacerse refractarias al tratamiento convencional, la mortalidad anual supera el 60% y los pacientes suelen precisar un trasplante hepático siempre que no exista alguna contraindicación para el mismo (11-13).

Pese a la indudable utilidad pronóstica del GPVH a la hora de predecir la aparición de complicaciones en los pacientes con cirrosis, cuando éstas ya se han presentado, el pronóstico del paciente dependerá también de otras variables relacionadas con la función hepática. Por ello en estas fases se hace necesario disponer de herramientas, preferiblemente no invasivas y fáciles de obtener, que

permitan estratificar el riesgo e incluso sirvan de ayuda para establecer la prioridad con la que un paciente individual precisa un trasplante hepático dentro de la lista de espera para el mismo. En las últimas décadas, numerosos estudios clínicos han intentado esclarecer los índices pronósticos más fiables y reproducibles que permitan, independientemente de la etiología de la enfermedad hepática, establecer el pronóstico en cualquier fase de su enfermedad. De todos ellos, los más estudiados y ampliamente utilizados son la clasificación de Child-Pugh y el *Model for end-stage Liver Disease* (en adelante, en sus siglas en inglés, MELD). La clasificación de Child-Pugh permite, mediante cinco variables (dos clínicas: grado de ascitis y de EH; y tres analíticas: valor de bilirrubina, albúmina e INR), predecir la mortalidad a 1 y 2 años. Esta clasificación establece tres grupos pronósticos (A, B y C), de forma que la tasa de supervivencia al año y a los dos años cae a un 96% y 90% respectivamente en el estadio A, a un 80 y 70% en el estadio B y a un 43% y 38% en el estadio C (14). Por su parte el índice de MELD, que incluye únicamente parámetros analíticos (creatinina, bilirrubina e INR), ha demostrado tener un poder predictivo similar a la clasificación de Child-Pugh en los pacientes con cirrosis descompensada, aquellos candidatos a trasplante hepático o en los que se coloca una derivación intrahepática portosistémica transyugular (en adelante, en sus siglas en inglés, TIPS). Además, en aquellos pacientes con fallo hepático agudo sobre crónico (en adelante, en sus siglas en inglés, ACLF) y los que se encuentran hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos, el MELD también ha demostrado ser un buen predictor de la supervivencia tal y como se demuestra en un metanálisis recientemente publicado (14). En los últimos años se ha extendido en la gran mayoría de las unidades de trasplante la utilización

del MELD como criterio para inclusión y priorización en lista de espera. Sin embargo, en algunos pacientes, como aquellos con ascitis grave y ascitis refractaria (en adelante AR), el MELD puede infraestimar la gravedad de la situación. En ellos, es bien conocido que la hiponatremia es un factor de mal pronóstico, hecho que ha motivado la optimización de este índice añadiendo el sodio plasmático como otro parámetro en la fórmula discriminativa (MELD-Na). En la figura 2 se resume los estadios de la cirrosis y los principales factores pronósticos de ella.

	Enfermedad hepática crónica	Enfermedad hepática crónica avanzada (cirrosis)			
		Compensada		Descompensada	
GPHV (mmHg)	<6	6-10	≥10	>12	>16/>20
Varices			Presente	Hemorragia	Hemorragia refractaria
Ascitis				Presente	Ascitis grave y/o refractaria
Encefalopatía				Episódica	Recurrente
Otras descompensaciones				PBE Infección bacteriana SHR	PBE Infección bacteriana SHR
Predictor pronóstico		GPVH Child-Pugh/ MELD		Child-Pugh/ MELD	
Índice cardiaco			↑	↑↑	↑
Mortalidad anual (%)	<1%	1%	3,5%	10% tras HDA 20% tras ascitis 30% tras ambas	>60% global 100% SHR 66% tras infección
Objetivo del tratamiento	Evitar la progresión de la fibrosis	Prevenir HPCS	Prevenir la descompensación	Prevenir descompensaciones sucesivas y muerte	

Figura 2. Estadios de la enfermedad hepática crónica y factores pronósticos.

1.2 Síndrome de hipertensión portal y circulación hiperdinámica

Como se ha comentado, gran parte de las complicaciones que muestran los pacientes con cirrosis son debidas al desarrollo de **hipertensión portal**, lo que habitualmente se acompaña de la aparición de **circulación hiperdinámica**.

Este hecho hace que debamos entender la cirrosis descompensada como una situación compleja basada en una “disfunción circulatoria”.

El factor clave en el desarrollo de la **hipertensión portal** es el **incremento de la resistencia vascular al flujo portal**, que clásicamente se ha atribuido a la distorsión arquitectural inherente al depósito de fibra intrahepático. Sin embargo, hoy sabemos que existen múltiples cambios funcionales en la microcirculación intrahepática que promueven la vasoconstricción y aportan un componente dinámico a la misma. Además, conforme avanza la enfermedad hepática y coincidiendo con formación de colaterales porto-sistémicas y la aparición de complicaciones clínicas, como la ascitis, aparece otro factor que perpetúa el incremento de la presión portal: la vasodilatación periférica y el aumento del flujo sanguíneo que alcanza el territorio vascular esplácnico (figura 3) (8).

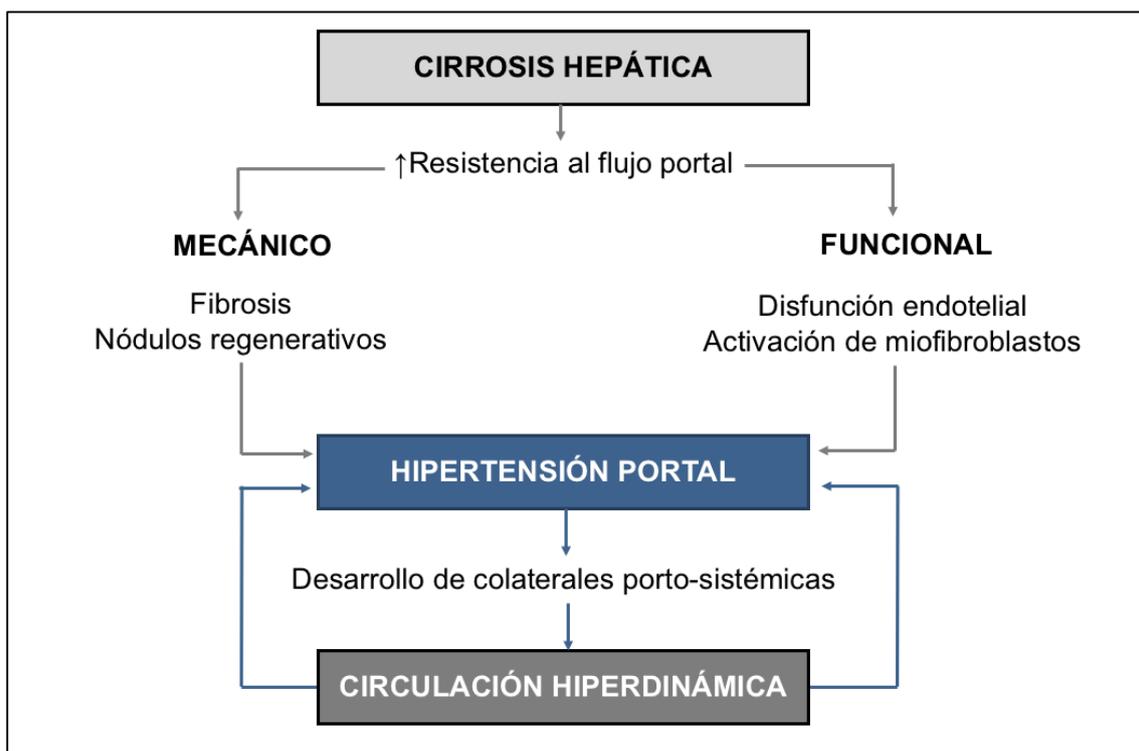


Figura 3. Resumen de la fisiopatología de la hipertensión portal.

Uno de los sistemas más asombrosos y complejos de la fisiología humana es sin duda el que regula el tono vascular intrahepático. Éste viene determinado por los cambios acontecidos en las células endoteliales hepáticas y el aumento de la capacidad contráctil de las fibras musculares perivasculares, los miofibroblastos y de la propia célula hepática estrellada (15). Durante la progresión de la cirrosis la célula endotelial hepática se convierte en disfuncional, adquiriendo un fenotipo vasoconstrictor, caracterizado por un desbalance en la producción de moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras. De esta manera, el aumento de noradrenalina, angiotensina II, endotelina, leucotrienos, vasopresina, y tromboxano A₂ no se ve compensado por la producción intrahepática de la principal molécula vasodilatadora: el óxido nítrico (figura 4) (16, 17). Esta insuficiente biodisponibilidad intrahepática de óxido nítrico se debe a una reducción de la actividad de la isoenzima de la sintetasa de óxido nítrico encargada de su fosforilación (en adelante, en sus siglas en inglés, eNOS) y a su rápido consumo por el incremento en el estrés oxidativo (17).

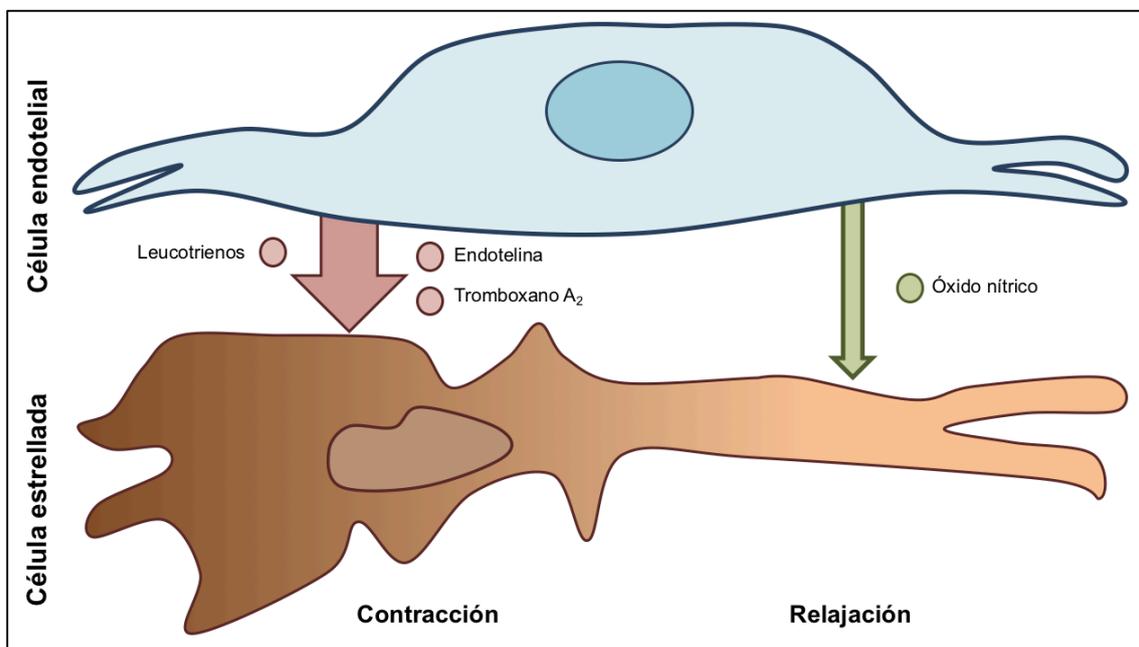


Figura 4. Cambios funcionales y moleculares en la microcirculación hepática.

Finalmente, el incremento progresivo de la presión portal y la producción de **factores angiogénicos** facilita el desarrollo de comunicaciones veno-venosas (colaterales) entre la circulación portal y la circulación sistémica (15). Este hecho se acompaña de un incremento del flujo sanguíneo esplácnico, secundario a la vasodilatación del lecho vascular esplácnico, y del incremento progresivo del gasto cardiaco. Además, conforme progresa la enfermedad hepática se produce una intensa vasodilatación sistémica, las resistencias vasculares caen y la presión arterial media desciende, esto es, se desencadena lo que se denomina **circulación hiperdinámica**.

La vasodilatación esplácnica probablemente es el factor más importante en el mantenimiento de la circulación hiperdinámica y favorece el incremento del flujo a través de la vena ácigos, en la mucosa gástrica y las colaterales periesofágicas, lo que en última instancia propicia el crecimiento de las varices esofagogástricas.

Los mecanismos moleculares implicados en la circulación hiperdinámica son muy variados. Dentro de ellos destaca uno de los más potentes modificadores del tono vascular: el **óxido nítrico**. En los pacientes con cirrosis se produce una singular paradoja: si bien, como se ha expuesto antes, existe una disminución en biodisponibilidad intrahepática de óxido nítrico; a nivel de la circulación esplácnica y sistémica, la concentración de esta molécula está marcadamente incrementada (18-21).

Entre los mecanismos que explican esta producción periférica exagerada de óxido nítrico están los fenómenos de translocación intestinal bacteriana. Éstos acontecen en las fases avanzadas de la enfermedad hepática y favorecen un estado de inflamación sistémica, lo que provoca la llegada a la circulación sistémica de **endotoxinas** y **citoquinas**, facilitada por la presencia de colaterales venosas. En respuesta a la endotoxemia, el endotelio vascular, la musculatura vascular lisa y los macrófagos sintetizan óxido nítrico y endotelina-1 (22). El papel del óxido nítrico como vasodilatador en la cirrosis ha sido ampliamente estudiado en modelos experimentales, comprobando su importancia en la regulación del flujo esplácnico mediante la modulación de las resistencias vasculares en la hipertensión portal. Diferentes experimentos han demostrado que la administración de inhibidores de la eNOS provoca una disminución del flujo portal y una normalización de la presión arterial, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas (23-25).

Otras moléculas vasoactivas también han sido implicadas en el desarrollo y mantenimiento de la circulación hiperdinámica (figura 5). La **prostaciclina**, un potente vasodilatador, es producido a nivel de la circulación portal y su concentración también se ha visto aumentada en los pacientes con cirrosis avanzada (26). El **glucacón**, que ejerce su acción vasodilatadora a nivel esplácnico, ha sido igualmente involucrado, convirtiéndose de hecho en una de las principales dianas terapéuticas exploradas (27, 28). Finalmente, se ha descrito que el sistema endógeno **cannabinoide**, a través de la anandamida, podría también facilitar el mantenimiento de la circulación hiperdinámica (29). Se conoce que este mediador es producido por los macrófagos y las plaquetas en

respuesta a la endotoxemia y que además de reproducir los efectos del tetraacannabinol, como la analgesia e hipotermia, ejerce un efecto vasodilatador periférico ayudando a perpetuar el descenso de las resistencias vasculares periféricas (30, 31).

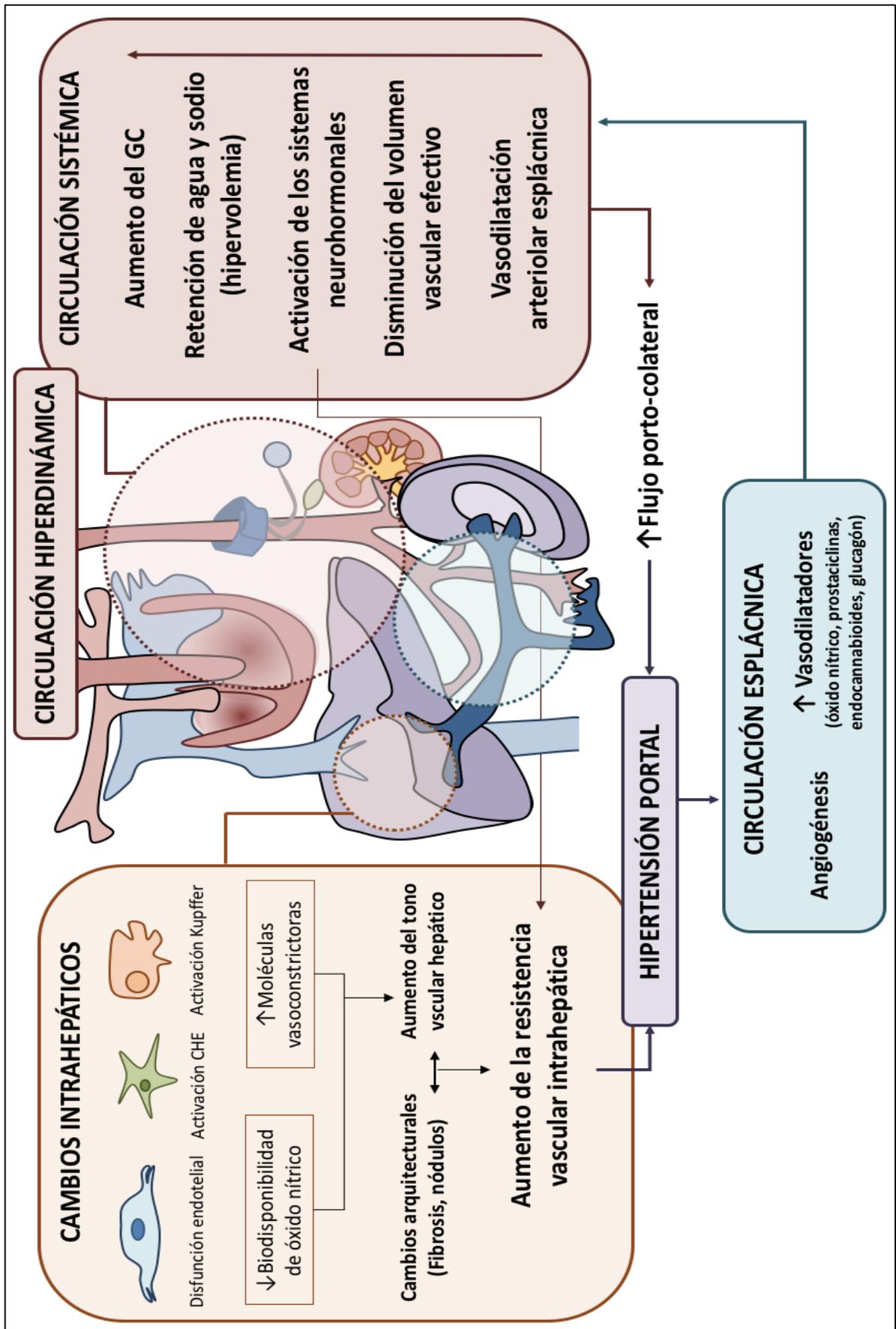


Figura 5. Fisiopatología de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática

1.3 Ascitis, ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorenal

La aparición de ascitis es uno de los eventos más importantes en la historia natural de la cirrosis hepática. Para su desarrollo es indispensable que exista un cierto grado de hipertensión portal, con un $GPVH \geq 10$ mmHg (32, 33). El elemento patogénico clave es la retención de agua y sodio que, aunque se inicia en las fases más tempranas de la cirrosis (cirrosis compensada), es más evidente en sus etapas finales (34). La hipótesis que mejor explica la formación de la ascitis es la de la **“teoría de la vasodilatación”** donde, como se ha expuesto antes, la exagerada producción de óxido nítrico juega un papel clave. La intensa vasodilatación arterial acontecida en los pacientes con cirrosis resulta en una reducción del “volumen vascular efectivo”, que lleva a la activación compensadora de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (en adelante, SRAA) y nervioso simpático (a través de los barorreceptores situados a nivel del seno carotídeo). La renina es producida a nivel renal en el aparato yuxtaglomerular como respuesta a la hipoperfusión renal y al estímulo β -adrenérgico. Esta molécula favorece la activación hepática del angiotensinógeno para formar angiotensina I y finalmente angiotensina II (36-38). La angiotensina II es la principal hormona encargada de la síntesis de aldosterona, que actúa sobre el túbulo colector renal incrementando la reabsorción de sodio (39). Además, la angiotensina II favorece una potente vasoconstricción renal, lo que estimula la producción de hormona antidiurética (en adelante, de sus siglas en inglés, ADH), que a su vez favorece la absorción distal renal de agua (40). Cuando se alcanza esta fase es frecuente la aparición de hiponatremia dilucional y el paciente está en grave riesgo de presentar SHR, entendiendo como tal el fallo renal agudo (SHR tipo 1) o crónico (SHR tipo 2) secundario a la

hipoperfusión renal y vasoconstricción extrema de la arteriola renal aferente (40-42).

Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con cirrosis y ascitis presentan niveles normales de renina plasmáticos, lo que sugiere que deben existir otros mecanismos implicados en el desarrollo de la ascitis. Además, se ha propuesto que incluso en las etapas precoces de la cirrosis pueden darse cambios en la función excretora de sodio a nivel renal que facilitaran la reabsorción de sodio, aún en ausencia de vasodilatación sistémica e hipotensión. Es posible que la disminución en la síntesis hepática del péptido natriurético juegue un papel, lo que favorecería la retención de agua y sodio y la expansión del volumen plasmático, con incremento del gasto cardíaco y caída de las resistencias vasculares sistémicas (39).

El tratamiento de la ascitis tiene dos vertientes: la restricción dietética de sodio junto con la administración de diuréticos y/o la realización de paracentesis evacuadoras de gran volumen, si ésta es grave (43). Hasta el 90% de los pacientes que desarrollan ascitis responden adecuadamente a la administración de diuréticos. Los diuréticos habitualmente utilizados son la espironolactona, por su potente acción anti-aldosterónica y la furosemida, que actúa a nivel del asa de Henle (44). En la ascitis de reciente comienzo suele ser suficiente con el tratamiento en monoterapia con espironolactona a bajas dosis, sin embargo, la terapia combinada es más eficaz y de elección en aquellos pacientes en los que se pueda llevar a cabo un control clínico y analítico estricto (43). El uso de diuréticos no está exento de complicaciones: el fallo renal agudo, la EH,

hiperpotasemia, ginecomastia dolorosa y los calambres musculares aparecen en un porcentaje variable de pacientes (tabla 1). La aparición de estas complicaciones, sobre todo aquellas graves, puede limitar el uso de estos fármacos y dificultar seriamente el control de la ascitis (45).

Tabla 1. Complicaciones del tratamiento diurético de la ascitis

Complicación del tratamiento diurético en la ascitis	Mecanismo fisiopatológico
Fracaso renal	Reducción del volumen plasmático circulante (fracaso renal "prerenal")
Encefalopatía hepática	Uremia (fracaso renal "prerenal"), hipopotasemia y acidosis hipoclorémica
Hiperpotasemia	Efecto anti-aldosterónico (reabsorción distal renal de potasio)
Ginecomastia dolorosa	Efecto de la espironolactona
Calambres musculares	Desequilibrio hidroelectrolítico

Además de por el uso de diuréticos, la **hiponatremia** en los pacientes con cirrosis ($\text{Na plasmático} \leq 130 \text{ mEq/L}$) puede tener un origen dilucional, por una exagerada reabsorción renal de agua. Este fenómeno es mediado por la ADH, que a su vez es sintetizada por el hipotálamo en respuesta a la activación de los osmorreceptores hipotalámicos y los barorreceptores del seno carotídeo y la aurícula (40,41).

Finalmente, en un pequeño grupo de pacientes con ascitis, ésta no podrá ser movilizada por la restricción dietética de sodio y el tratamiento diurético convencional, desarrollando lo que conocemos como **AR** (46). Este fenómeno puede ser debido a dos causas: la ineficaz movilización de la ascitis a pesar de alcanzar las dosis máximas de diuréticos (160 mg diarios de furosemida y 400 mg de espironolactona), esto es **ascitis resistente a diuréticos**, o bien por el

desarrollo de complicaciones graves asociadas a su uso, es decir **ascitis intratable con diuréticos**. En los pacientes con AR, el nivel de vasodilatación suele ser muy importante y la concentración urinaria de sodio baja. El desarrollo de hiponatremia dilucional es habitual y la vasoconstricción renal suele ser máxima (42, 47-49).

La AR es una situación extremadamente grave en los pacientes con cirrosis, ya que supone un frágil equilibrio, un elevado riesgo de complicaciones, como el fallo renal, y tiene un claro impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (50). Además, una vez establecida, la mortalidad asociada a ella es muy elevada, lo que ha llevado a que haya sido aceptada como una indicación por sí misma de trasplante hepático y un motivo de priorización en lista de espera en muchas unidades (51).

Más allá del trasplante, el control de la ascitis en este grupo de pacientes es complejo. En la mayoría de los casos se debe suspender los diuréticos, y únicamente en aquellos pacientes con concentraciones de sodio urinario superiores a 30 mEq/L que no hayan desarrollado complicaciones graves se podría asociar dosis bajas de los mismos (52, 53). La realización de paracentesis evacuadoras de gran volumen seriadas es una de las primeras herramientas terapéuticas. Basándose en este mismo principio en los últimos años han surgido nuevos tratamientos en forma de dispositivos que permiten el drenaje de la ascitis a través de la vejiga urinaria, como Alpha-Pump® (54). Sin embargo, la alta tasa de eventos adversos comunicada hace que probablemente se deba perfeccionar la técnica antes de hacer extensivo su uso (55). La colocación de

un TIPS es una alternativa que ha demostrado ser eficaz en el control de la ascitis, con un incremento de la diuresis efectiva, reducción de la necesidad de diuréticos y caída de los niveles de renina y aldosterona (56, 57). El principal inconveniente del TIPS es la posibilidad de que pueda facilitar en algunos casos el desarrollo de EH y/o insuficiencia hepatocelular grave. Además, se ha especulado con el hecho de que la colocación del TIPS en algunos pacientes pueda desencadenar insuficiencia cardiaca. Esto hace aconsejable que la indicación del TIPS en este grupo de pacientes sea individualizada. De hecho, se ha comprobado que una puntuación de MELD por encima de 15-18 puntos incrementa el riesgo de complicaciones (58). Sin embargo, la información disponible hasta la fecha es insuficiente y el número de estudios en los que se analizan pacientes con prótesis de última generación escaso.

1. PAPEL DE LOS β -BLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS EN LA HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS

Los BBNS (propranolol, nadolol y carvedilol) son una de las principales herramientas terapéuticas en los pacientes con cirrosis hepática. Su eficacia se basa en su capacidad para reducir la presión portal y el flujo de sangre en las varices esofágicas (59, 60). Este efecto se consigue gracias a su mecanismo antagonista de los receptores β -adrenérgicos, de manera que el bloqueo β -1 conseguirá una reducción del gasto cardiaco; y el bloqueo β -2 una vasoconstricción arteriolar esplácnica y de las colaterales porto-sistémicas (varices). Con ello, en un porcentaje variable de pacientes se alcanzará una reducción del GPVH, que se ha asociado a una disminución significativa del riesgo de la primera hemorragia varicosa y de las sucesivas (61). Por su parte el

carvedilol además de ejercer un efecto bloqueante de los receptores β -adrenérgicos, también provoca una inhibición de los receptores α 1-adrenérgicos, lo que se traduce en un descenso de las resistencias vasculares intrahepáticas. Este efecto añadido parece ofrecer un beneficio sobre la reducción de la presión portal cuando se ha comparado con el uso de propranolol (62-64).

Globalmente, se ha demostrado que los BBNS disminuyen el riesgo de la primera hemorragia varicosa, descompensación y muerte en los pacientes con cirrosis compensada e HPCS (65). Este efecto es dependiente del grado de hipertensión portal basal y de la existencia o no de circulación hiperdinámica, ya que en aquellos pacientes sin HPCS (GPVH <10 mmHg) y/o que no han desarrollado síndrome hiperdinámico, el efecto beneficioso de los BBNS es cuestionable, ya que además de no prevenir la formación de varices podrían resultar incluso perjudiciales (8). Esta evidencia parte de los resultados del estudio llevado a cabo por *Groszmann et al.*, en el que los pacientes con cirrosis e hipertensión portal (GPVH \geq 6 mmHg) fueron aleatorizados a recibir timolol o placebo (61). Tras una mediana de seguimiento de 5 años, aproximadamente el 40% de los pacientes que se encontraban en ambos grupos alcanzaron el objetivo primario (desarrollo de varices o sangrado varicoso). Aunque aquellos pacientes en los que el GVPH descendió >10% (mayoritariamente pertenecientes al grupo que recibió timolol) presentaron una menor incidencia de varices, también fueron ellos los que desarrollaron mayor número de efectos secundarios graves. Estos resultados, lejos de desestimar el tratamiento con BBNS, supusieron un aliciente para que *Villanueva et al.* llevaran a cabo un ensayo clínico multicéntrico que reveló que, puesto que los BBNS reducen la

presión portal a través de la disminución del gasto cardíaco (bloqueo β -1) y la vasoconstricción esplácnica (bloqueo β -2), sólo en aquellos pacientes que hubieran desarrollado síndrome hiperdinámico, los BBNS ofrecerían un mayor poder hipotensor sobre el territorio portal. De hecho, en este estudio se pudo comprobar cómo una vez que el paciente desarrolla HPCS y síndrome hiperdinámico, el beneficio hemodinámico sobre la reducción de la presión portal es claro (caída del GPVH del 16% vs. 8%), incluso en los pacientes que aún no hubieran desarrollado varices esofágicas o éstas fueran pequeñas (66).

2.1 Profilaxis primaria de la hemorragia varicosa

Los pacientes con cirrosis y varices esofágicas presentan un elevado riesgo de sangrado digestivo, por lo que son subsidiarios de recibir tratamiento preventivo. No obstante, no todos los pacientes tienen el mismo riesgo hemorrágico, ya que éste está determinado por varios factores: el tamaño de las varices (pequeñas o grandes, si se aplanan con o no con la insuflación de aire durante la endoscopia); la presencia de signos endoscópicos de riesgo (puntos rojos sobre las varices); y por el grado de disfunción hepática, evaluado por el score de Child-Pugh (B o C). Las actuales recomendaciones recogidas en la conferencia de consenso de Baveno VI y de la American Association for the Study of the Liver (en adelante del inglés, AASLD) incluyen que se debe indicar la profilaxis primaria en pacientes con varices esofágicas grandes o varices gástricas y en aquellos con varices pequeñas pero elevado riesgo hemorrágico (puntos rojos en su superficie o estadio B y C de la clasificación de Child-Pugh) (67).

En el momento actual son dos las estrategias preventivas que han demostrado ser útiles en este escenario: los fármacos reductores de la presión portal y la ligadura endoscópica con bandas elásticas.

El tratamiento con **propranolol o nadolol** ha demostrado ser eficaz para prevenir el primer episodio de hemorragia digestiva cuando se ha comparado con placebo, reduciendo el riesgo hasta en un 45% (68). Además, cuando se ha comparado la eficacia del propranolol frente al tratamiento endoscópico (la ligadura con bandas elásticas), éste ha demostrado ser igual o más eficaz (69). Si a esto le unimos el potencial riesgo de complicaciones que conlleva la realización de una ligadura endoscópica, se debe considerar que los BBNS son hoy la piedra angular en la prevención primaria de la hemorragia varicosa. Además, su eficacia ha sido demostrada en diferentes escenarios clínicos dentro de la cirrosis, como en aquellos pacientes con o sin ascitis y con o sin carcinoma hepatocelular (70).

Por su parte, el **carvedilol** ha demostrado tener una eficacia superior o comparable a la ligadura con bandas elásticas y al uso de propranolol para prevenir el primer episodio de sangrado (71-73). Esta eficacia superior sobre el propranolol radica en su mayor poder hipotensor, ya que, tal y como se ha demostrado en un reciente meta-análisis, el carvedilol consigue una reducción media del GPVH del 22% frente a la del 16% alcanzada con propranolol, lo que resulta en una diferencia del 7% a favor del primero (74). Sin embargo, este análisis también describió que el carvedilol, debido a su actividad bloqueadora de los receptores α 1-adrenérgicos, induce una mayor caída de la presión arterial

sistémica comparado con propranolol (-10,4 vs. -6,4 mmHg). Aunque este efecto hipotensor parecía ser dependiente de la dosis administrada (≥ 12 mg/día), lo cierto es que puede limitar su uso en aquellos pacientes con hipotensión basal significativa debido al estado de vasodilatación sistémica inherente a la propia evolución de la cirrosis (75). De hecho, hasta la fecha todos los estudios aleatorizados que analizan el efecto tanto clínico como hemodinámico del carvedilol frente al propranolol han excluido a los pacientes con AR, insuficiencia renal y presión arterial sistólica < 90 mmHg. Del mismo modo, aunque algunos ensayos clínicos han incluido a pacientes con ascitis controlada con diuréticos, la proporción de estos pacientes en la mayoría de ellos es baja y se han documentado tasas de discontinuación más altas que cuando son tratados con propranolol. Por lo tanto, aunque la evidencia actual apunta a que el carvedilol es un fármaco seguro y eficaz en la profilaxis primaria de la hemorragia varicosa en los pacientes con cirrosis compensada, aún no se conoce bien su efecto real (balance riesgo-beneficio) en aquellos con ascitis y se desconoce por completo su seguridad una vez que hubieran desarrollado AR.

2.2 Profilaxis secundaria de la hemorragia varicosa

La profilaxis secundaria de la hemorragia varicosa está indicada en todo paciente que haya sufrido un episodio previo de sangrado digestivo relacionado con la hipertensión portal, ya que se conoce que sin dicho tratamiento el riesgo de recidiva es superior al 60% a los 2 años, con una mortalidad por cada episodio superior al 30% (4). En este escenario clínico el tratamiento combinado (BBNS, especialmente propranolol y nadolol, asociados a la ligadura endoscópica con bandas elásticas) se ha considerado la estrategia más acertada para prevenir la

recidiva hemorrágica (76, 77). En un reciente meta-análisis de datos individuales se ha analizado el impacto que cada elemento del tratamiento combinado tiene sobre la mortalidad, concluyendo que los BBNS, pero no la ligadura, reducen la mortalidad en los pacientes en estadio avanzado (Child-Pugh B y C) (78). Por tanto, al igual que ocurre en la profilaxis primaria, los BBNS, y más concretamente el propranolol o nadolol, son el componente más importante en la prevención de la recidiva hemorrágica.

Hasta la fecha no se dispone de estudios adecuadamente diseñados que hayan comparado la eficacia de carvedilol asociado al tratamiento endoscópico frente al patrón oro en profilaxis secundaria, por lo que, en espera de una mejor evidencia, a día de hoy no se contempla el uso de este fármaco para esta indicación (79). Además, se ha de destacar que la profilaxis secundaria habitualmente es empleada en pacientes con un mayor grado de disfunción circulatoria, por lo que el potencial efecto hipotensor de este fármaco frente al propranolol podría limitar su uso, especialmente en aquellos pacientes con ascitis grave o refractaria.

2.3 Otros beneficios de los β -bloqueantes no cardioselectivos en los pacientes con cirrosis

Más allá de su efecto beneficioso sobre la prevención de la hemorragia varicosa en los pacientes con cirrosis, los BBNS han demostrado ser eficaces en otros escenarios clínicos (tabla 2).

Hernández-Gea et al. en un estudio en el que se incluyeron 83 pacientes con cirrosis compensada y varices esofágicas grandes, demostraron que la administración de BBNS y el consiguiente descenso del GPVH $\geq 10\%$ se seguía de una menor incidencia de ascitis, AR y SHR (80). En la misma línea, los resultados de un estudio multicéntrico español aleatorizado, demostraron que en aquellos pacientes con HPCS (GPVH ≥ 10 mmHg) el tratamiento con propranolol o carvedilol consiguió reducir la **aparición de ascitis** y el **riesgo de muerte** por cualquier causa, independientemente de su efecto sobre el riesgo hemorrágico (8).

Este efecto protector parece incluso estar presente en un escenario tan grave como la **PBE**. *Pérez-Páramo et al.* consiguieron demostrar a través de un modelo experimental murino, que la administración de propranolol añadía un efecto protector sobre los fenómenos de translocación bacteriana, a través de su efecto inhibitorio sobre el sistema nervioso simpático que incrementaba la motilidad y disminuía la permeabilidad intestinal (81). Estos experimentos fueron replicados con similares conclusiones (82, 83). Desde un punto de vista clínico, estas observaciones experimentales permiten explicar el mecanismo por el que el propranolol consigue una reducción del riesgo de PBE, hecho que además parece independiente de la reducción alcanzada en el GPVH (84, 85).

En los pacientes con cirrosis descompensada, los BBNS también parecen tener un **efecto anti-inflamatorio** adicional, bien asociado a la reducción en los fenómenos de translocación bacteriana o por su efecto beneficioso sobre la propia disfunción endotelial (86-89).

Finalmente, varios estudios y un meta-análisis han sugerido que el propranolol parece disminuir el riesgo de desarrollo de **carcinoma hepatocelular** (90-92). El mecanismo anticancerígeno del propranolol se desconoce, no obstante, se ha especulado que su poder antiinflamatorio y su capacidad para dificultar la translocación bacteriana podrían favorecer un microambiente hepático más hostil para la carcinogénesis. Por otro lado, la disminución de la angiogénesis mediada por la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial (en adelante, de sus siglas en inglés, VEGF), también podría jugar un hipotético papel en este escenario (89, 93-95).

Tabla 2. Beneficios de los β -bloqueantes no cardioselectivos en la cirrosis

Escenario	Efecto clínico	Mecanismo
Profilaxis “pre-primaria”	↓ Aparición de ascitis* ↓ Mortalidad global*	Aminoramiento de la circulación hiperdinámica
Profilaxis primaria	↓ La probabilidad de primera hemorragia ↓ Mortalidad	Vasoconstricción de colaterales ↓ Flujo esplácnico
Profilaxis secundaria	↓ La probabilidad de segunda hemorragia ↓ Mortalidad	Vasoconstricción de colaterales ↓ Flujo esplácnico
Peritonitis bacteriana espontánea	↓ La incidencia de PBE	↓ Translocación bacteriana
Carcinoma hepatocelular	↓ La incidencia de carcinoma hepatocelular	↓ Translocación bacteriana Efecto antiangiogénico y antiinflamatorio
Inflamación sistémica	↑ Supervivencia en ACLF	↓ Translocación bacteriana

(*) En pacientes con GPVH>10 mmHg

ACFL: Del inglés, *Acute on chronic liver failure*; PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

2.4 Efectos de los β -bloqueantes no cardioselectivos en los estadios avanzados de la cirrosis: “Teoría de la ventana”

A pesar de las acciones beneficiosas antes expuestas que los BBNS ofrecen a los pacientes con cirrosis, en los últimos años hemos asistido a una seria controversia sobre el posible efecto deletéreo que éstos pueden llegar a tener en las fases más avanzadas de la enfermedad.

El primer trabajo que alertó de este riesgo fue publicado en 2010 por *Sertsé et al.* y analizaba retrospectivamente una cohorte de 151 pacientes con cirrosis y AR (77 en tratamiento con BBNS y 74 sin ellos) (96). Los resultados de este estudio contemplaban un incremento del riesgo de muerte en el grupo de pacientes con BBNS con una HR 2,61 (1,63-4,19, IC 95%, $p < 0,05$). Un año más tarde, los mismos autores demostraron que en este grupo de pacientes, el tratamiento con propranolol se asociaba a un mayor riesgo de disfunción circulatoria inducida por la realización de una paracentesis de gran volumen (97). Sin embargo, en ambos estudios la dosis de propranolol utilizada fue alta (160 mg diarios), lo que podría justificar en parte la disfunción circulatoria y el aumento de la mortalidad observados. De hecho, en un meta-análisis de los datos recogidos en tres ensayos clínicos que analizaban el efecto de sataavaptan en pacientes con AR, se demostró la ausencia de diferencias en términos de mortalidad entre aquellos pacientes que fueron tratados con carvedilol o propranolol frente a aquellos que no recibieron BBNS (25 vs. 28%) tras 58 semanas de seguimiento. Aunque los resultados de este análisis son importantes también deben ser interpretados con cautela ya que los estudios no

fueron diseñados con ese fin y el tratamiento con BBNS fue suspendido hasta en el 29% de los casos (98).

En 2014 *Mandorfer et al.* evaluaron, también de forma retrospectiva, el impacto sobre la mortalidad de los BBNS en pacientes con ascitis que habían desarrollado o no un episodio de PBE (99). Aunque globalmente los BBNS resultaron beneficiosos en términos de supervivencia, en el grupo de pacientes con PBE se asociaron con un aumento del riesgo de SHR y muerte, con una HR 1,64 (1,1-2,3, IC 95%, $p < 0,05$). Las principales críticas a este estudio hacen relación al tiempo de seguimiento, ya que se redujo a los primeros meses tras el diagnóstico de la PBE, por lo que no es descartable que el teórico efecto nocivo de los BBNS en este escenario pueda ser dependiente de una pronta reintroducción de los mismos. De hecho, en consonancia con esta hipótesis *Bang et al.* demostraron una disminución de la mortalidad en aquellos pacientes con antecedente de PBE que recibían propranolol cuando fueron seguidos a más largo plazo (100).

Los estudios posteriores lejos de arrojar luz sobre este aspecto han añadido más, si cabe, controversia. En 2015 *Leithead et al.* analizaron retrospectivamente pacientes con ascitis en lista de espera de trasplante hepático, comprobando un efecto beneficioso de los BBNS incluso en los pacientes con AR (101). Sin embargo, el tiempo de seguimiento de esta cohorte de pacientes fue escaso, por lo que en respuesta a este estudio *Kalambokis et al.* sugirieron que los pacientes en estadio C de la clasificación de Child-Pugh podrían presentar un riesgo significativamente más alto de daño renal y muerte

cuando son seguidos a más largo plazo (18 meses) (102). Por su parte, otros estudios, que se enumeran en la tabla 3, mostraron un “efecto neutro” tanto en pacientes con ascitis controlada con diuréticos como en aquellos con AR (103-107). Finalmente, en un escenario clínico diferente pero igualmente grave, los pacientes con ACLF, la administración de BBNS muestra un efecto protector, no obstante también se trata de un estudio retrospectivo con ciertas limitaciones metodológicas, ya que no se especifica en qué proporción de pacientes el BBNS tuvo que ser discontinuado durante el ingreso (60).

El carácter retrospectivo de todos los estudios descritos y el sesgo evidente que supone la mayor prevalencia de varices esofágicas de riesgo y hemorragia varicosa previa en los grupos de pacientes con BBNS, hace que los resultados sean difícilmente valorables y comparables entre sí (108). De hecho, *Wong et al.* en un reciente meta-análisis establecen como principal conclusión que el diseño de los estudios realizados hasta ahora impide obtener la evidencia suficiente para establecer si existe un efecto beneficioso o perjudicial de los BBNS en las fases más avanzadas de la cirrosis (109).

Lejos de disponer de firmes recomendaciones, la hipótesis actualmente más aceptada es que aunque el efecto global de los BBNS en los pacientes con cirrosis avanzada es beneficioso, es probable que exista un sub-grupo de pacientes en los que los éstos pueden llegar a ser nocivos. Las explicaciones que se han dado a este fenómeno son variadas. Una de ellas está relacionada con la dosis del fármaco administrada, ya que se han asociado las dosis altas de BBNS (> 160 mg diarios de propranolol) con un descenso de la supervivencia

(106). Otras hacen referencia a la disfunción circulatoria, ya que parece que el subgrupo de pacientes con hiponatremia (Na^+ plasmático <130 mEq/L) y/o hipotensión arterial importante (TAM <80 mmHg) pueden verse especialmente afectados por la administración de estos fármacos (107).

La controversia surgida y la escasa evidencia disponible hasta la fecha han dado pie a la descripción de una nueva y revolucionaria hipótesis: la **teoría de la ventana**. Esta teoría, propuesta por *Krag et al.* argumenta que en los pacientes con enfermedad hepática descompensada que sufren disfunción circulatoria grave, existe un mecanismo compensatorio cardiaco que puede verse afectado por la administración de BBNS (figura 6) (110, 111). La pérdida de la reserva cardiaca contribuiría a un mayor deterioro hemodinámico, poniendo en riesgo la perfusión de órganos diana, como el riñón (112, 113). De hecho, el carvedilol, por su efecto vasodilatador (antagonista- α_1), posee mayor efecto hipotensor que propranolol, pudiendo ser más perjudicial que aquellos que sólo son antagonistas- β puros en pacientes con ascitis grave, tal y como se ha sugerido en el meta-análisis publicado por *Njei et al.* (114).

Sin embargo y a pesar de la enorme controversia suscitada en este asunto, hasta la fecha no existe ningún estudio clínico de base fisiopatológica que analice este problema. Por ello, y en ausencia de mayor evidencia, las recomendaciones de las principales conferencias de consenso, como la de Baveno VI, advierten del uso cauteloso de los BBNS en pacientes con hiponatremia, hipotensión grave y/o fallo renal agudo. Asimismo, se establece como una necesidad de primer orden el desarrollo de estudios clínicos de base

fisiopatológica con diseño prospectivo y controlado que analicen el problema y arrojen luz sobre el mismo (67).

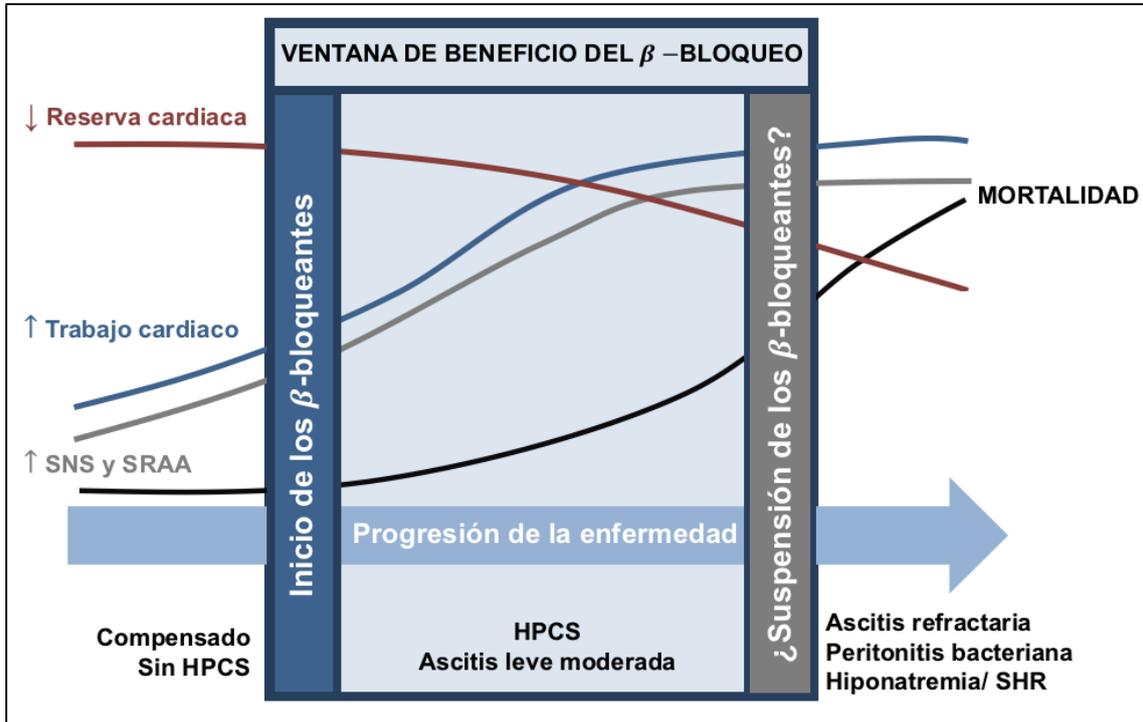


Figura 6. Teoría de la ventana. HPCS: Hipertensión portal clínicamente significativa; SHR: Síndrome hepatorenal; SNS: Sistema nervioso simpático; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tabla 3. Evidencia del efecto de los β -bloqueantes no cardioselectivos en los pacientes con cirrosis descompensada

	<i>Serste Hepatology, 2010</i>		<i>Kalambokis Gut 2016</i>		<i>Mandorfer Gastro 2014</i>		<i>Leithead Gut 2014</i>		<i>Bossen Hepatology 2016</i>		<i>Mookerjee J Hepatol 2016</i>		<i>Sersté Liver Int. 2015</i>		<i>Bang, Liver Int. 2016</i>		<i>Bhutta Aliment. 2018</i>	
	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB
Pacientes	77	74	30	10	245	362	159	163	562	636	164	185	48	91	129	515	167	199
Población	Ascitis refractaria		Cirrosis Child-Pugh C		Ascitis PBE		Ascitis en lista de espera de TH		Ascitis		ACLF		Hepatitis aguda alcohólica		Cirrosis "gravemente" descompensada		Ascitis refractaria	
AR (%)	100	100					35	37	46	53							100	100
VVEE (%)	100	4			90	62							98	70			100	28
HDA (%)					18	15	40	25	30	13	43	17	7	3	33	22	37	23
MELD	19	19			21	20	17	16	12	11	27	29	27	27			19	21
PAM	103	123			77	83	89	86	85	83	79	78	78	87			85	85
Mortalidad	2,61 (1,63-4,19)		51% vs 11% (p<0,05)		1,64 (1,1-2,3)		0,35 (0,1-0,86)		1,02 (0,74-1,4)		0,60 (0,36-0,98)		1,34 (0,82-2,18)		0,4 (0,3-0,6)		1,58 (0,99-1,07)	
AKI/ SHR	41% vs 27% (p>0,07)		65% vs 20% (p<0,05)		24% vs 11% (p<0,05)								HR 2,27 (1,48-3,47)		HR 0,5 (0,2-1,6)			
Efecto global	Nocivos		Nocivos		Nocivos en PBE (Aumentan riesgo de AKI)		Beneficiosos incluso en ascitis refractaria		Neutro		Beneficios o en ACLF		Aumenta el riesgo de AKI en HAA		Disminuyen la mortalidad		Seguros en ascitis refractaria	

BB: β -bloqueantes no cardioselectivos; AR: Ascitis refractaria; VVEE: Varices esofágicas; HDA: Hemorragia digestiva alta (previa); HR: Hazard ratio; PAM: Presión arterial media; AKI: Acute Kidney Injury; SHR: Síndrome hepatorenal; PBE: Peritonitis bacteriana espontánea; ACLF: Acute on Chronic Liver Failure; HAA: Hepatitis aguda alcohólica

2. DISFUNCIÓN CARDIACA EN LA CIRROSIS

Previamente existía la idea de que la cirrosis no suponía una situación de riesgo especial para el desarrollo de complicaciones cardíacas e incluso se le atribuía un teórico efecto protector. Sin embargo, la evidencia de que estos pacientes desarrollan con frecuencia eventos cardiovasculares durante el trasplante hepático y en su postoperatorio inmediato (115, 116), así como las anomalías anatómicas encontradas en las autopsias realizadas (117), ha dado pie a la reciente descripción de un cuadro clínico concreto y específico de este grupo de pacientes: la **miocardiopatía cirrótica** (118). Inicialmente se consideró que estas alteraciones podrían corresponder al efecto tóxico del alcohol sobre el miocardio; sin embargo, estudios posteriores, en los que se incluyeron un gran número de pacientes con distintas etiologías de la cirrosis, desmintieron esta consideración y dieron a este cuadro la categoría de entidad clínica propia. Bajo el nombre de miocardiopatía cirrótica se engloba un amplio espectro de cambios funcionales cardíacos que se resumen en la presencia de: 1) **aumento del gasto cardíaco**, con inadecuada respuesta ventricular a estímulos; 2) **disfunción diastólica y sistólica**, más evidente en situaciones de estrés; y 3) **cambios electrocardiográficos** típicos.

La prevalencia de la miocardiopatía cirrótica es desconocida, ya que a fecha de hoy no se dispone de una definición que permita clasificar adecuadamente a los pacientes. Se sabe que hasta el 40-50% de los pacientes pueden sufrir algún tipo de alteración electrofisiológica y/o ecocardiográfica (119, 120). No obstante, la interpretación de las mismas es compleja ya que los

cambios hemodinámicos inherentes a la cirrosis avanzada dificultan la valoración de la mayoría de las pruebas de función cardíaca.

Aunque el impacto de la miocardiopatía cirrótica sobre la historia natural de la cirrosis es en gran parte desconocido, se cree que puede llevar un curso paralelo a la propia evolución de la enfermedad hepática. *Wiese et al.*, en el primer estudio prospectivo a largo plazo, han demostrado que en las fases iniciales de la cirrosis los cambios miocárdicos son raros y no se relacionan con un impacto negativo en la supervivencia, mientras que en las fases más avanzadas de la enfermedad hepática la disfunción cardíaca es más evidente y sí se asocia con un peor pronóstico global (121).

Sin embargo, la repercusión clínica de este cuadro en términos de insuficiencia cardíaca es cuanto menos relativa, ya que lo habitual es que la disfunción cardíaca permanezca latente y no se manifieste en condiciones de reposo. No obstante, se ha teorizado con la idea de que cuando los pacientes con cirrosis son sometidos a un estrés agudo, como procedimientos quirúrgicos (entre los que se encuentra el trasplante hepático) o la colocación de un TIPS, puede ponerse de manifiesto en forma de fallo cardíaco congestivo (122-127). Finalmente, es muy probable que estos cambios en la función cardíaca aunque puedan ser asintomáticos, se asocien causalmente con otras complicaciones graves de la cirrosis, como la insuficiencia renal y el SHR como se desarrollará más adelante (128, 129).

3.1 Fisiopatología de la disfunción cardíaca en la cirrosis

El desarrollo de modelos animales de cirrosis ha facilitado la comprensión de la fisiopatología de este síndrome, que afecta a la contractilidad miocárdica, el control de la frecuencia cardíaca, la conducción eléctrica y la repolarización (figura 7).

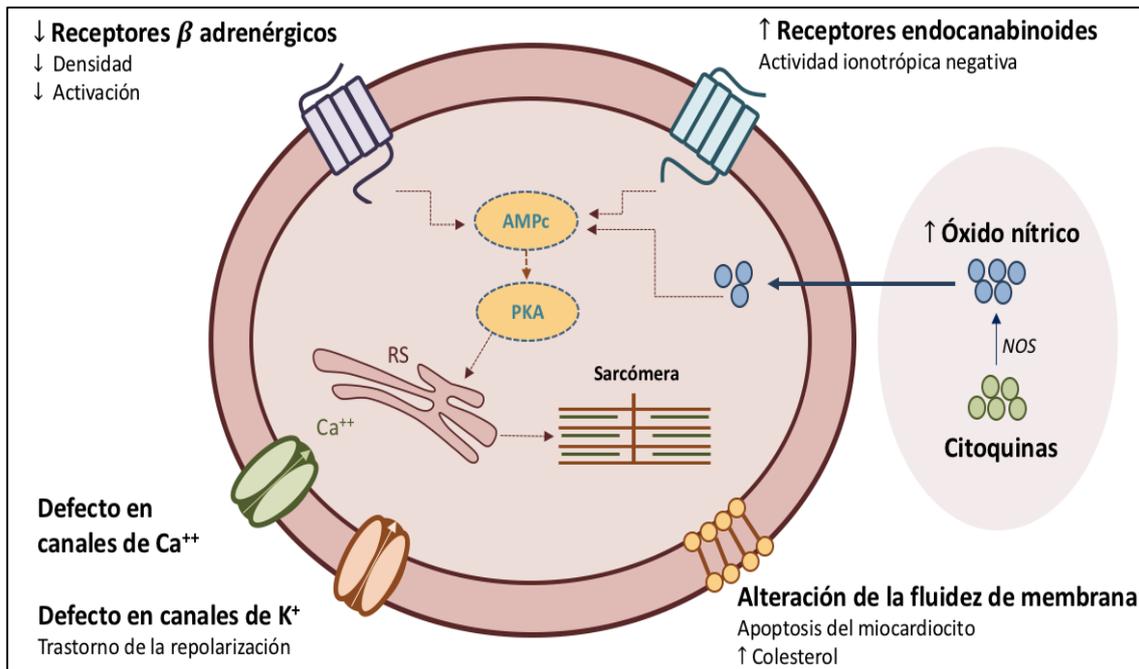


Figura 7. Fisiopatología de la miocardiopatía cirrótica. AMPc: Adenosin monofosfato cíclico; NOS: Óxido nítrico sintetasa; PKA: del inglés protein kinase A.

La función contráctil del corazón presenta una doble regulación a través del **sistema nervioso simpático y parasimpático**. Las catecolaminas son las moléculas encargadas de la estimulación del sistema β -adrenérgico, que a su vez se compone del receptor- β , el complejo de la proteína G y la adenilciclase. La estimulación del receptor β -adrenérgico permite la producción de adenosín monofosfato (en adelante AMPc) a partir de adenosín trifosfato (en adelante ATP). El AMPc, a través de la fosforilación de los canales de calcio, facilita la entrada de calcio al miocardiocito desde el espacio extracelular. El calcio iónico finalmente posibilita la unión troponina-tropomiosina, que permite que la actina

se deslice sobre los filamentos de miosina, provocando el acortamiento muscular (contracción miocárdica). Por su parte, la estimulación del receptor muscarínico del sistema nervioso parasimpático mediante la acetilcolina facilita, a través del guanosín monofosfato cíclico (en adelante GMPc), la inhibición del AMPc, lo que se traduce en una relajación miocárdica (130). Estudios experimentales han demostrado que en la cirrosis se produce una disminución de la densidad y capacidad de activación del sistema β -adrenérgico, que se afecta a varios niveles, como la proteína G y la enzima adenilciclase (131-133). El mecanismo por el que se produce esta disfunción en los receptores β -adrenérgicos sigue siendo a día de hoy completamente desconocido, si bien se ha propuesto que en los pacientes con cirrosis pueden aparecer cambios en la composición de la membrana plasmática y otros genéticos que explicarían al menos en parte este fenómeno (134-136). Aunque la respuesta miocárdica a la estimulación muscarínica también se encuentra afectada, no parece que su sobreexpresión sea un mecanismo relevante de disfunción cardíaca en este contexto (137).

El **sistema endógeno cannabinoide** también se ha relacionado con el desarrollo de miocardiopatía cirrótica. La activación de los receptores CB1 por parte de la anandamida contribuye a reducir la capacidad contráctil del corazón (138). De hecho, su inhibición farmacológica ha demostrado reducir el deterioro de la función sistólica cardíaca en estos pacientes (139).

El **óxido nítrico**, reconocido como el principal agente vasodilatador sistémico en los pacientes con cirrosis, también se ha involucrado en la fisiopatología del daño cardíaco asociado a la cirrosis. Estudios experimentales

han demostrado que la respuesta inflamatoria sistémica favorece la activación de la eNOS (sintetasa de óxido nítrico endotelial), lo que facilita la producción de óxido nítrico y éste a su vez puede modificar la contractilidad miocárdica (140-142).

Finalmente, diferentes **alteraciones en las propiedades de la membrana plasmática del miocardiocito** podrían estar detrás de los cambios en la repolarización y conducción encontrados en estos pacientes. Entre estos cambios se encuentra una mayor concentración de colesterol, que podría modificar la función de los canales iónicos (143). Incluso se ha descrito que podría existir un descenso en la densidad de los canales de potasio y calcio presentes en la membrana (144, 145). Ambos cambios, que afectan a la conducción miocárdica, justificarían uno de los principales hallazgos electrocardiográficos encontrados en los pacientes con cirrosis: la prolongación del intervalo QT.

3.2. Alteraciones electrofisiológicas

La alteración electrofisiológica más característica en los pacientes con cirrosis es la prolongación en el intervalo QT, que además se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad hepática, el grado de hipertensión portal y la mortalidad (146-149). Sin embargo, a pesar de que hasta el 60% de los pacientes en estadio C de Child-Pugh presentan un intervalo QT prolongado, la muerte súbita es un evento infrecuente (150). Pese a ello, se recomienda un especial cuidado en la administración de fármacos que inducen una prolongación del intervalo QT como algunos anti-arritmicos o la eritromicina. Los BBNS, como el

propranolol, actúan acortando el intervalo QT, lo que podría explicar al menos en parte la baja incidencia de muerte súbita en esta población (151-152).

3.3. Cambios estructurales cardíacos

Se ha demostrado que los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar cambios estructurales significativos en el corazón, siendo los más característicos la dilatación de la aurícula y/o ventrículo izquierdos (153-156) y el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (157, 158). Aunque estos cambios parecen ser más evidentes tras la colocación de un TIPS, no se ha demostrado con suficiente evidencia que la presencia de los mismos antes de su implantación prediga el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (159,160).

3.4. Alteraciones en la diástole

En los pacientes con cirrosis se produce una marcada reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, lo que implica una alteración en el patrón de llenado ventricular. Este cambio en el flujo de sangre transmitral característicamente se sigue de un aumento de la contribución del latido auricular al llenado tardío del ventrículo izquierdo (161). Aunque su fisiopatología no es bien conocida, probablemente el aumento de la rigidez cardíaca, la fibrosis y los cambios subendoteliales antes descritos deben jugar un papel primordial. Tradicionalmente el parámetro más utilizado para valorar la función diastólica cardíaca ha sido el cociente E/A, estimado mediante ecocardiografía Doppler. Este cociente refleja el llenado pasivo del ventrículo izquierdo (onda E) y la contribución de la aurícula al mismo (onda A). Cuanto mayor sea la participación

auricular, menor será el cociente E/A, lo que reflejará cierto grado de disfunción diastólica (162). La probabilidad de desarrollar esta alteración aumenta conforme aumenta la gravedad de la enfermedad hepática, siendo más frecuente en los pacientes con ascitis que han experimentado un grado importante de retención de sodio y agua (163). Los estudios de prevalencia de disfunción diastólica, como el de *Nazar et al.*, destacan que el fenómeno es relativamente frecuente, cercano al 60%. Además lo han relacionado con la gravedad de la enfermedad hepática y la disfunción cardiocirculatoria (164). De hecho, la activación del SRAA, típica de los pacientes con cirrosis avanzada y ascitis grave o refractaria, podría implicarse en su fisiopatología.

Aunque no queda claro cuál es el impacto clínico de la disfunción diastólica, parece que ésta hace que los pacientes con cirrosis sean especialmente sensibles a los cambios agudos de la volemia efectiva, lo que cobra especial importancia cuando son sometidos a la inserción de un TIPS. De hecho, *Cazzaniga et al.* demostraron en un grupo de 32 pacientes cómo la presencia de disfunción diastólica previa a la colocación del TIPS es un potente predictor de muerte tras el mismo (165). Además, y probablemente en relación con esta disfunción cardíaca, se ha podido comprobar como en los pacientes con AR, la presencia de disfunción diastólica se asocia con una peor movilización de la ascitis en los pacientes tratados con TIPS (166). Sin embargo, otros estudios más recientes y con un mayor número de pacientes no llegan a las mismas conclusiones, por lo actualmente se desconoce cuál es el impacto real de la disfunción diastólica como factor de riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte tras la implantación de un TIPS (167).

La reciente aparición de nuevos criterios para el diagnóstico de la disfunción diastólica mucho más restrictivos y específicos abre un interrogante, aún sin clara respuesta, sobre la incidencia y la capacidad pronóstica de los mismos en los pacientes con cirrosis (168, 169).

3.5. Alteraciones en la sístole

La función sistólica cardíaca hace alusión a la capacidad contráctil del corazón y por consiguiente al gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y el volumen minuto. Típicamente los pacientes con cirrosis, especialmente aquellos con cirrosis avanzada, presentan un estado de circulación hiperdinámica, lo que conlleva un incremento tanto de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco como del volumen minuto. Este fenómeno es explicado, entre otras cosas, por el descenso de la postcarga secundario a la vasodilatación periférica y la caída de la presión arterial media. El resultado de estos cambios se traduce en que globalmente los pacientes con cirrosis avanzada presentan un incremento marcado de la función sistólica, sobre todo durante el reposo. Esta adaptación fisiológica, que obedece a los principios de la ley de Frank-Starling, no exime a estos pacientes de presentar disfunción sistólica en determinados contextos clínicos que supongan un aumento agudo de la precarga o de la postcarga.

Los primeros experimentos realizados en un modelo animal de cirrosis fueron llevados a cabo hace más de 30 años. En ellos se pudo comprobar que pequeños incrementos de la volemia inducían a su vez un incremento del gasto

cardíaco. Sin embargo, ante aumentos mayores, el gasto cardíaco caía, hecho que no ocurría en los animales sanos (170, 171).

En estudios clínicos, se ha demostrado que la realización de ejercicio físico induce un escaso incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca, que reflejaría una reactividad cardiovascular disminuida a la activación nerviosa simpática (172-175).

Para evaluar la función sistólica en respuesta al estrés que presentan los pacientes con cirrosis se han llevado a cabo estudios experimentales mediante la administración de drogas vasoactivas como la noradrenalina, angiotensina II o la terlipresina. En individuos sanos estos fármacos produjeron una intensa vasoconstricción periférica lo que se traduce inevitablemente en un incremento de la postcarga y obliga a un mayor trabajo cardíaco. Sin embargo, cuando los pacientes cirróticos fueron sometidos a la administración de dichas drogas e incluso a la sobrecarga de volumen en situaciones controladas, no se evidenció el incremento esperado en la función sistólica, produciendo un aumento patológico del volumen telediastólico y una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (176-181).

Como es de esperar, la aparición de disfunción sistólica es un evento negativo en los pacientes con cirrosis. De hecho es bien conocida la relación de la misma con el desarrollo de complicaciones como la retención de sodio y agua, la formación de ascitis y el desarrollo de fallo renal, especialmente en forma de síndrome hepatorenal (129, 130). Recientemente, *Turco et al.* han propuesto

una clasificación de la cirrosis en diferentes “estados cardiodinámicos”, tomando como base para ello la medición del índice cardiaco (en adelante, IC). De esta forma clasifican a los pacientes con cirrosis en un estado hiperdinámico ($IC > 4,2$ L/min), normodinámico ($IC 3,2-4,2$ L/min) y relativamente hipodinámico ($IC < 3,2$ L/min). Según esta clasificación, conforme avanza la cirrosis se pasaría de un estado normodinámico a una situación hiperdinámica, lo que justificaría entre otras cosas la aparición de la ascitis. Sin embargo, en las fases más avanzadas, la “pseudo-normalización” del IC supondría un factor independiente de riesgo de muerte, de forma que aquellos pacientes con $IC < 3,2$ L/min (estado relativamente hipodinámico) y elevación significativa de la presión de enclavamiento pulmonar (estimación de la presión de llenado de la aurícula izquierda) presentan un elevado riesgo de fallecer o requerir un trasplante hepático en el siguiente año (182). El principal inconveniente de dicha clasificación es que toma como medida un parámetro extremadamente dependiente de la volemia (precarga), como el IC, que puede verse afectado por cambios en la misma como la infusión de albúmina o la realización de paracentesis evacuadoras de gran volumen. No obstante, supone un paso más para entender la fisiopatología de algunos fenómenos ocurridos en las fases finales de la cirrosis (183).

Por tanto y en resumen, los pacientes con cirrosis presentan una serie de cambios electrofisiológicos, anatómicos y funcionales que ocasionan una disfunción diastólica, que habitualmente es asintomática. Puesto que las demandas cardíacas aumentan conforme evoluciona la cirrosis, la función sistólica parece aumentar probablemente hasta un punto máximo a partir del cual incluso disminuye, aun permaneciendo dentro de los valores de la normalidad.

Sin embargo, en este grupo de pacientes cuyo trabajo cardíaco es máximo, parece existir un riesgo de que, ante determinados estímulos agudos que incrementen la precarga o la postcarga, la función sistólica sea insuficiente para garantizar las demandas periféricas. En otras palabras, debemos entender la disfunción sistólica en los pacientes con cirrosis como la incapacidad funcional para mantener un gasto cardíaco adecuado ante una situación clínica concreta. Este hecho nos plantea la duda sobre si la administración de fármacos con efecto crono e inotrópico negativo, como los BBNS, a los pacientes en riesgo de fallo sistólico podría comprometer la perfusión de los órganos diana. Esta incertidumbre supone la principal base fisiopatológica que respalda la “teoría de la ventana” en el uso de estos fármacos antes expuesta.

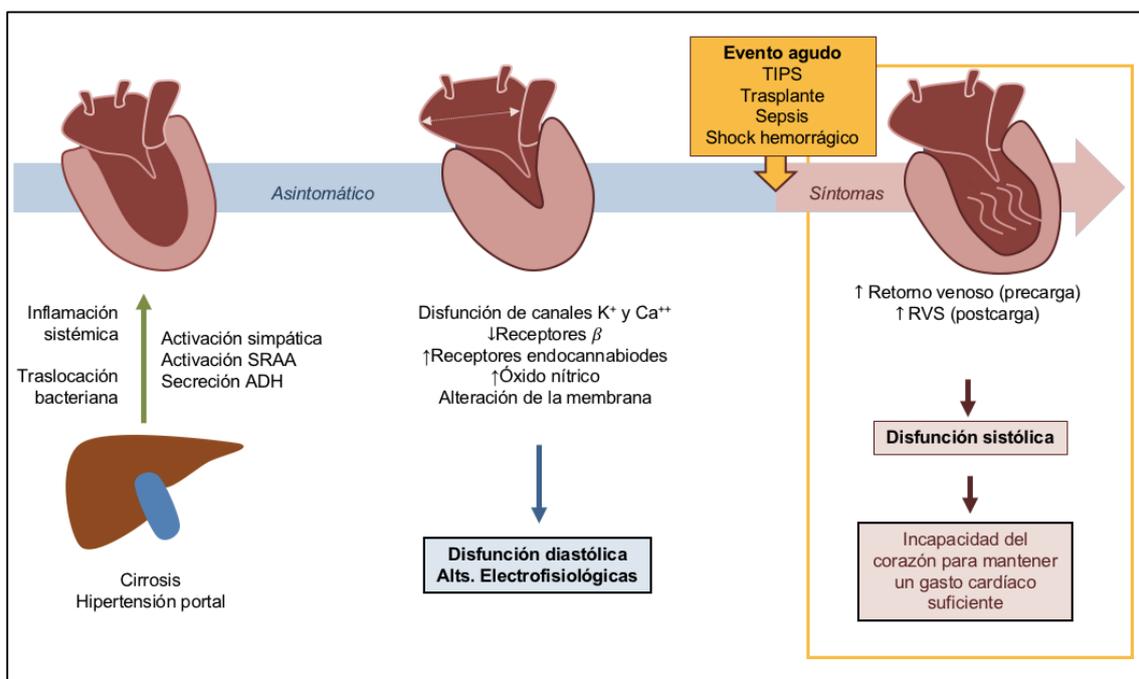


Figura 8. Evolución de la miocardiopatía cirrótica.

3.6. ¿Existen instrumentos de medida de la función cardíaca sistólica adecuados en los pacientes con cirrosis?

Pese a la evidencia acumulada en los últimos años sobre la disfunción cardíaca presente en los pacientes con cirrosis, el problema permanece hasta la fecha poco estudiado. Esto es debido en gran parte a la enorme dificultad que conlleva su diagnóstico, especialmente a la hora de estimar adecuadamente la función sistólica. El inconveniente radica fundamentalmente en el hecho de que la propia circulación hiperdinámica, los cambios de la volemia (precarga) y el estado de vasodilatación sistémica (postcarga) típicamente presentes en los pacientes con cirrosis, hacen que los parámetros habitualmente utilizados en la población general no sean completamente extrapolables en este grupo de pacientes.

Estimación de la función sistólica

El patrón oro para la determinación de la función sistólica cardíaca es la medición de las curvas de presión-volumen y el cálculo de la elastancia máxima mediante cateterismo cardíaco izquierdo. El principal inconveniente de este parámetro es la dificultad para su medición, ya que implica la realización de una prueba invasiva que no está exenta de complicaciones.

Por ello, en las últimas décadas gran parte del esfuerzo en el diagnóstico cardiológico ha ido encaminado al desarrollo de técnicas de diagnóstico no invasivo que superen estas limitaciones. Sin duda, la que mayor alcance ha tenido ha sido la ecocardiografía Doppler (figura 9).

La ecocardiografía Doppler permite de forma sencilla la medición de los volúmenes cardíacos tanto en sístole como en diástole, lo que facilita el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (en adelante FEVI), que es el parámetro ecocardiográfico más ampliamente utilizado en la población general para la estimación de la función sistólica. Sin embargo, como se ha explicado antes, los cambios en la volemia típicos de los pacientes con cirrosis hacen que la interpretación del mismo sea muy difícil. En los últimos años han surgido nuevas técnicas como las de *strain* que no se basan directamente en la medición de volúmenes sino en el grado de deformidad de la pared del ventrículo. Aunque estos métodos son menos dependientes de los cambios en la precarga y postcarga, se sabe a través de experimentos en modelos animales que pueden no ser completamente insensibles a ellos (184). La necesidad de nuevas herramientas que superen esta importante limitación ha llevado al desarrollo de otras como aquellas basadas en la dinámica de fluidos.

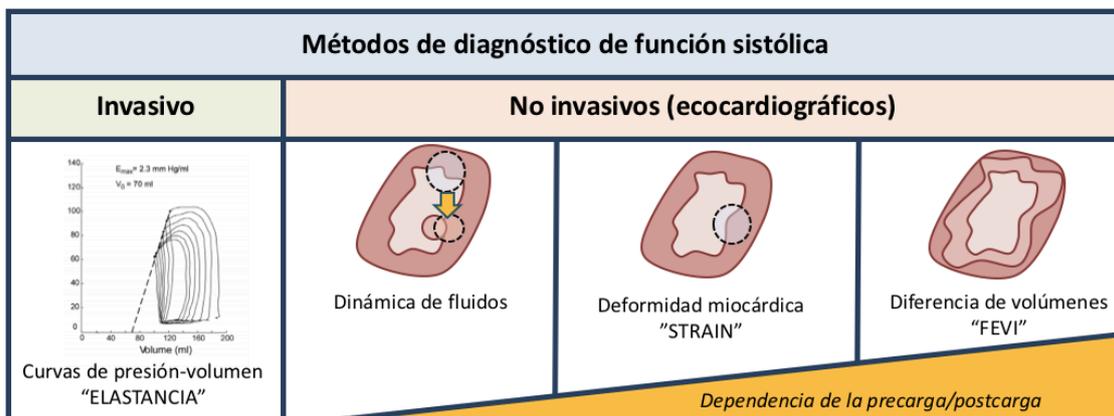


Figura 9. Métodos de diagnóstico de la función sistólica.

La **diferencia pico de eyección intraventricular** (en adelante DPEIV) es un parámetro ecocardiográfico recientemente descrito, que permite cuantificar la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo, lo que lo convierte en un buen

estimador de la función sistólica. La base fisiológica en la que se fundamenta parte del hecho conocido de que durante la sístole se generan diferentes presiones a lo largo del ventrículo izquierdo, de forma que se produce una diferencia o gradiente entre ellas que permite que la sangre fluya desde el ápex hacia el tracto de salida. La diferencia máxima entre esas dos presiones será equivalente a la capacidad contráctil y será tanto mayor cuanto mayor sea ésta. Al tratarse de una diferencia de presiones, este parámetro ofrece una clara ventaja respecto a los demás: su independencia de la volemia. En el año 2005 *Yotti et al.* demostraron que la DPEIV es el parámetro que mejor se correlacionaba con el patrón oro, la elastancia máxima, en diferentes situaciones clínicas, entre las que se encontraba la cirrosis hepática (185).

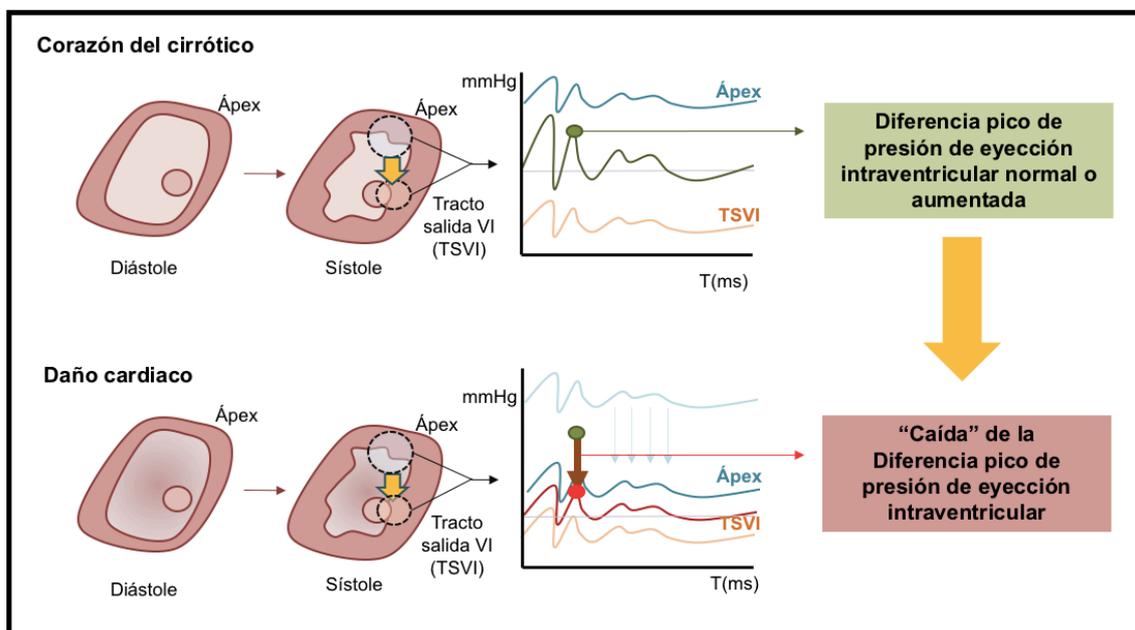


Figura 10. Mecanismo fisiopatológico que explica la diferencia pico de presión de eyección intraventricular. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Los hallazgos de este trabajo dieron pie al diseño de un estudio cuyo objetivo fue analizar la utilidad de dicho parámetro en diferentes situaciones clínicas dentro de la cirrosis. De esta forma, el mismo grupo de investigadores comprobó cómo los pacientes con cirrosis presentaban una mayor función

sistólica que los controles sanos y ésta era tanto mayor cuanto mayor era el grado de disfunción hepática (estimada por los scores de MELD y Child-Pugh) (181). Además, se consiguió demostrar una correlación positiva entre la función sistólica y un mayor estado de inflamación sistémica y activación simpática. Sin embargo, cuando en un sub-grupo de pacientes se administró noradrenalina intravenosa, ésta generó una caída significativa de la función sistólica. Dicha caída fue más importante en aquellos pacientes con una función sistólica basal más alta. Estos cambios no fueron apreciados cuando se utilizaban otros estimadores no invasivos de la función sistólica, lo que confirmaba a la DPEVI como la mejor herramienta para este propósito.

Otros parámetros investigados como las pruebas de estrés con dobutamina no han arrojado resultados satisfactorios, por lo que su uso debe limitarse a la detección de isquemia en los pacientes candidatos a trasplante hepático (186, 187).

4. DISFUNCIÓN RENAL EN LA CIRROSIS

4.1. Fisiopatología de la autorregulación del flujo renal

La disfunción renal es una de las complicaciones más graves y a la vez más frecuentes de los pacientes con cirrosis, especialmente de aquellos que han desarrollado ascitis. Esto es así porque la cirrosis descompensada, y por consiguiente el estado de vasodilatación periférico extremo, supone una situación de riesgo para la adecuada perfusión renal (188- 190).

Es bien conocido que el riñón dispone de un sistema compensatorio que permite la **autorregulación del flujo sanguíneo renal** (en adelante FSR), mediante la vasoconstricción de la arteriola aferente. De esta manera los pacientes con mayor tendencia a la hipotensión, como aquellos con AR, presentarán un mayor grado de vasoconstricción renal, hecho que ha sido demostrado de forma no invasiva mediante la ecografía Doppler renal (191). La autorregulación del FSR es un proceso homeostático que ha sido universalmente estudiado tanto en estados de salud como de enfermedad y tiene por objetivo que el FSR se mantenga constante a pesar de las fluctuaciones en la presión arterial media que aparecen a lo largo del día (192). En él participan diversos mecanismos como la activación del sistema nervioso simpático, el reflejo miotónico de las células del músculo liso de la arteriola renal aferente, la autorregulación tubuloglomerular (control del flujo dependiente de los solutos presentes en el túbulo distal), y la activación del SRAA (193). La finalidad última de esta adaptación es garantizar una concentración homogénea de solutos en los túbulos renales, hecho que posibilita los fenómenos de reabsorción y secreción y que permite una diuresis efectiva (194). Sin embargo, a pesar de la enorme eficacia de la autorregulación del FSR, en individuos sanos ésta sólo parece darse cuando la presión arterial media supera los 80 mmHg. De tal forma que, como se muestra en las curvas de autorregulación del FSR, en situaciones de hipotensión sistémica la capacidad regulatoria sobre el flujo renal se perdería y éste se haría exclusivamente dependiente de la presión de perfusión renal (en adelante PPR), que es el resultado de la diferencia entre la presión arterial de entrada, esto es la presión arterial media, y la presión de salida, es decir, la presión en la vena renal o vena cava inferior (195). La PPR parece ser un

elemento clave en la autorregulación del FSR en la cirrosis, ya que se ha demostrado que entre los pacientes con cirrosis y ascitis grave, aquellos con daño renal agudo (en adelante, de sus siglas en inglés, AKI) presentan una PPR significativamente más baja que aquellos sin AKI (196). Esto parece ser debido a que la caída de la PPR por debajo del punto crítico de 65-75 mmHg pondría en riesgo el mantenimiento del FSR, ya que se perdería la capacidad autorreguladora del mismo (193).

Las curvas de autorregulación del FSR también pueden verse afectadas por las modificaciones que tienen lugar en la homeostasis del medio interno. Hace casi 30 años *Persson et al.* demostraron, mediante modelos experimentales de animales no cirróticos, que un estado de hiperactivación simpática podría modificar la capacidad autorreguladora del FSR, desplazando las curvas hacia la derecha (197). Tal y como se ha expuesto, la cirrosis descompensada es un modelo perfecto de hiperactivación simpática, lo que llevó a plantear la hipótesis de si este fenómeno se podría reproducir en estos pacientes. El estudio de base fisiopatológica llevado a cabo por *Stadlbauer et al.* permitió conocer el comportamiento de las curvas de autorregulación del flujo en diferentes situaciones clínicas dentro de la cirrosis: pacientes sin ascitis, con ascitis controlada con diuréticos, SHR, AR y tras la inserción de un TIPS. Los resultados de dicho trabajo establecen que globalmente en los pacientes con cirrosis y ascitis las curvas de autorregulación del FSR se encuentran desplazadas a la derecha respecto a aquellos sin ascitis, siendo este fenómeno más evidente en los pacientes con AR, SHR y mayores niveles de noradrenalina (figura 12) (193). Este hecho implica que en este grupo de pacientes el mantenimiento del FSR, y por consiguiente de una diuresis efectiva, se hace muy

dependiente de la PPR. De hecho, en un reciente estudio en el que se analiza el FSR mediante angiografía por resonancia magnética, se ha podido demostrar que conforme avanza la cirrosis, la presión arterial media disminuye y aparece la ascitis, el FSR cae hasta un 40% comparado con sujetos sanos (195). Estos hallazgos están en línea con los de *Krag et al.*, en los que los pacientes con cirrosis, ascitis y disfunción sistólica grave ($IC < 1,5$ L/min/m²) también presentaron una disminución significativa del FSR (128).

Finalmente, diferentes maniobras terapéuticas han demostrado que la reducción de la activación simpática se sigue de un aumento del FSR. El primer estudio humano fue llevado a cabo por *Solis-Herruzo et al.*, demostrando que el bloqueo simpático renal unilateral se acompañaba de una mejoría del FSR, la excreción de sodio y una menor actividad del SRAA (198). En línea con estos resultados, en el estudio de *Stadlbauer et al.* se comprobó cómo la inserción del TIPS permite mejorar el FSR y reducir la activación simpática (193) y, finalmente en 2015 *García-Martínez et al.* demostraron similares resultados con otra maniobra terapéutica: la infusión de albúmina intravenosa (196).

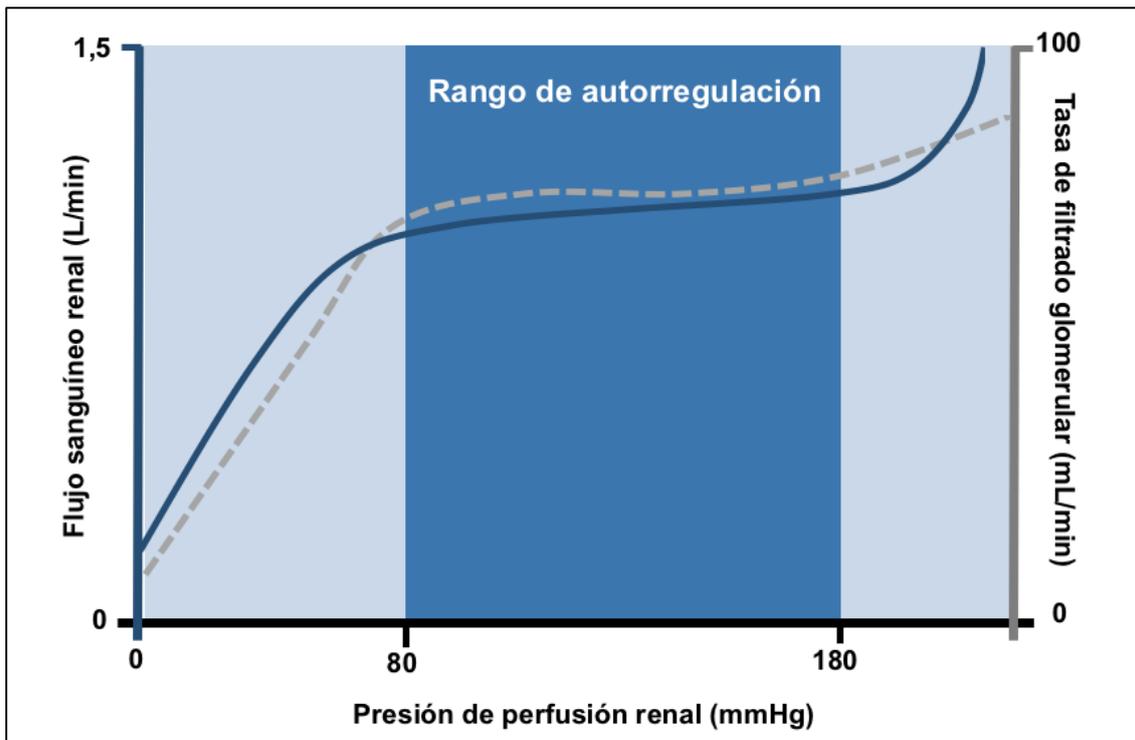


Figura 11. Autorregulación del flujo sanguíneo renal. Adaptado de Persson et al.

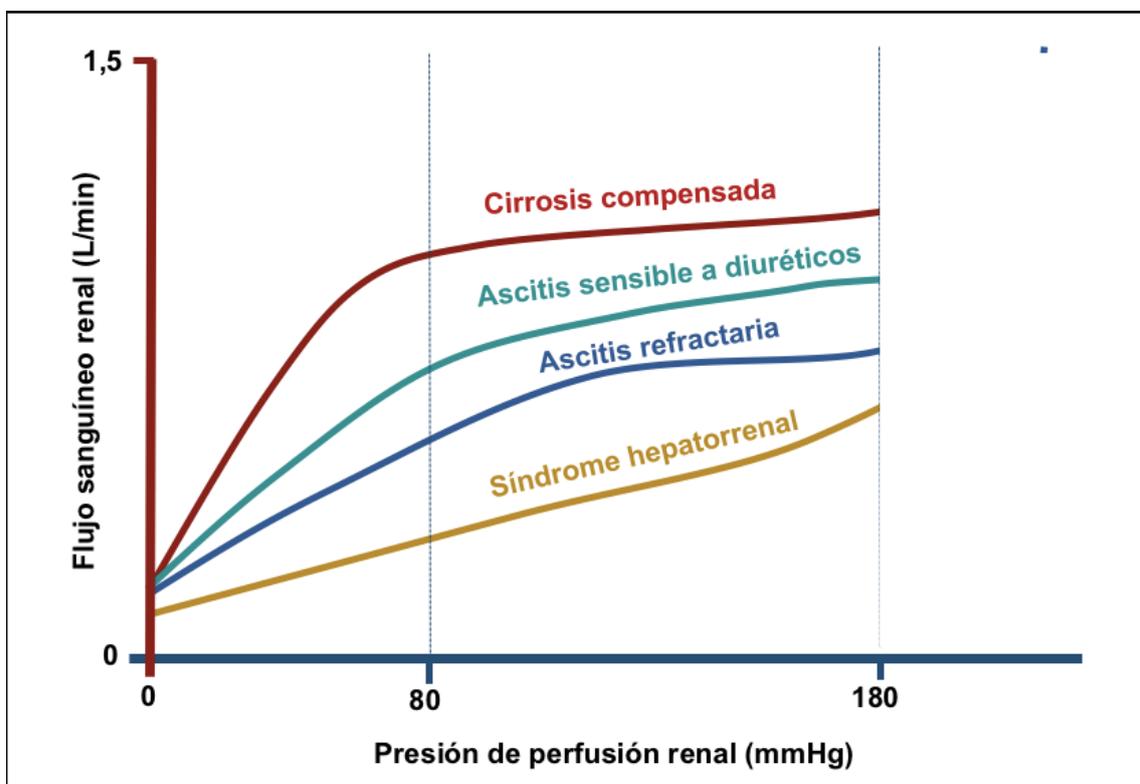


Figura 12. Variación de la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo renal en los diferentes escenarios clínicos de la cirrosis. Adaptado de Stadlbauer et al.

4.2. Relación de la función sistólica cardíaca y la perfusión renal en los pacientes con cirrosis.

Tal y como se ha desarrollado en el anterior apartado, desde hace décadas se conoce bien que la “teoría de la vasodilatación” y la circulación hiperdinámica son la base fisiopatológica que explica los fenómenos de insuficiencia renal y SHR en la cirrosis (128, 188, 199-201). Sin embargo, más allá de los mecanismos de autorregulación del FSR antes expuestos, se sabe que debe existir una compensación cardíaca, que permita en última instancia preservar un adecuado FSR. El incremento progresivo del gasto cardíaco que aparece a lo largo de la evolución de la cirrosis es el mecanismo más claramente implicado. Sin embargo, este aumento, tal y como se ha explicado previamente, no es ilimitado y recientemente se ha descrito cómo la reducción relativa del mismo en las situaciones más extremas, puede preceder a la aparición de insuficiencia renal y SHR en los pacientes con ascitis (13, 132, 202).

La hipótesis que relaciona la disfunción sistólica y el daño renal parte de tres estudios clínicos. En el primer estudio, llevado a cabo en 2003, *Ruiz del Árbol et al.* demostraron que en los pacientes con PBE la presencia de un IC bajo predecía de forma significativa el desarrollo de insuficiencia renal (13). En el segundo, el mismo grupo de investigación estableció que el IC era un factor predictivo independiente para el desarrollo del síndrome hepatorenal (127). Finalmente, *Krag A et al.* comprobaron que aquellos pacientes con cirrosis avanzada y ascitis, un $IC \leq 1,5 \text{ L/min/m}^2$ tenían menor tasa de filtrado glomerular (en adelante TFG), menor FSR, mayores cifras de creatinina sérica y peor supervivencia a los 3, 9 y 12 meses respecto a aquellos con $IC > 1,5 \text{ L/min/m}^2$.

Esta disminución en la supervivencia también se asoció a una presión arterial media <80 mmHg, lo que confirmaría la existencia de un deterioro cardiodinámico asociado a disfunción renal en las fases más avanzadas de la cirrosis que implicaría un peor pronóstico para los pacientes (128).

Los datos procedentes de estos estudios, son concordantes con los resultados que aportan el análisis de largas cohortes de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, donde hasta el 60-80% de los pacientes hospitalizados con fallo cardíaco presentan algún grado de disfunción renal (203). Desde el punto de vista fisiopatológico, este fenómeno parece estar relacionado con un defecto de perfusión renal, ya que los cambios en la función sistólica cardíaca se relacionan linealmente con los apreciados en las TFG (204). Aunque su patogénesis aún está completamente aclarada, se sabe que los siguientes dos factores deben contribuir de manera clave:

Activación de los sistemas neurohormonales. La activación del SRAA, el sistema nervioso simpático o la liberación de sustancias como la ADH y la endotelina que inicialmente tienen un efecto protector para garantizar la homeostasis, cuando son estimulados crónicamente pueden llegar a inducir un efecto nocivo tanto a nivel cardíaco como renal. De hecho, es bien conocido que la hiperactividad del SRAA puede incrementar el estrés oxidativo y aminorar los procesos de remodelado ventricular (205); y la sobreactivación del SNS resulta en un descenso de la sensibilidad y densidad de los receptores β -adrenérgicos (206), una hipertrofia de los miocardiocitos (207), y un incremento de la liberación de neuropéptido Y, con la consiguiente proliferación neointimal vascular (208).

Incremento de la presión venosa sistémica. El aumento de la presión venosa central conlleva una disminución del gradiente de presión a lo largo del lecho vascular glomerular con la consecuente reducción de la PPR. Este fenómeno se verá agravado si la presión de la arteria renal aferente se ve reducida en situaciones de redistribución del flujo e hipotensión arterial mantenida, como en los pacientes con cirrosis avanzada.

En los pacientes con cirrosis la afectación cardio-renal cobra un matiz importante, ya que la presencia de los fenómenos de translocación bacteriana y la consecuente inflamación sistémica pueden desencadenar una situación de estrés cardiocirculatorio crónico que favorece y perpetúa la disfunción sistólica, especialmente en las fases más avanzadas. Este fenómeno facilitaría un círculo vicioso en el que dicho deterioro podría empeorar el volumen arterial efectivo, con una disminución de la presión arterial media, una mayor reducción de la PPR y finalmente un menor FSR.

4.3. Efecto de los β -bloqueantes sobre la perfusión renal en los pacientes con cirrosis

Como se ha explicado anteriormente los BBNS son fármacos con efecto crono e inotrópico negativo. Desde un punto de vista teórico inducen una disminución de la contractilidad miocárdica y un descenso de la frecuencia cardíaca, lo que se traduce invariablemente en cambios hemodinámicos que resultan esenciales para que ejerzan su efecto beneficioso sobre la presión portal. Sin embargo, en situaciones concretas donde el mantenimiento de la

perfusión de los órganos diana se hace muy dependiente de la capacidad contráctil del corazón, su uso podría, al menos desde el punto de vista teórico, reducir la fuerza contráctil del miocardio y aumentar el riesgo de hipoperfusión renal.

El efecto del propranolol sobre la perfusión renal ha sido ampliamente analizado en condiciones experimentales, especialmente en pacientes con hipertensión arterial esencial. En ellos se ha demostrado que la administración crónica de propranolol parece favorecer una caída significativa del FSR sin modificación de las resistencias vasculares renales (209). En estos casos el sistema de autorregulación del flujo renal compensa dicha caída y los pacientes no experimentan cambios en la función glomerular. El principal inconveniente de estos estudios es que todos ellos han sido realizados en pacientes con resistencias vasculares sistémicas elevadas. Sin embargo sabemos que, tal y como se ha expuesto antes, en situaciones de hipotensión arterial mantenida (donde la compensación cardiaca es clave) la capacidad de autorregulación del FSR se ve comprometida y se hace dependiente de la PPR. En este escenario cabe plantear la duda de si la administración de BBNS podría alterar significativamente el FSR.

Partiendo de esta hipótesis, los estudios realizados en la década de 1980 en pacientes con cirrosis compensada en los que se administraba de forma aguda o crónica propranolol no consiguieron demostrar una caída significativa del FSR (210, 211), lo que vendría a sugerir que la capacidad de autorregulación del flujo renal también estaría presente en los pacientes con cirrosis. Es más,

trabajos posteriores con ecografía Doppler renal confirman que los BBNS podrían reducir la vasoconstricción arteriolar renal (212). El principal inconveniente de estos estudios es el perfil de pacientes analizados ya que ninguno de ellos incluía pacientes con cirrosis y AR, donde la vasodilatación es extrema y la hipotensión está presente. Puesto que es en estas fases donde la activación del sistema nervioso simpático es máxima, la disfunción circulatoria más evidente y los cambios miocárdicos (disminución del número y actividad de los receptores β -adrenérgicos) están presentes, parece necesario analizar en condiciones experimentales y controladas el efecto de los BBNS en este subgrupo de pacientes.

III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Los BBNS son el tratamiento de elección en la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia varicosa en la cirrosis. Estos fármacos reducen el riesgo de primera hemorragia varicosa en una magnitud semejante independientemente del tamaño de las varices, el estadio de Child-Pugh o la presencia de ascitis. Además, en profilaxis secundaria, donde se utilizan en combinación con el tratamiento endoscópico, han demostrado ser la piedra angular de la misma. Por ello, hasta la fecha se ha considerado que el beneficio que aportan los BBNS en los pacientes con cirrosis supera sus posibles efectos adversos, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, desde hace casi una década existe controversia sobre el potencial efecto nocivo de los BBNS en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria, en los que su uso podría incluso empeorar la supervivencia.

Se ha especulado que el mecanismo por el que los BBNS aumentarían la mortalidad en pacientes con AR podría ser un daño en la perfusión y función renal, pero hasta la fecha ningún estudio ha contrastado específicamente esta hipótesis. La AR, definida como aquella que no se moviliza pese a utilizar dosis máximas de diuréticos o en la que aparecen complicaciones graves que limitan su uso, es una situación clínica en la que existe un frágil equilibrio hemodinámico. Los pacientes con AR se caracterizan por presentar hipertensión portal grave, vasodilatación arterial periférica extrema e hiperactivación del sistema nervioso simpático. En esta situación clínica el corazón estaría máximamente estimulado para mantener la perfusión tisular y la reserva cardiaca sería mínima. En estas condiciones, nuestra hipótesis propone que los BBNS, a través de su acción crono e inotrópica negativa, agotarían la escasa reserva cardiaca existente, lo

que comprometería críticamente la perfusión tisular, precipitando insuficiencia renal y comprometiendo el deterioro del paciente. En concreto, se especula que en los pacientes con AR en los que existe vasodilatación extrema la causa pudiera radicar en una reducción de la reserva cardíaca, con compromiso de la perfusión tisular, en una población de pacientes en los que la estimulación cardíaca es máxima, por lo que se considera fundamental explorar todas aquellas situaciones que puedan suponer un riesgo para los pacientes. Esto nos permite especular con la hipótesis de que los BBNS a través de sus efectos recogidos en la figura 13, especialmente su acción crono e inotrópica negativa, agotarían la escasa reserva cardíaca existente, comprometerían la perfusión tisular, precipitarían la insuficiencia renal y acelerarían el deterioro del paciente.

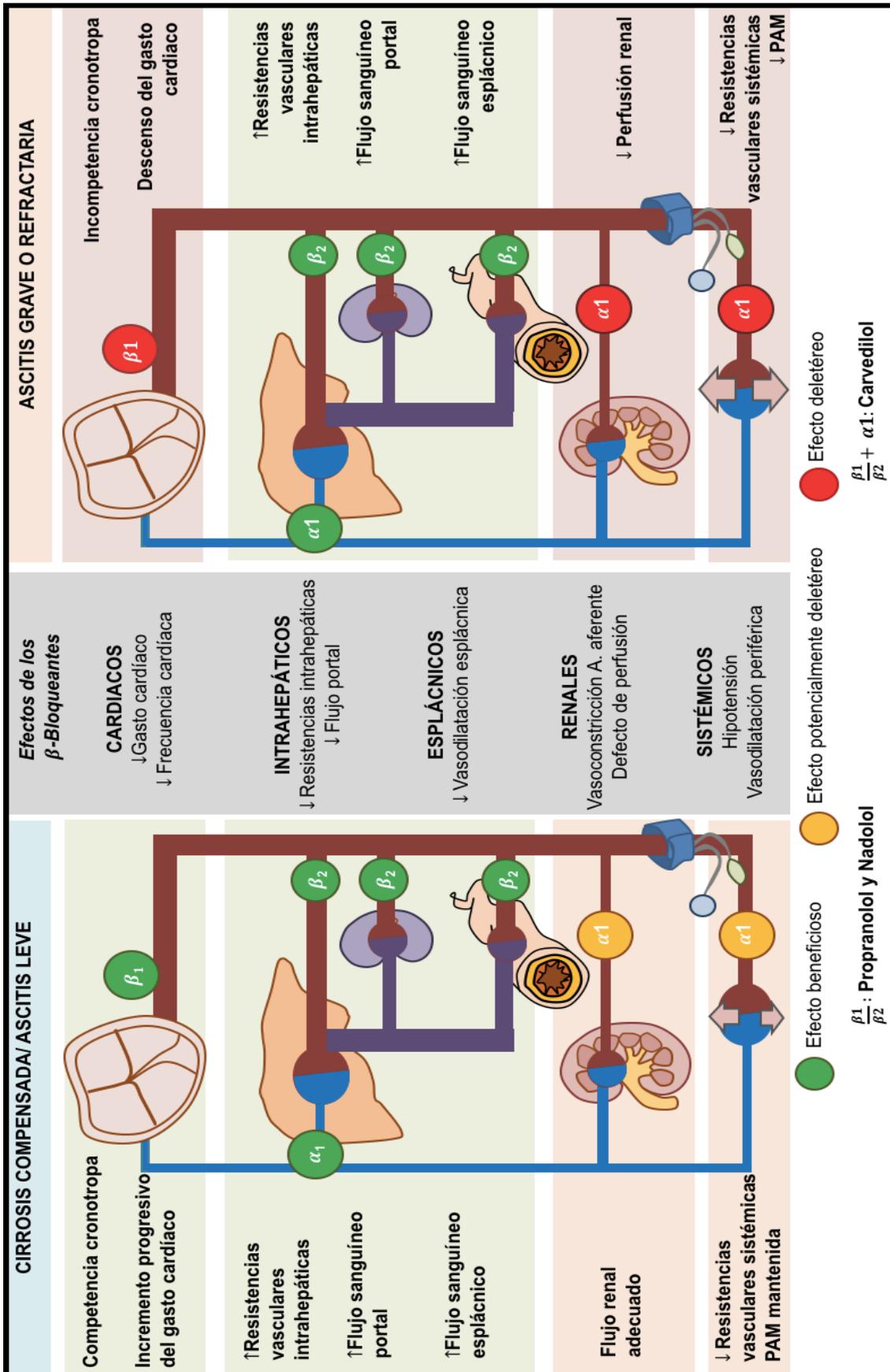


Figura 13. Efectos hemodinámicos de los β -bloqueantes no selectivos.

IV. HIPÓTESIS

- La administración de BBNS producirá un **descenso en la función sistólica** en los pacientes con AR, debido al efecto crono e inotrópico negativo, con el consiguiente deterioro de la perfusión tisular.
- Dicha disminución en la perfusión tisular comprometerá la perfusión renal, **aumentando el riesgo de fallo renal.**

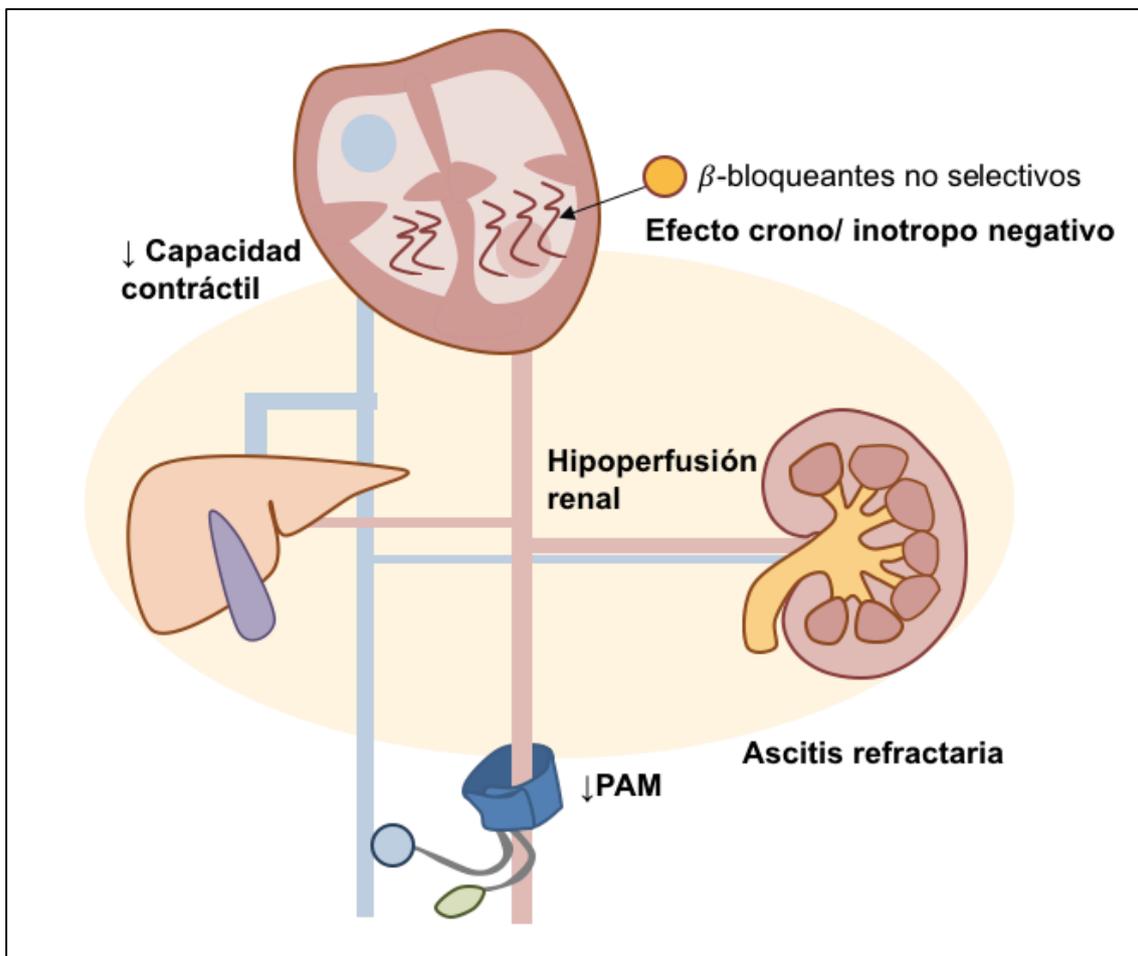


Figura 14. Hipótesis de estudio. PAM: Presión arterial media.

V. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:**

- Investigar la relación entre **función cardiaca y renal** en pacientes con cirrosis y ascitis, estudiando la relación entre función cardiaca sistólica, hemodinámica sistémica, activación del sistema nervioso simpático y función y hemodinámica renal en pacientes con ascitis sensible a diuréticos y refractaria.

- **Objetivos secundarios:**

- Estudiar en pacientes con cirrosis y ascitis el **efecto** del tratamiento con BBNS sobre la función cardíaca y renal y su relación con la **actividad de los sistemas vasoactivos endógenos**, incluyendo el sistema nervioso simpático.
- Estudiar en pacientes con cirrosis y ascitis el efecto del tratamiento con BBNS sobre la función cardíaca y renal y su relación con el estado de **activación del sistema inmune e inflamatorio**.

VI. MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico post-autorización con seguimiento **prospectivo** (en adelante EPA-SP), **multicéntrico** y **analítico** en el que se han incluido pacientes con cirrosis y ascitis en los que se debía iniciar tratamiento con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia digestiva varicosa. Al tratarse de un estudio observacional, la decisión de iniciar el tratamiento con BBNS fue independiente de la participación del paciente en el estudio, siguiendo las guías de práctica clínica habitual vigentes en el momento de la inclusión (67, 214).

Periodo y lugar de realización del estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados tanto en el área de consultas externas como el de hospitalización de los dos centros participantes: el Hospital Universitario Ramón y Cajal y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Las variables se obtuvieron directamente de la historia clínica de los pacientes y de los informes de las pruebas realizadas. Los pacientes fueron reclutados entre abril de 2014 y mayo de 2018.

Definición de la población del estudio

Se seleccionaron pacientes con edades comprendidas entre 18 y 80 años y diagnóstico previo de cirrosis y ascitis moderada o grave. En todos ellos se había prescrito tratamiento con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia varicosa. La cirrosis fue diagnosticada en todos los pacientes por al menos un hepatólogo experto mediante hallazgos clínicos, radiológicos, analíticos y endoscópicos inequívocos. La indicación del tratamiento con BBNS

se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica (67, 212). La profilaxis primaria se indicó en todos los pacientes con varices esofágicas grandes o con puntos rojos en su superficie y en aquellos con varices pequeñas en estadio B o C de Child-Pugh. La profilaxis secundaria se indicó en todos aquellos pacientes que hubieran presentado uno o varios episodios previos de hemorragia digestiva varicosa.

Se establecieron **dos grupos de estudio**: uno con **AR** y un grupo control con pacientes con **ASD**. Los pacientes fueron asignados a cada grupo siguiendo la clasificación y definición propuesta por el Club Internacional de la Ascitis. Se definió AR como la ausencia de respuesta, recurrencia de la ascitis o complicaciones derivadas del uso de diuréticos, tras al menos una semana con la dosis máxima tolerada de diuréticos y dieta hiposódica (60-90 mEq/día). Los pacientes con ascitis moderada o grave pero sensible a diuréticos fueron asignados al grupo control.

Todos los pacientes fueron incluidos en el estudio tras ser adecuadamente informados sobre el diseño, los fines del estudio, los posibles riesgos que de él pudieran derivarse y de que en cualquier momento podían denegar su colaboración, y haber otorgado por escrito su consentimiento explícito para participar en el estudio.

Los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular que excedía los criterios de Milán (nódulo único ≥ 5 cm ó 2-3 nódulos ≥ 3 cm), insuficiencia hepática terminal (Child-Pugh >13 puntos), aquellos con trombosis del eje

esplenoportal, contraindicación para el uso de BBNS y/o insuficiencia renal avanzada previa (creatinina sérica >3 mg/dL), embarazadas y con enfermedad cardiovascular, arritmias o alteraciones electrocardiográficas (excepto la prolongación del intervalo QT) previas fueron excluidos del estudio. En la tabla 4 se resumen los criterios de selección.

Tabla 4. Criterios de selección
<p>Criterios de inclusión</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad entre 18 y 80 años 2. Diagnóstico de cirrosis hepática mediante datos analíticos, ecográficos, elastográficos y/o histológicos inequívocos 3. Presencia de ascitis moderada o grave según los criterios del Club Internacional de la Ascitis 4. Indicación de tratamiento con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia digestiva varicosa
<p>Criterios de exclusión</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad cardiovascular de base, arritmia o anomalía electrocardiográfica significativa (excepto la prolongación del intervalo QT) 2. Carcinoma hepatocelular que supere los criterios de Milan 3. Trombosis venosa portal 4. Insuficiencia hepática terminal (Child-Pugh >13 puntos) 5. Insuficiencia renal basal (Creatinina sérica >3 mg/dL) 6. Contraindicación formal para el uso de BBNS (hiperreactividad bronquial moderada-severa, bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado y/o hipertensión portopulmonar) 7. Uso activo de anticoagulantes 8. Implantación previa de un TIPS 9. Trasplante hepático previo 10. Embarazo o lactancia 11. Infección bacteriana activa en el momento de inclusión 12. Cualquier enfermedad extrahepática que comprometa la vida del paciente en los próximos seis meses

Descripción de la observación

En todos los pacientes incluidos se llevó a cabo un estudio completo de la función cardíaca (mediante electrocardiograma de doce derivaciones, ecocardiograma transtorácico [en adelante ETT] y cateterismo cardiopulmonar derecho), un estudio de la función renal (mediante medidas analíticas que permitieron la evaluación del filtrado glomerular, función tubular, ecografía Doppler renal y cateterismo de la vena renal derecha), un estudio hemodinámico hepático, así como determinaciones analíticas que estimaron la función hepática y la actividad de los sistemas vasoactivos y del sistema inmune-inflamatorio. Dichas determinaciones se efectuaron basalmente y a las cuatro semanas del inicio del tratamiento con BBNS. El BBNS utilizado en todos los casos fue el **propranolol**. La dosis inicial de propranolol fue de 10 mg cada 12 horas la titulación de la misma se realizó de forma telemática cada 48-72 horas. En todos los pacientes además del seguimiento telemático se efectuó una **visita presencial de seguridad** a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento para comprobar la tolerancia, adherencia y desarrollo de efectos secundarios. En caso de no haber alcanzado la dosis estable del propranolol transcurrido ese tiempo, las exploraciones fueron diferidas hasta que ésta se hubiera alcanzado. Se definió dosis estable como la mínima dosis de propranolol necesaria para reducir la frecuencia cardíaca al menos un 25% o alcanzar valores de 55-60 lpm sin desarrollar efectos secundarios graves ni caída de la presión arterial sistólica (en adelante PAS) por debajo de los 90 mmHg. Todos los pacientes incluidos suspendieron el tratamiento con diuréticos dos semanas antes de llevar a cabo los procedimientos del estudio.

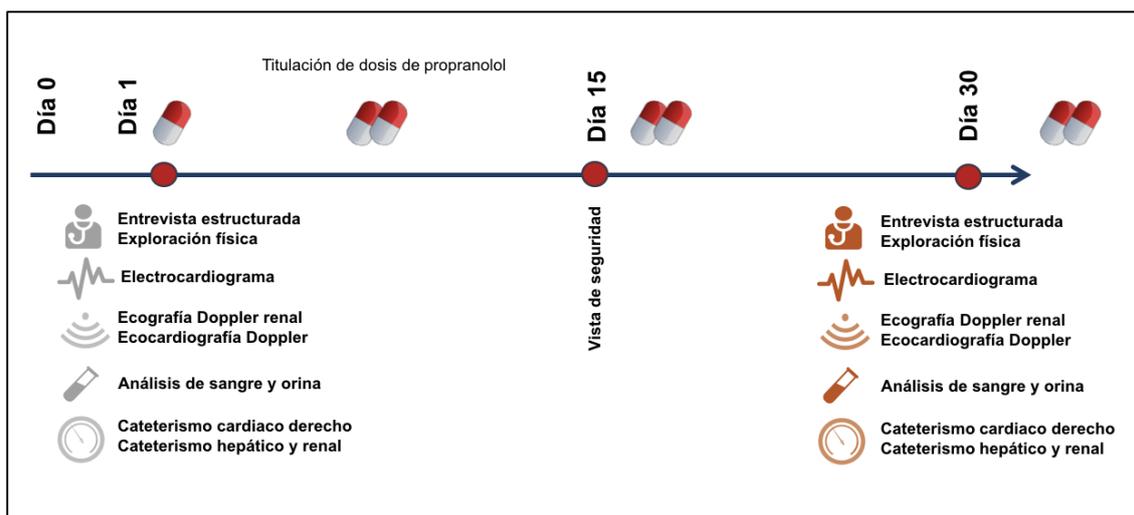


Figura 15. Descripción de la observación

Esquema del estudio

Tabla 5. Esquema del estudio

	Visita 0	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Criterios de selección	X			
Consentimiento informado				
ECG, ecocardiograma transtorácico, ecografía Doppler renal, analítica de sangre y orina, cateterismo de venas suprahepáticas y renal y cateterismo cardiopulmonar derecho.		X		X
Valoración clínica y de efectos secundarios		X	X	X

VARIABLES DEL ESTUDIO E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

La información recogida de todos los pacientes procedió de las siguientes fuentes:

- **Historia clínica (anamnesis y exploración física).** Se registraron variables clínicas y demográficas (edad, sexo y etiología de la enfermedad hepática) relacionadas con la enfermedad hepática, comorbilidades e información sobre el tratamiento concomitante que recibía cada paciente. Se recogieron las descompensaciones de la cirrosis acontecidas previamente (episodios de

PBE, EH y hemorragia variceal) y la gravedad de la enfermedad hepática fue estimada a través de los scores de MELD, MELD-Na y Child-Pugh. La exploración física incluyó la medición del peso, talla, índice de masa corporal (en adelante IMC), superficie corporal, PAS, diastólica (en adelante PAD) y media (en adelante PAM), frecuencia cardíaca y graduación de la ascitis y del edema periférico (tabla 6).

Tabla 6. Variables y unidades de medida clínico-demográficas

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa continua (calculada a partir de las fechas de la primera visita y de la de nacimiento)	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer
Etiología	Cualitativa nominal	Alcohol/Viral/Otra
Encefalopatía hepática previa	Cualitativa dicotómica	Si/No
Peritonitis bacteriana espontánea previa	Categoría dicotómica	Si/No
Hemorragia digestiva alta previa	Categoría dicotómica	Si/No
MELD	Cuantitativa discreta	Puntos
Child-Pugh	Cualitativa nominal	A/ B/ C
Child-Pugh (punto)	Cuantitativa discreta	Puntos
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos (Kg)
Talla	Cuantitativa continua	Metros (m)
IMC	Cuantitativa continua (calculada a partir de las variables talla y peso a través de la fórmula: $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$)	(Kg/m ²)
Superficie corporal	Cuantitativa continua (calculada a partir de las variables talla y peso a través de la fórmula de Dubois: $\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (Kg)}^{0,425}$)	(m ²)
Presión arterial	Cuantitativa continua	(mmHg)
Frecuencia cardíaca	Cuantitativa continua	Latidos por minuto (lpm)
Ascitis	Cualitativa ordinal	I/ II/ III
Edema periférico	Cualitativa dicotómica	Si/No

- **Electrocardiograma.** Fue realizado coincidiendo con el estudio hemodinámico. Para ello se utilizó un electrocardiógrafo de doce

derivaciones adecuadamente calibrado. Asimismo, se revisaron los registros de ritmo cardiaco obtenidos durante el estudio hemodinámico (tabla 7).

Tabla 7. Variables y unidades de medida electrocardiográficas

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Intervalo PR	Cuantitativa continua	(ms)
Intervalo QT	Cualitativa dicotómica	(ms)
Intervalo QTc	Cualitativa nominal (calculada a partir de las variables QT y frecuencia cardiaca mediante la fórmula de Bazett: $QTc=QT/\sqrt{FC}$)	(ms)

- Extracción de una **muestra de sangre**, que fue obtenida mediante venopunción directa o a través del introductor central durante el estudio hemodinámico, para la determinación de:
 - **Parámetros básicos de función hepática** (albúmina, proteínas totales, bilirrubina, aspartato aminotransferasa [en adelante AST], alanina aminotransferasa [en adelante ALT], gamma glutamil transpeptidasa [en adelante GGT], fosfatasa alcalina [en adelante FA], plaquetas e índice internacional normalizado [en adelante, de sus siglas en inglés, INR]), que fueron analizados siguiendo la práctica habitual de los Laboratorios de Bioquímica y Hematología de cada uno de los centros participantes.
 - **Determinación de iones plasmáticos** (sodio, cloro y potasio), **pH y bicarbonato**, que fueron analizados siguiendo la práctica habitual de los Laboratorios de Bioquímica de cada uno de los centros participantes.
 - **Parámetros de función glomerular** (creatinina y cistatina C) y TFG estimada por la fórmula MDRD-4, que fueron determinados siguiendo

la práctica habitual de los Laboratorios de Bioquímica de cada uno de los centros participantes.

- **Parámetros de activación de los sistemas vasoactivos endógenos** (concentración plasmática de los metabolitos del óxido nítrico, renina plasmática, aldosterona, adrenalina y noradrenalina).
- **Parámetros de actividad del sistema inmune-inflamatorio** Mediante la determinación de la proteína C reactiva (en adelante PCR), TNF- α (del inglés *tumoral necrosis factor alpha*) e IL-6 (del inglés *interleukin-6*).
- **Marcadores de daño intestinal y de translocación bacteriana:** Mediante la determinación en plasma de LBP (del inglés *lipopolysaccharide binding protein*) y de IFABP (del inglés *intestinal fatty acid binding protein*).
- Las muestras obtenidas para determinación de los parámetros de activación de los sistemas vasoactivos, del sistema inmune-inflamatorio y los marcadores de translocación bacteriana fueron procesadas, congeladas a -80°C y posteriormente analizadas de forma centralizada en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.
- Obtención de una **muestra de orina** para la determinación de:
 - Parámetros de función glomerular y tubular (sodio, potasio y creatinina), que fueron analizados siguiendo la práctica habitual de los Laboratorios de Bioquímica de cada uno de los centros participantes.

Tabla 8. Variables y unidades de medida analíticas

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Bilirrubina	Cuantitativa continua	(mg/dL)
AST	Cuantitativa continua	(UI/L)
ALT	Cuantitativa continua	(UI/L)
FA	Cuantitativa continua	(UI/L)
GGT	Cuantitativa continua	(UI/L)
Albúmina	Cuantitativa continua	(g/dL)
Hemoglobina	Cuantitativa continua	(g/dL)
Leucocitos	Cuantitativa continua	(/mm ³)
Plaquetas	Cuantitativa continua	Plaquetas/mm ³
INR	Cuantitativa continua	
Creatinina	Cuantitativa continua	(mg/dL)
Cistatina C	Cuantitativa continua	(mg/dL)
MDRD-4	Cuantitativa continua. Calculada a partir de las variables creatinina, sexo y edad mediante la fórmula: $MDRD-4 = 175 \times (creatinina/88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$	(mL/min/1,73m ²)
Na plasmático	Cuantitativa continua	(mEq/L)
K plasmático	Cuantitativa continua	(mEq/L)
Cl plasmático	Cuantitativa continua	(mEq/L)
ON plasmático	Cuantitativa continua	(μM)
ARP	Cuantitativa continua	(μUI/mL)
Aldosterona	Cuantitativa continua	(ng/dL)
Adrenalina	Cuantitativa continua	(ng/L)
Noradrenalina	Cuantitativa continua	(ng/L)
Proteína C reactiva	Cuantitativa continua	(mg/L)
Procalcitonina	Cuantitativa continua	(ng/mL)
TNF-α	Cuantitativa continua	(pg/mL)
IL-6	Cuantitativa continua	(pg/mL)
IFABP	Cuantitativa continua	(ng/mL)
LBP	Cuantitativa continua	(ng/mL)
Bicarbonato	Cuantitativa continua	(mEq/L)
pH	Cuantitativa continua	
Osmolaridad plasmática	Cuantitativa continua	(mOsm/Kg)
Na urinario	Cuantitativa continua	(mEq/L)
K urinario	Cuantitativa continua	(mEq/L)
Creatinina urinaria	Cuantitativa continua	(mg/dL)
Osmolaridad orina	Cuantitativa continua	(mOsm/Kg)
Excreción fraccional de Na	Cuantitativa continua. Calculada a partir de las variables Na plasmático y Na urinario: $EF_{Na} = (Na_{orina} / Na_{suero}) / (Crea_{orina} / Crea_{suero}) \times 100$	
Gradiente transtubular de potasio (TTKG)	Cuantitativa continua. Calculada a partir de las variables K plasmático y K urinario: $TTKG = (K_{orina} / K_{suero}) / (Osm_{orina} / Osm_{suero})$	

- **Ecografía Doppler renal.** Las ecografías Doppler renal se llevaron a cabo en los Servicios de Nefrología (Hospital Universitario Ramón y Cajal) y el de Radiodiagnóstico (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) por personal con experiencia demostrada en la realización de este procedimiento. Mediante transductores de 7,5 MHz se obtuvieron medidas velocimétricas de ambos riñones. Esto permitió la estimación del índice de resistencia (en adelante IRR) de la arteria renal en ambos riñones, como la media del IRR de la arteriola interlobar renal en el polo superior, medio e inferior. Su cálculo siguió el método descrito por Pourcelot en la siguiente fórmula: $IRR = \frac{(VS \text{ máx} - VD \text{ máx})}{VS \text{ máx}}$. En caso de no existir diferencias significativas entre las medidas calculadas en ambos riñones, de cara al análisis estadístico se consideró la estimada en el riñón derecho. En caso de existir discrepancias se consideró la medida más alta. Este parámetro ha sido validado previamente para establecer el pronóstico y riesgo de fallo renal en los pacientes con cirrosis (215-217). El rango de la normalidad del IRR es 0,6-0,7.
- **Estudio hemodinámico hepático y renal.** Los estudios hemodinámicos fueron llevados a cabo en las Unidades de Hemodinámica Hepática de ambos centros por hepatólogos con amplia experiencia y conocimiento de la técnica (>100 exploraciones previas). Todos los procedimientos se llevaron a cabo por la mañana y tras ayunas de al menos 8 horas (desde la cena del día anterior). En los pacientes con AR, se requirió que hubiera transcurrido un periodo de al menos 48 horas desde la última paracentesis evacuadora de gran volumen. Previo a la realización del estudio hemodinámico se llevó a

cabo la calibración del transductor de presión, situando el valor de referencia *cero* a nivel de la línea medio-axilar, es decir, al nivel teórico de la aurícula derecha. El procedimiento se efectuó con el paciente en decúbito supino y bajo anestesia local mediante la inyección subcutánea mepivacaína al 1% en el punto de inserción del catéter-introductor, sin precisar sedación central en ningún caso. Se monitorizó de forma continua el ritmo cardiaco (mediante el monitor de ritmo Hewlett-Packard M1008A, Adover, MA), la saturación de oxígeno (mediante pulsioximetría) y la frecuencia cardiaca. Cada cinco minutos se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro adecuadamente calibrado. Con el paciente en decúbito supino se colocó de forma ecoguiada y mediante la técnica descrita por Seldinger un catéter-introductor de 8 French en la vena yugular interna. A través de este y mediante control fluoroscópico se introdujo un catéter-balón de 7 French (Edwards LifesciencesTM, Irvine, CA, USA) hasta una de las venas suprahepáticas (derecha o media). En aquellos casos en los que no fue posible la cateterización directa de alguna de las venas suprahepáticas se utilizó un catéter multipropósito y una guía de 0,035-inch para facilitar la introducción posterior del catéter-balón. Antes de realizar las mediciones se llevó a cabo una angiografía de las venas suprahepáticas mediante la inyección de 2 mL de contraste yodado (Urografin 76%, Laboratorios Bayer) para descartar la existencia de trombosis, estenosis o colaterales venovenosas que pudieran hacer no válida la medición del GPVH. El GPVH se obtuvo calculando la diferencia entre la presión suprahepática de enclavamiento (en adelante PSH_E) y la presión libre (en adelante PSH_L). La medición de la PSH_E se consiguió ocluyendo la vena suprahepática al insuflar

el balón distal durante al menos 1:30 min o hasta la estabilización del registro. La PSH_L se midió durante al menos 30 seg con el extremo distal del catéter situado a nivel de la unión entre la vena cava inferior y la vena suprahepática. La presión en la vena cava inferior se llevó a cabo durante 30 seg, situando la punta del catéter en la porción craneal a la vena renal derecha. Finalmente, se cateterizó selectivamente la vena renal derecha mediante un catéter multipropósito de 7 French efectuando una medida de presión de al menos 30 seg. La PPR se calculó como la diferencia de la PAM y la presión en la vena renal derecha (en adelante PVR). Todas las presiones fueron obtenidas por triplicado y registradas electrónicamente para su posterior análisis mediante un software especializado (LabChart 7, ADI Instruments, Milford, MA, USA). La PSH_E se obtuvo como la media aritmética las medidas obtenidas en cada uno de los tres trazados (el valor otorgado para cada registro se obtuvo de la parte final de cada trazado, una vez alcanzada la estabilidad del mismo). Siguiendo las recomendaciones derivadas del estudio de *Silva-Junior G et al.* se tomó como medida definitiva de la PSH_L, aquella obtenida en la porción más cercana a la unión de la vena suprahepática con la vena cava inferior (presión libre en retirada) (218).

Tabla 9. Variables y unidades de medida hemodinámicas (hepática y renal)

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Presión libre suprahepática (PSH _L)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Presión de enclavamiento suprahepática (PSH _E)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Presión en vena cava inferior (PVCI)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Presión en aurícula derecha (PAuD)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Gradiente de presión venoso hepático (GPVH)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Presión en vena renal derecha (PVR)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Presión de perfusión renal (PPR)	Cuantitativa continua	(mmHg)

- **Cateterismo cardiopulmonar derecho.** Se efectuó mediante la introducción de un catéter Swan-Ganz (Abbott Laboratories, Chigago, IL, USA) dentro de la arteria pulmonar a través del introductor. Para ello, se introdujo el catéter 20 cm a través del introductor para acceder a las cavidades cardiacas derechas y luego insuflar el balón. El catéter fue conducido por control fluoroscopio hasta la arteria pulmonar derecha. Se calculó la presión arterial pulmonar media (en adelante PAPm), como la media de la presión obtenida colocando la punta del catéter libre (comprobando los movimientos oscilatorios con cada latido cardíaco) en la arteria pulmonar derecha. La presión capilar pulmonar (en adelante PCP) se obtuvo como la media del registro de la presión obtenida tras la insuflación del balón (comprobando el enclavamiento del mismo al no existir oscilaciones relevantes de la punta del catéter con cada latido cardíaco). La presión en la aurícula derecha (en adelante PAUD) se obtuvo gracias a la medición de la presión transmitida a través de la luz proximal del catéter. Todas las presiones fueron registradas electrónicamente para su posterior análisis mediante un software especializado (LabChart 7, ADI Instruments, Milford, MA, USA). Finalmente se obtuvo una medida del gasto cardiaco (en adelante GC) mediante el método de termodilución. Para ello se obtuvo la medida del GC por triplicado y en caso de no existir diferencias superiores al 10% entre cada medida, el valor final fue el resultado de la media aritmética de las tres. En caso de existir diferencias superiores al 10% se realizaron un total de cinco mediciones, desechando los extremos superior e inferior y realizando la media aritmética de las tres medidas restantes. Las resistencias vasculares pulmonares (en adelante RVP) y resistencias vasculares sistémicas (en adelante RVS) fueron

calculadas siguiendo la ley de Poiseulle, mediante las siguientes fórmulas: $RVS = \frac{PAM-PAD}{GC} \times 80$; $RVP = \frac{PAPm-PCP}{GC} \times 80$. Se calculó el índice cardíaco mediante la siguiente fórmula: $IC = \frac{GC}{\text{Superficie corporal}}$. El índice de trabajo del ventrículo izquierdo (en adelante, del inglés, LVSWI) siguiendo la siguiente ecuación: $LVSWI = IVS \times (PAM - PCP) \times 0,0136$.

Tabla 10. Variables y unidades de medida hemodinámicas (cardiopulmonar y sistémica)

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Presión en aurícula derecha (PAuD)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Presión arterial pulmonar media (PAPm)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Presión capilar pulmonar (PCP)	Cuantitativa continua	(mmHg)
Gasto cardíaco (GC)	Cuantitativa continua	(L/min)
Índice cardíaco (IC)	Cuantitativa continua	(L/min/m ²)
Resistencias vasculares pulmonares (RVP)	Cuantitativa continua	(dinas.seg/cm ⁻⁵ /m ²)
Resistencias vasculares sistémicas (RVS)	Cuantitativa continua	(dinas.seg/cm ⁻⁵ /m ²)
Índice de trabajo del ventrículo izquierdo (LVSWI)	Cuantitativa continua	(g.m/m ² /latido)

- **Ecocardiografía transtorácica (ETT).** Todos los ETT fueron realizados en el Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ya que dicho centro dispone de la tecnología específica para la valoración de la variable principal del estudio: la **DPEIV**, que no se encuentra disponible en el Hospital Universitario Ramón y Cajal y para disminuir la variabilidad interobservador. Para la realización de los ecocardiogramas se utilizaron transductores de banda ancha de 2,0-4,0 MHz del sistema Vivid-7 (General Electric Healthcare). Los ecocardiogramas se realizaron en modo M, 2-D o bidimensional y Doppler, mientras el paciente permanecía en reposo, con el tronco elevado 30° y el transductor aplicado sobre la piel en las ventanas acústicas paraesternal, apical y subxifoidea. Mediante modo M

se obtuvieron determinaciones de los diámetros de las cavidades ventriculares izquierdas, tanto en sístole como en diástole, la aurícula izquierda, la pared posterior del ventrículo izquierdo, el grosor del tabique interventricular y la masa ventricular izquierda. Los volúmenes del ventrículo izquierdo y la FEVI se calcularon utilizando el método biplano de Simpson, partiendo del valor de $63 \pm 5\%$ como referencia de la normalidad (219). El cálculo del volumen latido o sistólico y el gasto cardiaco se realizó mediante el producto de la integral de la velocidad tiempo por el área en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (220). Se obtuvieron las velocidades anulares mediante ecografía Doppler tisular en el anillo mitral lateral y septal y se promediaron los resultados. Las imágenes obtenidas en modo M mediante visión apical de cinco cámaras se procesaron utilizando un software personalizado para obtener la diferencia de presión de eyección del ventrículo izquierdo, que representa la diferencia de presión entre el vértice y el tracto de salida del ventrículo izquierdo (DPEIV). La variabilidad interobservador de este parámetro en el Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital General Universitario Gregorio Marañón es de $0,2 \pm 0,6$ mmHg ($5 \pm 11\%$) y sus valores de la normalidad en sujetos sanos han sido previamente testados como 2,9 (2,4-3,6) mmHg. La lectura de las imágenes adquiridas y recuperadas se llevó a cabo de forma independiente y ciega, esto es, el cardiólogo encargado de la lectura de las mismas desconocía tanto la información clínica como el grupo de estudio al que estaba asignado cada paciente. Los parámetros ecocardiográficos analizados, los valores de referencia de la normalidad y las unidades de medida utilizadas se resumen en la tabla 11.

Tabla 11. Variables y unidades de medida ecocardiográficas

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DVId)	Cuantitativa continua	(cm)
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DVIs)	Cuantitativa continua	(cm)
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VVId)	Cuantitativa continua	(mL)
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VVIs)	Cuantitativa continua	(mL)
Diámetros de la aurícula izquierda (DAI)	Cuantitativa continua	(cm)
Área de la aurícula izquierda (AAI)	Cuantitativa continua	(cm ²)
Masa del ventrículo izquierdo (MVI)	Cuantitativa continua	(g)
Velocidad de onda E (MVE)	Cuantitativa continua	(m/s)
Velocidad de onda A (MVA)	Cuantitativa continua	(m/s)
Cociente E/A	Cuantitativa continua	
Tiempo de desaceleración de onda E (TDE)	Cuantitativa continua	(m/s)
E/E'	Cuantitativa continua	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	Cuantitativa continua	(%)
Volumen sistólico	Cuantitativa continua	(mL)
Gasto cardiaco estimado por Doppler	Cuantitativa continua	(L/min)
Diferencia pico de presión de eyección intraventricular (DPEIV)	Cuantitativa continua	(mmHg)

La disfunción diastólica fue definida siguiendo los criterios actualizados en 2016 (219) a partir del análisis retrospectivo de las variables recogidas.

Aspectos éticos y cumplimiento de la legislación vigente

Evaluación del beneficio-riesgo para los sujetos incluidos en el estudio:

La participación en el estudio incluyó en todos los casos recibir el tratamiento actualmente reconocido y establecido como adecuado para prevenir la hemorragia varicosa, por lo que no difirió del que hubieran recibido en caso de no haber participado en el estudio. Los riesgos de este tratamiento fueron mínimos, y se refirieron principalmente a la aparición de efectos secundarios leves como astenia, mareo, diarrea o disfunción eréctil. Todos estos efectos son reversibles una vez suspendido el tratamiento. Los riesgos del tratamiento fueron los mismos que hubieran existido tomando dicho tratamiento sin participar en el

estudio. En el diseño inicial del estudio se contempló la posibilidad de que en caso de que el paciente no tolerara dicho tratamiento, sería excluido del estudio ofreciéndose un tratamiento alternativo, consistente en la ligadura endoscópica de las varices.

Consentimiento informado:

Todos los participantes antes de iniciar el estudio fueron adecuadamente informados y otorgaron explícitamente su consentimiento por escrito. La hoja de consentimiento informado fue previamente aprobada por el Comité de Ética de Investigación Clínica (en adelante CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal en su reunión del día 02 de noviembre de 2011 y se recoge en el ANEXO II. A todos los pacientes se les entregó una copia de esta hoja de información con suficiente tiempo de antelación para ser leída y analizada. Además, en todos los pacientes se ofreció la posibilidad de almacenar el excedente de las muestras de sangre y orina para su posterior análisis. Para el manejo de dichas muestras biológicas en todo momento se siguió lo estipulado en la ley de investigación biomédica 14/2007 (221). Los pacientes que denegaron su consentimiento previamente otorgado durante el periodo de estudio fueron excluidos del estudio y se les ofreció permanecer en seguimiento habitual, siendo sus datos excluidos del presente análisis.

Aprobación, seguimiento y notificaciones a las autoridades sanitarias:

El protocolo de estudio con código ALB-BET-2011-01 fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario Ramón y Cajal en su reunión del 02 de noviembre

de 2011, tal y como figura en el ANEXO III, con la conformidad de la Dirección del Centro.

Al tratarse de un EPA-SP observacional se siguieron los trámites legales establecidos para su aprobación y fue autorizado por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante AEMPS) el 01 de marzo de 2012 y por la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma Madrid (en adelante CAM) el 01 de marzo de 2012. Finalmente, el 12 de marzo de 2014 dio inicio el estudio con la inclusión del primer paciente. El 13 de junio de 2014 el estudio fue registrado en el National Institutes of Health website (www.clinicaltrials.org) con el código NCT02163512.

El estudio ha sido **monitorizado** por la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal y se han emitido los pertinentes informes de seguimiento anuales, que fueron enviados a las autoridades sanitarias (Consejería de Sanidad de la CAM), en cumplimiento con las obligaciones establecidas en la legislación vigente.

El 14 de junio de 2018 se notificó la realización de la última visita del último paciente incluido al Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (AEMPS, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se han presentado como mediana (1^{er}-3^{er} cuartil). **La variable principal del estudio fue la DPEIV.** Otras variables cuantitativas continuas en nuestro estudio fueron la DPEIV, PCP, FEVI, PAUD y el GC, como variables de función cardíaca; la PAM, las RVS y la concentración de los metabolitos del óxido nítrico, como variables del estado de vasodilatación sistémica; la concentración de creatinina, cistatina C, la TFG y el IRR, como variables de función renal; y el GPVH, como variable del grado de hipertensión portal. Las variables categóricas se han expresado como frecuencia absoluta y tanto por ciento.

Se trata de un análisis exploratorio y dado que en el momento del diseño del estudio no existían estudios de referencia para poder determinar con precisión el tamaño muestral, su estimación obedeció fundamentalmente a criterios probabilísticos. De tal manera que se consideró que en base al número de pacientes que cumplían los criterios de selección atendidos en ambos centros a lo largo del año 2010 y asumiendo un 20% de no inclusiones por denegación del consentimiento o pérdidas precoces en el seguimiento, se calculó una muestra de 46 pacientes, 23 por cada brazo de estudio. En estudios previos de diseño y complejidad similar al planteado, los autores encontraron diferencias significativas en el aclaramiento de creatinina, parámetros hemodinámicos y de activación de los sistemas neuro-hormonales entre los grupos de ASD y AR en una muestra de 13 pacientes por grupo (193).

El análisis estadístico ha incluido un análisis descriptivo para establecer las características basales de cada uno de los dos grupos de estudio, así como una comparativa basal para descartar diferencias estadísticas en los parámetros de partida.

La normalidad de cada una de las variables analizadas en el análisis basal comparativo entra ambos grupos se ha comprobado mediante la presentación de histogramas, gráficos P-P normales y la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En aquellas que siguieron una distribución normal el análisis univariante basal se ha llevado a cabo mediante la prueba de la *t de student* para datos independientes. En las variables que mostraron una distribución diferente a la normal se ha aplicado el test *U-Mann Whitney*. El análisis comparativo “antes-después” del tratamiento con BBNS en ambos grupos se ha llevado a cabo mediante la prueba de la *t de student* para datos apareados para aquellas distribuciones que seguían la normalidad; y el test de los rangos con signo de *Wilcoxon* si no fueron normales.

Los estudios sobre variables dicotómicas y continuas categorizadas, así como los cálculos de riesgo, se hicieron mediante tablas de contingencia en las que el estadístico usado fue el *Chi cuadrado*. Las variables dicotómicas apareadas (antes-después) fueron analizadas mediante el test de *McNemar*. Finalmente, para establecer correlaciones entre las diferentes variables cuantitativas se ha utilizado la prueba de *Pearson*.

Todos los análisis fueron de dos colas y se han considerado las

diferencias estadísticamente significativas si la $p < 0,05$. Todos los cálculos estadísticos se efectuaron en el Hospital Universitario Ramón y Cajal mediante la versión en español del paquete estadístico SPSS Statistics® 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

VI. RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio un total de **45 pacientes**: 23 con ASD y 22 con AR. De acuerdo al diseño del estudio, de cara al análisis estadístico únicamente se han tenido en cuenta los sujetos cuya variable principal hubiera sido adecuadamente evaluada antes y después del tratamiento con propranolol (la DPEIV). Por ello, 4 pacientes del grupo de ASD (2 por disponer de un estudio basal no valorable y 2 por retirada del consentimiento informado) y 3 del grupo de pacientes con AR (1 por haber recibido un trasplante hepático antes de finalizar el estudio, 1 por haber sido tratado con TIPS durante el periodo de estudio y 1 por pérdida del seguimiento), fueron excluidos. Por tanto, para la realización del análisis estadístico se ha tenido en cuenta un total de 38 pacientes: 20 en el grupo de AR y 18 en el grupo control (ASD).

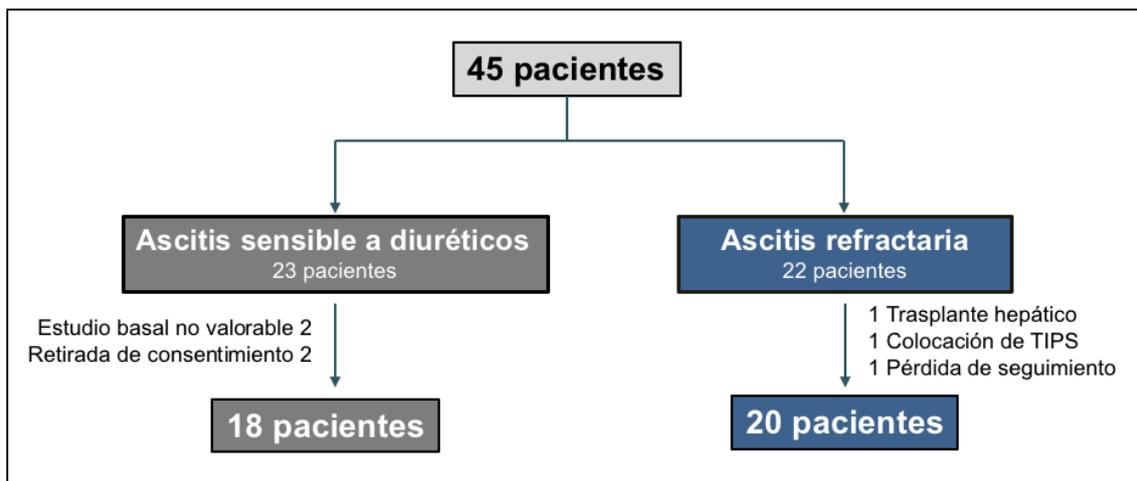


Figura 16. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos

Evaluación basal

Variables clínicas y demográficas

Las principales variables demográficas se recogen en la tabla 12. Globalmente, no se encontraron diferencias en edad, sexo ni etiología de la

cirrosis. La mediana de edad en los pacientes incluidos fue de 56 (52-62) años y se incluyeron predominantemente varones (83,3%), con etiología alcohólica en 27 pacientes o viral en 11. No hubo diferencias en otras variables clínicas relevantes como el peso, la talla, el IMC o la superficie corporal.

Tabla 12. Análisis de las variables clínicas y demográficas basales

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)
Edad (años)	56 (52-62)	55 (52-59)	59 (53-65)	0,36
Sexo varón n(%)	31 (81,6%)	15 (83,3%)	16 (80,0%)	0,56
Etiología n(%)				
Alcohol	27 (71,1%)	15 (83,3%)	12 (60,0%)	0,01*
Viral	11 (29,9%)	3 (16,7%)	7 (40,0 %)	
Peso (Kg)	74 (64-87)	73 (60-83)	82 (65-93)	0,28
Talla (cm)	171 (162-174)	166 (162-173)	172 (162-176)	0,39
IMC (Kg/m ²)	26 (22-29)	25 (22-29)	26 (22-31)	0,36
Superficie corporal (m ²)	1,8 (1,7-2,0)	1,8 (1,6-2,0)	1,9 (1,7-2,1)	0,16

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil) o frecuencia absoluta (%);

(*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney y χ^2

IMC: Índice de masa corporal

Función hepática basal

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban una enfermedad hepática avanzada. El 68,4% se encontraban en estadio B y el 31,6% en estadio C de la clasificación de Child-Pugh, con una mediana de 9 (8-10) puntos. Ningún paciente en estadio A de Child-Pugh fue incluido en el estudio. Por su parte, la mediana del MELD fue de 15 (12-17) puntos.

En el análisis comparativo basal se pudo comprobar cómo los pacientes con AR presentaban un mayor grado de insuficiencia hepática, estimado tanto por la escala MELD-Na, (MELD-Na 20 [17-22] vs. 16 [14-19] puntos, p= 0,01) como por la de Child-Pugh (Child-Pugh 9 (8-10) vs. 8 (7-9) puntos, p= 0,048).

El propranolol fue el BBNS utilizado en todos los pacientes y mayoritariamente se indicó como profilaxis primaria (92,1%). No hubo diferencias entre ambos grupos en la frecuencia de otras complicaciones graves de la hipertensión portal, como episodios previos de sangrado varicoso, PBE o EH (tabla 13).

Tabla 13. Análisis basal: Función hepática y descompensaciones de la cirrosis previas

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)
Bilirrubina (mg/dL)	2,2 (1,2-3,6)	2,1 (1,1-3,6)	2,4 (1,3-3,5)	0,90
AST (UI/mL)	42 (27-60)	46 (28-75)	36 (27-52)	0,23
ALT (UI/mL)	25 (17-38)	26 (20-40)	22 (17-37)	0,43
GGT (UI/mL)	57 (33-116)	96 (43-183)	50 (22-96)	0,03*
Albúmina (g/dL)	3,0 (2,6-3,4)	3,0 (2,5-3,4)	3,1 (2,6-3,4)	0,84
Plaquetas*10 ³ /mm ³	95 (65-158)	107 (75-167)	87 (65-156)	0,46
INR	1,5 (1,3-1,6)	1,4 (1,3-1,5)	1,5 (1,3-1,6)	0,36
MELD (puntos)	15 (12-17)	13 (11-16)	16 (12-17)	0,23
MELD-Na (puntos)	19 (15-21)	16 (14-19)	20 (17-22)	0,01*
Child-Pugh n(%)				
B	26 (68,4%)	14 (77,8%)	12 (60,0%)	0,31
C	12 (31,6%)	4 (22,2%)	8 (40,0%)	
Child-Pugh (puntos)	9 (9-10)	8 (7-9)	9 (8-10)	0,048*
Descompensaciones previas				
EH n(%)	12 (31,6%)	4 (22,2%)	8 (40,0%)	0,31
PBE n(%)	10 (26,3%)	4 (22,2%)	6 (30,0%)	0,38
HDA-VE n(%)	3 (9,8%)	0 (0%)	3 (15,0%)	0,23

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil) o frecuencia absoluta (%);

(*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney y χ^2

AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanino aminotransferasa; EH: Encefalopatía hepática; GGT: Gamma glutamil transferasa; HAD-VE: Hemorragia digestiva alta por varices esofágicas; INR: International normalized ratio; PBE: Peritonitis bacteriana espontánea; MELD: Model for end stage liver disease

Función renal basal

En comparación con los pacientes con ASD, aquellos con AR presentaban una peor función renal en el momento de inclusión en el estudio. Los niveles

séricos de creatinina (0,92 [0,77-1,21] vs. 0,73 [0,71-0,81] mg/dL, p=0,02) y cistatina C (1,7 [1,3-2,0] vs. 1,2 [1,1-1,4] mg/dL, p=0,02) fueron más altos y la TFG estimada por la fórmula MDRD-4 más baja (81 [62-96] vs 109 [92-117], p<0,01]. Asimismo, los pacientes con AR presentaban una clara disminución de la capacidad excretora de sodio, ya que tanto los niveles de sodio plasmático (131 [129-133] vs. 136 [133-137] mEq/L, p<0,01) como de sodio urinario (22 [10-59] vs 60 [42-112], p<0,01) fueron significativamente inferiores en los pacientes con ASD (tabla 14).

Tabla 14. Análisis basal: Función renal basal.

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)
Creatinina (mg/dL)	0,79 (0,72-0,95)	0,73 (0,71-0,81)	0,92 (0,77-1,21)	0,02*
Cistatina C (mg/dL)	1,4 (1,1- 1,8)	1,2 (1,1-1,4)	1,7 (1,3-2,0)	0,02*
MDRD-4 (mL/min/1,73m ²)	94 (76-111)	109 (92-117)	81 (62-96)	<0,01*
Osm. plasmática	269 (262-278)	265 (262-269)	276 (259-283)	0,08
Na ⁺ plasmático (mEq/L)	133 (131-136)	136 (133-137)	131 (129-133)	<0,01*
K plasmático (mEq/L)	4,2 (3,9-4,5)	4,3 (3,9-4,5)	4,2 (3,8-4,8)	0,83
Na ⁺ orina (mEq/L)	53 (10-95)	60 (42-112)	22 (10-59)	<0,01*
K orina (mEq/L)	35 (25-52)	44 (26-64)	34 (22-51)	0,21
Creatinina orina (mg/dL)	99 (59-132)	75 (49-125)	104 (65-144)	0,30
EF de sodio	0,4 (0,1-0,7)	0,5 (0,3-0,9)	0,2 (0,1-0,5)	0,07
TTKG	5,2 (3,7-6,8)	5,6 (4,4-8,5)	4,5 (3,2-6,2)	0,21
Osm. en orina	501 (309-651)	565 (335-776)	476 (305-570)	0,53

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil)

(*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Withney.

Osm: Osmolaridad; TTKG: Gradiente transtubular de potasio.

Ecografía Doppler renal basal

Mediante ecografía Doppler renal se comprobó un mayor estado de vasoconstricción renal en los pacientes con AR estimado por el IRR de la arteria

renal (0,74 [0,71-0,80] vs. 0,67 [0,65-0,71], $p=0,01$). Sin embargo, no existieron diferencias en el resto de parámetros ecográficos, como el tamaño renal, el tiempo de aceleración o la velocidad del flujo arterial renal medida a nivel del hilio (tabla 15).

Tabla 15. Análisis basal: Ecografía Doppler renal

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)
Diámetro riñón derecho (cm)	10,9 (10,2-11,6)	10,9 (10,1-11,6)	10,9 (10,1-11,8)	0,68
Parénquima (cm)	1,6 (1,4-1,8)	1,6 (1,3-1,9)	1,6 (1,4-1,8)	0,60
IRR en polo renal superior derecho	0,69 (0,62-0,77)	0,63 (0,59-0,73)	0,74 (0,67-0,82)	0,01
TA en polo renal superior derecho (s)	0,04 (0,03-0,05)	0,05 (0,03-0,05)	0,04 (0,02-0,05)	0,68
Aceleración en polo renal superior derecho	588 (441-1147)	522 (368-940)	701 (513-1330)	0,15
IRR en tercio medio derecho	0,71 (0,62-0,75)	0,71 (0,65-0,74)	0,71 (0,61-0,77)	0,54
TA en polo renal superior derecho (s)	0,03 (0,00-0,05)	0,03 (0,00-0,05)	0,03 (0,00-0,04)	0,83
Aceleración en polo renal superior derecho	586 (440-1001)	713 (398-1046)	555 (465-996)	0,50
IRR en polo renal inferior derecho	0,70 (0,64-0,77)	0,67 (0,62-0,77)	0,74 (0,67-0,82)	0,03
TA en polo renal inferior derecho (s)	0,04 (0,03-0,05)	0,03 (0,03-0,05)	0,04 (0,03-0,06)	0,67
Aceleración en polo renal inferior derecho	528 (378-727)	486 (208-649)	563 (394-1157)	0,19
Velocidad en hilio renal (cm/s)	64,5 (47,4-93,3)	55,7 (49,8-84,4)	68,0 (54,2-98,1)	0,34
Tiempo de aceleración en hilio renal (s)	0,04 (0,03-0,05)	0,05 (0,04-0,05)	0,04 (0,02-0,06)	0,69
IRR arteria renal medio	0,72 (0,66-0,76)	0,67 (0,65-0,71)	0,74 (0,71-0,80)	0,01*

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil)

(*) $p<0,05$. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney.

IRR: Índice de resistencia de la arteria renal; TA: Tiempo de aceleración

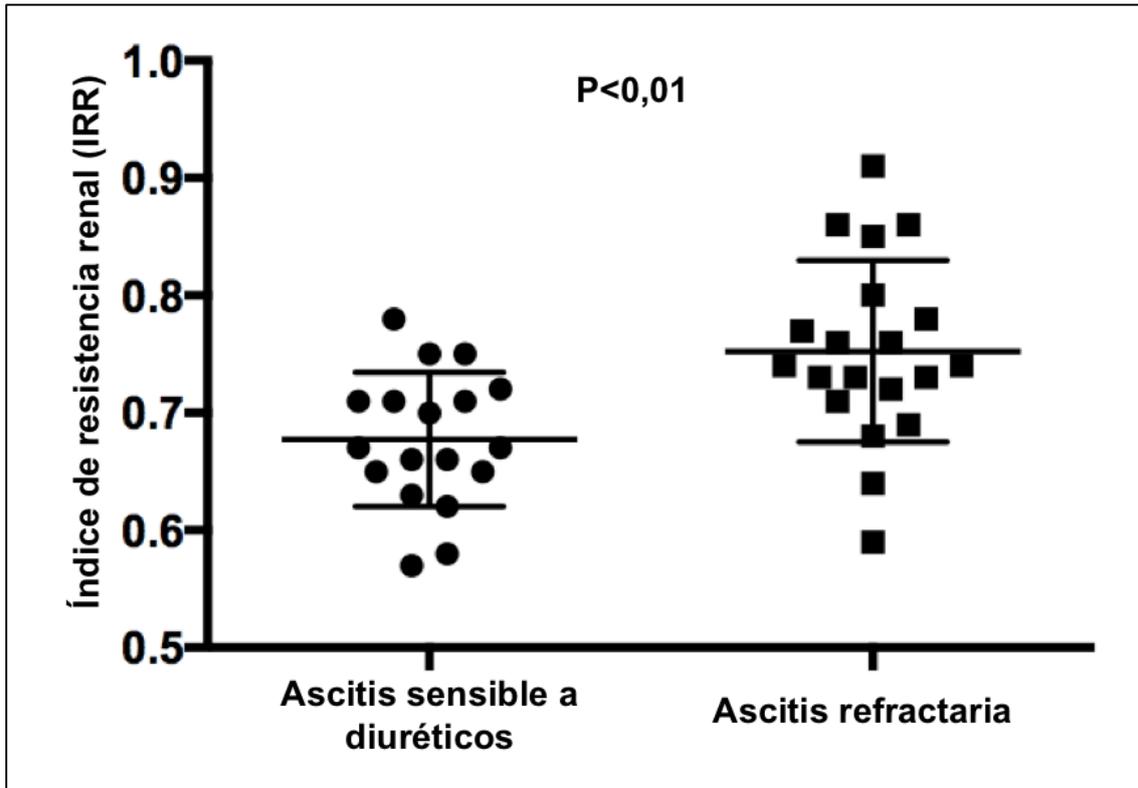


Figura 17: Vasoconstricción renal y grado de ascitis. Los pacientes con ascitis refractaria presentan una mayor vasoconstricción renal que los pacientes con ascitis sensible a diuréticos: IRR 0,67 (0,65-0,71) vs 0,74 (0,71-0,80), $p=0,01$. IRR: Índice de resistencia de la arteria renal

Hemodinámica hepática basal

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban hipertensión portal grave (GVPH > 10 mmHg), con una mediana del GVPH de 22,0 (20-26) mmHg, sin diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 16).

Tabla 16. Análisis basal: Hemodinámica hepática

Variable	Todos (n=36)	Ascitis sensible a diuréticos (n=17)	Ascitis refractaria (n=19)	p(<0,05)
Presión hepática libre (mmHg)	8 (6-13)	7 (4-10)	11 (6-13)	0,10
Presión hepática enclavada (mmHg)	31 (27-35)	30 (27-33)	33 (28-37)	0,13
Presión en vena cava inferior (mmHg)	7 (5-12)	6 (4-9)	10 (6-12)	0,04*
GPVH (mmHg)	22 (20-26)	21 (9-26)	22 (20-27)	0,50

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil)
 (*) $p < 0,05$. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney.
 GPVH: Gradiente de presión venosa hepático (mmHg)

Hemodinámica cardiopulmonar, renal y sistémica basal

Globalmente se demostró una clara tendencia a la hipotensión arterial basal (PAM 85 [76-93] mmHg) y las resistencias vasculares sistémicas fueron bajas 1037 (772-1185) $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (rango normal: 1600-2400 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$). Sin embargo, en los pacientes con AR, la PAM fue significativamente más baja que en aquellos con ASD (PAM 79 [73-92] vs. 90 [85-97] mmHg, $p<0,01$). Por su parte, la mediana del índice cardiaco de todos los pacientes incluidos fue de 3,6 (2,9-4,3) $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$, considerado como un “estado normodinámico”, sin diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Mediante la cateterización de la vena renal derecha se demostró que los pacientes con AR presentaban una mayor presión, aunque no significativa, venosa renal (referencia renal), consecuencia de un mayor estado de congestión sistémica (PVR derecha 11 [7-14] vs. 7 [5-11] mmHg, $p=0,09$). Si a esto se le une la clara y significativa tendencia a la hipotensión arterial (referencia renal), se pudo demostrar cómo los pacientes con AR presentaban significativamente una menor PPR que aquellos con ASD (PPR 69 [59-80] vs. 81 [75-89] mmHg, $p<0,01$) (tabla 17 y figura 18).

Tabla 17. Análisis basal: Hemodinámica sistémica y cardiopulmonar

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)
Hemodinámica sistémica				
Presión arterial sistólica (mmHg)	117 (102-126)	122 (108-136)	107 (97-122)	0,04
Presión arterial diastólica (mmHg)	71 (60-78)	71 (63-81)	69 (56-76)	0,14
Presión arterial media (mmHg)	85 (76-93)	90 (85-97)	79 (73-92)	<0,01*
Frecuencia cardiaca (lpm)	81 (72-90)	81 (71-101)	80 (72-88)	0,65
Hemodinámica cardiopulmonar				
Presión aurícula derecha (mmHg)	4,3 (3,5-6,6)	4,1 (2,9-5,3)	4,4 (3,9-8,9)	0,15
Presión arterial pulmonar media (mmHg)	16 (12-18)	16 (10-17)	16 (13-18)	0,17
Presión capilar pulmonar (mmHg)	9 (6-11)	7 (5-11)	10 (8-11)	0,09
Gasto cardiaco (L/min)	6,7 (5,3-8,9)	6,2 (5,5-7,9)	6,9 (5,0-9,0)	0,92
Índice cardiaco (L/min/m ²)	3,6 (3,0-4,3)	3,5 (2,9-4,4)	3,9 (2,6-4,5)	0,81
Índice de trabajo del VD	45 (39-53)	47 (41-51)	44 (36-57)	0,72
Índice de trabajo del VI	49 (51-55)	51 (45-60)	44 (38-74)	0,32
Resistencias vasculares sistémicas (dinas/s/cm ⁻⁵)	1037 (772-1185)	1058 (903-1206)	999 (716-1141)	0,25
Resistencias vasculares pulmonares (dinas/s/cm ⁻⁵)	81 (57-122)	74 (51-135)	92 (66-119)	0,52
Hemodinámica renal				
Presión de perfusión renal (mmHg)	77 (65-83)	81 (75-89)	69 (59-80,0)	<0,01*
Presión vena renal derecha (mmHg)	9 (6-13)	7 (5-11)	11 (7-14)	0,09

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil)

(*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney.

VD: Ventriculo derecho; VI: Ventriculo izquierdo

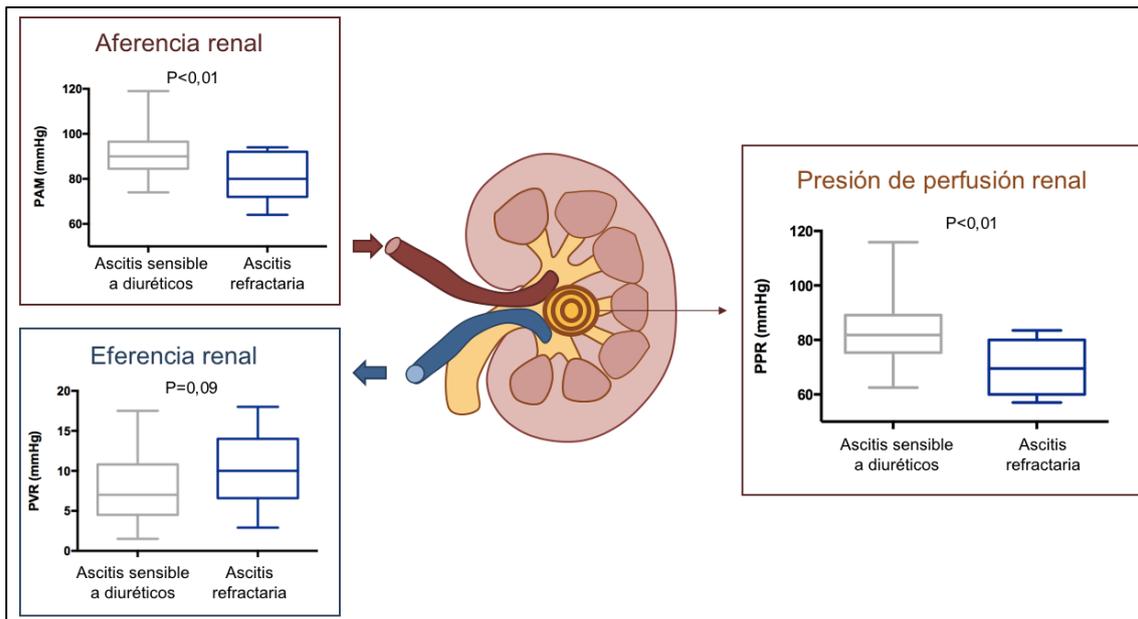


Figura 18. Hemodinámica renal basal en pacientes con ascitis sensible a diuréticos y ascitis refractaria. Los pacientes con ascitis refractaria presentaban una menor presión de perfusión renal que los pacientes con ascitis sensible a diuréticos ($p < 0,01$), ya que los primeros presentaban una menor presión aferente (presión arterial media) y tendencia a una mayor presión eferente (presión en vena renal derecha).

Activación de los parámetros vasoactivos endógenos, sistema inmune-inflamatorio y translocación bacteriana

Los pacientes con AR habían desarrollado un mayor grado de activación de los sistemas vasoactivos endógenos, demostrándose en ellos un aumento significativo de los metabolitos del óxido nítrico, renina plasmática y aldosterona. Asimismo, se demostró una mayor concentración de citoquinas proinflamatorias como TNF- α (TNF- α 40,2 [7,4-61,1] vs. 5,4 [5,4-27,3] pg/mL, $p=0,02$) e IL-6 (IL-6 85,7 [26,3-139,5] vs. 29,0 [5,9-123,7], $p=0,17$). Los cambios en los sistemas vasoactivos endógenos y el mayor grado de inflamación presente en los pacientes con AR se tradujo en un aumento de la activación nerviosa simpática estimada por la concentración plasmática de NA (NA 909,8 [689,3-1122,7] vs. 557,9 [498,3-680,1] ng/L, $p=0,02$) (tabla 18).

Tabla 18. Análisis basal: Parámetros vasoactivos endógenos.

Variable	Todos (n=32)	Ascitis sensible a diuréticos (n=13)	Ascitis refractaria (n=19)	p(<0,05)
Metabolitos ON (μM)	184,5 (124,7-311,6)	150,0 (80,6-200,0)	200,9 (140,0-380,0)	0,04
Renina plasmática (μUI/mL)	278,1 (159,8-500,0)	269,2 (74,7-327,9)	500,0 (183,5-500,0)	0,05
Aldosterona (ng/dL)	41,4 (66,3-100,0)	40,8 (25,8-72,2)	100,0 (56,6-100,0)	<0,01
IL-6 (pg/mL)	60,3 (15,8-131,8)	29,0 (5,9-123,7)	85,7 (26,3-139,5)	0,17
TNF- α (pg/mL)	25,4 (5,4-50,8)	5,4 (5,4-27,3)	40,2 (7,4-61,1)	0,02
PCR (mg/L)	11,0 (5,35-19,0)	9,8 (7,0-19,1)	13,4 (4,3-19,0)	0,83
Procalcitonina (ng/mL)	0,13 (0,10-0,21)	0,13 (0,09-0,18)	0,14 (0,10-0,21)	0,43
NA (ng/L)	742,4 (533,7-1011,3)	557,9 (498,3-680,1)	909,8 (689,3-1122,7)	0,02
Adrenalina (ng/L)	58,1 (32,1-97,2)	55,24 (21,8-87,4)	60,93 (36,6-120,2)	0,28
IFABP (ng/mL)	6,6 (5,2-9,4)	6,8 (5,5-9,5)	6,4 (5,0-8,6)	0,42
LBP (ng/mL)	95,2 (59,7-99,3)	91,2 (66,5-95,3)	99,3 (59,1-99,3)	0,74

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil)
 (*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney.

Como era esperable, los pacientes con mayor grado de hipotensión basal (menor PAM) presentaron niveles más elevados de los metabolitos del óxido nítrico ($r=-0,42$, $p=0,02$), activación del SRAA ($r=-0,38$, $p=0,03$) e inflamación sistémica estimada por los niveles séricos de IL-6 ($r=-0,40$, $p=0,04$).

De igual modo se demostró que los pacientes con menor PPR presentaban una mayor activación simpática estimada por la concentración de renina plasmática ($r=-0,41$, $p=0,02$), aldosterona ($r=-0,49$, $p<0,01$) y noradrenalina ($r=-0,36$, $p=0,05$); un mayor estado de inflamación sistémica estimado por IL-6 ($r=-0,43$, $p=0,02$); y una peor situación circulatoria estimada por las concentraciones de los metabolitos del óxido nítrico ($r=-0,44$, $p=0,01$).

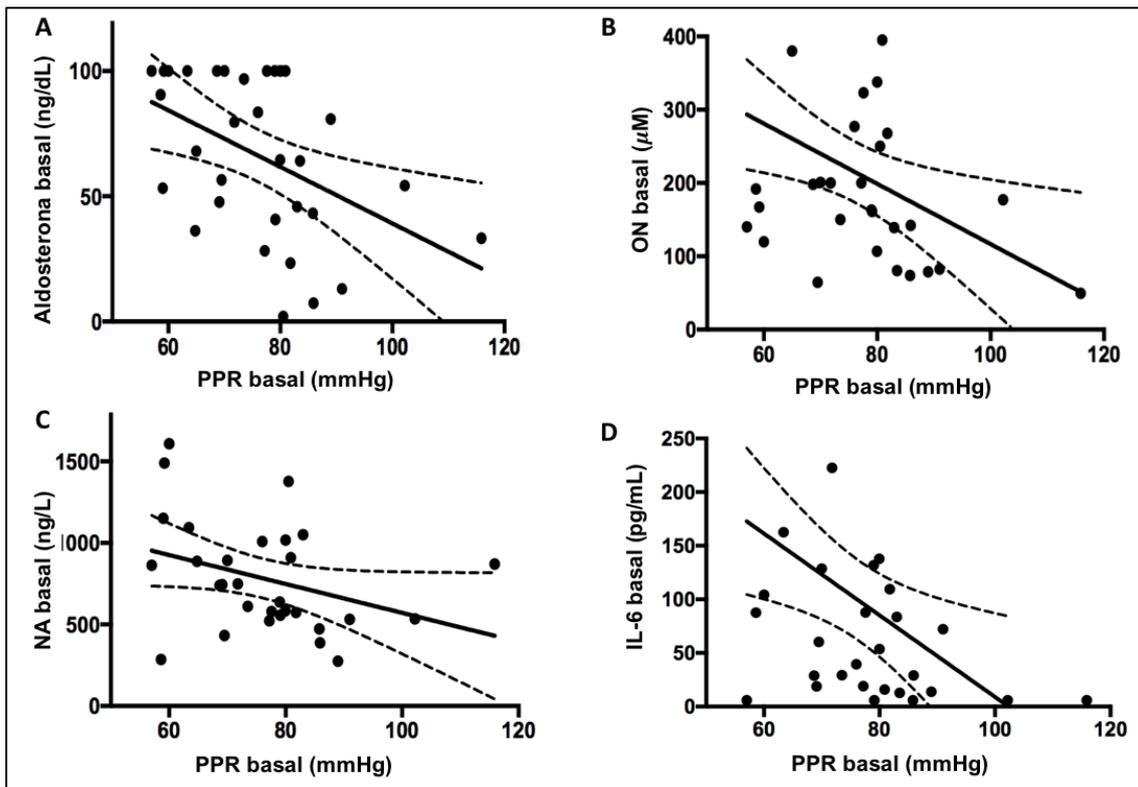


Figura 19: Relación de la presión de perfusión renal y activación neurohormonal e inflamatoria basal. Se comprobó que los pacientes con menor PPR presentaban una mayor activación simpática estimada por la concentración de aldosterona ($r=-0,49$, $p<0,01$) (A) y noradrenalina ($r=-0,36$, $p=0,05$) (C); una peor situación circulatoria estimada por las concentraciones de los metabolitos del óxido nítrico ($r=-0,44$, $p=0,01$) (B); y un mayor inflamación sistémica estimada por IL-6 ($r=-0,43$, $p=0,02$) (D). NA: Noradrenalina; ON: Óxido nítrico; IL: Interleukina

Función cardíaca basal

1. Parámetros electrocardiográficos

Teniendo en cuenta que el rango de la normalidad del intervalo QTc estimado mediante la fórmula de Bazett es de 330-440 ms (450 ms en mujeres), hemos podido identificar en 22 de los 38 pacientes incluidos (57,8%) una prolongación significativa de dicho intervalo (tabla 19), sin diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

Tabla 19. Análisis basal: Parámetros electrocardiográficos.

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)
Intervalo PR (ms)	120 (120-160)	130 (120-160)	120 (120-160)	1,0
Intervalo QT (ms)	400 (360-440)	400 (360-440)	400 (360-440)	0,65
Intervalo QTc (ms)	457 (419-489)	463 (414-492)	450 (410-489)	0,66
QTc prolongado n(%)	21 (57,8%)	11 (61,1%)	11 (55,0%)	0,55

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil)
 (*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney.
 Intervalo QTc: QT corregido (mediante fórmula de Bazett)

2. Parámetros anatómicos

No se detectaron lesiones valvulares significativas en ninguno de los pacientes incluidos. Los diámetros telediastólico y telesistólico del VI se encontraban dentro de los límites de la normalidad. De igual modo, el diámetro máximo y el área de la aurícula izquierda fueron normales. Tampoco se identificaron diferencias en el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la masa ventricular izquierda (tabla 20).

Tabla 20. Análisis basal: Parámetros ecocardiográficos anatómicos de las cavidades cardíacas izquierdas.

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)
Diámetro interno del VI (telediástole) (cm)	4,4 (4,0-5,0)	4,4 (3,9-5,1)	4,4 (4,0-4,8)	0,90
Diámetro interno del VI (telesístole) (cm)	2,9 (2,5-3,2)	3,1 (2,5-3,3)	2,6 (2,4-3,2)	0,36
Volumen telediastólico del VI (mL)	96 (82-122)	104 (81-127)	96 (82-115)	0,63
Volumen telesistólico del VI (mL)	30 (23-39)	33 (23-41)	29 (22-38)	0,58
Diámetro de la AI (2D) (cm)	3,8 (3,5-4,2)	3,7 (3,5-4,1)	3,9 (3,5-4,3)	0,78
Área de la AI (2D) (cm ²)	20 (15-23)	18 (14-23)	21 (18-24)	0,44
Grosor de la pared posterior del VI (telediastólica) (cm)	1,0 (0,9-1,1)	0,9 (0,88-1,09)	1,0 (1,0-1,1)	0,83
Masa del VI (g)	160 (137-174)	161 (147-176)	157 (133-174)	0,43

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil) o frecuencia absoluta (%)
 (*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney y χ^2
 2d: dos dimensiones; AI: Aurícula izquierda; VI: Ventrículo izquierdo

3. Parámetros de función diastólica

La evaluación de la disfunción diastólica se realizó siguiendo el algoritmo diagnóstico propuesto en 2016 (219). Según estos criterios la prevalencia de disfunción diastólica global en nuestro grupo de pacientes fue del 23,7%, que es significativamente más baja a lo previamente descrito para esta población de pacientes (en torno al 40%) (tabla 21).

Tabla 21. Análisis basal: Parámetros ecocardiográficos de función diastólica

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)*
Velocidad de onda E (m/s)	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,6-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,45
Velocidad de onda A (m/s)	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,1)	0,7 (0,6-1,0)	0,71
E/A	0,9 (0,8-1,2)	0,9 (0,8-1,1)	1,0 (0,9-1,2)	0,10
Tiempo de desaceleración de onda E (ms)	200 (141-233)	166 (134-221)	203 (163-234)	0,35
Velocidad lateral de onda e' (m/s)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,68
E/e'	9,1 (6,8-11,4)	8,0 (6,6-11,7)	8,4 (8,0-11,5)	0,43
Disfunción diastólica n(%)				
No disfunción	29 (76,3%)	15 (83,3%)	14 (70,0%)	0,45
Grado 1	7 (18,4%)	3 (16,7%)	4 (20,0%)	
Grado 2	2 (5,2%)	0	2 (10,0%)	
Grado 3	0	0	0	

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil) o frecuencia absoluta (%);

(*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney y χ^2

La velocidad de la onda A corresponde a la velocidad de llenado del ventrículo izquierdo secundaria a la contracción de la aurícula izquierda; La velocidad de la onda E corresponde a la velocidad de llenado pasivo del ventrículo izquierdo; La velocidad de la onda E' corresponde a la velocidad de desplazamiento lateral de la pared del ventrículo izquierdo

La disfunción diastólica se ha clasificado siguiendo los criterios actualizados en 2016.

4. Parámetros no invasivos de función sistólica

Al analizar los parámetros no invasivos de función sistólica se pudo comprobar que globalmente los pacientes con cirrosis y ascitis presentaban una FEVI y un GC elevados respecto a una población de individuos sanos previamente evaluada en nuestro Laboratorio (68 [64-71] vs. 64 [61-67] % y 5,4

[4,2-6,7] vs. 4.0 [3,5-5,0] L/min, respectivamente) (185). Asimismo, teniendo como referencia dicha población, se pudo demostrar cómo en los pacientes con cirrosis y ascitis la función sistólica estimada por la DPEIV se encontraba significativamente incrementada (4,3 [3,0-5,7] vs. 2,9 [2,4-3,6] mmHg). En el análisis comparativo no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos, lo que implica que la función sistólica se mantiene conservada en los pacientes con AR antes de ser tratados con BBNS (tabla 22).

Tabla 22. Análisis basal: Parámetros ecocardiográficos de función sistólica

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)	p(<0,05)*
Fracción de eyección VI (Simpson) (%)	68 (64-71)	68 (64-70)	68 (65-71)	0,66
Volumen sistólico (mL)	69 (61-87)	72 (64-101)	69 (59-81)	0,26
Gasto cardiaco estimado por Doppler (L/min)	5,4 (4,2-6,7)	6,2 (4,6-7,4)	4,8 (3,7-6,4)	0,14
DPEIV (mmHg)	4,3 (3,0-5,7)	4,2 (3,1-5,7)	4,5 (2,8-5,7)	0,83

Los datos se representan como mediana (1^{er} cuartil- 3^{er} cuartil)

(*) p<0,05. Analizado mediante la prueba de la U de Mann Whitney.

DPEIV: Diferencia de presión pico de eyección intraventricular; VI: Ventrículo izquierdo

Relación de la función sistólica y el grado de insuficiencia hepática

La función sistólica, estimada por el parámetro DPEIV, se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh, $r=0,42$, $p=0,02$; MELD, $r=0,35$, $p=0,01$). Asimismo, se comprobó que los pacientes en estadio C de la clasificación de Child-Pugh y MELD superior o igual a 17, criterio comúnmente utilizado para la inclusión de pacientes en lista de espera de trasplante hepático, presentaron una función sistólica cardíaca superior cuando se comparó con aquellos pacientes Child B (figura 20).

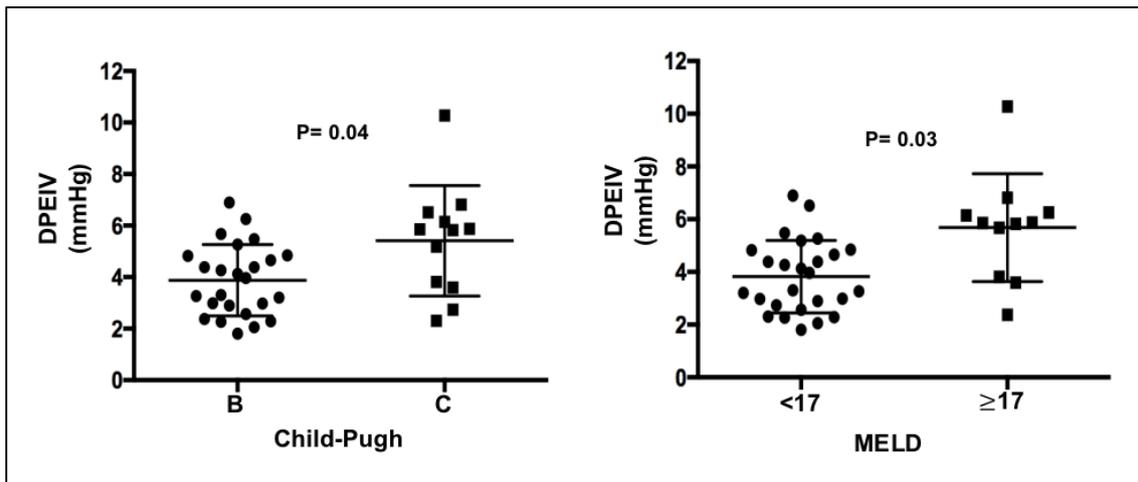


Figura 20: Relación entre el grado de insuficiencia hepática y la función sistólica basal. (A) Los pacientes con Child-Pugh C presentan una función sistólica significativamente superior a los pacientes Child-Pugh B (DPEIV: 5.8 [3.6-6.4] vs. 4.0 [2.7-4.8], $p=0,04$). **(B)** La función sistólica se correlacionó de forma positiva con la puntuación MELD, siendo significativamente más alta en los pacientes con MELD igual o superior a 17 (DPEIV: 5.9 [3.8-6.3] vs. 3.6 [2.7-4.8], $p=0.03$). DPEIV: Diferencia pico de la presión de eyección intraventricular; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Relación de la función sistólica basal con el grado de disfunción circulatoria y activación neurohormonal

Aquellos pacientes con un mayor grado de disfunción circulatoria (menores resistencias vasculares sistémicas y menor presión arterial media) presentaron una función sistólica superior, estimada por la DPEIV. De esta forma se demostró que cuanto mayor fue función sistólica (DPEIV), menores fueron las resistencias vasculares sistémicas ($r=-0,40$, $p=0,01$) y mayores las concentraciones de los metabolitos del ON ($r=0,36$, $p=0,04$), la activación del SNS estimada por la concentración de NA ($r=0,38$, $p=0,04$) y el estado de inflamación sistémica estimado por IL-6 ($r=0,50$, $p<0,01$) (figura 21).

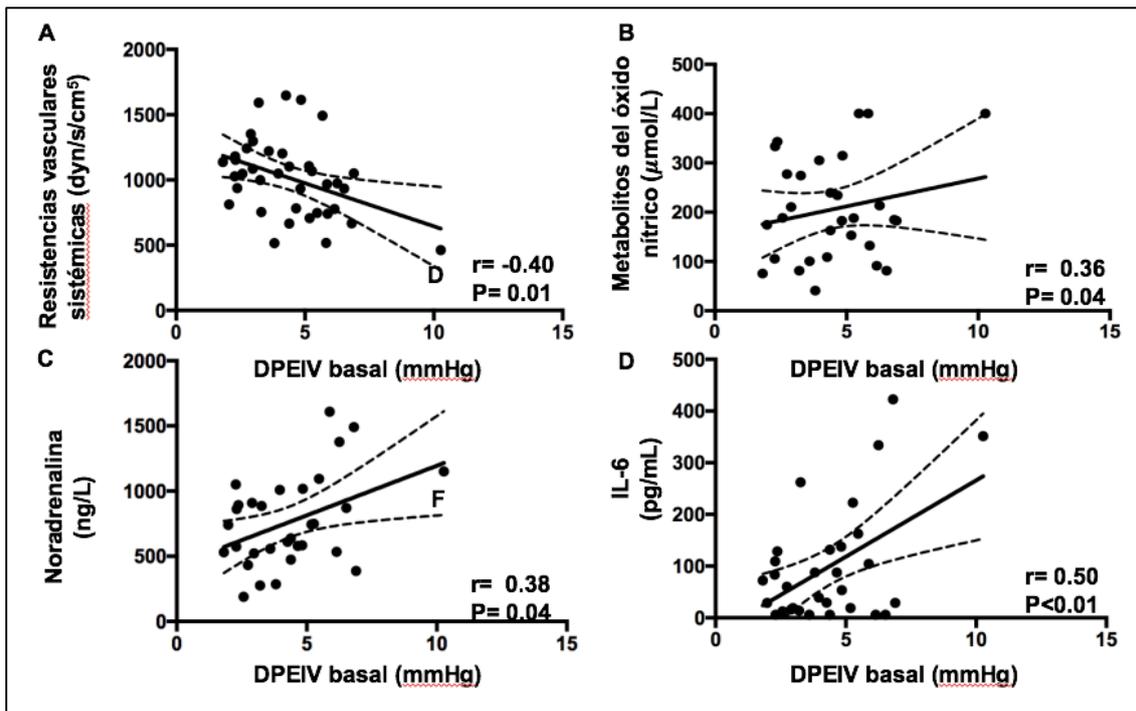


Figura 21: Relación del estado de vasodilatación periférica y activación neurohormonal e inflamatoria con la función sistólica basal. Se comprobó que la función sistólica fue mayor cuanto mayor fue el estado de vasodilatación sistémica, es decir, menores fueron las resistencias vasculares periféricas ($r=-0,40$, $p<0,01$) (A) y mayores las concentraciones de metabolitos del ON ($r=0,36$, $p=0,04$) (B). Además la función sistólica también se correlacionó positivamente con el grado de activación simpática estimada por la concentración plasmática de NA ($r=0,38$, $p=0,04$) (C) y la inflamación sistémica medida por IL-6 ($r=0,50$, $p<0,01$).

Impacto de los β - bloqueantes no cardioselectivos sobre las variables hemodinámicas (sistémica y hepática)

El grado de β -bloqueo alcanzado con propranolol, estimado por la reducción de la frecuencia cardiaca, fue similar en ambos grupos (-31% vs. -26%, $p=0,44$), pese a que la dosis de propranolol administrada en los pacientes con AR fue significativamente más baja (50 [40-80] vs. 80 [40-120] mg cada 24 horas, $p=0,04$). Además, tal y como se aprecia en las tabla 23, el GVPH se redujo en similar cuantía en ambos grupos. De hecho, los BBNS consiguieron una respuesta hemodinámica positiva (caída del GVPH $\geq 10\%$) en 11 de los 18 (61%) y 16 de los 20 (80%) pacientes incluidos en los grupos de ASD y AR, respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Tanto en el grupo de AR como el de ASD tuvo lugar una reducción significativa del IC. Sin embargo, ésta reducción fue de mayor magnitud en el grupo de pacientes con AR (-25% vs. -15%), siendo el IC final en estos pacientes significativamente más bajo que en los pacientes con ASD (IC tras tratamiento 2,7 [2,1-3,2] vs. 3,1 [2,5-3,6] L/min/m², p=0,04). En el grupo de AR, pero no en el de ASD, esta caída del IC se acompañó de un incremento significativo en las presiones de llenado cardiaco izquierda (PCP 14,1 [11,9-17,7] vs. 9,9 [7,7-11,3], p<0,01), y derecha (PAUD 5,6±3,3 vs. 9,2±3,3, p<0,01) (tabla 23 y figura 22).

Tabla 23. Impacto del β -bloqueo sobre las variables hemodinámicas

Variable	Basal	β -bloqueantes	p (<0,05)
FC (lpm)			
ASD	81 (71-99)	62 (51-66)	<0,01*
AR	80 (72-88)	59 (55-61)	<0,01*
PAM (mmHg)			
ASD	90 (85-97)	77 (74-81)	<0,01*
AR	80 (72-88)	75 (70-84)	<0,01*
PAuD			
ASD	4,1 (2,9-5,3)	3,7 (1,4-6,7)	0,78
AR	4,4 (3,9-8,9)	9,6 (6,6-11,0)	<0,01*
PAPm (mmHg)			
ASD	16 (10-17)	14 (11-18)	0,62
AR	16 (13-18)	19 (16-24)	<0,01*
PCP (mmHg)			
ASD	7,2 (4,9-11,4)	9,5 (6,2-11,7)	0,18
AR	9,9 (7,7-11,3)	14,1 (11,9-17,7)	<0,01*
Volumen latido (mL)			
ASD	86 (76-92)	62 (51-69)	<0,01*
AR	88 (68-100)	59 (55-61)	<0,01*
IC (L/min/m²)			
ASD	3,5 (2,9-4,4)	3,1 (2,5-3,6)	<0,01*
AR	3,9 (2,6-4,5)	2,7 (2,1-3,2)	<0,01*
RVS (dyn*s/cm⁵)			
ASD	1058 (903-1206)	1090 (958-1177)	0,68
AR	999 (716-1142)	1120 (941-1324)	<0,01*
RVP (dyn*s/cm⁵)			
ASD	74 (51-135)	84 (47-130)	0,80
AR	92 (66-119)	104 (63-138)	0,13
GVPH (mmHg)			
ASD	21 (19-26)	18 (16-21)	<0,01*
AR	22 (20-27)	19 (16-21)	<0,01*

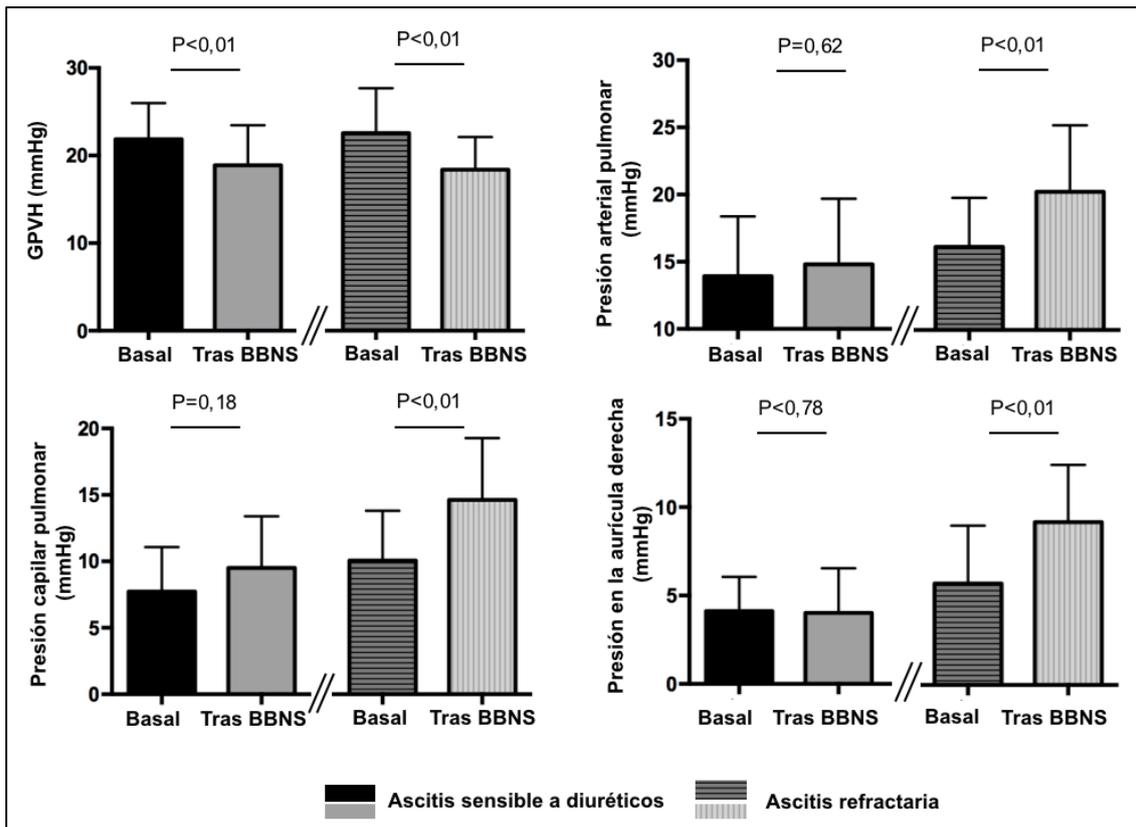


Figura 22: Cambios hemodinámicos acontecidos tras la administración de β -bloqueantes no selectivos. **A)** Descenso significativo del GPVH en ambos grupos: en ASD pasó de 21 (19-26) a 18 (16-21) mmHg, -13 (13)%, $p < 0,01$; en AR pasó de 22 (20-27) a 19 (16-21) mmHg, -16 (11)%, $p < 0,01$. **B)** Incremento significativo en la PAPm en el grupo de AR de +30 (38)%, sin cambios significativos en el grupo de ASD. **C)** Incremento significativo en la PCP en el grupo de AR de +81 (159)%, sin cambios significativos en el grupo de ascitis sensible a diuréticos. **D)** Incremento significativo en la PAD en el grupo de AR (+154%), sin cambios significativos en el grupo de ASD. BBNS: Beta-bloqueantes no cardioselectivos; GPVH: Gradiente de presión venosa hepático.

Impacto de los β - bloqueantes no cardioselectivos sobre la función sistólica cardiaca

Globalmente la introducción de los BBNS se siguió de una disminución significativa en la función sistólica cardiaca estimada por el parámetro más robusto: la DPEIV (4,3 [3,0-5,7] vs. 3,3 [2,6-4,4] mmHg). Sin embargo, al analizar ambos grupos por separado, esta reducción sólo fue estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con AR, donde la caída de la función sistólica fue del -20 (28)% (4,5 [2,8-5,7] vs 3,1 [2,6-5,7] mmHg, $p < 0,01$) frente

al -4 (29)% (4.2 [3.1-5.7] vs. 4.0 [2.6-4.9] mmHg, p=0,33), que tuvo lugar en los pacientes con ASD (figura 23 y 24).

El diferente comportamiento de la función sistólica tras el β -bloqueo experimentado entre los grupos de estudio no fue detectado mediante los otros parámetros no invasivos clásicos. De hecho, la FEVI y el volumen sistólico del VI no se modificaron de forma significativa en ninguno de los grupos y el gasto cardíaco estimado por ecocardiografía sólo lo hizo significativamente en el grupo de ASD (tabla 24).

Tabla 24. Impacto del β -bloqueo sobre las variables ecocardiográficas de función sistólica

Variable	Basal	β -bloqueantes	p (<0,05)
FEVI (%)			
ASD	68 (64-70)	67 (66-71)	0,26
AR	68 (65-71)	67 (66-71)	0,81
Volumen sistólico (mL)			
ASD	73 (64-101)	76 (68-99)	0,62
AR	69 (59-81)	73 (63-85)	0,06
Gasto cardíaco (L/min)			
ASD	6,2 (4,6-3,9)	3,9 (4,4-5,6)	<0,01
AR	4,8 (3,7-6,4)	4,7 (3,8-5,3)	0,06
DPEIV (mmHg)			
ASD	4,2 (3,1-5,7)	4,0 (2,6-4,9)	0,33
AR	4,5 (2,8-5,7)	3,1 (2,6-5,7)	<0,01*

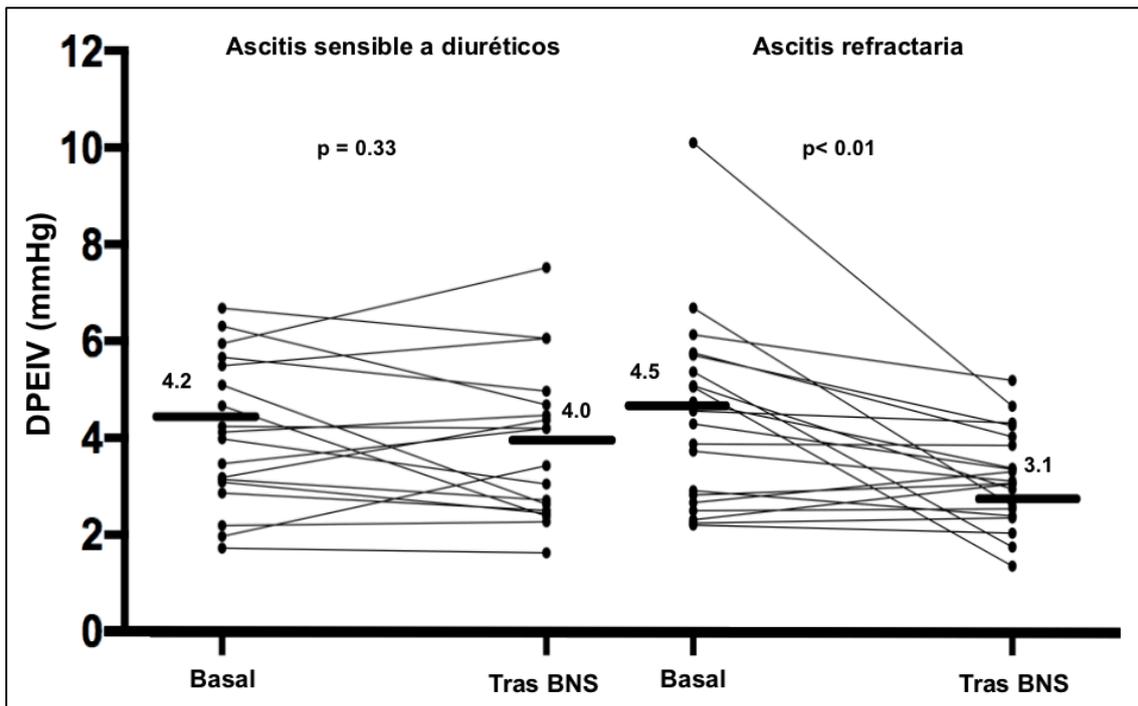


Figura 23: Impacto de los β -bloqueantes no selectivos sobre la función sistólica. En el grupo de pacientes con ascitis sensible a diuréticos se aprecia un descenso no significativo de la DPEIV -4 (29)%. Sin embargo, en el grupo de pacientes con ascitis refractaria el descenso en la DPEIV es más marcado y significativo -20 (28)%. BNS: Betabloqueante no selectivo.

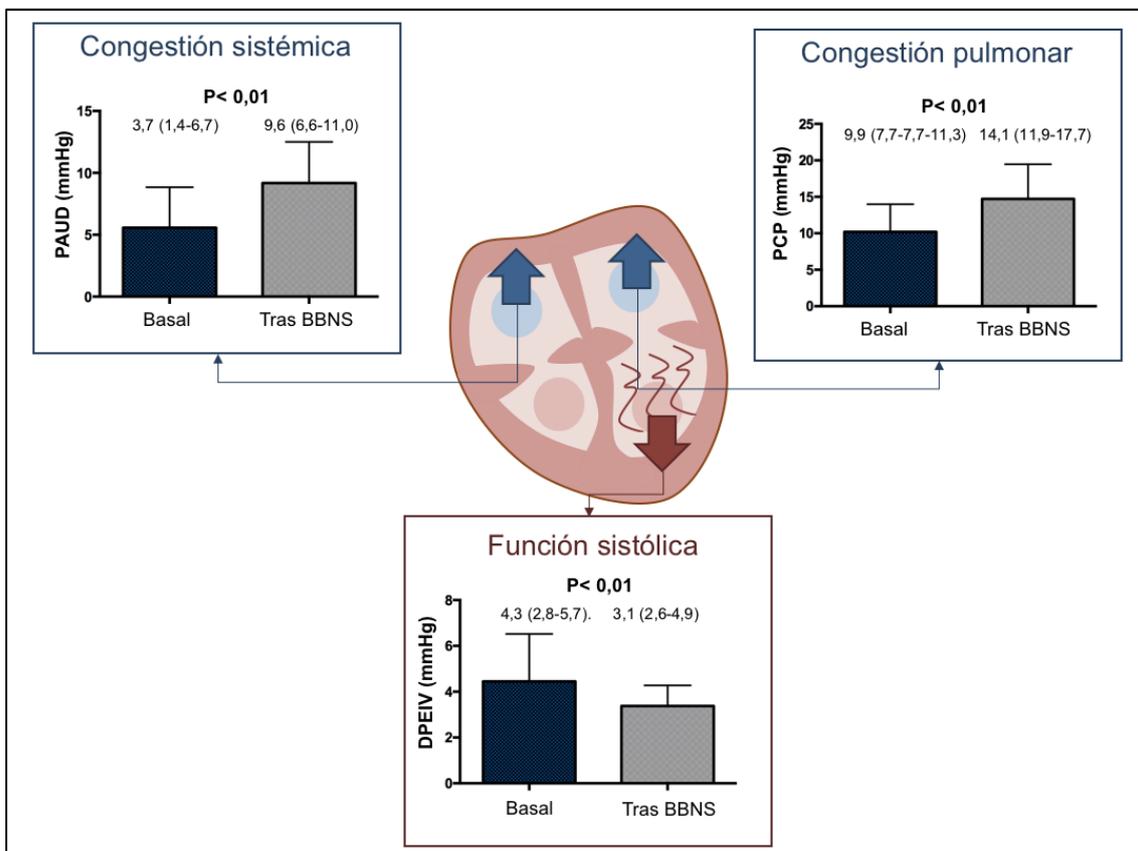


Figura 24: Resumen de los cambios hemodinámicos cardiacos en pacientes con ascitis refractaria. BBNS: Betabloqueantes no cardioselectivos.

Impacto de los β - bloqueantes no cardioselectivos sobre las variables de función renal

Variables analíticas

Los principales parámetros de función renal (creatinina y TFG) permanecieron completamente inalterados tras la administración de BBNS en el grupo de pacientes con ASD. Por el contrario, los BBNS indujeron un empeoramiento de la función renal en aquellos con AR, ya que tuvo lugar un incremento significativo de los niveles séricos de cistatina C (cistatina C 1,9 [1,5-2,5] vs. 1,7 [1,3-2,1] mg/dL, $p < 0,01$), creatinina (1,16 [0,92-1,47], vs. 0,92 [0,78-1,21], mg/dL, $p = 0,01$) y un descenso de la TFG (66 [44-80] vs. 81 [62-80], $p < 0,01$). Los valores finales de creatinina, cistatina C y TFG tras BBNS fueron significativamente más altos en los pacientes con AR que en aquellos con ASD ($p < 0,05$ para todos los parámetros) (tabla 25).

Variables hemodinámicas

Desde el punto de vista hemodinámico se pudo comprobar cómo la PPR descendió en ambos grupos de forma significativa y en similar magnitud. Sin embargo, en el grupo de AR el valor final de la misma fue significativamente más bajo que en el grupo de ASD (62 [57-71] vs. 70 [66-77], $p < 0,01$), a pesar de que no hubo diferencias en el valor final de la PAM entre ambos grupos de pacientes ($p = 0,21$). Estos resultados se justifican por la situación de congestión sistémica acontecida en los pacientes con AR tras BBNS, que indujo un incremento significativo de la presión venosa sistémica, la presión en la vena renal y, por consiguiente, redujo la PPR (tabla 25). Por su parte, el estado de vasoconstricción pudo ser evaluado mediante ecografía Doppler renal. Así, se demostró que en el grupo de pacientes con ASD, la administración de BBNS y

la consiguiente caída de la PPR se siguió de una mayor vasoconstricción de la arteria renal estimada por el IRR (0,67 [0,64-0,72] vs. 0,72 [0,69-0,75]), fenómeno no acontecido en los pacientes con AR, donde el IRR permaneció inalterado (0,74 [0,71-0,78] vs 0,74 [0,70-0,76]).

Tabla 24. Impacto del β -bloqueo sobre las variables ecocardiográficas de función sistólica

Variable	Basal	β -bloqueantes	p (<0,05)
Creatinina (mg/dL)			
ASD	0,73 (0,70-0,81)	0,78 (0,70-0,91)	0,21
AR	0,92 (0,78-1,21)	1,16 (0,92-1,47)	0,01*
Cistatina C (mg/dL)			
ASD	1,2 (1,1-1,4)	1,4 (1,2-1,6)	0,05
AR	1,7 (1,3-2,1)	1,9 (1,5-2,5)	<0,01*
MDRD-4 (mL/min/1,73m²)			
ASD	109 (92-118)	102 (91-120)	0,94
AR	81 (62-80)	66 (44-80)	<0,01*
PVR (mmHg)			
ASD	7,4 (4,6-11,2)	7,6 (4,9-8,9)	0,76
AR	10,5 (6,7-14,3)	12,2 (10,2-15,8)	0,048*
PPR (mmHg)			
ASD	81 (75-89)	70 (66-77)	<0,01*
AR	69 (59-80)	62 (57-71)	<0,01*

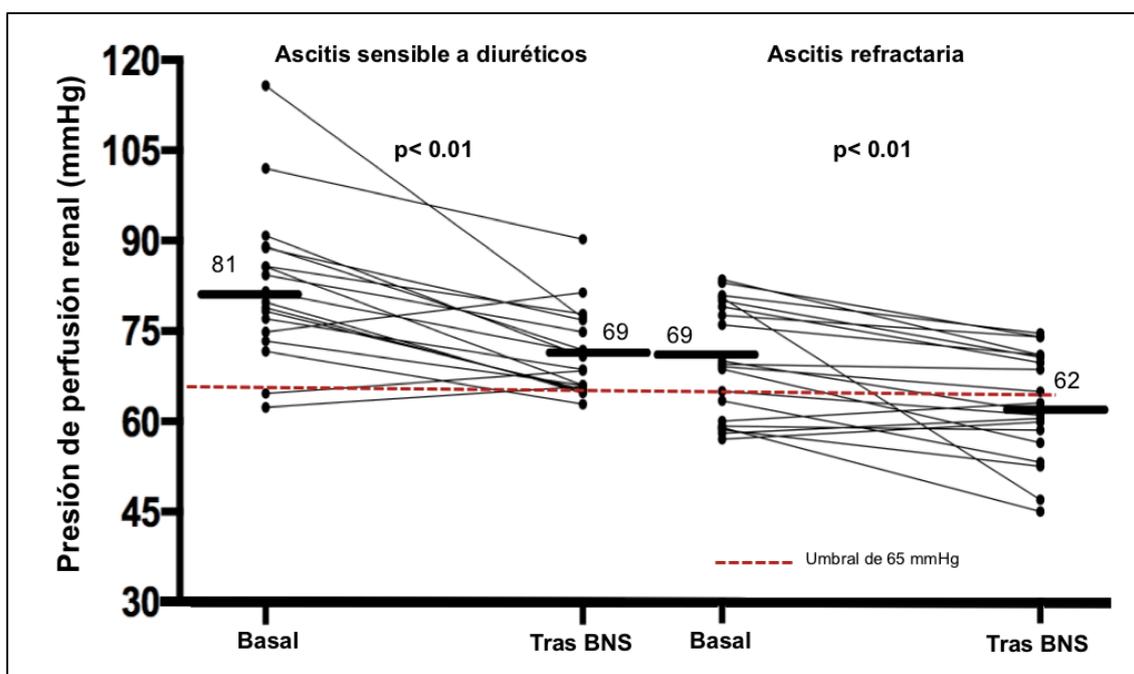


Figura 25. Impacto de los β -bloqueantes no selectivos sobre la presión de perfusión renal. BNS: Betabloqueante no selectivo.

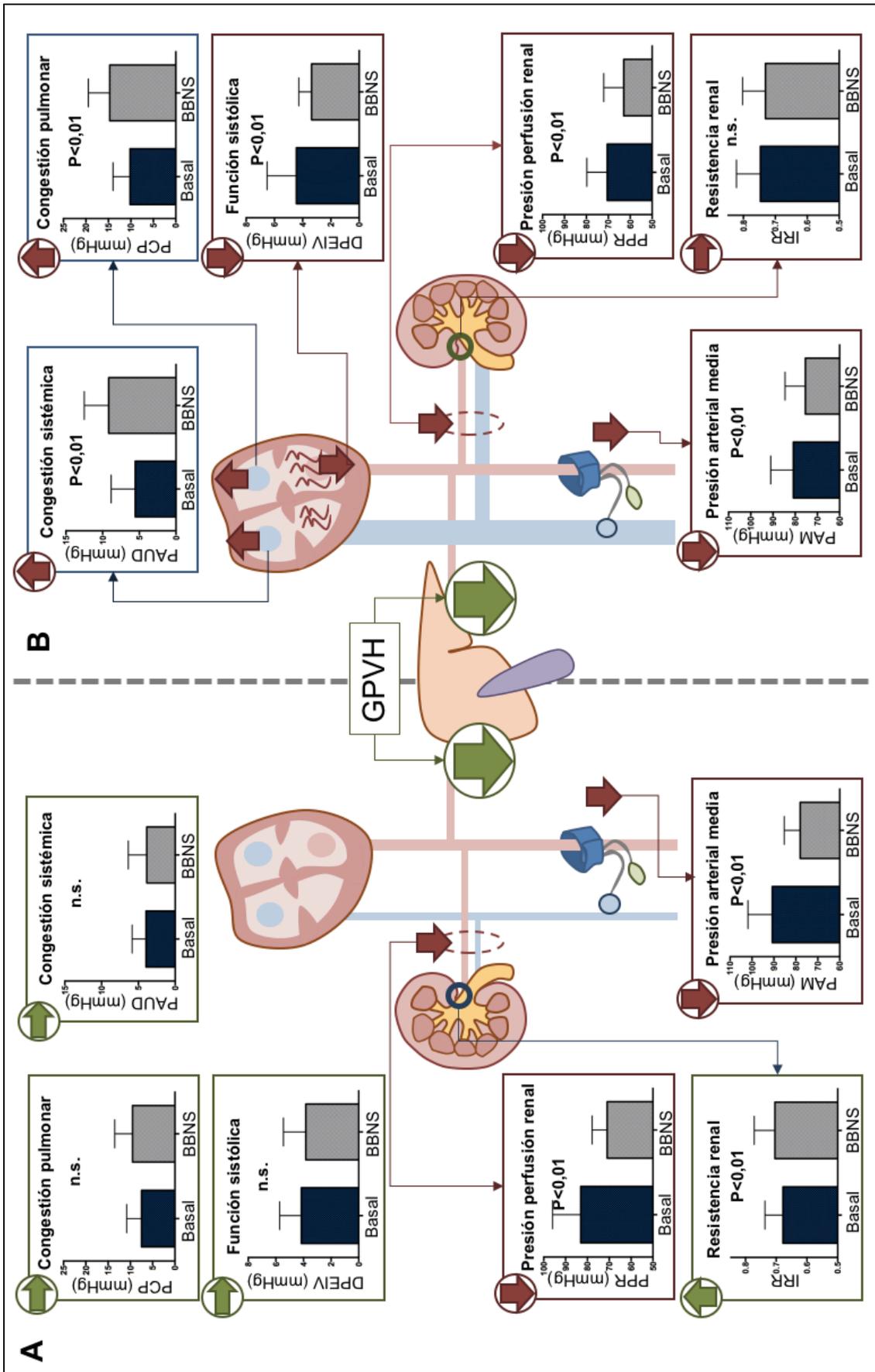


Figura 26. Resumen de los cambios hemodinámicos tras β -bloqueantes no selectivos. (A) Grupo de pacientes con ASD; (B) Grupo de pacientes con ascitis refractaria.

Cambios electrocardiográficos inducidos por los β -bloqueantes no cardioselectivos

Globalmente, el tratamiento con propranolol propició un acortamiento en el intervalo QTc que se encontraba basalmente alterado (QTc 457 [410-489] vs. 398 [368-444] ms, $p < 0,01$). Por otra parte, se produjo un alargamiento del intervalo PR (PR 120 [120-160] vs. 160 [160-200] ms, $p < 0,01$). Estos cambios fueron de igual magnitud en ambos grupos de estudio.

Relación del empeoramiento de la función sistólica tras β -bloqueantes con los parámetros basales

Estado de vasodilatación periférica, activación simpática e inflamación sistémica

En los pacientes con AR, el empeoramiento de la función cardíaca sistólica se correlacionó de forma inversa con el estado de vasodilatación sistémica, de manera que a menor presión arterial diastólica ($r = 0,44$, $p = 0,05$), menor presión arterial media ($r = 0,50$, $p = 0,03$) y menores resistencias vasculares sistémicas ($r = 0,49$, $p = 0,03$) basales, mayor fue la caída experimentada. Globalmente y en los pacientes con AR, se pudo comprobar cómo los pacientes con mayores concentraciones de óxido nítrico ($r = -0,41$, $p = 0,02$), noradrenalina ($r = -0,54$, $p = 0,03$) y de IL-6 ($r = -0,67$, $p < 0,01$) basales, también experimentaban una mayor caída de la función sistólica (figura 27).

Función sistólica

Globalmente y en el grupo de pacientes con AR, el cambio en la función cardíaca sistólica estuvo directamente relacionado con la función sistólica basal ($r = -0,86$, $p < 0,01$). Es decir, a mayor función sistólica basal, mayor fue la caída

experimentada en la misma con el tratamiento con β -bloqueantes (figura 27).

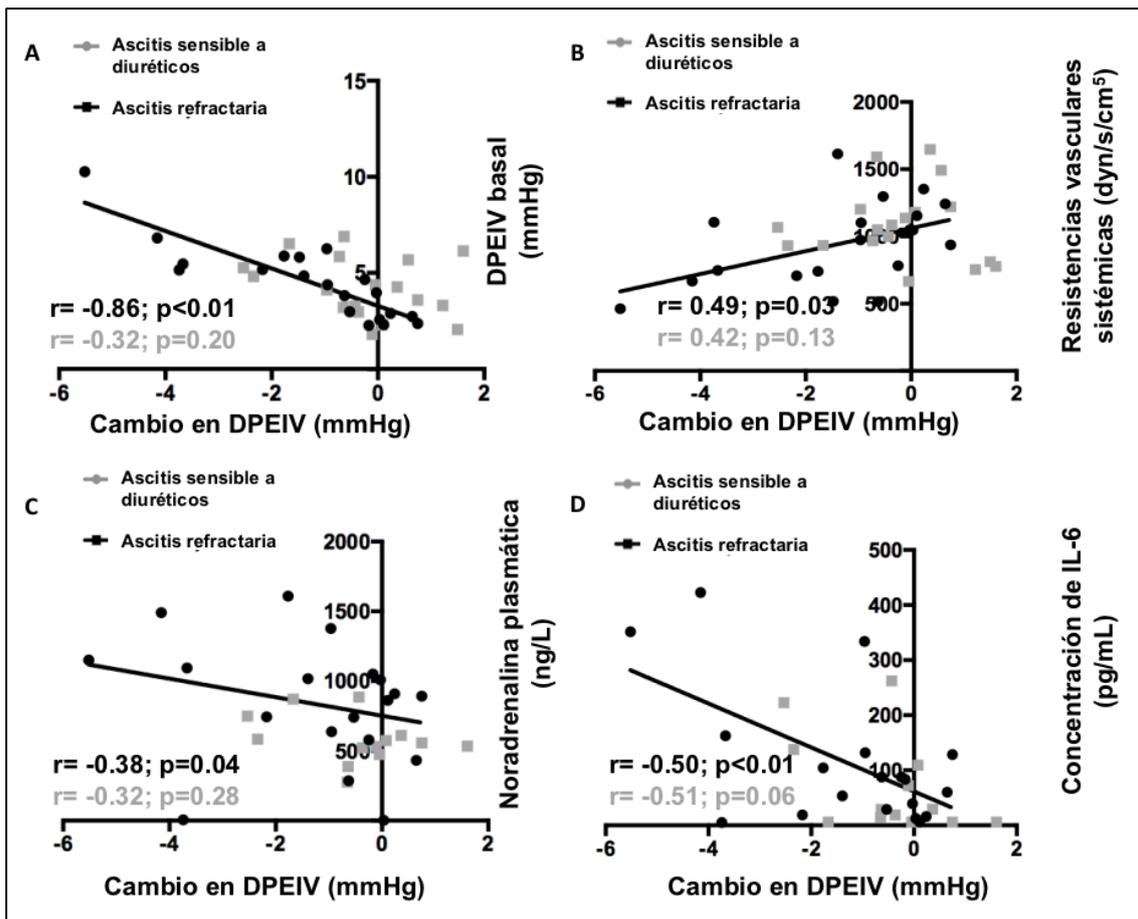


Figura 27: La caída de la función sistólica depende de la disfunción cardiocirculatoria basal. **A)** En el grupo de pacientes con ascitis refractaria la caída de la función sistólica dependió de la función sistólica basal, en la gráfica se comprueba como a una mayor función sistólica basal, mayor fue la caída experimentada ($r = -0,86$, $p < 0,01$). **B, C y D)** En el grupo de pacientes con ascitis refractaria la caída de la función sistólica se relacionó con el estado de vasodilatación inicial, activación simpática e inflamación sistémica, mayor fue la caída experimentada ($> \pm 0,35$, $p < 0,05$ para todos los parámetros). DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular.

Grado de hipertensión portal

Se evaluó si el cambio en la función cardíaca mantenía una relación con el grado de hipertensión portal basal (estimado por el GPVH) y el cambio del mismo con el tratamiento con BBNS, sin demostrar ninguna asociación global ni en cada uno de los sub-grupos.

Influencia de la caída en la función sistólica tras β -bloqueantes sobre el empeoramiento de la función renal.

Al analizar el cambio producido en la función cardíaca sistólica por los BBNS en los pacientes con AR, pudimos comprobar cómo éste se correlacionaba de forma significativa con el empeoramiento de los principales parámetros de función renal: creatinina ($r=0,74$, $p<0,01$), cistatina C ($r=0,70$, $p<0,01$) y TFG ($r=-0,57$, $p<0,01$). Sin embargo, en el grupo de pacientes con ASD no se demostró ninguna de estas correlaciones (tablas 26 y 27 y figura 28).

Se evaluó si el cambio en otros parámetros de función sistólica con el tratamiento con BBNS se correlacionaba de igual modo con el cambio en los parámetros de función renal, sin encontrar diferencias significativas ni en el IC ($r=-0,33$, $p=0,16$) ni en el GC calculado por el método de termodilución ($r=-0,19$, $p=0,41$).

Tabla 26. Correlación bivariante entre el cambio de la función sistólica y función renal en pacientes con ascitis sensible a diuréticos

Variable	Correlación (r)	p(0,05)*
Δ DPEIV/ Δ Creatinina	0,28	0,25
Δ DPEIV/ Δ MDRD4	-0,18	0,48
Δ DPEIV/ Δ Cistatina C	0,30	0,22

Los datos se representan como coeficiente de correlación (r); (*) $p<0,05$, mediante prueba de Pearson

DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular (mmHg)

Tabla 27. Correlación bivariante entre el cambio de la función sistólica y función renal en pacientes con ascitis refractaria

Variable	Correlación (r)	p(0,05)*
Δ DPEIV/ Δ Creatinina	0,74	<0,01*
Δ DPEIV/ Δ MDRD4	-0,57	<0,01*
Δ DPEIV/ Δ Cistatina C	0,70	<0,01*

Los datos se representan como coeficiente de correlación (r); (*) $p<0,05$, mediante prueba de Pearson

DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular (mmHg)

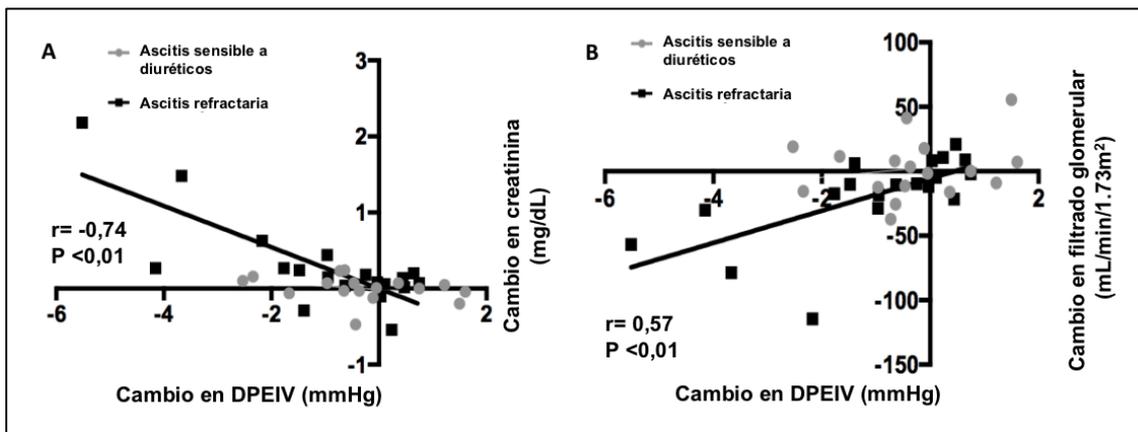


Figura 28. La caída en la función sistólica se correlaciona con el empeoramiento de la función renal en los pacientes con ascitis refractaria. (A) En los pacientes con ascitis refractaria que experimentaron una mayor caída de la función sistólica se produjo un mayor incremento de los niveles de creatinina sérica ($r = -0,74$, $p < 0,01$) y una mayor reducción de la tasa de filtrado glomerular ($r = 0,57$, $p < 0,01$) **(B)**. DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular.

Influencia del estado de vasodilatación sistémica y función sistólica basal sobre el empeoramiento de la función renal con el tratamiento con β -bloqueantes

Se comprobó cómo en el grupo de pacientes con AR existía una relación del estado de vasodilatación sistémica y la función sistólica basal con los cambios acontecidos en los parámetros de función renal. De esta manera aquellos pacientes con menor presión arterial media ($-0,52$, $p = 0,02$), menores resistencias vasculares sistémicas ($-0,60$, $p < 0,01$) y mayores concentraciones de metabolitos del ON ($r = 0,54$, $p = 0,02$) basales experimentaron un mayor cambio en los valores de creatinina. Asimismo, la función sistólica basal también se asoció con dicho empeoramiento de la función renal ($r = 0,74$, $p < 0,01$). Esta asociación no se identificó en el grupo de pacientes con ASD (tabla 28 y figura 29).

Tabla 28. Correlación bivariante entre el cambio en la función renal y la disfunción cardiocirculatoria en pacientes con ascitis refractaria

Variable	Correlación (r)	p(0,05)*
Δ Creatinina/ RVS basal	-0,60	<0,01
Δ Creatinina/ PAM basal	-0,52	0,02
Δ Creatinina/ óxido nítrico basal	0,54	0,02
Δ Creatinina/ DPEIV basal	0,74	<0,01

Los datos se representan como coeficiente de correlación (r); (*) p<0,05, mediante prueba de Pearson

DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular (mmHg); PAM: Presión arterial media (mmHg); RVS: Resistencia vascular sistémica (dinas*s/cm⁵).

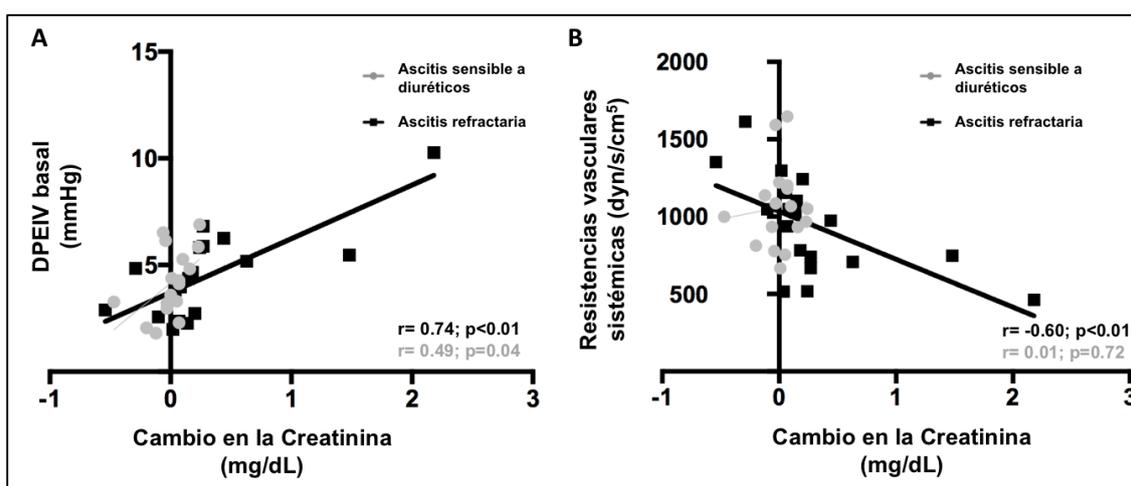


Figura 29: El empeoramiento de la función renal depende de la disfunción cardiocirculatoria basal. (A) En los pacientes con AR el empeoramiento de la creatinina se relacionó con una mayor función sistólica basal ($r=0,74$, $p<0,01$) y un mayor grado de vasodilatación periférica ($r=-0,60$, $p<0,01$). DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular.

Influencia de la dosis de propranolol sobre la caída de la función sistólica y el empeoramiento de la función renal

La dosis media de propranolol administrada en general fue de 60 [40-80] mg/día, siguiendo las recomendaciones de las principales guías clínicas. Pese a que los pacientes con AR fueron tratados con una menor dosis de propranolol (50 [40-80] vs. 80 [40-120] mg/día, $p=0,04$), dicha dosis no se correlacionó con un mayor descenso en la función sistólica estimada por la DPEIV ($r=0,28$,

p=0,10) ni con el empeoramiento de la función renal estimada por el cambio en los niveles de creatinina (r=-0,16, p=0,36).

Relación del tratamiento con β –bloqueantes no cardioselectivos, la función sistólica y la hemodinámica y función renal

Tras el tratamiento con BBNS, la PPR descendió significativamente en ambos grupos, aunque su valor final fue significativamente más bajo en el grupo de pacientes con AR (62 [57-71] vs. 70 [66-77] mmHg, p<0,01). En el grupo de pacientes con ASD no se detectaron cambios significativos en la presión de la vena renal derecha tras BBNS (7,6 [4,9-8,9] vs. 7,4 [4,6-11,2], p=0,76), lo que indicaba que la caída en la PPR fue únicamente debida a la modificación en la PAM. Sin embargo, en el grupo de AR se comprobó que la presión en la vena renal derecha aumentó significativamente tras el tratamiento con BBNS (12,2 [10,2-15,8] vs. 10,5 [6,7-14,3] p=0,048), por lo que en este grupo de pacientes la congestión venosa sistémica contribuyó, junto con la caída de la PAM, a disminuir la PPR (figura 30 y 31). En el grupo de AR la presión de perfusión renal tras el tratamiento con BBNS se correlacionó de forma significativa con el empeoramiento de los parámetros de función glomerular (cistatina C, creatinina y FG) y una mayor caída de la función sistólica (figura 32).

Tal y como se representa en la figura 31, la PPR tras del tratamiento con BBNS fue ≤ 65 mmHg en 11 de los 20 (55%) pacientes con AR frente a 2 de los 18 (12%) de los pacientes con ASD (p=0,01). Los pacientes que experimentaron una caída de la PPR por debajo de este punto, límite bajo el cual se pierde la capacidad autorregulatoria del FSR, fueron los que habían experimentado una

mayor caída de la función sistólica del VI (Δ DPEIV $-2,2$ $[-3,7$ a $-0,8]$ vs. $-0,1$ $[-0,6$ a $0,6]$, $p < 0,01$), mayor congestión cardiaca (PCP tras BBNS $14,6 \pm 4,2$ vs. $11,2 \pm 5,2$ mmHg, $p = 0,04$) y un mayor deterioro de la función glomerular (Δ Creatinina $+0,63$ $[0,11-0,53]$ vs. $-0,01$ $[-0,08$ a $0,11]$, $p < 0,01$) (figura 33).

Es interesante destacar la caída experimentada en la PPR, incluso cuando superó el límite de los 65 mmHg, en el grupo de pacientes con AR no se siguió de un incremento en el índice de resistencia en la arteria renal, lo que podría indicar que los mecanismos compensadores de vasoconstricción renal estarían agotados en este grupo de pacientes.

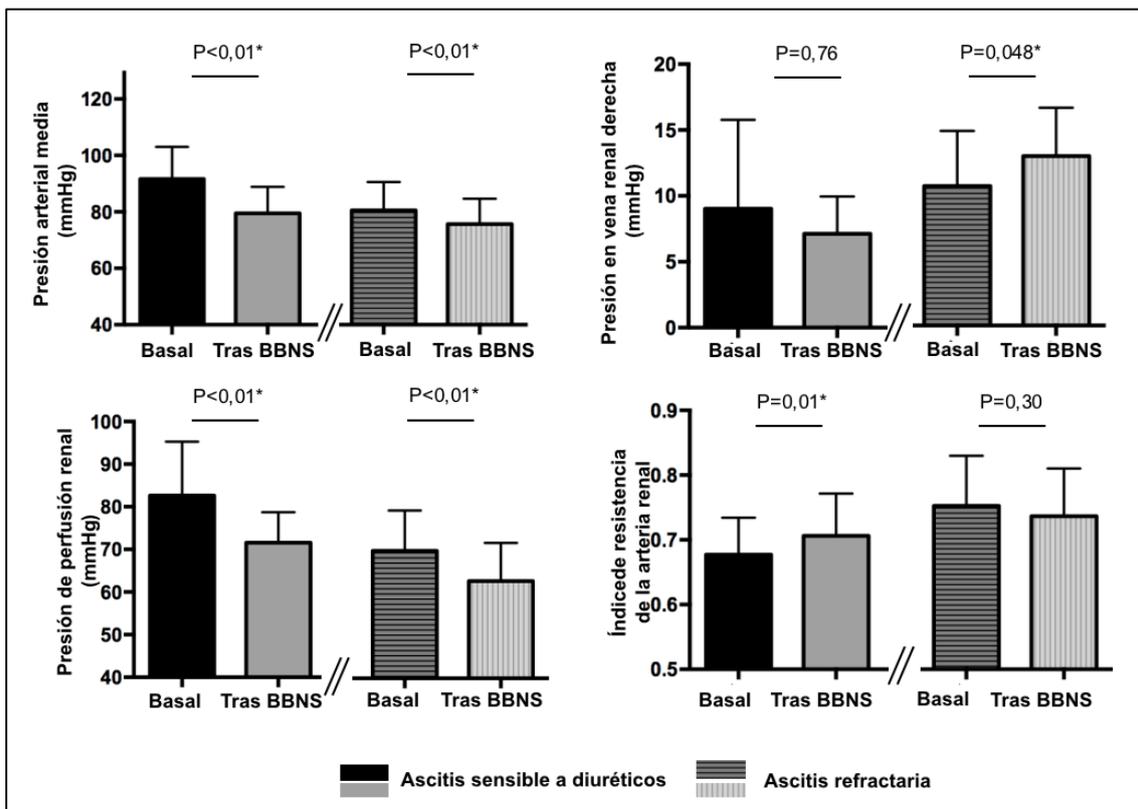


Figura 30: Impacto del tratamiento con β -bloqueantes no cardioselectivos sobre la presión de perfusión renal. A) La PPR descendió significativamente en ambos grupos, siendo la PPR final significativamente más baja en el grupo de AR que en el grupo de ASD (62 [57-71] vs. 70 [66-77] mmHg). B) La presión en la vena renal derecha únicamente se incrementó en el grupo de AR. C) La caída de la PAPm fue más evidente en el grupo de ASD que en el grupo de AR.

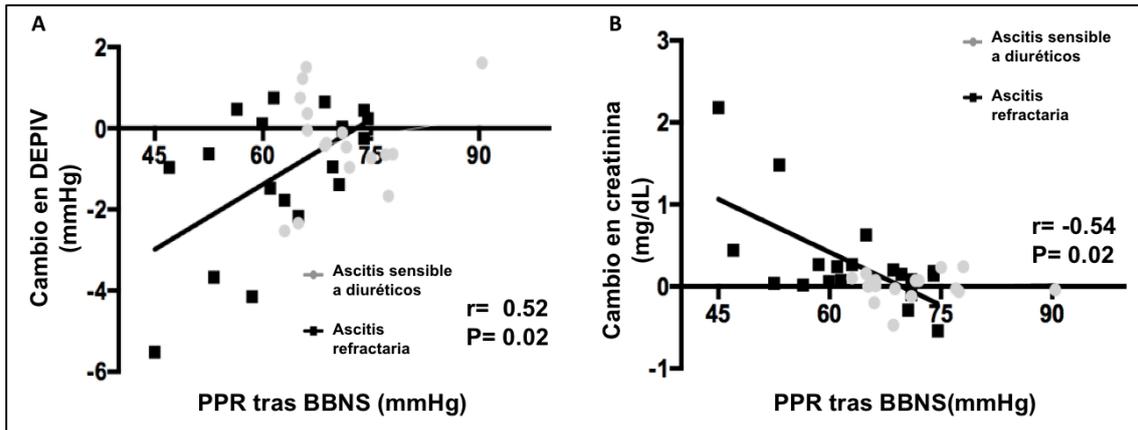


Figura 31. Presión de perfusión renal tras β -bloqueantes no selectivos y función glomerular. BBNS: Betabloqueantes no cardioselectivos; DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular; PPR: Presión de perfusión renal.

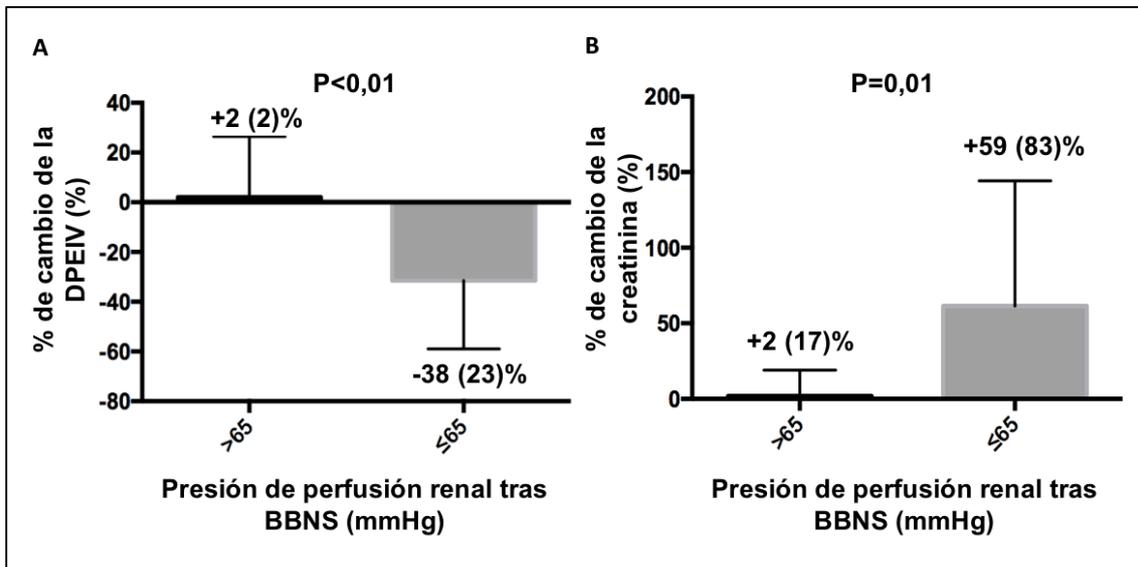


Figura 32. La caída de la presión de perfusión renal bajo los 65 mmHg depende de la caída en la función sistólica y se acompaña de un deterioro de la función renal. BBNS: Betabloqueantes no cardioselectivos; DPEIV: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular; PPR: Presión de perfusión renal.

Seguridad y eventos adversos

Del total de pacientes incluidos en el estudio, dos pacientes del grupo de AR abandonaron el tratamiento en el contexto de un evento clínico relevante durante el periodo de estudio: uno por la necesidad de colocación de un TIPS tras un episodio de hemorragia digestiva por rotura de varices y otro por haber recibido un trasplante hepático. Todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento con propranolol fueron leves y se englobaron dentro de los recogidos

en la ficha técnica del fármaco. De ellos el más frecuente fue la astenia, referido por el 36,8% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (AR: 45,0% vs. ASD: 27,8%, $p=0,21$). El 13,2% de los pacientes desarrolló diarrea, pero en ninguno de estos casos fue necesario la retirada del tratamiento. La tolerancia percibida por el paciente se evaluó a los 15 días del inicio del tratamiento y en la visita final de estudio y se clasificó como “mala”, “regular” y “buena o muy buena”. El 25,0% de los pacientes del grupo de ascitis refractaria refirió una tolerancia “regular” o “mala” y en tres de ellos se tuvo que reducir la dosis del propranolol en la visita de seguridad (día +15). La tolerancia percibida por los pacientes grupo de ASD fue significativamente mejor, ya que en el 83,3% fue valorada como “buena o muy buena”. El resto de eventos adversos quedan reflejados en la tabla 29. Finalmente, cabe destacar que en todos los pacientes incluidos en el grupo de AR se practicó al menos una paracentesis evacuadora de gran volumen durante el periodo de estudio, sin complicaciones asociadas a la misma. Por su parte sólo un paciente del grupo de ASD precisó de este tratamiento.

Tabla 29. Seguridad y eventos adversos

Variable	Todos (n=38)	Ascitis sensible a diuréticos (n=18)	Ascitis refractaria (n=20)
Sin eventos adversos n(%)	20 (52,6%)	11 (61,1%)	9 (45,0%)
Eventos adversos relacionados con BBNS			
Astenia	14 (36,8%)	5 (27,8%)	9 (45,0%)
Mareo	4 (10,5%)	3 (16,7%)	1 (5,0%)
Diarrea	5 (13,2%)	3 (16,7%)	2 (10,0%)
Disfunción eréctil	6 (15,8%)	4 (22,2%)	2 (10,0%)
Otros	2 (5,3%)	1 (5,6%)	1 (5,0%)
Eventos adversos no relacionados con BBNS			
HDA por varices	2 (5,3%)	1 (5,6%)	1 (5,0%)
Infección sistémica	3 (7,9%)	0	3 (15,0%)
EH	1 (2,6%)	0	1 (5,0%)

BBNS: Betabloqueantes no selectivos; EH: Encefalopatía hepática; HDA: Hemorragia digestiva alta

VII. DISCUSIÓN

A través del presente estudio clínico hemos investigado mediante métodos novedosos de ecocardiografía Doppler avanzada la compleja interacción entre la función sistólica del ventrículo izquierdo, la vasodilatación periférica, la activación de los sistemas vasoactivos y la función renal en pacientes con cirrosis y ascitis moderada-grave antes y después del tratamiento con BBNS. Con este enfoque hemos podido identificar los mecanismos intrínsecos por los cuales los BBNS aumentan la mortalidad en los pacientes con AR. Nuestros resultados muestran que: i) la vasodilatación periférica propia de los estados avanzados de la cirrosis provoca un incremento de la función sistólica asociado/ mediado por la activación nerviosa simpática, que permite el mantenimiento de una presión de perfusión renal constante y ii) los BBNS alteran críticamente la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo y comprometen la perfusión y función renal a corto plazo en los pacientes con AR y vasodilatación extrema.

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica que progresa desde fases compensadas a otras descompensadas y de ellas a situaciones de descompensación refractaria. Esta evolución es paralela al incremento de la presión portal, el desarrollo de vasodilatación vascular periférica y el empeoramiento de la función hepática. Nuestro estudio confirma una vez más el papel clave de la función sistólica del ventrículo izquierdo para compensar y mantener la perfusión de los órganos diana en los pacientes con ascitis grave y vasodilatación periférica extrema. Hemos podido comprobar cómo los pacientes con mayor vasodilatación periférica y mayor activación del sistema nervioso simpático experimentaron una mayor activación cardíaca compensadora. De

igual modo, demostramos que los pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática, estimada por la fórmula de MELD-Na y la clasificación de Child-Pugh, también fueron los que mayor respuesta compensadora miocárdica presentaron. Estos hallazgos están en línea con lo recientemente publicado por *Yotti et al* (181, 185) y confirman que la función cardíaca se encuentra conservada, e incluso incrementada, en los pacientes con cirrosis descompensada y función renal estable. Esto significa que la hiperactivación del sistema simpático y la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo permiten responder adecuadamente a las altas demandas que supone el descenso de las resistencias vasculares sistémicas (181).

Sin embargo, este frágil equilibrio se altera cuando la cirrosis descompensada progresa y la ascitis se hace refractaria. En nuestro estudio hemos podido comprobar cómo pese a que estos pacientes presentaban una mayor vasodilatación y activación simpática, su función sistólica, aun siendo superior a lo esperado en una población de individuos sanos de similar edad, no difería de la encontrada en el grupo de pacientes con ASD, y que además se seguía de un descenso de la capacidad para mantener la perfusión renal. Estos hallazgos están en línea con la hipótesis sugerida por *Turco et al.* al analizar los cinco estados cardiodinámicos de la cirrosis. Según esta teoría, es altamente probable que la AR suponga una situación en la que los mecanismos de compensación cardíaca alcancen su máxima capacidad, y no sean capaces de activarse más pese a existir un mayor deterioro hemodinámico (32). Se ha propuesto que el descenso en la densidad y función de los receptores β -adrenérgicos, los cambios en la membrana celular y la reacción fibrótica

miocárdica mediada por la inflamación sistémica y los productos derivados de la translocación bacteriana podrían ser los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Además, es bien conocido que los pacientes con cirrosis, especialmente aquellos con cirrosis avanzada, presentan con frecuencia cambios que afectan tanto a la conducción eléctrica como a la diástole cardiaca. En nuestra cohorte de pacientes con cirrosis y ascitis hemos comprobado cómo más de la mitad de los pacientes incluidos presentaron un intervalo QTc prolongado, si bien éste se normalizó tras la administración de BBNS en la mayoría de ellos, lo que podría explicar por qué la muerte súbita es un evento extraordinario en la cirrosis (222, 223). Además, en nuestra serie pudimos identificar que el 20% de los pacientes incluidos presentaba algún grado de disfunción diastólica. Trabajos previos han demostrado una prevalencia superior a la encontrada en nuestro estudio, con resultados inconcluyentes respecto a su impacto sobre la historia natural de la cirrosis (120). Esta discrepancia entre los resultados obtenidos y los previamente comunicados radica en que para su definición y clasificación hemos utilizado los nuevos criterios actualizados en 2016, que son más restrictivos y específicos que los disponibles hasta esta fecha. Es posible que la aplicación de estos criterios, al igual que ocurre en otras situaciones, sólo consiga diagnosticar los casos más graves (224). Sin embargo, también es posible que estos criterios sirvan para identificar los casos en los que la disfunción diastólica juegue un papel realmente importante en la evolución clínica de los enfermos. El escaso número de pacientes con disfunción diastólica según los nuevos criterios incluidos en nuestro estudio impide extraer conclusiones al respecto, pero abre el interrogante sobre el papel de estos

criterios a la hora de refinar el diagnóstico de esta entidad y cuál es su importancia en el pronóstico global.

Desde hace décadas conocemos que los BBNS son una herramienta eficaz en el tratamiento de la hipertensión portal, incluso cuando son administrados a bajas dosis. El principal efecto beneficioso es hemodinámico, ya que favorecen una reducción de la presión portal, fácilmente identificable con la medición del GPVH antes y tras unos días con una dosis estable del fármaco. En nuestro estudio hemos podido demostrar cómo dicho beneficio (caída >10% del GPVH) se mantenía en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos en los que se utilizó una dosis baja. Una de las dianas de los BBNS son receptores β -2 del miocardio, donde ejercen una acción inhibitoria con el consiguiente efecto crono e inotrópico negativo. La principal consecuencia de ello es la reducción del GC, lo que puede resultar beneficioso ya que disminuye el flujo arterial esplácnico, contribuyendo de este modo al descenso de la presión en el territorio portal. Sin embargo, este efecto también puede conllevar una disminución del trabajo cardíaco, lo que podría ser un hecho relevante en los pacientes que precisan una mayor actividad cardíaca compensadora.

En los últimos años se ha instalado una interesante controversia que relaciona el uso de BBNS con un aumento del riesgo de fallo renal y muerte en los pacientes con ascitis grave y AR. El origen de la misma se sitúa en el trabajo de *Sertsé et al.*, que de forma retrospectiva identificó un mayor riesgo de muerte en los pacientes con ascitis refractaria tratados con BBNS frente a aquellos que no los recibían (96). Tras él, varios estudios que se han resumido en la tabla 3

han intentado analizar este aspecto, con resultados contradictorios entre sí (97-109). La conclusión del análisis pormenorizado de los mismos estaba lejos de ser definitiva, ya que hasta la fecha no se disponía de trabajos de base fisiopatológica que arrojaran luz a este respecto. De hecho, las recomendaciones dadas en las principales guías de consenso se sustentan de algún modo en una hipótesis meramente especulativa: la teoría de la ventana (110). Según ésta, existe una ventana de oportunidad donde el efecto beneficioso de los BBNS es máximo. Sin embargo, es muy probable que en las fases más avanzadas, donde la disfunción cardiocirculatoria es más marcada, los BBNS pueden llegar ser nocivos, al menos a altas dosis o ante estímulos agudos que impliquen una gran demanda cardíaca. La base fisiopatológica que avala esta teoría parte de la idea de que los BBNS, a través de su efecto crono e inotrópico negativo, aminorarían el mecanismo compensatorio cardíaco, reduciendo la función sistólica (225).

En el presente estudio hemos llevado a cabo un análisis basal y una vez transcurrido un mes bajo tratamiento con BBNS, lo que nos ha permitido conocer el efecto a corto plazo de dichos fármacos sobre la función cardíaca y renal. De esta forma, hemos demostrado que en los pacientes con AR el tratamiento con propranolol induce una caída significativa de la función sistólica del ventrículo izquierdo, hecho que no fue percibido en los pacientes con ASD. Esta reducción fue más intensa en los pacientes con un mayor grado de disfunción cardiocirculatoria basal, es decir, una mayor vasodilatación periférica, mayores concentraciones de los metabolitos del óxido nítrico y una mayor estimulación cardíaca compensadora previa. Además, hemos podido comprobar cómo la caída de la función sistólica del ventrículo izquierdo fue más pronunciada en

aquellos pacientes con un mayor estado de inflamación sistémica, estimado por las concentraciones de IL-6, y mayor activación simpática. Cabe destacar que los pacientes con AR sufrieron un incremento excepcional de los principales parámetros de congestión cardíaca izquierda y derecha (presión capilar pulmonar y presión en la aurícula derecha, respectivamente) tras la toma de BBNS, hecho que no ocurrió en el grupo control. Estos hallazgos, de similar magnitud a los encontrados en pacientes con miocardiopatía dilatada que no toleran el propranolol, confirman un impacto hemodinámico negativo de los BBNS en la función cardíaca en este grupo de pacientes, que no ha sido previamente descrito en otros escenarios clínicos dentro de la cirrosis (226, 227).

Es bien conocido que tanto el descenso de la capacidad contráctil cardíaca y la perfusión arterial sistémica (aferencia renal), como el incremento de la congestión sistémica y renal (eferencia renal) pueden comprometer la presión de perfusión renal, y por consiguiente modificar el flujo sanguíneo renal y la diuresis efectiva (228). Ante una situación de hipotensión arterial mantenida, todo individuo sano es capaz de mantener un flujo sanguíneo renal y una diuresis constante gracias a diferentes mecanismos compensatorios. Entre ellos cabe destacar dos: la vasoconstricción de la arteria renal aferente y el incremento de la capacidad contráctil miocárdica. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que los pacientes con cirrosis, ascitis y un mayor estado de activación simpática, la curva que relaciona la presión de perfusión y el flujo sanguíneo renal se modifica desplazándose a la derecha, lo que podría poner en riesgo dichos mecanismos compensatorios (193). Por ello, en este escenario el mantenimiento de una adecuada PPR es esencial para garantizar un flujo

sanguíneo renal efectivo, ya que si ésta cae por debajo de 65-75 mmHg, los sistemas autorregulatorios fracasan y el riesgo de fracaso renal agudo es alto (193). En nuestro estudio, hemos podido demostrar que la administración de BBNS indujo una caída de la PPR en todos los pacientes, independientemente del estado de vasodilatación previo. Sin embargo, sólo aquellos pacientes con AR que además experimentaron una mayor caída de la función sistólica presentaron una reducción crítica de la presión de perfusión (por debajo del límite de 65 mmHg). Estos pacientes fueron los que desarrollaron un mayor deterioro de los parámetros de función glomerular. Curiosamente y en contra de lo que cabría esperar, en los pacientes con AR, el descenso de la PPR no se siguió de un aumento del estado de vasoconstricción renal, hecho que sí aconteció en el grupo de pacientes con ASD. Estos hallazgos nos permiten sugerir que el mecanismo vasoconstrictor renal compensatorio podría estar exhausto en la AR y sería incapaz de mantener un flujo sanguíneo renal constante a pesar de importantes caídas en la PPR.

Teniendo en cuenta lo anterior, los resultados de nuestro estudio confirman que la AR es una complicación grave de la cirrosis que sitúa a los pacientes en una situación de “frágil equilibrio”, en la que pequeñas modificaciones acontecidas en los mecanismos compensatorios, pueden desencadenar grandes cambios tanto en la función cardíaca como renal. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en esta “disfunción cardio-renal” son en gran parte desconocidos. No obstante, hemos podido comprobar cómo la magnitud del cambio en la función sistólica del ventrículo izquierdo tras el β -bloqueo se asoció fuertemente con los niveles de IL-6, la activación del SRAA, y

la concentración de los metabolitos del óxido nítrico y de noradrenalina. La IL-6 es una citoquina inflamatoria producida por un gran número de tipos celulares, que está significativamente elevada en los pacientes con cirrosis, concretamente en aquellos con AR (229). Los niveles elevados de dicha citoquina parecen afectar negativamente al remodelado miocárdico, incrementan la producción de colágeno en los fibroblastos cardíacos y confieren un peor pronóstico a los pacientes que desarrollan fracaso renal (230). Por su parte los metabolitos de óxido son producidos por una sintetasa endotelial en respuesta a diferentes estímulos, incluido la endotoxemia, y se ha relacionado igualmente con los mecanismo de regulación cardíaca (231). Finalmente, la teoría actualmente aceptada que explica la disfunción cardíaca y renal en la cirrosis avanzada considera que la hipovolemia relativa, secundaria a la hipertensión portal y la vasodilatación periférica, y la inflamación sistémica activarían los mecanismos compensatorios como el SRAA y el sistema nervioso simpático (232). Sin embargo, la hiperestimulación crónica de los receptores β -adrenérgicos podría regular su propia inhibición, lo que situaría a estos pacientes en una situación de riesgo cuando se enfrenten a estímulos con efecto inotrópico negativo. Por lo tanto, nuestros resultados están en consonancia con la hipótesis actual en la que la inflamación sistémica, la activación neurohormonal y la translocación bacteriana son los ejes en torno a los que se producen las principales complicaciones de la cirrosis.

La mayores fortalezas de nuestro estudio radican en su diseño prospectivo y controlado, así como en la forma en la que se ha evaluado la función sistólica. Estudios previos habían demostrado que la DPEIV es el

parámetro no invasivo más robusto y menos dependiente de la volemia que mejor evaluaba la función sistólica en los pacientes con cirrosis. Este hecho se confirma en nuestro estudio, ya que ningún otro parámetro invasivo o no invasivo (GC estimado por termodilución, IC, FEVI, o GC estimado por ecocardiografía) fue capaz de detectar el diferente comportamiento de la función sistólica del ventrículo izquierdo experimentado en cada grupo.

El estudio adolece de algunas limitaciones, que deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, los cambios inducidos en la función renal fueron sutiles y podrían parecer clínicamente irrelevantes, máxime teniendo en cuenta que sólo tres pacientes desarrollaron AKI, siguiendo la definición internacionalmente aceptada en la actualidad. Sin embargo, el diseño eminentemente exploratorio, la orientación fisiopatológica y el corto periodo de seguimiento dificultan la detección de eventos clínicamente relevantes. Además, se debe destacar que se han podido detectar diferencias en la función cardíaca y renal incluso con bajas dosis de propranolol. Esto nos permite sugerir que los BBNS sitúan a los pacientes con AR en una situación de alto riesgo, que en caso de coincidir con otro factor precipitante que altere aún más este frágil equilibrio, como una infección bacteriana sistémica, aumentaría el riesgo de eventos relevantes o incluso irreversibles. En segundo lugar, la diferente dosis de BBNS administrada en cada grupo podría dificultar la interpretación de los resultados. Sin embargo, debemos señalar que la dosis que recibió cada individuo fue titulada siguiendo el mismo protocolo en función de la reducción experimentada en la frecuencia cardíaca y su tolerancia. Además, no se detectaron diferencias significativas en la tasa de respuesta hemodinámica

entre los grupos. Finalmente, desde el punto de vista estadístico se debe advertir que se han llevado a cabo numerosas comparaciones, lo que incrementa la probabilidad de obtener al menos un falso positivo con cada comparación realizada. Pese a ello, debemos considerar que en los estudios exploratorios, como el nuestro, el ajuste por comparaciones múltiples no es deseable. Esto es así porque cada asociación tiene significado propio por separado y el ajuste por comparaciones múltiples hubiera podido favorecer que algún mecanismo explicativo de nuestra hipótesis hubiera pasado desapercibido (233). Por tanto, es importante destacar que tras nuestro estudio de carácter exploratorio, son necesarios otros, específicamente diseñados y con objetivos concretos, que permitan un cambio en la práctica clínica habitual.

En conclusión, los pacientes con AR, pese a presentar una función sistólica superior a la esperada en individuos sanos, sufren un empeoramiento de la misma cuando son tratados con BBNS, siendo de mayor magnitud en aquellos pacientes con mayor grado de vasodilatación periférica y sometidos a un estado de inflamación sistémica y activación simpática más marcado. Además, la administración de BBNS aumenta la congestión sistémica y reduce la perfusión renal, que unido a la caída de la capacidad contráctil del corazón induce un empeoramiento de los parámetros de función renal. Por tanto, la administración de BBNS, incluso a dosis bajas, ubica a los pacientes con AR en una situación de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones graves.

VIII. CONCLUSIONES

RESUMEN

1. La función cardíaca sistólica, estimada mediante la diferencia de presión pico de eyección intraventricular, está aumentada en pacientes con cirrosis y ascitis.
2. En la cirrosis con ascitis, la función sistólica se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática, el grado de vasodilatación periférica, la activación simpática y el estado de inflamación sistémica. Ello traduce la importancia de la función contráctil cardíaca para compensar la disfunción circulatoria propia de las fases avanzadas de la cirrosis.
3. Los β -bloqueantes no cardioselectivos reducen de forma significativa el gradiente de presión venosa hepática en todas las fases de la cirrosis descompensada, incluyendo a los pacientes con ascitis refractaria.
4. Los β -bloqueantes no cardioselectivos, a través de su efecto crono e inotropeo negativo, reducen significativamente la función sistólica en los pacientes con ascitis refractaria, hecho que no ocurre en los pacientes con ascitis sensible a diuréticos.
5. La caída de la función cardíaca tras el tratamiento con β -bloqueantes no cardioselectivos en los pacientes con ascitis refractaria se correlaciona con el empeoramiento de los parámetros de función renal, hecho que no se observa en los pacientes con ascitis sensible a diuréticos.

6. El descenso de la función sistólica cardíaca y de la función renal tras tratamiento con BBNS se correlacionan con el grado de vasodilación periférica y activación del sistema nerviosos simpático, así como con el estado de inflamación sistémica
7. Los β -bloqueantes no cardioselectivos ponen a los pacientes con ascitis refractaria en riesgo de disfunción sistólica, lo que compromete la perfusión renal e incrementa el riesgo de insuficiencia renal.
8. El efecto nocivo de los con β -bloqueantes no cardioselectivos sobre la función renal en los pacientes con ascitis refractaria parece depender de una disminución de la perfusión renal.

CONCLUSIONES

1. En los pacientes con cirrosis y ascitis, la función sistólica cardíaca aumenta para mantener la perfusión renal en presencia de vasodilatación periférica. En los pacientes con ascitis refractaria, la función sistólica cardíaca se encuentra máximamente estimulada y la reserva cardíaca es limitada, como consecuencia de la mayor vasodilatación periférica y activación del sistema nervioso simpático.
2. Los β -bloqueantes no cardioselectivos reducen la función sistólica cardíaca, comprometiendo la perfusión y la función renal en pacientes con ascitis refractaria, hechos que no se observan en pacientes con ascitis sensible a diuréticos.

IX. LÍNEAS DE FUTURO

Los resultados de nuestro estudio son muy relevantes, ya que explican por primera vez desde un punto de vista fisiopatológico una hipótesis comúnmente aceptada por la comunidad científica y arrojan luz sobre por qué los BBNS pueden resultar nocivos en algunos pacientes con cirrosis hepática.

Sin embargo, lejos de ser definitivos, abren la puerta a continuar explorando algunos detalles en el futuro. En primer lugar, sirven de base para confirmar a la DPEIV, no sólo como un buen estimador de la función cardíaca, sino además como un parámetro dinámico muy útil para ver los cambios acontecidos en estos pacientes. Tras estas evidencias, creemos que su implementación en la práctica clínica requiere de más amplios estudios que abarquen otras situaciones complejas dentro de la cirrosis como por ejemplo el ACLF o la infección bacteriana sistémica.

Otro aspecto relevante es la necesidad de disponer de biomarcadores fácilmente obtenibles en esta población que nos informen de la situación cardiológica de estos enfermos. Estos biomarcadores podrían ser una herramienta muy útil que permitan explorar su potencial uso como predictores de eventos clínicos relevantes como la insuficiencia renal.

Finalmente, el seguimiento prospectivo de los pacientes incluidos en el presente estudio servirá de base para evaluar al menos de forma preliminar la capacidad pronóstica de los hallazgos hasta ahora descritos.

X. REFERENCIAS

1. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018;S0168-8278.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014; 383:1749-61.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognosis indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217-31.
5. Abraldes JG, Garcia-Tsao G. The design of clinical trials in portal hypertension. *Semin Liver Dis.* 2017; 37:73-84.
6. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, Gonzalez AT, Perez YM, Soler EA, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long-term study. *J Hepatol* 2013; 58:434–44.
7. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:481-8.
8. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2016 Jan; 63:197–206.

9. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 May; 39:1180–93.
10. Thomsen BL, Møller S, Sørensen TIA, The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. Optimized analysis of recurrent bleeding and death in patients with cirrhosis and esophageal varices. *J Hepatol* 1994 Jan 1; 21(3):367–75.
11. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012 Oct; 32(9):1407–14.
12. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int.* 2018;12:34-43.
13. Ruiz del Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38:1210-8.
14. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2877.
15. García-Pagán JC, Gracia-Sancho, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;57:458-61.

16. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35:478-91.
17. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszman RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*. 1998;28:926-31.
18. Iwakiri Y, Groszman RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43:S121-31.
19. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Vilarrupla A, Garcia-Caldero H, Fernandez M, Bosch J et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: a potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008;47:1248-56.
20. Ferguson JW, Dover AR, Chia S, Cruden NL, Hayes PC, Newby DE. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2006;55:524-546.
21. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, García-Pagán JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46:1208-17 .
22. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37:208-17.

- 23.** Pizcueta MP, Piqu JM, Fernandez M et al. Modulation of hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology*. 1992;103:1909-15.
- 24.** Niederberger M, Martin PY, Gines P et al. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1995;109:1624-30.
- 25.** Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1993; 18:1139-1143.
- 26.** Oberti F, Sogni P, Cailmail S, Moreau R, Pipy B, Lebrec D. Role of prostacyclin in hemodynamic alterations in conscious rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension. *Hepatology*. 1993; 18:621-7.
- 27.** Pak JM, Lee SS. Glucagon in portal hypertension. *J Hepatol*. 1994;20:825-32.
- 28.** Di Pascoli M, Sacerdoti D, Pontisso P, Angeli P, Bolognesi M. Molecular mechanisms leading to splanchnic vasodilation in liver cirrhosis. *J Vasc Res*. 2017;54:92-99.
- 29.** Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 2002;122:85-93.
- 30.** Shah V. Portal hypertension and the hyperdynamic circulation: nitric oxide in a haze of cannabioid smoke. *Hepatology*. 2001;34:1060-1061.

31. Garcia N Jr, Jarai Z, Mirshahi F, Junos G, Sanyal AJ. Systemic and portal hemodynamic effects of anandamide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G14-20.
32. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, Bianchini M, Costetti M, Caporali C, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;68:949-958.
33. Planas R, Balleste B, Alvarez MA et al. Natural history of decompensated cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823-30.
34. Wong F, Liu P, Blendis L. Sodium homeostasis with the chronic sodium loading in preascitic cirrhosis. *Gut.* 2001;49:847-51.
35. Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol.* 2000;32:157-70.
36. Gines P, Berl T, Benardi et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology.* 1998;28:851-63.
37. Girgrah N, Liu P, Collier J, et al. Haemodynamic, renal sodium handling, and neurohormonal effects of acute administration of low dose losartan, an angiotensin II receptor antagonist, in preascitic cirrhosis. *Gut.* 2000;46:114-20.
38. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascitis. Relationship between the diuretic response and the activity of renin-aldosterone system. *Gastroenterology.* 1993;84:961-68.

39. Restuccia T, Gomez-Anson, Guevara M, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:1613-22.
40. John S, Thulivath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:3197-205.
41. Guevara M, Ginès P. Hyponatremia in liver cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57:15-21.
42. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JY, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl Med*. 2008; 359:1018-26.
43. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003; 38: 258-266.
44. Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol*. 1997; 26:614-20.
45. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int*. 2018; 12:122-134.
46. Singhal S, Baikati KK, Jabbour II, Anand S. Management of refractory ascites. *Am J Ther*. 2012; 19:121-32.
47. Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid RM. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med*. 2009; 35:152-6.

48. Umbro I, Tinti F, Fiacco F, Zavatto A, Piselli P, Di Natale V, et al. Resistive index and MELD-Na: nephrologic monitoring in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45:2676-9.
49. Sesté T, Gustot T, Rautou PE, Francoz C, Njimi H, Durand F, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELD-Na in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol.* 2012;57:274-80.
50. Macdonald S, Jepsen P, Alrubay L, Watson H, Vilstrup H, Jalan R. Quality of life measures predict mortality in patients with cirrhosis and severe ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 (En prensa).
51. Coelho GR, Praciano AM, Viana GNR, Lima CA, Feitosa Neto BA, Garcia JHP. Outcomes of liver transplant recipients with model for end-stage liver disease exception: single-center experience in the northeast of Brazil. *Transplant Proc.* 2018;50:1428-30.
52. Cárdenas A, Ginès P. Management of refractory ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1187-91.
53. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 69:406-460.
54. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump® system vs. large volumen paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol.* 2017;67:940-9.
55. Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:981-91.

56. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, et al. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol.* 2005; 43:990-996.
57. Garcia-Tsao G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of refractory ascites. *Semin Intervent Radiol.* 2005;22:278-86.
58. Salerno F, Camma C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2007;133:825-34.
59. Feu F, Bordas JM, Luca A, Garcia-Pagán JC, Escorsell A, Bosch J et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1993;18:1082-9.
60. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2006 Nov; 131:1611–24.
61. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2254–61.
62. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagán JC, Lampreave JL, Píera C, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology.* 2002;36:1367-73.
63. Tripathy D, Therapondos G, Lui HF, Stanley AJ, Hayes PC. Haemodynamic effects of acute and chronic administration of low-dose

- carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:373-80.
- 64.** Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut.* 2013;62:1634-41.
- 65.** Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2009;137:119-28.
- 66.** Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet.* 2019;393:1597-1608.
- 67.** De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the BavenoVI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63: 743-52.
- 68.** Poynard T, Calès P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliario D et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patient with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1991;30:1532-8.
- 69.** Albillos A, Peñas B, Zamora J. Role of endoscopy in primary prophylaxis for esophageal variceal bleeding. *Clin Liver Dis.* 2010;14:231-50.

- 70.** Abralde JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:902-8.
- 71.** Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2009;50:825-33.
- 72.** Kim SG, Kim TY, Sohn JH, Um SH, Seo YS, Baik SK. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1582-90.
- 73.** Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán JC, de Diego A, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999;30(1):79–83.
- 74.** Sinagra E, Perricone G, D'Amico M. Systematic review and meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 39:557-68.
- 75.** Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int*. 2014;34:655-67.
- 76.** Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int*. 2014;34:823-33.

- 77.** Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int.* 2014;34:823-33.
- 78.** Albillos A, Zamora J, Martínez J, Arroyo D, Ahmad I, De la Peña J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66:1219-31.
- 79.** Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatology Int.* 2018;12:68-80.
- 80.** Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, Graupera I, Poca M, Torras X, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:418-27.
- 81.** Perez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology.* 2000;31:43-8.
- 82.** Senzolo M, Fries W, Buda A, Pizzuti D, Nadal E, Sturniolo GC, et al. Oral propranolol decreases intestinal permeability in patients with cirrhosis: another protective mechanism against bleeding? *Am J Gastroenterol.* 2008;104:3115-6.
- 83.** Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58:911-21.

- 84.** Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2009;29:1189-93.
- 85.** Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Burroughs AK. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: Is prophylactic propranolol therapy beneficial? *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:581-7.
- 86.** Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016 Mar 1;64:574–82.
- 87.** Brito-Azevedo A, Perez R de M, Coelho HSM, Fernandes E de SM, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, et al. The anti-inflammatory role of propranolol in cirrhosis: Preventing the inflammatory exhaustion? *J Hepatol* 2017;66:240–1.
- 88.** Brito-Azevedo A, Perez R de M, Coelho HSM, Fernandes E de SM, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, et al. Propranolol improves endothelial dysfunction in advanced cirrhosis: the “endothelial exhaustion” hypothesis. *Gut.* 2016 Aug 1;65 :1391–2.
- 89.** Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013 May;58:911–21.
- 90.** Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Glud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-

- analysis of randomized trials. *Liver Int* 2015;35:2009–16.
- 91.** Thiele M, Wiest R, Glud LL, Albillos A, Krag A. Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis? *Med Hypotheses* 2013;81:871–4.
- 92.** Herrera I, Pascual S, Zapater P, Carnicer F, Bellot P, María Palazón J. The use of b-blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:1194-7.
- 93.** Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grand-Lemaire V, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HVC-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5:1007:14.
- 94.** Wang F, Liu H, Wang F, Xu R, Wang P, Tang F, et al. Propranolol suppresses the proliferation and induces apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep.* 2018;17:5213-21.
- 95.** Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, Béliveau R. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol.* 2010;53:200-8.
- 96.** Serté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010;52:1017-22.
- 97.** Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study. *J Hepatol* 2011;55:794–9.

- 98.** Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: post hoc analysis of three randomized trials with 1198 patients. *Hepatology*. 2016;63:1968-76.
- 99.** Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective beta-blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146:1680-90.
- 100.** Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen J-EB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based on Danish patient registers. *Liver Int*. 2016 Sep; 36:1304–12.
- 101.** Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*. 2015; 64:1111-9.
- 102.** Kalambokis GN, Christodoulou D, Baltayiannis G, Christou L. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child-Pugh cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2011;53:1412-3.
- 103.** Galbois A, Das V, Thabut D, Maury E, Ait-Oufella H, Housset C. Beta-blockers have no effect on outcomes in patients with cirrhosis and severe infections. *Hepatology*. 2011; 53:1412-3.
- 104.** Robins A, Bowden A, Watson W, Smith F, Gelson W, Griffiths W. Beta-Blockers in cirrhosis patients with refractory ascites. *Hepatology*. 2014;59:2054-5.

105. Kimer N, Feineis M, Moller S, Bendtsen F. Beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites: a retrospective cohort study and review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:129-37.
106. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int.* 2016;36:1304-12.
107. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tanton P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:78-85.
108. Albillos A, Zamora J. Beta-blockers in patients with refractory ascites. *Hepatology* 2011;53:1783.
109. Wong RJ, Robinson A, Ginzberg D, Gomes C, Liu B, Bhuket T, et al. Assessing the safety of beta blocker therapy in cirrhosis patients with ascites: A meta-analysis. *Liver Int.* 2019. Epub ahead of print.
110. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis and haemodynamic and non-haemodynamic effects of b-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut.* 2012;61:967-69.
111. Ferrarese A, Tikhonoff V, Casiglia E, Angeli P, Fasolato S, Fraggian D, et al. Hemodynamic evaluation of nonselective beta-blockers in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 May 9;2018:4098210.
112. Albillos A, Martínez J, Téllez L. Continued controversy over the

- safety of beta-blockers in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2016;63:1726-9.
- 113.** Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, et al. Nonselective beta-blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1096-1104.
- 114.** Njei B, McCarty TR, Garcia-Tsao G. Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of beta-blocker matters. *Gut* 2016;65:1393–4
- 115.** Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2009;87:763-70.
- 116.** Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;4:S44-S52.
- 117.** Ortiz-Olvera NX, Castellanos-Pallares G, Gómez-Jiménez LM, Cabrera-Muñoz ML, Méndez-Navarro J, Morán-Villota S, et al. Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis: an autopsy study. *Ann Hepatol*. 2011;10:321-6.
- 118.** Moller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 167;1101-8.
- 119.** Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int*. 2011;31:534-40.
- 120.** Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*.

- 2013; 58:51-7.
- 121.** Wiese S, Hove J, Mo S, Mookerjee RP, Petersen CL, Vester-Andersen MK, et al. Myocardial extracellular volumen quantified by magnetic resonance is increased in cirrhosis and related to poor outcome. *Liver Int.* 2018;30.
- 122.** Modha K, Kapoor B, Lopez R, Sands MJ, Carey W. Symptomatic heart failure after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: incidence, outcomes, and predictors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018; 41:564-71.
- 123.** Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol.* 2016;67:125-30.
- 124.** Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transpl Int.* 2011;24:425-32.
- 125.** Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008;85:1766–1772.
- 126.** Raibie RN, Cazzinaga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patient treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2458-66.
- 127.** Eimer MJ, Wright JM, Wang EC, Kulik L, Blei A, Flamm S, et al. Frequency and significance of acute heart failure following liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2008;101:242-4.

- 128.** Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010;59:105-10.
- 129.** Ruiz del Arbol, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
- 130.** Loscalzo J, Libby P, Epstein J. Biología básica del aparato cardiovascular. Harrison, Principios de Medicina Interna, 20ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana Editores S.A.
- 131.** Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology*. 1996;110:1191-98.
- 132.** Gerbes AL, Remien J, Jünger D, Sauerbruch T, Paumgartner G. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet*. 1986;1:1409-11.
- 133.** Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990;12:481-5.
- 134.** Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol*. 1994;267:G87-G93.
- 135.** Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 1997;26:904-12.

- 136.** Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, Bova S, Cavalli M, Cargnelli G, et al. An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008;48:1913-23.
- 137.** Jue DN, Ma ZH, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology*. 1997;25:1361-5.
- 138.** Gasaki SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol*. 1005;146:315-23.
- 139.** Batkai S, Mukhopadhyay P, Harvet-White J, Kechrid R, Pacher P, Kunos G. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:1689-95.
- 140.** Van Obbergh L, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related. *J Hepatol*. 1996;24:747-52.
- 141.** Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102:213-22.
- 142.** Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the bile duct-ligated rats. *Gastroenterology*. 2000; 118:937-44.
- 143.** Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 1006;3:329-37.

- 144.** Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol.* 1997;273:537-44.
- 145.** Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology.* 2001;121:1209-18.
- 146.** Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27:28-34.
- 147.** Ytting H, Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Moller S. Prolonged Q-T(c) interval in mild portal hypertensive cirrhosis. *J Hepatol.* 2005;43:637-44.
- 148.** Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clin Sci (Lond).* 2009;116:851-59.
- 149.** Bal JS, Thulvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int.* 2003;23:243-48.
- 150.** Kim SM, George B, Alcivar-Franco D, Campbell CL, Charnigo R, Delisle B, et al. QT prolongation is associated with increased mortality in end stage liver disease. *World J Cardiol.* 2017;9:347-54.

151. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet*. 1993;341:1423-28.
152. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, Savelli F, Berzigotti A, Bracci E, et al. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48:415-21.
153. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Moller S. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:239-46.
154. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852-55.
155. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 1999;97:259-67.
156. Piscaglia F, Valgimigli M, Rapezzi C, Ferlito M, Gaiani S, Siringo S, et al. Left ventricular volumes in liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2000; 32:392-97.
157. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-37.

- 158.** Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68-74.
- 159.** Kovacs A, Schepke M, Heller J, Schild HH, Flacke S. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:290-96.
- 160.** Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97:142-48.
- 161.** Moller, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:785-94.
- 162.** Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:279-84.
- 163.** Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-5.
- 164.** Nazar A, Sitges M, Guevara M, Terra C, Marinelli A, Villa F, et al. Cardiomyopathy in patients with cirrhosis. Frequency, characteristics and relationship with circulatory dysfunction and prognosis. *J Hepatol* 2009;50:S85.

- 165.** Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869-75.
- 166.** Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2458-66.
- 167.** Armstrong MJ, Gohar F, Dhaliwal A, Nightingale P, Baker F, Greaves D, et al. Diastolic dysfunction on echocardiography does not predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:797-806.
- 168.** Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17:1321-60.
- 169.** Rimbasi RC, Baldea SM, Guerra RDGA, Visoiu SI, Rimbasi M, Pop CS, et al. New definition criteria of myocardial dysfunction in patients with liver cirrhosis: A speckle tracking and tissue Doppler imaging Study. *Ultrasound Med Biol.* 2018; 44:562-74.
- 170.** Inglés AC, Hernández I, García Estañ J, Quesada T, Carbonell LF. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am J Physiol.* 1991;260:H1912-7.

- 171.** Caramelo C, Fernández-Muñoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodríguez-Puyol, López-Novoa JM, et al. Effect of volumen expansión on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology*. 1986;6:129-34.
- 172.** Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:785-94.
- 173.** Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol*. 2011;54:810-22.
- 174.** Kelbaek H, Rabol A, Brynjolf I, Eriksen J, Bonnevie O, Godtfredsen J, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol*. 1987;7:35-41.
- 175.** Benardi M, Rubboli A, Trevisani F, CAnellieri C, Ligabue A, Brandini M, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1991;12:207-16.
- 176.** Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol*. 1984;54:852-55.
- 177.** Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268-75.
- 178.** Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;22:326-32.

- 179.** Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974;49:754-60.
- 180.** Vachier F, Moreau R, Gadano A, Yang S, Sogni P, Hadengue A, et al. Hemodynamic and metabolic effects of terlipressin in patients with cirrhosis receiving a nonselective beta-blocker. *Dig Dis Sci* 1996;41:1722-26.
- 181.** Yotti R, Ripoll C, Benito Y, Catalina MV, Elizaga J, Rincon D, et al. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65:2019-30.
- 182.** Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, Bianchini M, Costetti M, Caporali C, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 68:949-58.
- 183.** Ripoll C, Bañares R, Zipprich A. It takes two “eyes” to see in depth. *J Hepatol.* 2018; 24:S0168.
- 184.** Widemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Koealski M, Hatle L, et al. Myocardial function by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:792-99.
- 185.** Yotti R, Bermejo J, Benito Y, Sanz-Ruiz R, Ripoll C, Martínez-Legazpi P, et al. Validation of noninvasive indices of global systolic function with normal and abnormal loading conditions: A simultaneous

- echocardiography pressure-volume catheterization study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7:164-72.
- 186.** Kim Y, Baik SK, Suk KT, Kim JW, Kwon SO, et al. Dobutamine stress echocardiography: a new screening method for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:1064.
- 187.** Krag A, Bendtsen F, Kjaer A, Leth-Petersen C, Moller S. Cardiac function studied by dobutamin stress MRI in patients with mild cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:S277.
- 188.** Schrier RW, Arroyo V, Benardi M, Epstein M, Henrikse JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypotesis: a proposal for the initiation of renal sodium and wáter retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.
- 189.** Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998;339:533-41.
- 190.** Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999;19:411-26.
- 191.** Popov D, Krasteva R, Ivanova R, Mateva L, Krastev Z. Doppler parameters of hepatic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *In J Nephrol*. 2012;961654.
- 192.** Malpas SC, Leonard BL. Neural regulation of renal blood flow: a re-examination. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27:956-64.
- 193.** Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhy A, Mookerjee RP, Moore K, et al. Relationship between activation of the sympathetic

- nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111-9.
- 194.** Dobrowolski L, Badzyska B, Walkowska A, Sadowski J. Osmotic hypertonicity of the renal medulla during changes in renal perfusion pressure in the rat. *H Physiol.* 1998;508:929-35.
- 195.** McAvoy NC, Semple S, Richards JM, Robson AJ, Patel D, Jardine AG, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:947-54.
- 196.** Garcia-Martinez R, Noiret L, Sen S, Mookerjee R, Jalan R. Albumin infusion improves renal blood flow autoregulation in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute kidney injury. *Liver Int.* 2015;35:335-43.
- 197.** Persson PB, Ehmke H, Nafz B, Kirchheim HR. Sympathetic modulation of renal autoregulation by carotid occlusion in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1990;258:F364-70.
- 198.** Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela V, Castellano G, Madrid JL, Muñoz-Yagüe MT, et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 1987; 5:167-73.
- 199.** Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Determinants of the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with special emphasis on the central blood volume. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41:451-8.
- 200.** Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med.* 2004;350:1646-54.

- 201.** Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 2007;46:935-46.
- 202.** Salerno F, Gerves A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
- 203.** Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Aynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007; 13:422-30.
- 204.** Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-39.
- 205.** Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation.* 2010;15:2592-600.
- 206.** Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982;307:205-11.
- 207.** Amin JK, Xiao L, Pimental DR, Pagano PJ, Singh K, Sawyer DB. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:131-9.
- 208.** Li L, Lee EW, Ji H, Zukowska Z. Neuropeptide Y-induced acceleration of postangioplasty occlusion of rat carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1204-10.

- 209.** How do antihypertensive drugs work? Insights from studies of the renal regulation of arterial blood pressure. *Front Physiol.* 2016; 29:320.
- 210.** Acute effect of propranolol and isosorbide-5-mononitrate administration on renal blood flow in cirrhotic patients. *Gut.* 1998; 42:283-7.
- 211.** Bataille C, Bercoff E, Pariente EA, Valla D, Lebrec D. Effects of propranolol on renal blood flow and renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1984;86:129-33.
- 212.** Rezayat K, Zeraati AA, Pezeshki Rad M, Chogan J, Davoudian N, Akhavan Rezayat A, et al. Impact of propranolol preventing renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Middle East J Dig Dis.* 2017;9:206-211.
- 213.** La Mura V, Tosetti G, Primignani M, Salerno F. Use of non-selective beta blockers in cirrhosis: the evidence we need before closing (or not) the window. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2265-8.
- 214.** Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46: 922-938.
- 215.** Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, Castagnone D, Panzeri A, Solenghi D, et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology.* 1998; 28: 1235-1240.

- 216.** Gómez DM. Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1951; 30: 1143-1155.
- 217.** Granata A, Zanolì L, Clementi S, Fatuzzo P, Di Nicolò P, Fiorini F. Resistive intrarenal index: myth or reality? *Br J Radiol.* 2014; 87:20140004.
- 218.** Silva-Junior G, Baiges A, Turon F, Torres F, Hernández-Gea V, Bosch J, et al. The prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis is highly dependent on the accuracy of the technique. *Hepatology.* 2015; 62:1584-92.
- 219.** Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16:233-70.
- 220.** Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation.* 1983; 67:593-602.
- 221.** Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- 222.** Bernardi M, Maggioli C, Dibra V, Zaccherini F. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6:57-66.
- 223.** Tieranu E, Donoiu I, Istratoaie O, Gaman AE, Tieranu LM, Gheonea DI, et al. Q-T interval prolongation in patients with liver cirrhosis. *Curr Health Sci J.* 2018;44:274-279.
- 224.** Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/ECAVI

- recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;1;19:380-86.
- 225.** Giannelli V, Roux O, Laouénan C, Manchon P, Ausloos F, Bachelet D, et al. Impact of cardiac function, refractory ascites and beta blockers on the outcome of patients with cirrhosis listed for liver transplantation. *J Hepatol*. 2019. Oct 14.
- 226.** Haber HL, Simek CL, Gimple LW, Bergin JD, Subbiah K, Jayaweera AR. Why do patients with congestive heart failure tolerate the initiation of beta-blocker therapy? *Circulation*. 1993;88:1610-9.
- 227.** Talwar KK, Bhargava B, Upasani PT, Verma S, Kamalakar T, Chopra P. Hemodynamic predictors of early intolerance and long-term effects of propranolol in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996;2:273-7.
- 228.** Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12:711-9.
- 229.** Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Montserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003; 37:208-17.
- 230.** Fontes JA, Tose NR, Cihakiva D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015; 74:62-8.
- 231.** Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the bile duct-ligated rats. *Gastroenterology*. 2000; 118:937-44.
- 232.** Solé C, Solà E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Cereijo U, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome:

Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.* 2019; 39:1246-1255.

233. Althouse AD. Adjust for multiple comparisons? It's not that simple. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101:1644-5.

XI. ABREVIATURAS

-A-

AASLD:	American association for the Study of the Liver
ACLF:	Del inglés, <i>Acute on Chronic Liver Failure</i> (Fallo hepático agudo sobre crónico)
ADH:	Hormona antidiurética (del inglés, <i>Antidiuretic hormone</i>)
AD:	Aurícula derecha
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AI:	Aurícula izquierda
AKI:	Daño renal agudo (del inglés “ <i>Acute Kidney Injury</i> ”)
ALT:	Alanina aminotransferase
AMPc:	Adenosín monofosfato cíclico
ASD:	Ascitis sensible a diuréticos
AST:	Aspartato aminotransferasa
ATP:	Adenosin trifosfato
AR:	Ascitis refractaria
ARP:	Actividad de renina plasmática

-B-

BBNS:	β -bloqueante no cardiosselectivo
--------------	---

-C-

CAM:	Comunidad Autónoma de Madrid
CHE:	Célula hepática estrellada

-D-

Dyn:	Dinas
DPEIV:	Diferencia pico de presión de eyección intraventricular

DSA: Ascitis sensible a diuréticos (del inglés *diuretic sensitive ascites*)

-E-

ECG: Electrocardiograma

EF_{Na}: Excreción fraccional de sodio

EH: Encefalopatía hepática

EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica

EIVPD: Diferencia pico de presión de eyección intraventricular (del inglés *ejection intraventricular pressure difference*)

EPA-SP: Estudio postautorización con seguimiento prospectivo

-F-

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FSR: Flujo sanguíneo renal

-G-

GC: Gasto cardíaco

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

GMPc: Guanosín monofosfato cíclico

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática

-H-

HAA: Hepatitis aguda alcohólica

HTP: Hipertensión portal

HPCS: Hipertensión portal clínicamente significativa

HVPG: Gradiente de presión venosa hepática (del inglés *hepatic venous pressure gradient*)

-I-

IC:	Índice cardíaco
IFABP:	<i>Intestinal fatty acid binding protein</i>
IL-6:	Interleuquina-6
IMC:	Índice de masa corporal
INR:	International normalized ratio
IR:	Índice de resistencia
-L-	
LBP:	<i>Lipopolysaccharide binding protein</i>
-M-	
MELD:	Model for end stage liver disease
-N-	
NA:	Noradrenalina
NOS:	Sintetasa del óxido nítrico (del inglés <i>nitric oxide synthase</i>)
NSBB:	β -bloqueantes no cardioselectivos (del inglés <i>non-selective β-blockers</i>)
-O-	
ON:	Óxido nítrico
-P-	
PAD:	Presión arterial diastólica
PAM:	Presión arterial media
PAPm:	Presión arterial pulmonar media
PAS:	Presión arterial sistólica
PAUD:	Presión en la aurícula derecha

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

PCP: Presión capilar pulmonar

PCR: Proteína C reactiva

PPR: Presión de perfusión renal

PKA: Del inglés *protein kinase A*

PSHE: Presión suprahepática enclavada

PSHL: Presión suprahepática libre

PVC: Presión vena cava inferior

PVR: Presión en vena renal

-Q-

QTc: QT (intervalo) corregido

-R-

RA: Ascitis refractaria (del inglés *refractory ascites*)

RVP: Resistencia vascular pulmonar

RVS: Resistencia vascular sistémica

-S-

SHR: Síndrome hepatorenal

SNS: Sistema nervioso simpático

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

-T-

TA: Tiempo de aceleración

TIPS: Derivación porto-sistémica intrahepática transyugular

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

TTKG: Gradiente transtubular de potasio

TXA2: Tromboxano A2

-V-

VD: Ventrículo derecho

Vd máx: Velocidad diastólica máxima

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*)

VHC: Virus de la hepatitis C

VHB: Virus de la hepatitis B

VI: Ventrículo izquierdo

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

Vs máx: Velocidad sistólica máxima

XII. RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Relación de figuras

Figura 1. Estadios de la cirrosis hepática y objetivos terapéuticos.

Figura 2. Estadios de la enfermedad hepática crónica y factores pronósticos.

Figura 3. Resumen de la fisiopatología de la hipertensión portal.

Figura 4. Cambios funcionales y moleculares en la microcirculación hepática.

Figura 5. Fisiopatología de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática

Figura 6. Teoría de la ventana

Figura 7. Fisiopatología de la miocardiopatía cirrótica

Figura 8. Evolución de la miocardiopatía cirrótica.

Figura 9. Métodos de diagnóstico de la función sistólica.

Figura 10. Mecanismo fisiopatológico que explica la diferencia pico de presión de eyección intraventricular.

Figura 11. Autorregulación del flujo sanguíneo renal.

Figura 12. Variación de la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo renal en los diferentes escenarios clínicos de la cirrosis

Figura 13. Efectos hemodinámicos de los β -bloqueantes no selectivos.

Figura 14. Hipótesis de estudio.

Figura 15. Descripción de la observación.

Figura 16. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos

Figura 17. Vasoconstricción renal y grado de ascitis.

Figura 18. Hemodinámica renal basal en pacientes con ascitis sensible a diuréticos y ascitis refractaria.

Figura 19. Relación de la perfusión renal y activación neurohormonal e inflamatoria basal.

Figura 20. Relación entre el grado de insuficiencia hepática y la función sistólica basal.

Figura 21. Relación del estado de vasodilatación periférica y activación neurohormonal e inflamatoria con la función sistólica basal.

Figura 22. Cambios hemodinámicos acontecidos tras la administración de β -bloqueantes no selectivos

Figura 23. Impacto de los β -bloqueantes no selectivos sobre la función sistólica.

Figura 24. Resumen de los cambios hemodinámicos cardiacos acontecidos en los pacientes con ascitis refractaria tras β -bloqueantes no cardioselectivos.

Figura 25. Impacto de los β -bloqueantes no selectivos sobre la presión de perfusión renal.

Figura 26. Resumen de los cambios hemodinámicos tras β -bloqueantes no selectivos.

Figura 27. La caída de la función sistólica depende de la disfunción cardiocirculatoria basal.

Figura 28. La caída de la función sistólica se correlaciona con el empeoramiento de la función renal en pacientes con ascitis refractaria

Figura 29. El empeoramiento de la función renal depende de la disfunción cardiocirculatoria basal

Figura 30. Impacto del tratamiento con β -bloqueantes no selectivos sobre la presión de perfusión renal

Figura 31. Presión de perfusión renal tras β -bloqueantes no selectivos y función glomerular

Figura 32. La caída de la presión de perfusión renal bajo los 65 mmHg depende de la caída en la función sistólica y se acompaña de un deterioro de la función renal

Relación de tablas

Tabla 1. Complicaciones del tratamiento diurético de la ascitis

Tabla 2. Beneficios de los β -bloqueantes no cardioselectivos en la cirrosis

Tabla 3. Evidencia del efecto de los β -bloquantes no cardioselectivos en los pacientes con cirrosis descompensada.

Tabla 4. Criterios de selección

Tabla 5. Esquema del estudio

Tabla 6. Variables y unidades de medida clínico-demográficas

Tabla 7. Variables y unidades de medida electrocardiográficas

Tabla 8. Variables y unidades de medida analíticas

Tabla 9. Variables y unidades de medida hemodinámicas (hepática y renal)

Tabla 10. Variables y unidades de medida hemodinámicas (cardiopulmonar y sistémica)

- Tabla 11.** Variables y unidades de medida ecocardiográficas
- Tabla 12.** Análisis de las variables clínicas y demográficas basales
- Tabla 13.** Análisis basal: Función hepática y descompensaciones de la cirrosis previas
- Tabla 14.** Análisis basal: Función renal basal
- Tabla 15.** Análisis basal: Ecografía Doppler renal
- Tabla 16.** Análisis basal: Hemodinámica hepática
- Tabla 17.** Análisis basal: Hemodinámica sistémica, renal y cardiopulmonar
- Tabla 18.** Análisis basal: Parámetros vasoactivos endógenos
- Tabla 19.** Análisis basal: Parámetros ecocardiográficos
- Tabla 20.** Análisis basal: Parámetros ecocardiográficos anatómicos de las cavidades cardíacas izquierdas
- Tabla 21.** Análisis basal: Parámetros ecocardiográficos de función diastólica
- Tabla 22.** Análisis basal: Parámetros ecocardiográficos de función sistólica
- Tabla 23.** Impacto de los β -bloqueantes no selectivos sobre las variables hemodinámicas (sistémica, cardiopulmonar y hepática)
- Tabla 24.** Impacto de los β -bloqueantes no selectivos sobre las variables ecocardiográficas de función sistólica
- Tabla 25.** Impacto de los β -bloqueantes no selectivos sobre las variables analíticas y hemodinámicas de función renal
- Tabla 26.** Correlación bivariante entre el cambio en la función sistólica y renal en pacientes con ascitis sensible a diuréticos
- Tabla 27.** Correlación bivariante entre el cambio en la función sistólica y renal en pacientes con ascitis refractaria
- Tabla 28.** Correlación bivariante entre el cambio en la función renal y la disfunción cardiocirculatoria en pacientes con ascitis refractaria
- Tabla 29.** Seguridad y eventos adversos

XIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ACEPCIONES

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ACEPCIONES

ACLF (del inglés Acute on Chronic Liver Failure)	Fallo hepático agudo que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se define por el fallo de al menos dos sistemas (hepático, renal, circulatorio, respiratorio, encefalopatía o coagulopatía)
Ascitis	Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.
Ascitis refractaria	Ausencia de respuesta, recurrencia de la ascitis o complicaciones derivadas del uso de diuréticos, tras al menos una semana con la dosis máxima tolerada de diuréticos y dieta hiposódica (60-90 mEq/día).
Ascitis sensible a diuréticos	Ascitis de moderada o grave que se consigue movilizar sin complicaciones con tratamiento diurético y dieta hiposódica. Se excluye de este concepto los pacientes con ascitis leve (sólo identificable mediante pruebas de imagen y no clínicamente). Por definición, todos los pacientes deben encontrarse bajo una dosis estable de diuréticos y dieta hiposódica.
AKI (daño renal agudo)	El acrónimo inglés AKI hace referencia al daño renal agudo y en los pacientes con cirrosis se define como un aumento de la creatinina sérica $>0,3$ mg/dL sobre el nivel basal en menos de 48 horas o un incremento $>1,5$ veces sobre el valor basal en menos de 48 horas o un volumen urinario $<0,5$ mL/Kg/h en 6 horas.
Beta-bloqueantes no cardioselectivos	Fármacos vasoactivos que permiten el descenso de la presión arterial y portal a través del bloqueo de los receptores β -adrenérgicos. Son propranolol, nadolol y carvedilol, labetalol, sotalol, oxprenolol y timolol.
Cirrosis hepática	Enfermedad crónica del hígado caracterizada por la existencia de fibrosis y nódulos regenerativos, que provoca cambios en la estructura y función del hígado.
Criterios de Milán	Hace referencia a los pacientes con carcinoma hepatocelular. Son los criterios habitualmente utilizados

	para la indicación de un trasplante hepático y para su cumplimiento se exige que el tumor sea único de tamaño inferior a 5 cm o existan no más de 3 tumores de tamaño inferior a 3 cm cada uno de ellos.
Diferencia pico de la presión de eyección intraventricular	Parámetro ecocardiográfico basado en la dinámica de fluidos. Se calcula como la diferencia máxima entre la presión estimada en el ápex ventricular y el tracto de salida del ventrículo izquierdo.
Encefalopatía hepática	Síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible que afecta a pacientes con hipertensión portal o colaterales porto-sistémicas de gran calibre.
Encefalopatía hepática inducida por diuréticos	Episodio agudo de encefalopatía hepática sin otro factor precipitante que el uso de diuréticos
Estudio postautorización (EPA)	Cualquier estudio realizado con medicamentos de uso humano utilizados según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso.
Flujo sanguíneo renal	Cantidad de sangre que recorre ambos riñones por minuto. En el adulto sano corresponde al 20% del gasto cardíaco en reposo y suele mantenerse constante a pesar de las fluctuaciones en la presión sanguínea arterial.
Gasto cardíaco	Cantidad de sangre impulsada por los ventrículos por cada minuto.
Gradiente de presión venosa hepática (GPVH)	Diferencia entre la presión libre y de enclavamiento medida en una de las venas suprahepáticas. Es la mejor estimación del grado de hipertensión portal en pacientes con cirrosis.
Hipertensión portal	Elevación de la presión en el sistema venoso portal.

Hiponatremia inducida por diuréticos	Caída del sodio plasmático >10 mmol/L o a un valor de 125 mmol/L a pesar de las medidas apropiadas
Índice cardíaco	Cantidad de sangre impulsada por los ventrículos por cada minuto y metro cuadrado.
Índice de resistencia de la arteria renal	Parámetro ecográfico Doppler que estima el grado de vasoconstricción de la arteria renal.
Insuficiencia renal inducida por diuréticos	Elevación de la creatinina sérica >100% o hasta alcanzar un valor >2 mg/dL en pacientes con ascitis sensible a diuréticos
MELD (del inglés Model for End-Stage Liver Disease)	Sistema de puntuación para medir la gravedad de la enfermedad hepática crónica a través de tres valores analíticos: creatinina sérica, INR y bilirrubina plasmática. Es utilizado para establecer la prioridad en la lista de espera de trasplante hepático.
Metabolitos del óxido nítrico	Concentraciones plasmáticas de nitrato/nitrito
Miocardopatía cirrótica	Conjunto de alteraciones miocárdicas que aparecen en los pacientes con cirrosis de cualquier origen y que implican una respuesta contráctil ventricular reducida o insuficiente ante determinados estímulos.
Paracentesis	Punción percutánea abdominal que permite la evacuación de líquido de la cavidad peritoneal.
Peritonitis bacteriana espontánea	Infección del líquido ascítico sin que exista infección de órgano intraabdominal alguno. Se define por un recuento de neutrófilos >250/mm ³ en el líquido ascítico.
Presión capilar pulmonar	Medida de presión obtenida tras el enclavamiento con balón en una rama de una de las arterias pulmonares. Es el estimador hemodinámico de la presión existente en la aurícula izquierda y por tanto sirve de medida de congestión cardíaca/insuficiencia cardíaca izquierda.

Presión de perfusión renal	Diferencia entre la presión renal aferente (presión arterial media) y eferente (presión en la vena renal).
Profilaxis primaria	Estrategia de prevención de la hemorragia varicosa cuyo objetivo es prevenir el primer episodio de sangrado en pacientes con varices grandes, con puntos rojos o pequeñas pero con disfunción hepática grave. Se realiza administrando BBNS (salvo contraindicación).
Profilaxis secundaria	Estrategia de prevención de la hemorragia varicosa cuyo objetivo es prevenir el segundo episodio y sucesivos. Incluye la combinación de tratamiento endoscópico y BBNS (salvo contraindicación).
Resistencia vascular sistémica	También llamado resistencia periférica total. Hace referencia a la dificultad que opone el sistema vascular (excluyendo la circulación pulmonar) al flujo de sangre.
Respuesta hemodinámica (a BBNS)	Caída del GPVH de al menos el 10% del valor inicial o por debajo de 12 mmHg después del tratamiento crónico con BBNS.
Síndrome hepato-renal	Insuficiencia renal de carácter funcional acontecida en los pacientes con cirrosis por vasoconstricción de la arteria renal. Exige la excusión de otras etiologías de insuficiencia renal.
Síndrome hiperdinámico	Situación clínica caracterizada por un aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la resistencia arterial sistémica y consecuentemente aumento del gasto cardíaco con el fin de aumentar el aporte de oxígeno.
Termodilución (catéter Swan-Ganz)	Método de estimación del gasto cardíaco que requiere la inyección de un bolo de suero fisiológico frío en el puerto proximal del catéter. A través de un sensor localizado en su extremo distal se determina el cambio resultante de la temperatura, de manera que el gasto cardíaco se relaciona inversamente con el área bajo la curva de termodilución entre la temperatura y el tiempo.

TIPS (del inglés transjugular intrahepatic porto-systemic shunt)	Creación de una comunicación entre la vena porta y una de las venas suprahepáticas mediante la implantación de una prótesis metálica. Permite el descenso de la presión portal y es un tratamiento de la hemorragia varicosa y/o la ascitis refractaria.
---	--

X. ANEXOS

ANEXO I. Comunicaciones y publicaciones relacionadas con el tema de investigación

Durante el periodo de realización de esta Tesis Doctoral he participado en las siguientes publicaciones y comunicaciones a congresos **relacionadas con el tema de investigación:**

Publicaciones internacionales

- Albillos A, Martínez J, **Téllez L**. Continued controversy over the safety of beta-blockers in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2016;63:1726-9.
- Martínez J, **Téllez L**, Albillos A. Acute variceal bleeding in patients on primary prophylaxis with nonselective beta-blockers: a poor prognosis factor? *Hepatology*. 2017;65:1774.
- Garcia Garcia de Paredes A, **Téllez L**, Rodríguez-Gandía MA, Martínez J, Rodríguez de Santiago E, Aguilera Castro L, et al. Incidence, predictive factors and impacts of acute kidney injury in cirrhotic patients hospitalized for cellulitis. *Liver Int*. 2018;38:285-294.

Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales

- **Comunicación oral (nacional): L Téllez**, L Ibáñez, C Pérez del Villar, R Yotti, M Rivera, E Rodríguez de Santiago, J Martínez, MA Rodríguez Gandía, L Carrión, F Gea, J Bermejo, R Bañares, A Albillos. Los beta-bloqueantes no-selectivos reducen la función sistólica cardiaca e influyen en el deterioro de la función renal en pacientes con ascitis refractaria. Congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España. Febrero de 2018.

- **Póster (internacional):** L Téllez, L Ibáñez, C Pérez del Villar, R Yotti, M Rivera, E Rodríguez de Santiago, J Martínez, MA Rodríguez Gandía, L Carrión, F Gea, J Bermejo, R Bañares, A Albillos. Non-selective beta-blockers reduce cardiac systolic function and impair renal function in patients with refractory ascites. International Liver Congress 2018. París, Francia. Abril de 2018.
- **Comunicación oral (nacional):** L Téllez, L Ibáñez, C Pérez del Villar, R Yotti, M Rivera, E Rodríguez de Santiago, J Martínez, MA Rodríguez Gandía, L Carrión, F Gea, J Bermejo, R Bañares, A Albillos. Efecto del bloqueo beta-adrenérgico sobre la función cardíaca, renal y la hemodinámica hepática en los pacientes con ascitis refractaria. Semana de las Enfermedades Digestivas 2018. Valencia, España. Junio de 2018.
- **Comunicación oral (internacional):** R Sánchez-Aldehuelo, L Téllez, M Rivera, V Bruguera, L Ibáñez, L Carrión, E Garrido, J Martínez, MA Rodríguez Gandía, F Gea, A Albillos. Kidney Doppler ultrasound to predict severity of kidney injury in patients with cirrhosis and ascites receiving treatment with non-selective beta-blockers. EUROSON 2019. Granada, España. Mayo de 2019.
- **Comunicación oral (internacional):** A García García de Paredes, L Téllez, N Manicardi, L Ibáñez, F Royo, J Bermejo, C Blanco, C Fondevilla, L García-Bermejo, JM Falcón, R Bañares, J Gracia-Sancho, A Albillos. A circulating microRNA signature identifies response to beta-blockers and severe circulatory dysfunction in patients with decompensated cirrhosis. Liver Meeting 2019. Boston, EEUU. Noviembre de 2019.

ANEXO II. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Título: Efectos del bloqueo beta-adrenérgico sobre la función cardiaca, la hemodinámica sistémica y esplácnica y la función renal en pacientes cirróticos con ascitis refractaria.

Código de protocolo: ALB-BET-2011-01

Promotor:

Dr. Agustín Albillos Martínez.

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

Investigador principal: Dr. Agustín Albillos Martínez. Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Teléfono de contacto: 91 3368085.

Introducción:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo de un estudio de investigación sobre cirrosis hepática en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Finalmente, si desea participar, por favor, firme la autorización y entréguesela a su médico. Gracias por adelantado.

Participación voluntaria:

Debe saber que su participación en este proyecto es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en

cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Descripción general del estudio:

Objetivos del estudio:

La cirrosis hepática, que usted padece, es una enfermedad en la cual se observa un aumento de presión en la vena porta (*hipertensión portal*). Esto puede llevar a varias complicaciones, entre las cuales destacan la formación de varices y la hemorragia digestiva por rotura de varices (venas dilatadas en esófago y estómago, principalmente), la ascitis y la encefalopatía. Habitualmente para valorar el riesgo de estas complicaciones en los pacientes que padecen cirrosis hepática se mide el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), un equivalente de la presión portal, a través de una prueba llamada cateterismo de las venas suprahepáticas.

Usted presenta un riesgo incrementado de presentar una hemorragia por rotura de varices esofágicas, por lo que está indicado que reciba un tratamiento preventivo con beta-bloqueantes, fármacos destinados a disminuir la presión en la vena porta y por lo tanto a disminuir el riesgo de hemorragia.

Recientemente han aparecido algunas evidencias que sugieren que en un subgrupo determinado de pacientes con cirrosis, aquellos con ascitis que precisa evacuación periódica con paracentesis por ausencia de respuesta al tratamiento diurético, este tratamiento podría no ser el más adecuado por afectar a la función del corazón. Sin embargo, por el momento se sigue considerando que el beneficio que aportan los beta-bloqueantes en términos de prevención de la hemorragia supera los posibles riesgos derivados de su acción sobre el corazón, y por lo tanto se siguen considerando los fármacos de elección en su situación. El objetivo del estudio titulado: *“Efectos del bloqueo beta-adrenérgico sobre la función cardiaca, la hemodinámica sistémica y esplácnica y la función renal en pacientes cirróticos con ascitis refractaria”* en el que le invitamos a participar es valorar la repercusión del tratamiento beta-bloqueante en la función cardiaca y renal.

¿Qué significa participar en el estudio?

La participación en el estudio no influirá en el seguimiento ni en el control de la enfermedad por su médico habitual. Los datos que se requieran serán tomados de su historia clínica. Estos datos se refieren a información epidemiológica (fecha de nacimiento, etnia, lugar de nacimiento, etc.), antecedentes familiares y personales, información sobre su enfermedad (fecha de diagnóstico, datos referentes a los análisis realizados, pruebas de imagen, etc.), evolución (episodios de hemorragia digestiva, ascitis, trasplante hepático, etc.) y tratamientos recibidos, entre otros.

También necesitaremos medir el gradiente de presión venosa hepática al inicio del estudio y al finalizarlo (al cabo de 4 semanas). Para realizar dicha medición es necesario puncionar la vena yugular (la principal vena del cuello) para avanzar a través de ellas los catéteres hasta el hígado. La exploración se realiza bajo anestesia local, por lo que la única molestia es el pinchazo y escozor inicial al ponerle la anestesia. Además, si usted lo desea se le administrará un sedante suave que puede mejorar la tolerancia a la exploración. Esta técnica puede dar lugar a complicaciones, en relación principalmente con la punción de la vena. La más frecuente que aparece en aproximadamente en una de cada 20 exploraciones, es la aparición de un hematoma, pero también pueden tener lugar lesiones vasculares. Las complicaciones graves son muy infrecuentes. De todas formas se adoptarán las medidas para que el riesgo de complicaciones sea mínimo. Durante el cateterismo se usa contraste radiológico para ver los vasos sanguíneos con rayos X. El riesgo de alergia a esta sustancia es muy bajo, y su antecedente contraindica el uso de estas sustancias. Durante el cateterismo se usan catéteres para medir las presiones del corazón y pulmones, y medir el gasto cardíaco (los litros de sangre que el corazón bombea por minuto), así como medir la presión en la vena renal. El riesgo de este procedimiento añadido es mínimo, pero alarga el estudio y requiere monitorizar continuamente el electrocardiograma. Estas precauciones, por otra parte se toman rutinariamente. A lo largo del estudio se recogerán varias muestras de sangre y orina para determinar los parámetros relevantes que nos ayuden a la consecución de los objetivos del estudio. Las muestras de sangre y orina obtenidas serán almacenadas en un congelador de uso específico para los proyectos de este equipo investigador, al que sólo tienen acceso los miembros de dicho equipo. El

responsable es el Dr Albillos, a quien debe dirigirse usted en caso de que desee ejercer sus derechos de acceso, rectificación o cancelación del uso de sus muestras. Sus muestras serán conservadas para su uso posterior en este proyecto de investigación. En caso de que usted lo desee, podrá ceder sus muestras al biobanco, para su uso en futuros proyectos de investigación. Para ello le entregaremos otro consentimiento informado. Usted puede participar en el estudio actual sin estar obligado a ceder sus muestras al biobanco. En este caso, el excedente de las muestras de sangre y orina empleadas en este estudio será destruido. En todo momento se seguirá lo estipulado en la ley de investigación biomédica 14/2007. Los datos y las muestras obtenidas serán identificados mediante un código que garantizará su confidencialidad. Los datos clínicos serán almacenados en un ordenador con clave al que sólo tiene acceso los investigadores directamente asociados con el proyecto. Tan sólo los investigadores de este hospital directamente relacionados con el proyecto tendrán accesos a los datos.

En el estudio se prevé la realización de otras pruebas no invasivas, es decir, que le ocasionarán mínimas molestias. Estas pruebas incluyen una ecografía del corazón y los riñones, y un análisis de orina. La ecografía del corazón se realizará en el Hospital Gregorio Marañón, por disponer sólo este centro de la tecnología necesaria para medir determinadas variables importantes del estudio. Por lo tanto, su participación en el estudio comprenderá una visita inicial para recoger los datos clínicos y analíticos basales, así como la medición de la presión venosa hepática y la valoración por ecografía de la función renal y cardiaca, previamente al inicio del tratamiento con beta-bloqueantes que usted precisa para prevenir la hemorragia por varices. Al cabo de 15 días, se realizará una visita con carácter exclusivamente clínico, destinada a valorar la tolerancia al tratamiento. Por último, pasadas 4 semanas desde que usted recibe el tratamiento con beta-bloqueantes a la dosis adecuada, se repetirán los estudios iniciales.

Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio.

No se puede garantizar que usted vaya a obtener ningún beneficio por el hecho de participar en este estudio.

Su participación incluye recibir el tratamiento actualmente reconocido y establecido como adecuado para prevenir la hemorragia variceal, por lo que no difiere del que usted recibiría en caso de no participar en dicho estudio. Los riesgos de este tratamiento son mínimos, y se refieren principalmente a la aparición de efectos secundarios leves como cansancio, mareo, hipotensión, disminución de la frecuencia cardiaca, o alteraciones sexuales. Todos estos efectos son reversibles una vez suspendido el tratamiento. Los riesgos del tratamiento son los mismos que existirían tomando dicho tratamiento sin participar en el estudio. En caso de que usted no tolere dicho tratamiento, será excluido del estudio y se le ofrecerá un tratamiento alternativo, consistente en la ligadura endoscópica de las varices. En caso de que usted ya haya presentado un episodio previo de hemorragia por varices, será incluido de forma rutinaria en un programa de ligadura endoscópica de varices. Si usted precisa de paracentesis periódicas para el control de su ascitis, éstas serán programadas en función de sus necesidades a lo largo del estudio. Además, se contempla la realización de una serie de pruebas adicionales, que se le realizarán sólo por el hecho de participar en el estudio y a las que no sería sometido en caso de no participar. Estas pruebas son una ecografía del corazón (que se realizará en el Hospital General Gregorio Marañón) y otra de los riñones. Ninguna de ellas entraña riesgos para usted al no ser invasivas. Su única finalidad es aportarnos información acerca de cómo influye el tratamiento con beta-bloqueantes en la función de estos órganos, por lo que usted tampoco percibirá un beneficio por el hecho de realizarse dichas pruebas.

Por otro lado, su participación en este estudio nos ayudaría a comprender mejor el efecto que este tratamiento tiene en los pacientes con enfermedad avanzada, de cara a la posibilidad afinar las indicaciones de estos fármacos en el futuro.

Coste para el paciente:

La participación en este estudio no le ocasionará ningún coste, porque las visitas que tendrá que realizar al centro son las habituales, y las pruebas no habituales serán costeadas por los fondos destinados a esta investigación.

Confidencialidad de datos:

Todos los datos que usted nos facilitará, tanto para la elaboración de su historia clínica, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Los datos serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo, la transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R.D. 994/99. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Usted tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, poniéndose en contacto con el investigador principal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

Personas de contacto:

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre el estudio, la medicación o los cuidados de su enfermedad. En caso de necesitar cualquier información no dude en contactar con el investigador principal del estudio, el Dr. Agustín Albillos Martínez en el teléfono 91 3368085.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Título del estudio: Efectos del bloqueo beta-adrenérgico sobre la función cardiaca, la hemodinámica sistémica y esplácnica y la función renal en pacientes cirróticos con ascitis refractaria.

Código de protocolo: ALB-BET-2011-01

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con:

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1º Cuando quiera
2º Sin tener que dar explicaciones.
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Consiento la donación de muestra de sangre y orina en las condiciones expresadas en la Hoja de información

SI

NO

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

FIRMA DEL INVESTIGADOR

