

Trabajo original

El uso de misoprostol asociado al tratamiento diurético en el paciente cirrótico

Armando Medina González,¹ Xóchitl García Samper,¹ Eduardo Pérez Fernández,¹ Luis Alejandro Fernández R,² Óscar Contreras Rivas,¹ Alfredo Chávez Oest,¹ Nelly Márquez Andrade,¹ Ma. Elena Hernández Gómez,¹ Katia Jáuregui Luna,¹ Julio C Soto Catalán¹

¹Servicio de Gastroenterología, Coordinación de Medicina Interna, ²Medicina Nuclear del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE

Resumen

Es indispensable conservar la función renal de los pacientes con cirrosis hepática, ya que la insuficiencia renal se asocia con una alta morbimortalidad en dichos pacientes. La vasoconstricción sistémica, la disminución del flujo sanguíneo renal y la disminución de metabolitos urinarios de prostaglandinas son importantes en la patogénesis de esta nefropatía. El misoprostol, prostaglandina sintética, puede modificar favorablemente algunos de los cambios en la hemodinamia renal de la cirrosis.

Objetivo: Evaluar los cambios de la función renal en el paciente cirrótico con el uso de misoprostol.

Metodología: Se estudiaron 15 pacientes con cirrosis hepática que habían desarrollado ascitis, con creatinina sérica menor a 1.5 mg/dL. Se determinaron: depuración de creatinina, volumen urinario, excreción de sodio urinario y la fracción excretada del mismo en 24 h., el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal bilateral antes y después de la administración vía oral de misoprostol. Se aceptó un valor significativo a $p < 0.05$. **Resultados:** Se encontró mejoría significativa únicamente en el flujo sanguíneo renal ($p = 0.02$), después de la administración de misoprostol. Sin embargo, al separar a los pacientes en dos grupos: los que usan diuréticos y aquellos que no los usan, se obtiene una diferencia significativa en el filtrado glomerular ($p < 0.001$), el flujo sanguíneo renal ($p < 0.01$) y la diuresis ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en otros parámetros.

Conclusiones: El uso de misoprostol en los pacientes cirróticos que utilizan diuréticos para el tratamiento de ascitis y retención hídrica, mejora los parámetros de la función renal, al incrementar el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la diuresis, actuando como vasodilatador en las arterias renales.

Palabras clave: Cirrosis, misoprostol, diurético, función renal.

Summary

Keeping a good renal function in cirrhotic patients is of paramount importance, since vasoconstriction and low renal blood flow, as well as a decrease in prostaglandin urinary metabolites are involved in the pathogenesis of renal failure. A synthetic prostaglandin E can improve renal hemodynamics.

Objective: Evaluate renal function in cirrhotics with the use of misoprostol

Methods: 15 patients with ascites and serum creatinine lower than 1.5 mg/dL were studied. Urinary volume, sodium and creatinine clearance, glomerular filtrate and renal blood flow were determined before and after misoprostol

Results: Only an increase in renal blood flow was observed if not diuretics were being administered. When these were given, misoprostol improved filtration blood flow and diuresis

Conclusions: Misoprostol in cirrhotic patients enhance renal function through its vasodilation effect.

Key words: Cirrhosis, renal function, prostaglandin E.

Introducción

Durante el año 1997 fallecieron 40 personas por cirrosis hepática en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional "Dr. Adolfo López Mateos" del ISSSTE. En poco más de la mitad de ellas se detectó insuficiencia renal funcional (IRF) con creatinina sérica < 1.6 mg% y diuresis menor de 500 mL al día. La cirrosis hepática es una de las principales causas de muerte en la población general de nuestro país, y la cuarta causa de muerte en pacientes en edad reproductiva.^{1,2} Las alteraciones vasculares sistémicas desencadenadas por diversos procesos como la hipertensión portal, la retención de líquido en el área mesentérica, la vasodilatación con baja de resistencias periféricas, los sistemas vasoactivos endógenos, entre otros, llevan finalmente a una vasoconstricción arteriolar renal³ que, como algunos estudios han de-

mostrado, se manifiestan por una disminución urinaria de los metabolitos de prostaglandinas, retención de agua y sodio, ascitis y vasoconstricción renal,⁴ fenómeno inicial en la génesis de la IRF, trastorno definido por un descenso del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular por vasoconstricción e hipovolemia,⁵ se puede presentar de manera lenta o bien aparecer de forma súbita y progresiva llevando a los pacientes a fallecer en pocos días. Esta IRF es una causa asociada de muerte en la población de pacientes con cirrosis hepática. Las prostaglandinas de los grupos E, I y D requieren normalmente de ciertos estímulos (angiotensina II, norepinefrina), para iniciar su efecto vasodilatador y mantener la función renal, en condiciones de hiperactividad de los sistemas vasoconstrictores en pacientes cirróticos no azotémicos con ascitis;⁵ pero una disminución de la síntesis renal de prostaglandinas inicia la patogénesis de la retención de agua y sodio.^{6,7} La vasoconstricción renal en la cirrosis asociada a hipotensión arterial ocurre por diversos factores sostenidos por mecanismos homeostáticos, como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldesterona, la hormona antidiurética, el óxido nítrico y el factor natriurético atrial entre otros, ocasionando una reducción del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, cambios sólo detectables por técnicas especiales o por sus manifestaciones clínicas más severas.⁷⁻¹⁰ Estas alteraciones también se han relacionado con un incremento de las prostaglandinas vasoconstrictoras con efecto sobre los vasos arteriales renales.¹¹

Considerando que un hallazgo asociado al desarrollo de ascitis en un paciente con cirrosis, es la disminución de los metabolitos urinarios de las prostaglandinas, la baja en la producción de éstas se considera parte de la génesis de la insuficiencia renal funcional; paralelamente se encuentran alterados los mecanismos que regulan la función de otras sustancias similares (óxido nítrico). De ahí se pensó que la administración por vía oral de una prostaglandina del grupo E, pudiera modificar estas condiciones en el paciente ambulatorio, con ascitis, sobre la base de algunos estudios que indican no sólo un efecto vasodilatador, sino natriurético;¹²⁻¹⁴ además, puede tener efecto citoprotector a nivel del hígado cirrótico, como se ha visto en algunos casos de insuficiencia hepática fulminante.¹³⁻¹⁶

Es pues posible considerar que la administración oral de misoprostol (PGE), con efecto vasodilatador en la arteria renal, logre revertir algunos de los cambios que ocasionan la retención hídrica, y de ahí surgió la siguiente pregunta; ¿Es posible mejorar la función renal de los pacientes con cirrosis hepática mediante el uso de prostaglandinas por vía oral?

Material y métodos

En el periodo comprendido entre abril y agosto del presente año, se captaron en la consulta externa 16 pacientes

(8 mujeres y 8 hombres) con un promedio de edad de 57.46 (rangos de 39 a 75 años), con antecedentes de alcoholismo o hepatitis viral crónica, cuadro clínico, exámenes de laboratorio, ultrasonido hepático, gammagrama hepatoesplénico y, en algunos, biopsia hepática compatibles con el diagnóstico de cirrosis hepática. Cinco de ellos se encontraban en clasificación A de Child-Pugh, 9 en clasificación B y uno en C, con ascitis o historia de haberla tenido y que presentaban cifras de creatinina sérica menores a 1.5 mg/dL, sin otras causas de daño prerrenal, renal o posrenal; ausencia de ingestión (< 3 semanas), de medicamentos nefrotóxicos y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y que tenían al momento de la selección, un cuadro clínico estable. Se excluyó un paciente que durante el tiempo de estudio presentó descontrol hemodinámico con insuficiencia renal aguda secundaria a pérdidas gastroenterales importantes. Las causas principales de la cirrosis fueron alcohol (11), HCV (4), además de un caso de cirrosis tóxica.

En cada paciente se determinaron: depuración de creatinina en orina de 24 horas mediante la fórmula:

$$\frac{(\text{Creatinina urinaria}) (\text{Volumen urinario})}{(\text{creatinina sérica}) (1440)}$$

Volumen urinario, excreción de sodio urinario y su fracción excretada en 24 horas (FENa) por la fórmula:

$$\frac{(\text{Sodio urinario}) (\text{sodio sérico}) \times 100}{(\text{Creatinina urinaria}) (\text{Creatinina sérica})}$$

así como el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal bilateral, estos dos últimos por medio de perfil renal gammagráfico con un radiotrazador de pentetato de tecnecio Tc99m (Technescan DTPA Mallinckrody Medical, Inc.) y un detector de centelleo Starcam 400 AC tomográfico con colimador de baja energía de resolución media. Todo lo anterior antes y durante la administración de misoprostol (*citotec*, Lab. Searle), tres veces al día durante tres semanas.

Se utilizaron para el análisis estadístico la cuenta numérica, promedio y desviación estándar, así como el método de McNemar para muestras medidas dos veces y la prueba de χ^2 con corrección de Yates para dos muestras independientes, aceptando un valor de *p* significativo igual o menor a 0.05.

Resultados

Se compararon los resultados del estudio basal y los obtenidos después de tres semanas de administración de misoprostol en los 15 pacientes estudiados. Se encontró que de todos los parámetros medidos, el único que mostró una mejoría significativamente estadística fue el flujo sanguíneo renal bilateral con una *p* = 0.02 (cuadro 1).

Cuadro 1. Los numerales 1 y 2 demuestran antes y después de la administración de misoprostol.

Parámetro	Media \pm 1DE	Valor de χ^2	Valor de p
Depuración de creatinina 1	64.34 \pm 38.77		
Depuración de creatinina 2	82.49 \pm 48.35	1.99	0.20
Filtrado glomerular 1	88 \pm 18.5		
Filtrado glomerular 2	96.36 \pm 10.6	0.29	0.70
Flujo sanguíneo bilateral 1	1195.79 \pm 233.84		
Flujo sanguíneo bilateral 2	1315.5 \pm 179.7	5.61	0.02
Diuresis 1	1278.67 \pm 579.74		
Diuresis 2	1338.67 \pm 599.74	1.32	0.30
Na urinario 1	84.34 \pm 43.69		
Na urinario 2	66.62 \pm 23.06	1.85	0.20
FENa 1	1.31 \pm 2.12		
FENa 2	0.61 \pm 0.3	0.05	0.80

Cuadro 2.

Parámetro	Media \pm 1DE	Valor de χ^2	Valor de p
Depuración de creatinina I 1	85.84 \pm 35.5		
Depuración de creatinina I 2	88.73 \pm 33.73		
Depuración de creatinina II 1	58.73 \pm 33.47	1.35	NS
Depuración de creatinina II 2	76.98 \pm 60.26		
Filtrado glomerular I 1	79.83 \pm 24.86		
Filtrado glomerular I 2	97.5 \pm 11.52		
Filtrado glomerular II 1	94.12 \pm 9.86		
Filtrado glomerular II 2	95.5 \pm 10.62	17.97	> 0.001
Flujo sanguíneo I 1	1098 \pm 331.26		
Flujo sanguíneo I 2	1339.33 \pm 203.2		
Flujo sanguíneo II 1	1269.13 \pm 93.9		
Flujo sanguíneo II 2	1297.63 \pm 172	9.52	0.01
Diuresis I 1	1211.43 \pm 679		
Diuresis I 2	1504.29 \pm 758.5		
Diuresis II 1	1300 \pm 567.8		
Diuresis II 2	1193.75 \pm 418.5	29.16	> 0.001
Na urinario I 1	89.5 \pm 52.4		
Na urinario I 2	76.6 \pm 29.4		
Na urinario II 1	72.09 \pm 31.85		
Na urinario II 2	59.09 \pm 14.72	4.88 x 10 ⁻³	NS
FENa I 1	0.71 \pm 0.33		
FENa I 2	0.65 \pm 0.28		
FENa II 1	1.76 \pm 2.8		
FENa II 2	0.57 \pm 0.34	0.47	NS

El numeral romano I= sin diurético; II= con diurético. El numeral arábigo 1= antes de misoprostol; 2= después de misoprostol.

Sin embargo, al dividir a los pacientes en dos grupos, los que usan diuréticos y aquellos que no los usan, se obtiene una diferencia significativa a favor de los primeros, con una mejoría en el filtrado glomerular bilateral ($p = 0.001$) (cua-

dro 2); todo ello sin cambios de importancia en la depuración de creatinina o la excreción de sodio urinario. El único efecto secundario referido por los pacientes fue cólico abdominal que desapareció con la continuación de ingesta del

fármaco y, en un caso, diarrea moderada que cedió a la suspensión del fármaco inmediatamente después de los estudios de control.

Comentario

La cirrosis hepática finalmente ocasiona deterioro de la función renal, que en sus etapas más avanzadas es irreversible y mortal. Sin embargo, estos cambios no son, de manera general, de aparición súbita; se desarrollan lentamente y sus principales manifestaciones clínicas son: ascitis, disminución progresiva del volumen urinario y, finalmente, un síndrome urémico progresivo. Las pruebas de funcionamiento renal sufren alteraciones y disminución de los metabolitos urinarios de prostaglandinas.

En nuestro grupo de pacientes, a pesar de las expectativas, se obtuvo una diferencia con significado estadístico sólo en la medición del flujo sanguíneo renal bilateral. Al dividir a los pacientes en dos grupos: aquellos que usaban diuréticos y los que no, aumentaron los parámetros con diferencia estadística.

Se acepta que el grupo es pequeño, a pesar de lo cual se logró evidencia de un efecto benéfico de misoprostol. Por otra parte, el paciente ambulatorio puede, en ocasiones dejar de ser correctamente valorado, pues el tiempo de contacto con él es pequeño. El uso de misoprostol brinda una alternativa interesante de mejoría de pronóstico funcional y vital, al disminuir factores nocivos para la función renal.

Referencias

1. Encuesta Nacional de Adicciones 1988 y 1993.
2. Lista básica y detallada de defunciones, INEGI.
3. Epstein M, Berck DP, Hollenberg NK et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970; 49:175.
4. Schrier RW, Arroyo V, Bernard M et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151-7.
5. Anibarro L, Ginés A, Arroyo V. Ascitis e insuficiencia renal. En: Valenzuela J, Rodés. *Gastroenterología y Hepatología*. Chile. Publicaciones Mediterráneo, 1997.
6. Pérez-Ayuso R, Arroyo V, Camps J. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney International*, 1984. Vol 25: 25-70.
7. Camps J, Solá J, Arroyo J. Temporal relationship between the impairment of free water excretion and antidiuretic hormone hypersecretion in rats with experimental cirrhosis. *Gastroenterology*, 1987; 93: 498-505.
8. Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL. Definition and diagnostic of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-75.
9. Dibona GF. Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int*, 1984; 25: 841-53.
10. Schrier RW, Neiderberger M, Weigert A. Peripheral arterial vasodilation determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 1994; 14: 14-22.
11. Davison AM. Hepatorenal failure. *Nephrol-Dial-Transplant*, 1996; 11 Suppl 8: 24-31.
12. Hiroyuki Tsuji, Yasuyuki Okamoto, Eiryu Kikuchi. Prostaglandin E2 and Rat liver regeneration. *Gastroenterology*, 1993; 105: 495-9.
13. Florence Wong, Denise Massie, Paul Hsu. Dose-dependent effects of oral misoprostol on renal function in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 1994; 106: 658-63.
14. Paul L, Beck G, Webb McKnight, James K, Kelly. Hepatic and gastric cytoprotective effects of long-term prostaglandin E1. Administration in cirrhotic rats. *Gastroenterology*, 1993; 105: 1483-9.
15. Abecassis M, Falk R, Blendis L, Falk J, Langer B, Greig P, Superina R, Strasberg S, Taylor B, Glynn B and Levy G. Treatment of fulminant hepatic failure with a continuous infusion of Prostin VR (PGE1). *Hepatology*, Vol 7: 1104, 1987.
16. Sheiner P, Sinclair S, Greig P, Logan A, Blendis LM, Levy G. A randomized control trial of prostaglandin E2 (PGE2) in the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatology*, 16: 88*, 1992.

Así como hay médicos con facultades clientelógenas los hay también con facultades financieras y políticas; no todos tienen el ojo económico; el arte de ganar dinero es distinto del arte de curar.

Moralmente los servicios médicos no tienen precio; hay que cotizarlos, empero, con humanitarismo, con el cerebro y con el corazón. La receta para no verse apurado y tener que atropellar es ser modesto en el vivir.

Dr. Gonzalo Castañeda