Efectos de la infusión aguda de octreotido sobre la función renal en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal

Guillermo Silva P¹, Roberto Segovia M^{1,2},
Claudia Backhouse E^{3a}, Mariana Palma^{2a},
Sylvia Márquez², Hernán Iturriaga R^{2,3}.

Effects of acute octreotide infusion on renal function in patients with cirrhosis and portal hypertension

Background: Octreotide is used in the treatment of acute variceal bleeding, based on its inhibitory effects of post-prandial splanchnic hyperemia and splanchnic venoconstriction. The consequences of these haemodynamic changes on renal circulation are not well known in cirrhotic patients. **Aim:** To evaluate the effects of acute octreotide administration on several parameters of renal function, including free water clearance, in patients with cirrhosis with or without ascites. **Patients and Methods:** Twenty cirrhotic patients, Child-Pugh A or B, with or without ascites, with esophageal varices, normal renal function and free of medications (vasoactive drugs or diuretics) were assigned to 2 different protocols. Protocol 1: 10 patients were randomized to receive octreotide or placebo, as a bolus followed by a continuous infusion. Glomerular filtration rate (GFR) and renal plasma flow (PRF) were measured, in basal conditions and during the drug or placebo administration. Protocol 2: 10 additional patients were randomized in the same way and free water clearance and urinary sodium excretion were again measured in the basal period and during the drug or placebo infusion. **Results:** After octreotide or placebo administration no significant changes were observed neither in GFR nor in PRF. The free water clearance decreased significantly during octreotide administration ($3.12 \text{ ml/min} \pm 1.04 \text{ SE}$ vs 0.88 ± 0.39 , $p < .03$). In both protocols no changes in mean arterial pressure were observed. **Conclusions:** Acute administration of octreotide to cirrhotic patients with portal hypertension, with or without ascites, did not produce any change in glomerular filtration rate or in estimated renal plasma blood flow. However the free water clearance decreased significantly. This effect, under chronic administration, could be clinically important and deserves further studies (Rev Méd Chile 2004; 132: 144-50). (**Key Words:** Hypertension, portal; Liver, cirrhosis; Octreotide; Portal pressure)

Recibido el 23 de abril, 2003. Aceptado en versión corregida el 17 de noviembre, 2003.
Trabajo financiado parcialmente por proyecto Fondecyt, # 1950-748.

¹Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile. ²Instituto Chileno-Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago, Chile. ³Unidad de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^a Tecnóloga Médica

Correspondencia a: Dr. Guillermo Silva. Lo Fontecilla 441,
Las Condes, Santiago, Chile. Fax: (56-2)-7388062. E mail:
mjpc@entelchile.net

La administración de octreotido, análogo sintético de la somatostatina, es uno de los tratamientos aceptados en el manejo de la hemorragia por rotura de várices esofágicas¹. El control del sangrado ocurre a pesar de que el octreotido tiene pocos o ningún efecto sobre la presión portal² y ha sido atribuido a la inhibición que produce el octreotido de la hiperemia esplácnica postprandial por la liberación de glucagón³ y también a la producción de vasoconstricción esplácnica, a través de mecanismos no conocidos aún⁴. Las consecuencias de estos efectos sobre la circulación sistémica y renal no son bien conocidas y se han descrito resultados contradictorios en pacientes cirróticos^{5,6}.

Se considera que la disfunción renal que puede presentarse en cirróticos, es secundaria a la respuesta homeostática de los sistemas vasoactivos (el eje renina-angiotensina-aldosterona, las catecolaminas y la hormona antidiurética) a la vasodilatación arterial, para mantener la presión arterial dentro de rangos normales. Estos fenómenos ocurren predominantemente en la circulación esplácnica⁷.

La administración de vasoconstrictores arteriales, predominantemente espláncnicos, como la ornipresina y la terlipresina, mejoran la función renal en cirróticos con ascitis e insuficiencia renal. Estos fármacos se han utilizado con cierto éxito, ya sea solos o en combinación con albúmina intravenosa, en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1, a la espera de que se produzca la mejoría espontánea o pueda realizarse el trasplante hepático⁸.

La somatostatina, asimismo, produce vasoconstricción importante en la circulación esplácnica, pero también induce vasoconstricción renal, con depresión de la filtración glomerular, del *clearance* de agua libre y de la excreción de sodio⁹. Otros autores han encontrado disminución de la excreción renal de agua libre, sin cambios en el *clearance* de creatinina^{10,11}. Puesto que el octreotido es un análogo de la somatostatina, cabe plantearse que pueda producir los mismos efectos sobre el riñón.

En pacientes cirróticos, los efectos de la administración aguda de octreotido sobre el riñón han sido controversiales^{5,6}. En un estudio reciente, la administración por 30 días de una forma de octreotido de liberación prolongada no produjo

cambios significativos en la función renal¹². El uso de octreotido, en combinación con agonistas alfa adrenérgicos y expansores de volumen, ha mejorado la hemodinámica sistémica y renal en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1, aunque la función renal no mejoró totalmente, a pesar de la normalización de los sistemas neurohormonales¹³.

Considerando estos resultados controversiales, el propósito del presente estudio fue el de evaluar, en pacientes con cirrosis, con hipertensión portal, con y sin ascitis, diversos parámetros de función renal, incluyendo el *clearance* de agua libre, después de la administración aguda de octreotido.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes: Fueron elegibles para este estudio todos los pacientes cirróticos que consultaron sucesivamente en el Policlínico de Hepatología del Hospital San Borja-Arriarán y que tenían várices esofágicas diagnosticadas endoscópicamente en los 3 meses previos a la consulta y con función renal normal (creatinina <1,5 mg/dl, examen de orina normal y riñones normales en la ecografía), siempre que cumplieran además con los siguientes criterios: a) abstinencia del alcohol en los últimos 6 meses; b) en caso de existir ascitis, sólo mínima o moderada y sin uso de diuréticos; c) sin antecedentes de hemorragia digestiva alta en el último mes; d) ausencia de trombosis portal o hepatocarcinoma; e) ausencia de valvulopatía o anomalías contráctiles evaluadas por eco-Doppler; f) ausencia de patología sistémica importante; g) consentimiento informado escrito.

Protocolo de estudio: El estudio incluyó dos protocolos. Protocolo 1: 10 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir octreotido o placebo, en forma doble ciega. En ellos se estudiaron la velocidad de filtración glomerular (VFG) y el flujo plasmático renal (FPR), mediante la medición de *clearance* de Inulina y para-aminohipurato respectivamente. Protocolo 2: otros 10 pacientes fueron también aleatoriamente asignados para recibir octreotido o placebo y en ellos se midieron la excreción de agua libre, la excreción urinaria de sodio y la excreción fraccional de sodio, tanto en condiciones basales como después de la infusión.

El motivo de los dos protocolos es que si todas las mediciones se hubieran efectuado en el mismo paciente, el estudio habría demandado un tiempo inaceptablemente prolongado.

Métodos. Al ingreso, a todos los pacientes se les indicó reposo en cama y una dieta que contenía 50 mmol de sodio y 80 mmol de potasio al día. Al segundo día, en el protocolo 1, con el paciente en ayunas, se efectuaron los tests de función renal. Se cateterizaron ambas venas antecubitales, una para la infusión y la otra para obtener muestras. También se instaló una sonda vesical. A continuación se efectuaron los *clearances* de inulina (IN) y para-aminohipurato (PAH), según Arroyo¹⁴ y Smith¹⁵ respectivamente. Se infundió en 10 min un bolo inicial de IN 50 mg/kg peso y PAH 8 mg/kg peso, seguido de una infusión continua de IN 30 mg/min y PAH 12 mg/min. Sesenta minutos después de iniciada la infusión se obtuvieron 3 muestras de sangre y orina, cada 30 min. Luego de ello se infundió un bolo de 50 ug de octreotido, o un volumen idéntico de placebo (solución fisiológica) seguido de una infusión continua de 50 ug/hr. Después de una hora se repitieron los *clearances* de IN y PAH, de acuerdo con metodología ya descrita por nuestro grupo¹⁶.

En el segundo protocolo, se realizó un *clearance* de agua libre, administrando una carga acuosa de 10 ml/kg peso (solución glucosada al 5%) en 45 min. Después de 15 min se midió la diuresis, se descartó esta orina y se administró

oralmente un volumen igual al volumen urinario. Luego se obtuvieron 3 muestras de sangre y orina cada 30 min. Todo el procedimiento se repitió después de la administración de octreotido o placebo. Las muestras de sangre y orina se conservaron a -80°C hasta que se efectuaran las determinaciones químicas.

Función hepática: se evaluó mediante determinaciones de bilirrubina sérica, albúmina, tiempo de protrombina y las variables clínicas incluidas en el puntaje de Child-Pugh¹⁷.

Procedimientos analíticos: la IN se midió según el método de Roe et al¹⁸ y el PAH según Smith et al¹⁵.

Estadística: para calcular las diferencias entre o en los grupos se aplicaron el t test de Student o tests de t pareados. Los cálculos no paramétricos se hicieron usando los tests de Friedman y Dunn.

RESULTADOS

1. Datos clínicos generales de los pacientes

a) Protocolo 1: La edad promedio en el grupo total fue 48,3±11,4 años, sin diferencias entre los que recibían octreotido o placebo. Siete pacientes fueron hombres, predominando en el grupo octreotido. La etiología de la cirrosis fue alcohólica en 7 casos. El puntaje de Child-Pugh fue 8,2±3,1 en el grupo octreotido y 6,8±1,8 en el grupo placebo (NS).

En el grupo octreotido, 3 de los pacientes presentaron ascitis, en comparación con 1 de 5 en

Tabla 1. Datos clínicos generales de los pacientes

	Placebo 1 (n=5)	Octreotido 1 (n=5)	Placebo 2 (n=5)	Octreotido 2 (n=5)
Edad (años)	49,0±14,9	47,6±8,2	51,0±16,6	62,0±7,3
Sexo (Hombre/Mujer)	2/3	5/0	4/1	3/2
Alcoholismo	1/5	5/5	3/5	0/5
Ascitis	1/5	3/5	2/5	0/5
PAM (mmHg)	84±23	85±14	82±17	84±20
Creatinina (mg/dl)	1,0±0,2	0,9±0,2	1,1±0,3	0,9±0,1
Child-Pugh score	6,8±1,8	8,2±3,1	7,2±1,9	7,2±1,6

PAM=presión arterial media

el grupo placebo. La presión arterial media basal fue casi idéntica en ambos grupos (85 ± 14 vs 84 ± 23 mmHg). La creatinina promedio fue $1,1 \pm 0,3$ mg/dl en el grupo total.

b) *Protocolo 2*: la edad promedio en el grupo total fue $56,2 \pm 13,2$ años, sin diferencias entre octreotido y placebo. Siete pacientes eran hombres, con distribución similar en ambos grupos. Hubo 3 alcohólicos, todos en el grupo placebo. El puntaje de Child-Pugh fue similar en ambos grupos ($7,2 \pm 1,9$ y $7,2 \pm 1,6$). Los niveles de creatinina en el grupo total fueron de $0,9 \pm 0,1$ mg/dl.

2. Efectos del octreotido sobre la filtración glomerular y el flujo plasmático renal (Protocolo 1)

Los *clearances* basales de IN y PAH no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 1). Después de la administración de octreotido o placebo no se observaron cambios significativos en los *clearances* de IN ni PAH (Figura 1, A y B). Tampoco se modificó la presión arterial media.

3. Efectos del octreotido en el clearance de agua libre y en la excreción de sodio (Protocolo 2)

El *clearance* de agua libre disminuyó significativamente después de la administración de octreotido (Figura 2), de $3,12 \pm 1,04$ (ES) ml/min a $0,88 \pm 0,39$ ($p < .03$), pero no cambió en el grupo placebo. La excreción fraccional de sodio aumentó después de la infusión de octreotido, pero sin alcanzar significación estadística (octreotido basal $2,5 \pm 4,2\%$ vs postinfusión $4,8 \pm 7,4$).

FIGURA 1. Efectos del octreotido y placebo sobre la velocidad de filtración glomerular y flujo plasmático renal. A. Variaciones en la velocidad de filtración glomerular (*clearance* de Inulina) antes y después de la administración de octreotido o placebo. Promedio $\pm$ desviación estándar (en líneas verticales). Los cambios no fueron significativos. B. Variaciones en el flujo plasmático renal (*clearance* de para-amino-hipurato), en las mismas condiciones. Promedio $\pm$ desviación estándar (en líneas verticales). No se observaron diferencias significativas.

FIGURA 2. Excreción de agua libre después de la administración de octreotido o placebo. Variaciones individuales en el *clearance* de agua libre. Las líneas unen los *clearances* antes y después del octreotido (A) o placebo (B), en el mismo paciente. Se observa una clara disminución del *clearance* en el grupo octreotido (para valores ver texto).

DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio muestran que el octreotido, administrado como bolo y seguido de una infusión continua, no produjo variaciones significativas en la VFG ni en el FPR, pero sí produjo una importante y significativa disminución del *clearance* de agua libre. Estos cambios no parecen deberse a variaciones en la hemodinámica sistémica, ya que la presión arterial media no se modificó.

El uso del octreotido en el tratamiento del sangrado variceal en cirróticos se basa en los efectos conocidos de la somatostatina en la hemodinámica esplácnica, donde reduce el flujo sanguíneo portal y colateral y disminuye la presión portal mediante una selectiva vasoconstricción arteriolar esplácnica^{19,20}. A diferencia de la somatostatina, el octreotido ha mostrado efectos variables sobre la hemodinámica esplácnica, específicamente sobre la presión portal, el flujo sanguíneo por la vena azygos y la presión variceal²¹⁻²³. Recientemente se ha descrito que después de la administración de un bolo, se produce una disminución marcada, pero transitoria, de la presión portal y del flujo portal colateral, junto con un aumento de la presión arterial media, lo que sugiere un efecto directo vasoconstrictor sistémico. Sin embargo, la adición de una infusión continua no mantiene ni prolonga estos efectos.

En modelos experimentales de cirrosis e hipertensión portal, el octreotido mejora la perfusión renal y aumenta la excreción de sodio, lo que sugiere un efecto inhibitorio sobre la secreción de renina-aldosterona, así como normalización de la arginina-vasopresina²⁴⁻²⁶. La administración de octreotido, combinada con midodrina –un agonista alfa adrenérgico– y con expansión de volumen, produjo una mejoría significativa de la hemodinámica sistémica y renal y un aumento en la

excreción urinaria de sodio en una pequeña serie clínica¹³.

El glucagón aumenta la VFG y el FPR tanto en humanos como en modelos experimentales^{27,28} y es probablemente un mediador importante de la vasodilatación renal que ocurre en algunas condiciones asociadas con niveles plasmáticos elevados de glucagón, como la diabetes mellitus insulino-dependiente^{29,30}. La cirrosis hepática es otra condición asociada con niveles plasmáticos elevados de glucagón³¹. Podría, por lo tanto, especularse que el octreotido, que produce un efecto inhibitorio sobre los niveles plasmáticos de glucagón, pudiera empeorar la función renal a través de este mecanismo.

Según nuestros resultados, el octreotido no modificó la VFG ni el FPR, lo que sugiere que no se produjo redistribución del flujo sanguíneo desde el territorio esplácnico al renal. Este resultado fue independiente del grado de insuficiencia hepática, ya que 3 de los 5 pacientes estudiados tenían ascitis y se comportaron de la misma manera que los que no la presentaban.

Por otra parte, el *clearance* de agua libre disminuyó significativamente. Este resultado no concuerda con otros datos experimentales³², pero una disminución similar ha sido observada también durante la administración de somatostatina⁹, lo que podría sugerir un probable efecto agonista de la ADH en el túbulo renal. Este efecto podría ser más deletéreo en pacientes con sangrado variceal activo y función renal anormal.

En resumen, la administración aguda de octreotido a pacientes cirróticos, con o sin ascitis, no produjo cambios ni en la velocidad de filtración glomerular ni en el flujo plasmático renal, pero la excreción de agua libre disminuyó significativamente. Este efecto, en condiciones de administración más prolongada, podría ser clínicamente importante y merece ser estudiado.

REFERENCIAS

1. GARCIA-TSAO G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-48.
2. ESCORSELL A, BANDI JC, ANDREU V, MOITINHO E, GARCIA-PAGAN JC, BOSCH J ET AL. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120: 161-9.
3. ALBILLOS A, ROSSI I, IBORRA J, LLEDO JL, CALLEJA JL, BARRIOS C ET AL. Octreotide prevents postprandial

- splanchnic hyperaemia in patients with portal hypertension. *J Hepatol* 1994; 21: 88-94.
4. HADENGUE A. Somatostatin or octreotide in acute variceal bleeding. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 2): 31-41.
 5. MOUNTOKALAKIS T, KALLIVRETAKIS N, MAYOPOULOU-SYMOULIDOU D, KARVOUNTZIS G, TOLIS G. Enhancement of renal function by a long-acting somatostatin analogue in patients with decompensated cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 604-7.
 6. SABAT M, GUARNER C, SORIANO G, BULBENA O, NOVELLA MT, ORTIZ J ET AL. Effect of subcutaneous administration of octreotide on endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Dig Dis Sciences* 1998; 43: 2184-9.
 7. SCHIERER RW, ARROYO V, BERNARDI M, EPSTEIN M, HENRIKSEN JH, RODÉS J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1998; 8: 1151-7.
 8. WONG F, BLENDIS L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001; 34: 1242-51.
 9. GINES A, SALMERON JM, GINES P, JIMÉNEZ W, SALÓ J, PIERA C ET AL. Effects of somatostatin on renal function on cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1868-74.
 10. BERTHOLD H, DEL POZO E. Antidiuretic effect of Sandostatin (SMS 201-995) in healthy volunteers. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 708-14.
 11. WALKER BJ, NELSTROP JA, JOEKES AM. Somatostatin and water excretion. *Lancet* 1983; 1: 1101-2.
 12. OTTESEN LH, AAGAARD NK, KISZKA-KANOWITZ M, REHLING M, HENRIKSEN JH, PEDERSEN EB ET AL. Effect of a long-acting formulation of octreotide on renal function and renal sodium handling in cirrhotic patients with portal hypertension: A randomized, double-blind, controlled trial. *Hepatology* 2001; 34: 471-7.
 13. ANGELI P, VOLPIN R, GERUNDA G, CRAIGHERO R, RONER P, MERENDA R ET AL. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-7.
 14. ARROYO V, RODES J, GUTIÉRREZ-LIZARRAGA MA, REVERT L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Dig Dis* 1976; 21: 249-56.
 15. SMITH HW, FINKELSTEIN N, ALIMINOSA L, CRAWFORD B, GRABER M. The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and men. *J Clin Invest* 1945; 24: 388-404.
 16. SILVA G, SEGOVIA R, PONCE R, BACKHOUSE C, PALMA M, ROBLERO JP ET AL. Effects of 5-isosorbide mononitrate and propranolol on subclinical hepatic encephalopathy and renal function in patients with liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1357-62.
 17. PUGH RNH, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
 18. ROE JH, EPSTEIN JH, GOLDSTEIN NP. A photometric method for the determination of inulin in plasma and urine. *J Biol Chem* 1949; 178: 839-45.
 19. BOSCH J, KRAVETZ D, MASTAI R, NAVASA M, SILVA G, CHESTA J ET AL. Effects of somatostatin in patients with portal hypertension. *Hormone Res* 1988; 29: 99-102.
 20. BOSCH J, KRAVETZ D, RODES J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518-25.
 21. ERIKSSON LS, BRUNDIN T, SÜDERLUND C, WAHZEN J. Haemodynamic effect of a long acting somatostatin analogue in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 919-25.
 22. LIN HC, TSAI YT, LEE FY, LEE SD, HSIA HC, LIN WJ ET AL. Hemodynamic evaluation of octreotide in patients with hepatitis B - related cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 229-34.
 23. MOLLER S, BRINCH K, HENRIKSEN JH, BECKER U. Effect of octreotide on systemic, central and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1026-33.
 24. JONASSEN TE, CHRISTENSEN S, SPRENSSEN AM, MARCUSSEN N, FLYRBERG A, ANDREASEN F ET AL. Effects of chronic octreotide treatment on renal changes during cirrhosis in rats. *Hepatology* 1999; 29: 1387-95.
 25. ALBILLOS A, COLOMBATO LA, LEE FY, GROSSMAN RJ. Octreotide ameliorates vasodilatation and Na retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 575-9.
 26. WANG SS, LEE FY, WU SL, HWU CM, CHIEN CH, LEE SD ET AL. Effects of long term administration of octreotide on sodium retention and atrial natriuretic peptide in carbon tetrachloride induced cirrhotic rats. *J Hepatol* 1997; 26: 1128-34.

27. JOHANNSEN J, LIE M, KIIL F. Effect of glycine and glucagon on glomerular filtration and renal metabolic rates. *Am J Physiol* 1997; 233: F61-F66.
28. CASTELLINO P, HURT W, DE FRONZO RA. Regulation of renal hemodynamics by plasma aminoacid and hormone concentrations. *Kidney Int* 1987; 32: 515-20.
29. PARVING HH, CHRISTIANSEN JS, NOER I, TRONIER B, MOGENSEN CE. The effect of glucagon infusion on kidney function in short term insulin dependent juvenile diabetics. *Diabetologia* 1980; 350-4.
30. PEDERSEN MM, CHRISTIANSEN SE, CHRISTIANSEN JS, PEDERSEN EEB, MEGENSEN OE, ORSKOR H. Acute effects of a somatostatin analogue on kidney function in type 1 diabetic patients. *Diabetic Med* 1990; 7: 304-9.
31. SILVA G, GOMIS R, BOSCH J, CASAMITJANA R, MASTAI R, NAVASA M ET AL. Hyperglucagonism and glucagon resistance in cirrhosis. Paradoxical effect of propranolol on plasma glucagon. *J Hepatol* 1988; 6: 325-31.
32. MOUNTOKALAKIS T, LEVY M. Effect of a selective octapeptide analogue of somatostatin on renal water excretion in the dog. *Metabolism* 1985; 34: 408-9.