

Capítulo 5

EL PACIENTE CIRRÓTICO CON INSUFICIENCIA CARDIACA. LA MIOCARDIOPATÍA DEL CIRRÓTICO

Introducción

Hace más de medio siglo, que se conocen en los pacientes con cirrosis hepática, las anomalías presentes en la función cardiovascular y en el ECG en el que clásicamente se había descrito un intervalo QT largo, (1). Todo ello orienta hacia la existencia de una afectación cardíaca propia del paciente cirrótico. De hecho, en el cirrótico descompensado, existe en la circulación sistémica un estado hiperdinámico, caracterizado, como tal, por una frecuencia y un gasto cardíaco (GC) elevados, con un índice cardíaco, en reposo, elevado por encima del rango normal (de 2.5 a 4.0 L/min por m²) y caracterizado asimismo por una disminución de las resistencias vasculares, con una presión arterial normal, baja o disminuida (2–4).

La causa de todo ello, parece ser un aumento de la actividad nerviosa simpática, acompañada de un aumento de la precarga, debida a un aumento del volumen sanguíneo y la presencia de comunicaciones arteriovenosas (5–7). Ello conduce a una activación crónica del Sistema Nervioso Simpático y del eje Renina-Angiotensina. El aumento de las concentraciones de vasopresina y una sobrecarga de volumen crónica consecuentes, causan remodelado y crecimiento ventricular. Más aún, en muchos de estos pacientes ya objetivamos signos francos de insuficiencia cardíaca (IC) como son disnea, retención líquida y capacidad de esfuerzo limitada. (4, 8- 9)

Sin embargo el aumento del GC per se raramente es causa de IC, *per se*. En muchos de estos pacientes, un GC elevado provoca IC en el contexto de una reserva ventricular reducida, debida a un problema cardíaco subyacente. Por ello ante la presencia de una IC con alto gasto es obligatoria la búsqueda de un problema cardíaco subyacente.

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia cardíaca, tienen, o bien una disfunción sistólica con bajo gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas generalizadas, o bien una disfunción diastólica con una rigidez ventricular incrementada que lleva a un llenado ventricular disminuido durante la diástole. ¿Pero, qué tipo de IC es la del paciente con miocardiopatía del cirrótico? En el paciente cirrótico, como en otras situaciones (embarazo, Beri Beri, tirotoxicosis, etc.), el gasto cardíaco está elevado y las resistencias vasculares sistémicas calculadas son muy bajas. Esto es lo que se ha dado en llamar la miocardiopatía del cirrótico.

Fisiopatología

Las evidencias crecientes de la disfunción diastólica en la cirrosis hepática, como la falta de relajación del ventrículo izquierdo, y la alteración en el flujo transmitral, ambos característicos de esta situación clínica, indican la relevancia clínica del problema, con lo que se introduce el concepto de «miocardiopatía cirrótica». Aunque los mecanismos que provocan la miocardiopatía del cirrótico solo se conocen parcialmente.(10) las nuevas técnicas de imagen disponibles nos han mostrado evidencias de una alteración de la contractilidad y de la función miocárdica propia del paciente cirrótico.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Masa cardiaca: En la mayor parte de los estudios con pacientes cirróticos, la masa cardiaca se ha medido dentro de rangos normales (11 12) Sin embargo algunos estudios han mostrado un aumento en la masa Ventricular izquierda (13 y 14)

Volúmenes cardíacos: La determinación de los volúmenes cardiacos en pacientes con cirrosis ha dado resultados diferentes, dependiendo de los métodos utilizados. En algunos estudios ecocardiográficos (15,16) la medida del ventrículo izquierdo fue normal, y en la aurícula izquierda se apreció un aumento de diámetro (17) En otros estudios publicados, sin embargo, se han apreciado aumentos del volumen telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo (17) En los estudios con RMN, en cambio, se ha apreciado un volumen de Ventrículo Derecho y de Aurícula Derecha reducidos, con ligeros aumentos de volumen de Aurícula Izquierda y de Ventrículo Izquierdo (12). Esta reducción de volúmenes de cavidades derechas puede reflejar una contracción generalizada del volumen sanguíneo del compartimento central. En cambio, las alteraciones en cavidades izquierdas son debidas a disfunción hemodinámica.

ALTERACIONES FUNCIONALES:

Disfunción diastólica: A pesar de los numerosos estudios hemodinámicos y ecocardiográficos, valorando la función sistólica en pacientes cirróticos, tan sólo recientemente, se está prestando atención al problema de la disfunción diastólica en esta enfermedad (17). Algunos autores han descrito cambios en el llenado del ventrículo izquierdo, asociados a un incremento del grosor de la pared ventricular en pacientes cirróticos, tanto con ascitis como en ausencia de ella. Sabemos que, Ecocardiográficamente, los perfiles mas más típicos de disfunción diastólica consisten en un Tiempo de Relajación IsoVolumetrica (TRIV) más prolongado, como sucede en los pacientes cirróticos, independientemente de la presencia de ascitis, el otro patrón típico es una reducción del pico de la onda E con un aumento de la contracción auricular (onda A), lo que se traduce en una reducción en la relación E/A, que se ha confirmado, también, en pacientes cirróticos, indicando la presencia de una disfunción diastólica en esta enfermedad, que es más acentuada si existe ascitis (18). Aunque se ha hipotetizado sobre el papel del incremento de la presión intratorácica, secundaria a la ascitis, en la patogenia de la disfunción diastólica de la cirrosis, el hecho de que se observe, también, en ausencia de ascitis, apunta a otros factores no mecánicos, como factores neurohumorales,

óxido nítrico, factor de necrosis tumoral alfa, expansión del volumen circulante, endotoxinas, ácidos biliares y disfunción de los receptores betaadrenérgicos.

Hiperdinamia:

La existencia de una circulación sanguínea hiperdinámica en la cirrosis, es un concepto bien establecido. La hiperactividad neurohumoral y la circulación hiperdinámica, asociadas a una exposición crónica a sustancias cardiodepresoras presentes en hepatopatías avanzadas, desempeñan un papel decisivo en la génesis de este proceso.

Problemas frecuentes en la práctica clínica habitual

Si la fisiopatología de esta rara entidad es apenas conocida, y necesita aún de muchos estudios para acabar de entenderla, aún menos conocido es su diagnóstico y manejo.

Ello es debido a que no existen, en esta entidad, estudios. No ya grandes y aleatorizados, ni siquiera pequeños estudios. De hecho, no disponemos ni siquiera, de registros publicados que nos permitan disponer de algún peso de evidencia, en el que basarse para establecer recomendaciones en el diagnóstico y manejo de esta entidad. Por todo ello, las recomendaciones que podamos establecer, se basan en conceptos fisiopatológicos, y en recomendaciones de expertos.

Además, como en cualquier paciente con un proceso pluripatológico, en esta entidad nos enfrentaremos habitualmente a situaciones, en las que coexisten síntomas que remeden a una IC, como son la disnea y edemas, y la cirrosis, descompensada, o no, que “per se” ya los puede causar. Además, podemos encontrar, en pacientes con cirrosis hepática, otras causas de IC, no meramente la miocardiopatía del cirrótico, como son la miocardiopatía enólica, caracterizada por una disfunción sistólica severa.

Por último, en muchas ocasiones la cirrosis se acompaña de alteraciones hemáticas y nutricionales que pueden ser causa per se de estos síntomas. Por ello, ante la falta de un peso suficiente de evidencia, y lo complejo de esta situación clínica, las preguntas que podemos plantearnos son muchas pero de ellas vamos a destacar las más habituales en la práctica clínica:

- ¿Existen procesos patológicos propios de los hepatópatas que pueden provocar IC?
- ¿Cómo se diagnostican esos síndromes?
- ¿Cómo sabemos que la disnea y los edemas en el paciente cirrótico son debidos a Insuficiencia cardiaca?
- ¿Cómo tratamos al paciente cirrótico con síntomas de IC?.

¿Existen procesos patológicos propios de los hepatópatas que pueden provocar IC?

Como ya se ha discutido en el apartado de fisiopatología, todos los datos de exploraciones complementarias y de estudios realizados nos indican que existe una miocardiopatía del cirrótico, que, a diferencia del cirrótico con miocardiopatía añadida, es un proceso que se caracteriza por un hecho fisiopatológico fundamental, y es que los mecanismos de la miocardiopatía del cirrótico son la hiperdinamia y la disfunción diastólica. Es por tanto una Insuficiencia cardiaca por alto gasto, que se caracteriza por índice cardiaco en reposo elevado (por encima del rango normal de 2.5 a 4.0 L/min por m²)

¿Cómo se diagnostican esos síndromes?

Las características exploratorias de la miocardiopatía cirrótica, son las típicas del fallo cardiaco con alto gasto (18). Es decir:

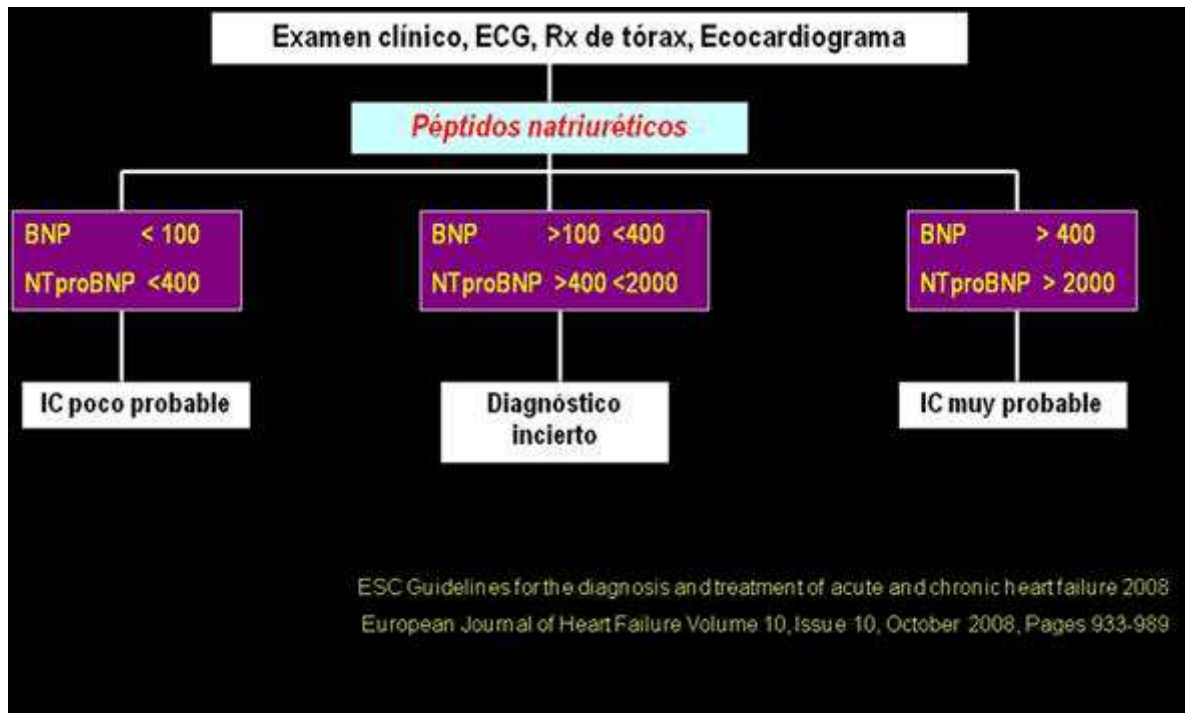
1. Frecuencia cardiaca: típicamente, entre 85 y 105 latidos por minuto.
2. Examen venoso: se aprecia un soplo venoso cervical, que es mas audible en las venas yugulares internas, sobre todo en lado derecho. Con menos frecuencia, el soplo venoso es audible en las venas femorales.
3. Examen arterial: Muestra signos de alto gasto cardiaco, por ello el pulso es saltón con una rápida elevación, y la presión de pulso es habitualmente amplia. En las arterias femorales se puede auscultar, típicamente, un sonido en “disparo de pistola”, y, además, se ausculta un soplo sistólico sobre las carótidas. Aunque todos estos datos están presentes en otras patologías cardiacas como la regurgitación aortica o el ductus arterioso persistente, en ausencia de estas patologías estos signos son muy sugestivos de de un gasto cardiaco elevado y de un estado hiperdinámico.
4. Examen cardiaco: se aprecia un corazón aumentado de tamaño con un soplo mesosistólico en el segundo a tercer espacio intercostal, y se aprecia la presencia de un 3R debido a un mayor frecuencia en el llenado ventricular.

Por ultimo en la exploración física del paciente cirrótico hay que recordar que los pacientes con IC con alto gasto crónico, acaban desarrollando signos y síntomas típicos de IC con bajo gasto, como congestión pulmonar y sistémica, pero manteniendo un gasto normal.

¿Cómo sabemos que la disnea y los edemas en el paciente cirrótico son debidos a Insuficiencia cardiaca?

Como ya se sabe, en el diagnostico de la IC es básica la existencia de una alteración miocárdica, por ello en estos pacientes con cirrosis hepáticas será básico un ECG, pues sabemos que su normalidad prácticamente descarta la existencia de una IC.

En las actualizaciones del 2009, de las guías de Insuficiencia cardiaca de la ACC/AHA (19) se destaca que el paciente con IC puede tener su presentación clínica de tres formas: por una disminución de la tolerancia al ejercicio, por retención liquida o bien sin sintomatología clara, por ello en esas guías se recomienda para un diagnostico adecuado obtener evidencia de anomalías estructurales y de función ventricular izquierda, y destaca en este punto el papel de la ecocardiografía y de la determinación de los péptidos natriuréticos, Asimismo, en las ultimas guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología se ha destacado el papel diagnostico de los péptidos natriuréticos en el diagnostico de la IC como causa de la disnea (20) según se aprecia en la figura.



Por ello dada la coincidencia, en diferentes síntomas, entre cirrosis descompensada y la IC, es interesante poder disponer de estos marcadores que nos ayudaran a distinguir cual es la causa de síntomas.

Así pues, aunque la cirrosis hepática per se sea una causa de elevación de péptidos natriuréticos, en diferentes estudios (21) se ha correlacionado la disfunción diastólica de la cirrosis con las concentraciones plasmáticas del fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral (NT proBNP)

Por otra parte la determinación de parámetros ecocardiograficos de de disfunción diastólica, como una ratio E/A menor de 0,5 (o menor de 1 en mayores de 65 años) así como una ratio E/e' mayor de 15, o un tiempo de relajación isovolumetrica alterado son útiles en el diagnóstico de la disfunción cardíaca en la cirrosis.

¿Cómo tratamos al paciente cirrótico con síntomas de IC?.

Si pobre es la evidencia en el diagnóstico de esta entidad, aun mas pobres son las evidencias en el tratamiento.

Actualmente las únicas evidencias de las que disponemos en el tratamiento de la IC en cuanto a disminución de morbimortalidad se limitan a aquellos pacientes con disfunción sistólica. La recomendación de los expertos en cuanto al tratamiento de los pacientes con disfunción diastólica, es la de utilizar aquellos tratamientos que han mostrado su eficacia en la IC con disfunción sistólica como Betabloqueantes, IECAs, ARA II, Antagonistas de aldosterona e hidralazina mas nitritos. De hecho, se ha visto alguna mejoría en objetivos secundarios de los estudios en pacientes con disfunción sistólica, con betabloqueantes (estudios SENIORS(22) y SWEDIC(23)) así como con IECAs (estudio PEP CHF (24)) y ARA II (CHARM Preservado (25))

Así pues, en estos pacientes el hecho de estar en tratamiento con Betabloqueantes, diuréticos o con antagonistas de la aldosterona, por su cirrosis hepática es beneficioso porque contribuye a minimizar el grado de IC.

El problema se nos puede plantear al establecer en estos enfermos la indicación de un bloqueante del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA II). Como es sabido, el sistema renina-angiotensina-aldosterona está muy activado en los pacientes con cirrosis hepática. Este hecho constituye una respuesta homeostática para contrarrestar la intensa vasodilatación e hipotensión arterial consecuencia de la hipertensión portal y el shunt portosistémico. Gracias a esta respuesta se evita que como consecuencia de la hipotensión se produzca una caída en la perfusión renal y en definitiva en el flujo plasmático renal.

La utilización de IECAS o ARA II podría romper este delicado equilibrio afectando negativamente a la función renal. Por tanto cabe plantearse si estos fármacos pueden utilizarse en estos enfermos ¿son seguros? ¿Qué riesgos asumimos si los utilizamos?.

Es difícil llegar a conclusiones claras sobre el uso de IECAS en cirróticos y sus efectos sobre la función renal. Muchos trabajos realizados al respecto están hechos con un escaso número de enfermos, no tienen grupo control tratado con placebo o difiere mucho el perfil clínico de enfermos incluidos (grado de hepatopatía). Otro problema es que se evalúa en muchos estudios los efectos a corto plazo, desconociendo por tanto que es lo que ocurriría en periodos más amplios de observación.

Estudios iniciales realizados con captopril a dosis de 12,5-150 mg/día, mostraron que su uso en cirróticos se asoció a una reducción del filtrado glomerular, con la consiguiente caída del volumen de orina, excreción de sodio y presión arterial (26,27,28). Tsai et al. aportaron uno de los pocos trabajos randomizados controlados con placebo. En este incluyeron 50 pacientes con ascitis. No hallaron cambios en volumen de orina o clearance de creatinina. Tampoco hallaron diferencias significativas en la excreción de sodio (29). Según estos resultados su efecto resultaría neutro.

En contraposición a estos trabajos encontramos algunos estudios, también realizados con IECA, que evidenciaron que captopril mejoraba la excreción de sodio (30,31).

Al analizar el efecto a nivel renal en los cirróticos de los ARA II, destacar que se han realizado estudios con losartan, irbersartan y valsartan, en los que también se analizó sus efectos a nivel portal. De todos ellos el más estudiado es el primero. Hay evidencias de que bajas dosis de losartan en cirróticos preascíticos pueden aumentar la natriuresis sin causar hipotensión, ni afectar a la hemodinámica renal (32).

Parece ser que los ítems críticos para conseguir el máximo de seguridad bajo el uso de estos fármacos en cirróticos son: la dosis (ha de ser baja) y grado de hepatopatía (cuanto más avanzada más se depende del sistema renina-angiotensina para mantener el equilibrio hemodinámico y, por tanto, más riesgo existe al bloquearlo). Así, los cirróticos preascíticos, que tienen menor activación neurohormonal de este sistema, son menos susceptibles de padecer efectos adversos a nivel renal con el uso de bloqueantes del sistema RAS

como los ARA II. Los ARAII aportan además un potencial beneficio adicional que se ha investigado los últimos años, con resultados esperanzadores pero no concluyentes. Es su efecto en reducir la presión portal. Estos fármacos podrían conseguir este efecto al actuar reduciendo las resistencias intrahepáticas (33,34). Así Schneider et al. en un estudio que incluía 45 cirróticos (solo 3 Child C) con hipertensión portal moderada-severa, observaron que bajo tratamiento con 25 mg de Losartan se producía una reducción significativa de la presión portal sin causar deterioro de la función hepática o renal (33). Estudios posteriores que compararon la eficacia de este fármaco en reducir la presión portal con propranolol, tratamiento clásico, evidenciaron nuevamente su capacidad en conseguir reducciones significativas de la presión portal (35) y no hallaron diferencias significativas entre ambos tratamientos. A parte el ARA II parecía superior al betabloqueante en mejorar los parámetros hemodinámicos para reducir el riesgo de sangrado por varices en cirróticos no ascíticos de origen alcohólico (36). A pesar de estos resultados esperanzadores trabajos en los que se evaluaba el efecto de una administración crónica del mismo fármaco a las mismas dosis en cirróticos preascíticos no consiguieron confirmar el mantenimiento de este efecto (37).

Otros ARA II han reportado asimismo resultados positivos como ibersartan (38) y Valsartan (39). Habrá que esperar, no obstante, estudios que incluyan un número amplio de cirróticos, con un perfil homogéneo de pacientes que permitan llegar a conclusiones definitivas.

Conclusiones

Como conclusión, podemos decir que es esta una entidad poco conocida, de la que queda mucho por comprender, y de la que apenas tenemos conocimientos fisiopatológicos. Por ello, ha de ser el clínico quien con las herramientas a su alcance, como son una buena anamnesis y una buena exploración, quien ha de orientar hacia la causa de los síntomas. La evidencia de una alteración estructural y funcional miocárdica, mediante ecocardiograma y péptidos natriuréticos confirma la sospecha. En cuanto al tratamiento cabe recordar que el tratamiento de fondo de la cirrosis, coincide con el de la IC, cabe, no obstante hacer salvedades con los bloqueantes del sistema renina angiotensina (IECAS y ARAII).

Puntos clave

- Los mecanismos fisiopatológicos fundamentales de la miocardiopatía del cirrótico son la hiperdinamia y la disfunción diastólica.
- Los datos de exploración física que avalan el diagnóstico de la miocardiopatía del cirrótico son frecuencia cardíaca elevada (85-105 por minuto), soplo venoso cervical, pulso saltón, soplo mesosistólico en 2º espacio intercostal y 3er ruido.
- La determinación del NT proBNP y parámetros ecocardiográficos como la relación E/A , la ratio E/e´ o el tiempo de relajación isovolumétrica pueden ser exploraciones útiles para confirmar el diagnóstico.
- El hecho de en el tratamiento de los cirróticos se utilicen betabloqueantes, diuréticos o antagonistas de la aldosterona es beneficioso porque minimiza el grado de IC.
- Los IECAS pueden provocar deterioro de la función renal en el cirrótico.
- Los ARA II a bajas dosis en cirróticos preascíticos parecen ser seguros y podrían tener un efecto adicional en reducir la presión portal.

Bibliografia:

1. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *Clin Invest* 1953;32:1025–33.
2. Llach J, Ginés P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482–7.
3. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:88–95.
4. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997;17:505–19.
5. Henriksen JH, Møller S, Ring-Larsen H, et al. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol* 1998;29:328–41.
6. Levy M, Maher E, Wexler MJ. Euvolemic cirrhotic dogs in sodium balance maintain normal systemic hemodynamics. *Can J Physiol Pharmacol* 1988;66:80–3.
7. Fernandez-Rodriguez CM, Prieto J, Zozaya JM, et al. Arteriovenous shunting, hemodynamic changes, and renal sodium retention in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1139–45.
8. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1701–7.
9. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32:859–65.
10. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451–9.
11. Ahmed SS, Howard M, ten Hove W, et al. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy: myth or fact? *J Am Coll Cardiol* 1984;3:696–702.
12. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:472–8.
13. Friedman HS, Fernando H. Ascites as a marker for the hyperdynamic heart of Laennec's cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:968–70.
14. Wong F, Liu P, Lilly L, et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999;97:259–67.

15. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, De Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26:1131-7.
16. Lunseth JH, Olmstead EG, Forks J. A study of heart disease in one hundred eight hospitalised patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1958;102:405-13.
17. 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.
18. Colucci WS, Haghghat A, Gottlieb SS and YeonSB. High-output heart failure. Uptodate 2006. <http://www.uptodate.com/>
19. 2009 WRITING GROUP TO REVIEW NEW EVIDENCE AND UPDATE THE 2005 GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WRITING ON BEHALF OF THE 2005 HEART FAILURE WRITING COMMITTEE. 2009 Focused Update; ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016.
20. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 *European Journal of Heart Failure* Volume 10, Issue 10, October 2008, Pages 933-989.
21. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis L. Brain natriuretic peptide, is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci*. 2001;101: 651-7.
22. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) *Eur Heart J*. 2005; 26; 215–225.
23. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC) *Eur J Heart Fail* 2004; 6; 453–461.
24. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27; 2338–2345.
25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure

and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.

26. Onhisi A, Ishizaki T, Murakami S et al. Inpatient comparison of acute hemodynamic, hormonal, and natriuretic responses to captopril versus enalapril in liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:67-75.
27. Daskalopoulos G, Pinzani M, Murray N et al. Effect of captopril on renal function in patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 1987;4:330-6.
28. Pariente EA, Bataille C, Bercoff, et al. Acute effect of captopril on systemic and renal haemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255-9.
29. Tsai YT, Lin HC, Lee FY et al. Effect of captopril on renal functions, renal and portal haemodynamics in patients with cirrhosis. *Proc Natl Sci Council, Repub China B* 1996;20:44-50.
30. Van Vliet AA, Donker AJ, Meuwissen SG. Efficacy of low-dose captopril in addition to furosemide and spironolactone in patients with decompensated liver disease during blunt diuresis. *J Hepatol* 1992;15:40-7.
31. Onhisi A, Murakami S, Harada M, et al. Renal and hormonal responses to repeated treatment with enalapril in non-azotemic cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 1994;20:223-30.
32. Gighan N, Liu P, Collier L, et al. Haemodynamic, renal sodium handling and neurohormonal effects of acute administration of low dose of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, in preascitic cirrhosis. *Gut* 2000;46:114-20.
33. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:334-9.
34. Bataller R, Gines P, Nicolas JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:1149-56.
35. Castaño G, Viudez P, Riccitelli M, Sookoian S. A randomized study of losartan vs propranolol: Effects on hepatic and systemic haemodynamics in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2003;2(1):36-40
36. De BK, Bandyopadhyay K, Das TK, Das D, Biwas PK, Majumdar D, Mandal SK, Ray S, Dasgupta S. Portal pressure response to losartan compared with propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1371-6.

37. Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, Jonston N, Webb DJ, Hayes PC. Chronic administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, is not effective in reducing portal pressure in patients with preascitic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2004;99(11):2282-3.
38. Debernardi-Venon W, Barletti C, Barzano A et al. Efficacy of irbersartan, an angiotensin II receptor selective antagonist, in the treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1999;30:219A.
39. Fiebinteanu-Braticevici C, Dragomir P, Tribus L, Negreanu L, Bengus A, Usvat R, Andronescu D. The effect of Valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal and systemic haemodynamics and on renal function in liver cirrhosis. *J Gastrointestinal Liver Dis* 2006;15 (4);337-342.