

11227  
29.6



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE  
CONCENTRACION NACIONAL  
PEMEX

**EL TRATAMIENTO RACIONAL DE LA  
ASCITIS (EN BASE AL GRADO DE  
FUNCION RENAL)**

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
**M E D I C I N A I N T E R N A**  
**P R E S E N T A :**  
**DR. CARLOS ARAIZA CASILLAS**



**PEMEX**

MEXICO, D. F.

1966

**FALL DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N T R O D U C C I O N

La cirrosis hepática es uno de los problemas más frecuentes a los que se enfrenta el médico internista y el médico general en su consultaduría, sin embargo, ésta enfermedad por definición es incurable y con un pronóstico fatal a los cinco años de haber hecho el diagnóstico.

Los avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología y la mejoría en los esquemas de manejo de esta entidad, han hecho posible modificar la historia natural de la enfermedad.

Las complicaciones de la cirrosis hepática, como el sangrado de tubo digestivo secundario a várices esofágicas, ascitis, insuficiencia renal -- funcional terminal e infecciones intercurrentes, son habitualmente la causa de muerte en estos pacientes. Sin embargo, cuando estas complicaciones son detectadas oportunamente y tratadas con un protocolo de manejo racional, la calidad de vida y la supervivencia a cinco años es mejorada.

Por el contrario, en los centros hospitalarios que no utilizan esquemas protocolizados para el tratamiento de estas complicaciones, la supervivencia se acorta y la morbilidad aumenta.

El mejor conocimiento en la fisiopatología de las complicaciones de la cirrosis hepática, da como consecuencias, un tratamiento más racional y mejores alternativas de manejo.

La presente revisión incluye; aspectos históricos de la enfermedad, fisiopatología, bases racionales fisiopatológicas para el tratamiento de la ascitis de origen hepático y los resultados preliminares de un estudio prospectivo, realizado en el hospital central norte de Petróleos Mexicanos, considerando el grado de funcionamiento renal como la clave para el tratamiento de la ascitis de origen hepático.

## NOTAS HISTÓRICAS

La ascitis es conocida desde los tiempos de Hipócrates y en uno de sus aforismos señalaba: " cuando el hígado esta lleno de agua y ésta pasa a la cavidad peritoneal, la cavidad se llena totalmente de agua y posteriormente mueren ". Ya desde entonces se conocía que la ascitis era de origen hepático (1).

Erasístrato de Alejandría, quien vivió en el tercer siglo antes de Cristo, señalaba en sus escritos, que el estrechamiento de los vasos sanguíneos en el hígado producía un bloqueo de agua (2)

Galeno en sus escritos refutaba la teoría anterior, mencionaba que la anasarca o la hidropesía deriva de muchos humores fríos, idea que prevaleció por doce siglos (3).

Arateus de Cappadocia, pensaba que la hidropesía se formaba súbitamente cuando se ingerían bebidas frías en gran cantidad (4). Los médicos-Greco-Romanos fueron los primeros en describir un tratamiento para la ascitis, la paracentesis abdominal fue el procedimiento más exitoso y desde entonces se conocían ya sus peligros. Celsus describió las indicaciones y peligros de la paracentesis veinte siglos antes de Cristo (5).

Paul de Aegina (625-690 antes de Cristo) describió detalladamente los métodos de paracentesis y sus riesgos, "evitar por todos los medios la evacuación súbita" (6).

Los estudios modernos se iniciaron en el siglo 17 después de Cristo por Lower un fisiólogo de Oxford, quien producía ascitis en perros ligando la vena cava inferior (5). Sydenham describió la asociación entre alcohol y la ascitis (2), Flint fue el primero en asociar la falla renal y la enfermedad hepática (7), Murchison describió las características clínicas y hallazgos físicos en estos enfermos (5), Denzer estableció en este siglo, la utilidad de la paracentesis en el diagnóstico diferencial de la ascitis y los métodos apropiados para su procedimiento (8).

El término síndrome hepatorenal, fue primeramente acuñado por los médicos Helwing & Schutz (9).

## JUSTIFICACION

La obstrucción intrahepática es la causa más frecuente de hipertensión portal y ascitis, se observó en el 90.6% de los casos en el Instituto Nacional de la Nutrición (INN) (10). La cirrosis es el padecimiento habitualmente responsable en sus formas alcoholo-nutricional y posneocrótica, ya que representan el 81% de las causas generales de hipertensión portal y ascitis.

Entre el período de 1950-1975, la cirrosis ocupaba el 18vo. lugar entre las causas de muerte en la República Mexicana (11), la mortalidad disminuyó de 25.2 por 100,000 habitantes en 1950 a 20.3 por 100,000 habitantes en 1975. En un estudio realizado en el Distrito Federal, la cirrosis ocupó la quinta causa de muerte global con una tasa de 39.1 por 100,000 habitantes (12), pero analizados por grupos de edad, tenía las tasas más altas en los grupos comprendidos de 35-44 y de 45-54 años, con una tasa de 79.9 y 156.1 por 100,000 habitantes respectivamente. En Estados Unidos la cirrosis en la década pasada era la séptima causa de muerte global (13).

En un estudio de 2394 enfermos en el INN, el tipo de cirrosis más frecuente fué la de origen alcohólico en el 57.7% de los casos (14), el 78% eran bebedores inveterados. En un estudio reciente (15) en Dinamarca con 258 hombres alcohólicos sin cirrosis, fueron seguidos por trece años para conocer la incidencia de cirrosis, encontraron 38 casos, con una incidencia de cirrosis de 2% por año. Los pacientes con hepatitis alcohólica, tenían nueve veces más probabilidades de evolucionar hasta la cirrosis, lo mismo que los bebedores inveterados comparado con los intermitentes.

La ascitis es una de las complicaciones más frecuentes de la cirrosis, entre el 68.1 y 78% de los casos (16), la supervivencia de la cirrosis cuando se acompaña de ascitis varía con la ingesta de alcohol, 32.7% a los cinco años para los alcohólicos y 52.4% para los abstinentes. En un estudio reciente se hizo la misma comparación (17), los bebedores morían en promedio 7.2 meses, en comparación de 32 meses para los no bebedores.

Muchas de las complicaciones de la cirrosis surgen con la ascitis-

La hemorragia de las várices esofágicas casi siempre ocurre en pacientes con ascitis y frecuentemente cuando el abdomen esta distendido (18)

Las várices hemorrágicas son raras en pacientes sin ascitis, o que nunca han tenido ascitis (19).

Otra complicación es la insuficiencia renal funcional, en una revisión retrospectiva y prospectiva se encontró en el 82% de los casos en asociación a la encefalopatía hepática y en el 54% de los casos sin encefalopatía hepática (20).

En otro estudio reciente (21), se observó con una frecuencia del 65% y sin relación con el uso de diuréticos, presentándose con la misma frecuencia con o sin ascitis.

La mortalidad es más frecuente con falla renal y encefalopatía hepática asociada; que sin ésta asociación, 88% contra 71%. La insuficiencia renal funcional terminal es la causa directa de muerte en el 11% de los casos (22).

En nuestro hospital la m rbimortalidad es muy alta, debido a la ausencia de un tratamiento racional para la ascitis de origen hepático.

## FISIOPATOLOGIA DE LA ASCITIS

### INTRODUCCION:

Uno de los problemas más complejos en la medicina actual es tratar de dilucidar los mecanismos por medio del cual se inicia y se perpetúa la producción de líquido de ascitis en la cavidad peritoneal.

Independientemente de que la retención renal de sodio (RRNa), sea un evento primario o secundario, según veremos más tarde en este capítulo, el problema central de como se desarrolla la ascitis en la cirrosis es la RRNa (23). Por lo tanto, nosotros enfocaremos el estudio de la fisiopatología de la ascitis desde el punto de vista de E. Murray (24), en mecanismos aferentes y eferentes de la RRNa.

Es importante mencionar que cada uno de estos eventos aferentes y eferentes se relacionan entre sí y que no siempre están bien definidos; pero forman un intento de organizar los numerosos eventos aislados que contribuyen a la RRNa encontrada en la cirrosis. Antes de dar inicio a lo anterior, revisaremos algunas características clínicas de los pacientes con ascitis de origen hepático.

### CARACTERISTICAS CLINICAS:

1.-La ascitis es vista frecuentemente como un signo de progresión y descompensación de la enfermedad hepática, esto no siempre es cierto, ya que la ascitis puede reflejar sólo un aumento en la ingesta de sodio y no un deterioro de la enfermedad hepática (24).

Papper y Rosenbaum (25) encontraron RRNa en pacientes sin ascitis y edema que ingerían una dieta alta en sodio; Más recientemente Klingler y cols (26) y E. Murray y cols (24) no observaron una correlación entre RRNa y la presencia de ascitis. En conclusión; los datos disponibles demuestran que no hay una asociación lineal entre RRNa y grado de compensación de la enfermedad hepática crónica.

2.-Etiología de la enfermedad hepática como causante de ascitis y retención renal de sodio;

Los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) no demuestran -- RRNa, como lo determinó Chalmovitz en sus estudios (27); en contraste --

con humanos, la ictericia obstructiva crónica producida por estenosis del conducto biliar común en ratas y perros, sí produce ascitis y edema. Gliedman (28), Bank y Aynedjian (29), y Yarger (30). En el hombre la ictericia obstructiva crónica no afecta la función renal hasta que sobreviene la CBP.

En los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, Wilkinson (31,32) tuvo como hallazgos; presencia de RRNa e insuficiencia renal funcional (IRF) en 73 de 100 pacientes que murieron posteriormente.

3.-Frecuencia y tipos de insuficiencia renal (IR) en la enfermedad hepática;

Shear y cols (20) encontró la IR en el 82% de sus casos, basado en los niveles de urea. Clermont y cols (33) y Shimp (34) establecieron prevalencias del 71 y 75% respectivamente. Reynolds (35) observó IRF en 24 de 250 pacientes estudiados en 2 años, con un promedio del 10%; Thomsen & Juhl (36) reportaron IR en 41 de 104 pacientes consecutivos; Ring-Larsen y Plazzo (21) mencionan una frecuencia de IR en el 65% de 40 pacientes-cirróticos terminales en coma grado III/IV. Weston y Wilkinson (37) encontraron IR en el 75% de pacientes que fallecían de insuficiencia hepática, ya sea, fulminante o por cirrosis, siendo ésta de un grave pronóstico.

Cuatro tipos de IR se conocen en los pacientes con ascitis de origen hepático; IRF, insuficiencia renal inducida por diuréticos (IRID), Necrosis túbular aguda (NTA) y la enfermedad renal intrínseca (38).

a).-IRF;

El término fué acuñado primeramente por Helwig & Schutz (9) en el año de 1932, Hecker y Sherlock (39) en 1956 describieron éste síndrome como un cuadro de azoemia e hiponatremia progresiva, oliguria persistente, baja concentración urinaria de sodio y en algunos pacientes hiperkalemia. Los factores hemodinámicos causantes de éste síndrome, se atribuyen a una disminución del volumen circulante efectivo y disminución irreversible de la perfusión renal (40).

La FRF puede aparecer espontáneamente o ser precipitada por hemorragia, infección o cirugía (39); Ródes y cols (41) obtuvieron una frecuencia de más del 50% en sus pacientes cirróticos que fallecieron.



b).-IRID:

Bosch y cols (42) en 1973 reportaron una frecuencia del 25.8% en 85 pacientes; Shear, King y Gabuzda (43) explican un posible mecanismo de la IRID; Hay una compartimentalización del líquido de ascitis en la cavidad peritoneal con absorción limitada en el peritoneo, así, cuando se inicia la terapia diurética se produce una pérdida de líquido extracelular por arriba del límite de la absorción peritoneal del líquido de ascitis, por lo que sobreviene una contracción del volumen plasmático y disminución de la filtración glomerular (FG) con azoemia. En los pacientes con edema, esto no sucede por el paso de líquido de edema al plasma durante la terapia diurética. En su estudio prospectivo de 85 pacientes 45 con ascitis y edema y 40 con ascitis solamente, la IRID se presentó sólo en 7 casos en el primer grupo y en 15 casos en el segundo, con diferencia estadísticamente significativa.

c).-NTA y nefropatía intersticial;

Ring-Larsen y Palazzo (21) reportan una incidencia de entre el 10- al 20% de sus casos.

4.-Cambios circulatorios en la enfermedad hepática crónica;

Los cambios hemodinámicos en la cirrosis hepática (CH) son similares a los observados en el shock, pero con varias diferencias de paciente a paciente (44).

El gasto cardíaco (GC) puede estar aumentado, normal o disminuido (45). Pero generalmente los pacientes se encuentran con un estado de circulación hiperdinámica con GC alto, resistencias periféricas disminuidas (RP) y desaturación de oxígeno (46). Sin embargo otro grupo de pacientes presentan GC bajo, y RP aumentadas (47); Al parecer las diferencias estriban en que se encuentran en fases distintas de la enfermedad (44).

Didier Lebrec y cols (48) señalan que los pacientes con ascitis refractaria y con falta de respuesta a los diuréticos tenían un bajo GC, en comparación a los pacientes no refractarios a los diuréticos. Por otro lado Cohn y cols (44) reportaron GC alto y RP bajas en los pacientes oligúricos con hepatitis alcohólica y GC normal o bajo con RP altas en el grupo no oligúrico.

A pesar de que el GC es normal o aumentado en un tercio o más de -

Los pacientes con cirrosis hepática (47), existe una incapacidad del GC para aumentar las demandas de flujo a los tejidos periféricos. Lima en 1974 (49) observó lo mencionado anteriormente en sus experimentos. El aumento de la pos-carga con angiotensina II a un grupo de pacientes con hepatitis alcohólica y GC normal o alto, éstos pacientes respondían con aumento de la presión capilar en cuña, evidenciando la falla ventricular.

También el GC puede estar disminuido por alteraciones en el retorno venoso. Estas pueden ser secundarias a un aumento de la presión intraabdominal y alteraciones en la configuración de la vena cava cuando pasa por el diafragma (50). Además la hipovolemia y la compresión cardíaca por el músculo diafragmático contribuyen también a la reducción en el GC (50).

Las RP están reducidas y la presión arterial es generalmente más baja que en individuos normales (39).

¿Cuáles regiones de la circulación contribuyen a la disminución de las RP?; son desconocidas (51), se ha sugerido un daño en las respuestas vasoconstrictoras y taquicárdicas como explicación de la vasodilatación periférica (52) y desviación del flujo sanguíneo a la piel y músculo (53).

P.N. Trewby (54) explica que el 40% de las hipotensiones se hallan relacionadas con la hemorragia y las anomalías cardíacas y respiratorias, pero un 60% no tienen fundamento fisiopatológico y señala que tal vez, la causa sea una depresión del centro vasomotor o una sustancia vasoactiva (endotoxina o polipéptido intestinal vasoactivo).

Otros factores implicados en la patogénesis de la vasodilatación periférica son los Shunt arteriovenoso (SAV) pulmonares (55), periféricos y espláncnicos (56).

El grado de apertura de los SAV es diferente en los pacientes con IRF. Los oligúricos presentan una derivación de los shunt mesentéricos del 100% en comparación de los no oligúricos, por otro lado, sólo el 40% de los pacientes no oligúricos mostró un Shunt total del sistema porta, mientras que lo presentó un 80% del grupo oligúrico (44,57).

Los sujetos con Shunt venoso porto-renal cuando se comparan con otros pacientes con hipertensión portal (HP o HVP), presentan GC más ele-

vado, la presión arterial media es más baja, la frecuencia cardiaca es más rápida y el volumen plasmático es mayor con RP bajas (58).

### PATOGENESIS:

Ahora describiremos los fenómenos relacionados con los eventos aferentes y eferentes en la formación de líquido de ascitis.

#### EVENTOS AFERENTES QUE INICIAN Y MANTIENEN LA FORMACION DE LIQUIDO - DE ASCITIS:

##### 1.-Cinética de la formación de líquido de ascitis;

Starling (59) comprobó que el paso de líquidos a través de las paredes capilares de bende en condiciones normales de dos fuerzas principales; la presión hidrostática (PH), que tiende a movilizar el líquido hacia el espacio intersticial y la presión coloidosmótica (PC) de las proteínas, que tiende a retener el líquido dentro del lecho vascular. En la CH con ascitis, varios de los factores arriba mencionados están alterados,

La HP aumenta la PH; la hipoalbuminemia frecuente en los pacientes cirróticos disminuye la PC dentro de los capilares; el paso de albúmina a la cavidad peritoneal aumenta la presión osmótica del espacio intersticial. El debate de los investigadores está en la importancia cuantitativa que tiene cada uno de dichos factores (60,61).

Atkinson y Losowky (62) establecen que tanto la HP con aumento de la PH como un decremento en la PC participan en la génesis de la ascitis. Cherrick y cols (63) reportaron que todos los pacientes con ascitis tenían una PC por abajo de 20mmHg, contrario a los pacientes sin ascitis con valores de PC por arriba. Henriksen (64) corrobora en sus estudios experimentales en el hombre los datos anteriores y además señala que la presencia de proteínas en la cavidad peritoneal es indispensable para la formación de líquido de ascitis.

En un análisis de la influencia de la PH como factor único de la formación de ascitis, se encontró que era de una importancia menor cuando no se acompañaba de hipoalbuminemia (65).

Recientemente Witte L.CH. y cols (66) hacen una recopilación de sus-

estudios y señalan las fuerzas hidrodinámicas que favorecen o limitan - la formación de líquido de ascitis (tabla 1).

TABLA No.1 FUERZAS HIDRODINAMICAS EN LA ASCITIS

FAVORECEDORAS	INHIBIDORAS
(a) Presión sinusoidal hepática	(a) Gradiente de presión oncótica hepática transsinusoidal.
(a) Presión capilar esplácnica	(a) Gradiente de presión oncótica transcápilar esplácnico.
(a) Flujo esplácnico	(a) Flujo linfático central al torax
(a) Area de superficie de recambio capilar esplácnico.	(a) Presión hidrostática del tejido visceral
(d) Daño por el diafragma de la absorción de linfa.	(a) Presión intraabdominal
(d) Disminución del flujo linfático central hacia el torrente circulatorio.	
a= Aumentado	d= disminuido

Henriksen (64) corroboró los datos anteriores en su trabajo de mecanismos que previenen el edema.

Witte L.CH. en su teoría de la formación de ascitis de "desequilibrio o Linfático " (66) (figura No.1), menciona que las fuerzas favorecedoras de la formación de líquido de ascitis pueden ser compensadas por un aumento del flujo linfático del conducto torácico, cuando éste se vuelve insuficiente, se acumula líquido de ascitis en la cavidad peritoneal.

## 2.-Alteraciones en la estructura y función del hígado en la CH:

### a).-Bloqueo al flujo venoso hepático de salida (OFVHS)

En animales de experimentación, como en humanos, la OFVHS resulta en cambios hemodinámicos y humorales que afectan el manejo renal de sodio y agua por el riñón.

OFVHS incrementa la PII en los sinusoides hepáticos y debido a que estos son muy permeables a las proteínas, resultará en una elevación de la producción de linfa rica en proteínas por el hígado (67).

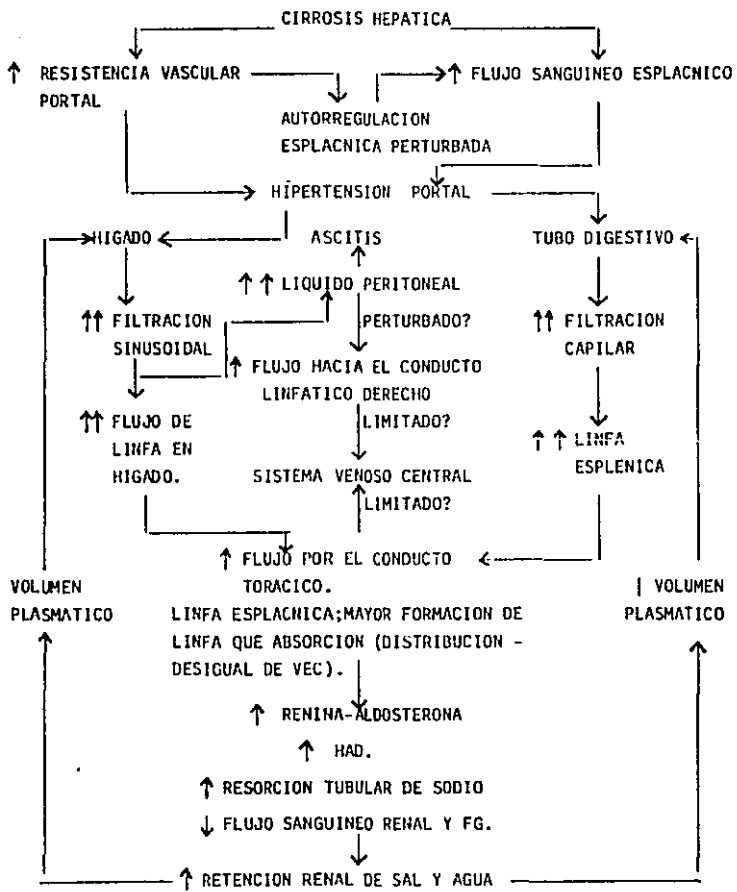


TABLA No. 1; Teoría del "desequilibrio de Linfa ". de la patogenia de la Cirrosis Hepática.

Orloff y cols (68) fueron los primeros en desarrollar un modelo animal experimental para producir ascitis, obstruyendo directamente la vena hepática superior en perros, en sus experimentos el 97% de sus animales formaron ascitis. Posteriormente Orloff (69) en subsecuentes experimentos reportó que la producción de líquido de ascitis era secundario a la elevación de aldosterona sérica, ésta también producía RRNa, sugiriendo un receptor hepático para la liberación de un mediador humoral en respuesta a la presión intrahepática incrementada..

Recientemente M. Levy (70) corroboró la retención renal de sodio y observó que ésta era independiente de catecolaminas, angiotensina, nervios renales, hipertensión venosa portal (HVP) y carga filtrada de sodio.

Concluyó que la congestión hepática libera un factor humoral activo para la vasculatura renal y túbulo renales promoviendo el transporte de sodio.

En resumen, existen muchas evidencias en animales y en el hombre (síndrome de Budd-Chiari), de que la OFVHS produce RRNa y ascitis. Skorecki y Brenner (244) la mencionan como el factor independiente más importante para la formación de líquido de ascitis.

#### b). -Hipertensión Venosa Portal (HVP) en la CH:

La HVP se encuentra en todos los pacientes con CH, existe mucha literatura con el propósito de demostrar la relación entre la HVP y la RRNa y desde luego la formación de líquido de ascitis.

Los primeros en estudiar estas relaciones Onnis M y Liang CC (71, 72) reportaron una disminución del flujo urinario en respuesta a un incremento de la presión venosa portal. Sin embargo, el problema de estos estudios es disociar los efectos sistémicos producidos por la HVP como, hipotensión y decremento de la FG de aquellos mediados directamente al riñón (24).

Anderson y cols (73) elaboraron un modelo experimental en el cual disociaron los efectos sistémicos de la HVP y los mediados directamente sobre el riñón. Observaron que un aumento de la presión venosa portal disminuía la FG y el flujo plasmático renal (FPR) en un 25% aproximadamente. El incremento en la presión venosa portal es también asociada a -

una antidiuresis mediada por liberación de vasopresina y una disminución en la liberación de líquido al túbulo distal. Por otro lado, los autores - encontraron que la denervación renal evitaba los efectos sobre la FG y - FPR, por lo tanto concluyeron que los efectos renales eran mediados por - un reflejo esplácnico-renal del sistema simpático.

Schroeder y cols (74) definen en sus estudios que una elevada presión portal per se, a través de un mecanismo reflejo, neural o humoral, causa vasoconstricción renal; pero una relación indirecta del "pooling" esplácnico, resultando en un decremento del "volumen circulante efectivo" - (VCE) también se ha sugerido

Otros autores (45,75) confirman lo arriba mencionado, ellos encontraron un aumento del "pooling" esplácnico con disminución del VCE y vasoconstricción renal.

Contrario a los resultados de Anderson y cols, Levy M. (76) no demostró cambios en el FPR y la FG con incrementos graduados de la presión venosa portal en perros a los cuales se mantenían con una presión arterial normal, sólo cuando ésta decaía declinaba la función renal.

M. Levy y B. Unikowsky (77,78) muestran evidencias en contra de que la HVP es una causa directa de ascitis en perros con cirrosis hepática y anastomosis portocaval (APC) termino lateral previa.

Ring-Larsen y Merkel (79,80) corroboran en humanos los estudios experimentales de M. Levy y B. Unikowsky. Ellos no encontraron una relación entre APC y aumento del FPR. Por lo tanto, Ring-Larsen concluye en su revisión; que la HVP per se, es el factor patogénico único en la reducción del FPR. Pero es más probable que la HVP/ el "pooling" esplácnico y la vasoconstricción renal sean fenómenos paralelos (51,81).

Estudios adicionales serán necesarios para determinar el papel que juega la HVP en la RRNa en la cirrosis hepática.

c).- Disminución de la Síntesis de albúmina en la Cirrosis hepática;

Ya se ha señalado que la hipoalbuminemia como factor único no produce ascitis y necesita estar asociada con una elevación de la presión hidrostática del lecho esplácnico. Sin embargo, Ring-Larsen y Murray E. (81,82) han reportado una relación entre hipoalbuminemia y la disminución -

del flujo plasmático renal. La hipoalbuminemia es un factor importante para localizar el líquido de ascitis en el compartimento peritoneal.

d).-Ictericia y Riñón;

En la ictericia obstructiva (IO) el riñón toma parte importante en la excreción de bilirrubina, realizada predominantemente por FG y a partir de la bilirrubina conjugada o fracción dializable (83,84). La hiperbilirrubinemia no conjugada (BNC) puede dañar la función de la papila por excesivo depósito medular en ratas de Gunn ( cepa especial de ratas con deficiencia de glucoroniltransferasa) (85,86,87).

Aunque la BNC no es ultrafiltrable, Oddel (85,88) señala que se disocia más fácilmente de la albúmina si está en un medio acuoso hipertónico como el intersticio medular. El resultado final de la acumulación papilar de la bilirrubina en el riñón de las ratas de Gunn son defectos; concentración urinaria máxima (85), reabsorción de agua libre (86,87) y formación de agua libre (86).

i.-Efectos sistémicos de la IO;

Los experimentos en animales con IO deben tomarse con mucha precaución cuando se extrapolan al hombre por los siguientes motivos (89): 1o.- No existe un modelo puro de colestasia asociada con hígado intacto (90), 2do. La ligadura crónica del conducto biliar (LCCB) en humanos se asocia tardíamente a daño hepatocelular (27); por el contrario, en el perro y el ratón la LCCB se asocia tempranamente al daño hepatocelular (91,92,29); 3o.- Efecto del método de interrupción del flujo biliar ya sea por sección total o ligadura (93,28), 4to.- La anestesia y la cirugía que afectan la hemodinámica sistémica y el manejo renal de sodio y agua por el riñón (94,95).

Los perros con LCCB tienen tendencia a la hipotensión (96,97) con disminución de las RP y aumento del GC. En el hombre, los pacientes con ictericia quirúrgica responden con una hipotensión exagerada incluso a las hemorragias leves (98), los mandriles con LCCB tienen una respuesta vasoconstrictora dañada (99), todas estas alteraciones sistémicas son similares a las encontradas en la cirrosis humana (52).

Recientemente se diseñó un nuevo modelo de perros con anastomosis -



coledococaval (ACC) para evaluar la importancia de la colemia, per se, - en ausencia de daño del parénquima hepático, tratando de dilucidar la patogénesis de las alteraciones circulatorias por la ictericia.

Los perros con éste modelo sufren de hipotensión secundaria a un efecto de vasodilatación periférica, la tendencia de hipotensión en estos perros está relacionada con un bloqueo de las respuestas presoras a los agentes vasoactivos; en estos perros no se alteró el volumen plasmático y el GC, pero el GC es incapaz de normalizar la presión arterial en este modelo, probablemente se debe a un daño en la respuesta contráctil del miocardio (105).

#### ii.-Efectos de la Ictericia Obstructiva sobre el riñón;

La FG es normal en el hombre con cirrosis biliar primaria (27), de forma similar se encuentra FG normal en perros y ratas con LCCB (92, -- 100). Sin embargo, la distribución del flujo sanguíneo renal (FSR) si está alterado con desviación de la corteza hacia la médula renal en perros con LCCB (101), hombre (75), rata (100) y el mandril (102). También se encuentra una disminución del FSR total.

En el hombre con CBP (27), no retiene sal y agua por el riñón hasta fases avanzadas de la enfermedad. De hecho, en las fases tempranas tienen una aumentada capacidad para excretar agua (27). Esto deduce que la IO - per se, actúa como diurético (103). Contrariamente en los perros con LCCB a las dos semanas ya retienen agua y sodio por el riñón y tienen una respuesta natriurética atenuada frente a la expansión de volumen (92).

Los perros con LCCB (92) tienen una disminuida capacidad de concentrar la orina, la capacidad de dilución desciende varias semanas después y está íntimamente relacionada a la hormona anti-diurética (104). - las ratas con LCCB (100) tienen el mismo defecto de dilución dependiente de hormona anti-diurética.

En los perros con ACC el FPR y la FG son normales, en conclusión; La colemia per se, independientemente del daño hepático, causa profundas alteraciones de la hemodinámica sistémica, estas incluyen: disminución de las RP, daño en el funcionamiento del ventrículo izquierdo, disminución del VCE, tendencia al shock hemorrágico y falla pre-renal (105).

e).-Falla en sintetizar un factor humoral normalmente involucrado en la homeostasis del sodio;

Este apartado será discutido en la sección de bases fisiopatológicas del tratamiento.

f).-Decremento en la degradación hormonal en la CH;

Este apartado será discutido en la sección de mecanismos eferentes - en relación a cada péptido hormonal.

### 3.-VOLUMEN PLASMÁTICO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA Y LAS TEORIAS PARA EXPLICAR LA ASCITIS:

Tradicionalmente ha sido propuesto que, la formación de ascitis se inicia con un desequilibrio crítico en las fuerzas de Starling en los sinusoides hepáticos y los capilares espláncnicos, causando un exceso en la producción de linfa rica en proteínas, excediendo la capacidad del conducto torácico para retornar esta excésiva linfa al torrente circulatorio - (106). Consecuentemente, el exceso de linfa se acumula en la cavidad peritoneal, con subsecuente contracción del VCE, lo que constituye una señal - aferente para la retención renal de sodio y agua (figura 2 ).

En la década pasada una hipótesis alternativa fue propuesta, Lieber - man y sus cols. (107, 108, 109) formulan la teoría del "flujo Excesivo" para la formación de ascitis.

En contraste con la hipótesis tradicional, ésta sugiere que el evento primario es la inapropiada retención de sodio por el riñón, resultando en una expansión del volumen plasmático. En esta situación las fuerzas de --- Starling anormales en los sinusoides hepáticos y el lecho portal, secuestran el volumen plasmático expandido preferencialmente en la cavidad peritoneal (figura 3 ).

Como vemos la primera teoría o hipótesis clásica, apoya el concepto de "bajo volumen plasmático efectivo" con subsecuente RRNa. La segunda teoría señala como evento primario la RRNa con expansión del volumen plasmático y secuestro de líquido preferencialmente en la cavidad peritoneal. Cada una de las hipótesis tienen apoyo en los experimentos en el hombre y - animal. La literatura que apoya a cada una de las teorías, es resumida en la sección de bases fisiopatológicas del tratamiento, aquí sólo expon

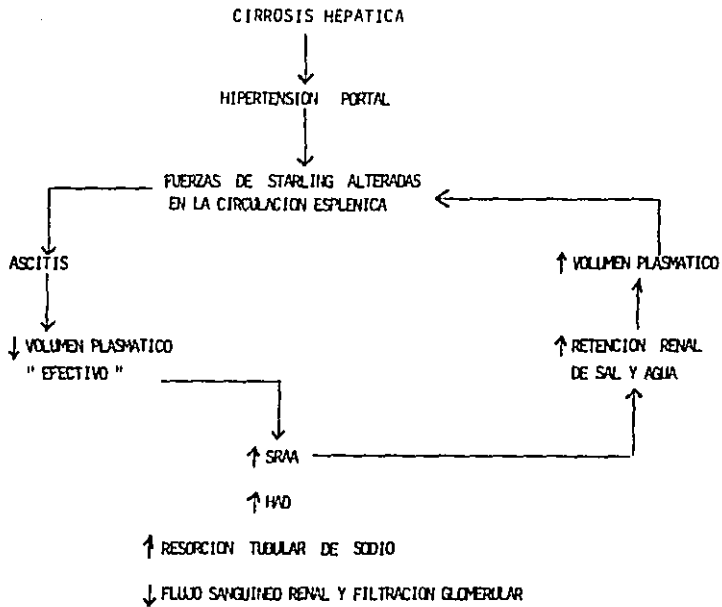


FIGURA No.2.;Teoría clásica de la patogenia de la cirrosis hepática o del -  
 " Volumen Plasmático Disminuido ". (UNDERFILLING).

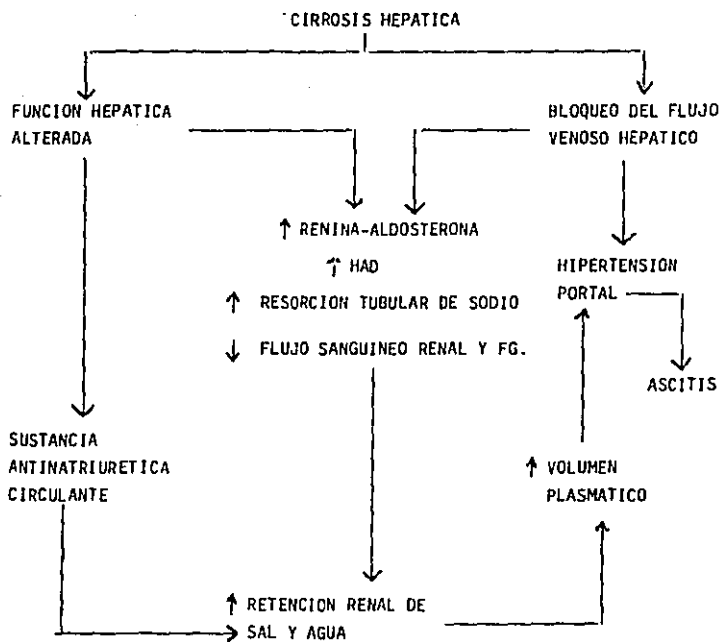


FIGURA No.3: Teoría del "flujo Excesivo" (OVERFLOW) de la patogenia de La Cirrosis Hepática.

dremos un resumen hecho por Ori S. Better en 1983 (110, tabla 2 y 3 ).

#### EVENTOS EFERENTES QUE INICIAN Y MANTIENEN LA FORMACION DE LIQUIDO DE ASCITIS:

##### A).-Papel del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) en la - Cirrosis Hepática;

La actividad del SRAA es regulada por la ingesta de sodio, el volumen del líquido extracelular (VLE), presión sanguínea y la concentración de so dio y potasio sérico (111).

En la CH con ascitis, el concepto de actividad aumentada del SRAA - se ha manejado desde hace 30 años (112), el mecanismo propuesto de su ac - tivación es una disminución en el VCE.

Desde los estudios de Orloff (69) se empezó a encontrar una relación entre presión intrahepática aumentada (PIH), liberación de aldosterona, re - tención renal de sodio y agua por el riñón y formación de líquido de as - citis. Desde entonces y a pesar de todas las nuevas investigaciones, la con troversia permanece abierta. El motivo es que, no todos los pacientes con ascitis tienen activado el SRAA, como lo discutiremos más tarde en esta - - misma sección.

Los niveles aumentados de aldosterona sérica son el resultado de dos factores a saber; 1o.-Un defecto en el metabolismo hepático de la aldoste - rona y de su extracción hepática (113, 114); 2do.-Un incremento en la pro - ducción de aldosterona, secundario a la actividad aumentada de la renina - plasmática (ARP), siendo éste, el factor más importante en la cirrosis he - pática (114, 115).

La actividad del SRAA en el paciente con CH depende de sus condicio - nes clínicas (112). En el paciente cirrótico sin retención de líquidos, con presión arterial normal, volumen plasmático normal y VEC normal, los valo - res de actividad del SRAA son reducidos a la mitad de un paciente normal - (116, 117).

En otro grupo de pacientes cirróticos con retención de líquidos, se - demuestra según los diferentes estudios (116, 117, 118, 119), que aproxima - damente dos tercios de los pacientes con ascitis y balance positivo de so - dio no tienen activado el SRAA. Por el contrario, un tercio de los pacien -

TABLA 2. EVIDENCIAS EXPERIMENTALES QUE APOYAN EL CONCEPTO DE "BAJO VOLUMEN" EN LA CIRROSIS ( UNDERFILLING ).

- (1) La hipervolemia central aguda inducida por la cámara de inmersión de agua en los pacientes con CH, puede estar asociada con una elevación de la diuresis y natriuresis. incremento en la FG y supresión de la actividad del SRAA.
- (2) La expansión del volumen en forma aguda en los pacientes con CH, puede estar asociada a un incremento de la FG, FPR y de aclaramiento de agua libre.
- (3) El shunt peritoneo-venoso (SPV) en los pacientes con CH y en los perros, puede ser relacionada con mejoría de la hemodinámica sistémica, movilización de la ascitis, incremento en la FG y supresión de la actividad del SRAA, similares resultados pueden ser obtenidos con el APC en el hombre con cirrosis.
- (4) La Re-Anastomosis del conducto torácico al sistema venoso en pacientes con cirrosis, puede ser asociada con movilización de la ascitis y aumento en la diuresis.

TABLA No.3 EVIDENCIAS EXPERIMENTALES QUE APOYAN EL CONCEPTO DE "VOLUMEN PLASMÁTICO AUMENTADO" (OVERFLOW).

- (1) La ascitis puede acumularse en los pacientes con CH compensada, posterior a un incremento en la retención renal de agua y sodio e hipervolemia asociada a la administración de mineralocorticoides.
- (2) El volumen plasmático en la CH no está disminuido y no se decrementa durante la formación de ascitis y no se incrementa durante la diuresis espontánea.
- (3) En los perros con cirrosis tóxica, la retención renal de agua y sodio precede a la formación de líquido de ascitis.
- (4) En los perros con CH tóxica, la eliminación de la ascitis con SPV no previene la retención renal de sodio y agua cuando el contenido en sodio de la dieta es libre.
- (5) En animales y el hombre con CH, la retención renal de sodio puede persistir aún después de que el volumen plasmático sea reexpandido.

tes tienen activado el SRAA y el mecanismo puede ser una disminución--- del VEC con hipotensión concomitante. Las investigaciones en este grupo - de pacientes señalan que la activación del SRAA es necesario para mantener la presión arterial y la hipotensión previa puede ser el estímulo - inicial de activación (120,121).

En el grupo de pacientes cirróticos con ascitis, retención de líquidos y falla renal, la actividad del SRAA está invariablemente aumentada - (117,122), el mecanismo de este aumento es una disminución del VEC y del FPR (123).

Las relaciones entre la actividad del SRAA y la ExUNA son aún más - controvertidas.

El punto de vista tradicional es que la ARP correlaciona estrecha - mente con la ExUNA en los pacientes con CH (124,125); Otro punto de vista que apoya esta relación, es que, la espironolactona un antagonista de la aldosterona revierte la RRNa cuando la falla renal no esta presente (126 127,128,129). La adrenalectomia tiene efectos similares (130,131,132), M.- Bernardi (133) y Wilkinson (134) encontraron una relación entre ARP y -- RRNa como una curva hiperbólica. Por el contrario, Rosoff y Chonko (135 - 136) no asociaron la ExUNA y la ARP.

Recientemente E. Murray (118) y Greig P.D. (137) suprimieron los niveles de ARP con expansión del volumen plasmático en la cámara de inmersión por un lado y con el SPV por el otro. Pero en la mitad de sus pacientes la ExUNA permaneció baja. Por lo que concluyen; que la ARP juega un papel permisivo en la RRNa. En este grupo de pacientes, en los que no correlaciona la ExUNA y la ARP, se le ha atribuido a una falla en el escape a los efectos de la aldosterona (138,139) y por otro lado, el aumento de la sensibilidad del túbulo distal a los efectos de la aldosterona también se ha sugerido (140,141,133).

Diferentes conclusiones deberán sacarse de estos estudios: a). - La mayoría de los estudios muestran una disociación entre ExUNA y ARP, esto es explicable ya que factores independientes pueden controlar la ExUNA, como la cantidad de sodio filtrado que pasa al túbulo distal, E. Murray y M. Bernardi (118,129) muestran en sus estudios tal hallazgo. Por lo tanto, cuando la cantidad de sodio filtrado que llega al túbulo distal es normal la aldosterona es un factor importante (24).

b).-Independientemente de la relación entre SRAA y ExUNA, la actividad de éste sistema es pronóstica.

c).-A pesar de que dos tercios de los pacientes pueden no tener activado el SRAA, ellos en su mayoría responden al tratamiento con espirolactona, por lo que se aduce que ésta disminuye la sensibilidad de los túbulos a la aldosterona (142,128,125).

B).-Actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS) en la cirrosis hepática;

Diferentes trabajos de investigación han implicado al SNS en la RR. Na. Nicholls y cols (143) demostraron concentraciones elevadas de catecolaminas circulantes en los pacientes cirróticos descompensados, éste incremento obedece más a un aumento en su secreción que a un decremento en su metabolismo y puede ser suprimida por expansión de volumen, lo que hace suponer que la hipovolemia de los pacientes cirróticos es el estímulo -- desencadenante inicial (144). Recientemente Bichet y cols (145) obtuvieron una correlación entre niveles de catecolaminas, renina, aldosterona y vasopresina con la disminución de la ExUNA y agua, sin embargo, no hubo -- asociación con el FPR. En otro estudio (146) si hubo una relación inversa entre niveles de noradrenalina (NE) y FPR.

El paciente cirrótico descompensado tiene un incremento en la producción de NE por el riñón, con aumento de la liberación de NE por el riñón a la circulación sistémica (147). Este incremento en la actividad del SNS en el riñón puede ser importante en la vasoconstricción cortical renal de los pacientes con CH (148). Henriksen (149) relacionó los niveles de NE en cirróticos compensados y descompensado y la producción de NE por diferentes lechos vasculares; éste autor encontró un aumento de los niveles de NE en los grupos descompensados y recompensados con diuréticos, -- en comparación con los compensados. El incremento se debía a una liberación aumentada por el riñón en dichos grupos.

El aumento en la actividad del SNS renal incrementa la reabsorción de sodio y agua por el túbulo proximal (150,151,152) dando como consecuencia , una disminución en la excreción de sodio y de agua por el riñón (ExUNA y ExUa). Por otro lado, E. Murray (153) no observó asociación entre niveles de adrenalina aumentados y ExUNA en los pacientes con inmersión de agua. Sin embargo, dos trabajos recientes se contraponen a los --



hallazgos de E. Murray; Nicholls y cols (143), Shapiro y cols (154) y Biscuet y cols (155) mejoraron la ExUNA en pacientes sometidos a la cámara de inmersión de agua y administración de NE intravenosa. Previo al estudio todos los pacientes tenían niveles de NE elevados. Ellos administraron NE intravenosa para mantener las RP, de esa manera si correlacionaron la supresión de los niveles de NE con la mejoría en la ExUNA.

El incremento en la actividad del SNS en respuesta a una disminución del volumen plasmático, es probablemente debido para incrementar y mantener la presión arterial (145). La especulación es apoyada por la extrema sensibilidad de algunos pacientes con cirrosis a la acción de la fentolamina (156). El incremento en los niveles de NE en los pacientes con ascitis puede explicar la respuesta presora disminuida a la administración de NE exógena (121).

La respuesta cardiovascular a la estimulación refleja autónoma puede estar dañada en la cirrosis; esto incluye disminución en la respuesta presora a estímulos como el hielo sobre la cabeza, aritmética mental, presión negativa en la parte baja del cuerpo y la maniobra de Valsalva (52) ésto se explica por un incremento en la ocupación de receptores adrenérgicos endógenos.

La presencia de "falsos neurotransmisores" también puede ser invocado como causa de una reducción en la respuesta a los vasopresores exógenos en la CH, el más importante de ellos es la octopamina (157, 158). Los "neurotransmisores falsos" son vasodilatadores sistémicos y renales, además provocan disfunción autónoma.

Recientemente Gerald F. Dibona (159) revisó las relaciones entre el SNS, el volumen sanguíneo, los nervios renales y hepáticos y el riñón.

El SNS está íntimamente relacionado con el control del volumen sanguíneo efectivo en el hombre normal, tal concepto fue primeramente propuesto por Gauer y Henry (160). El sistema incluye receptores de volumen de baja presión, de los cuales, los más importantes están en la aurícula izquierda (intratorácicos) y otros más en los vasos sanguíneos (extratorácicos). También receptores de alta presión son incluidos al igual que un mecanismo neurohormonal eferente que controla el volumen plasmático; la sed, la ExUNA y agua por el riñón, además de la distribución del volumen del líquido extracelular. (figura 4).

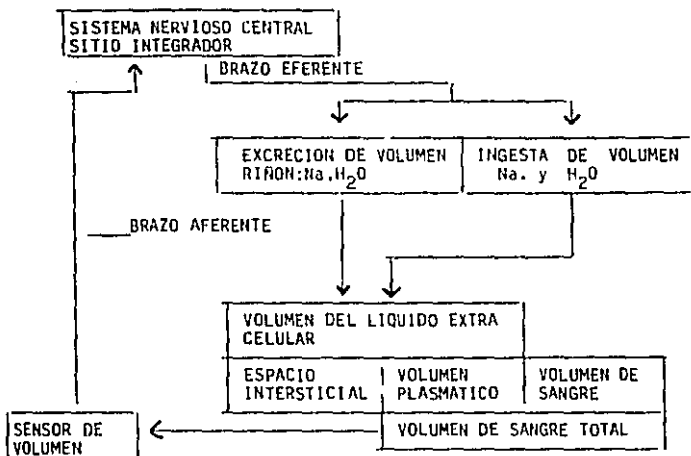


Figura 4.- Teoría del control neural del volumen (DiBona GF;1984).

Cuando los mecanorreceptores de la aurícula izquierda son estimulados por una expansión de volumen, se producen las siguientes consecuencias; i.-a través del nervio vago que es la vía neural aferente hacia el sistema nervioso central, se descarga en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo, produciendo una disminución de los niveles plasmáticos de hormona antidiurética (161,162); ii.-Se altera el flujo simpático de salida del sistema nervioso central, disminuyendo sus efectos sobre los vasos periféricos de resistencia, favoreciendo el filtrado de líquido de la sangre al intersticio; por otro lado, disminuye la actividad nerviosa simpática renal aferente (ERSNA) con lo cual aumenta la ExUNa y agua por el riñón (163,164,165).

Cuando los receptores de baja presión en la aurícula izquierda detectan una disminución del volumen plasmático, se libera hormona antidiurética, aumenta el flujo simpático de salida del sistema nervioso central, éste a su vez incrementa ERSNA y favorece el paso de líquido del espacio intersticial a la sangre.

En animales de experimentación como el perro con HVP (73), o con oclusión parcial de la vena cava torácica inferior (VCTI) (166) y en el hígado aislado y perfundido de conejos y puercos tipo Guinea (167), se ha demostrado que el incremento en la presión sinusoidal intrahepática provoca un aumento de ERSNA. Kostreva y cols (168) muestran las evidencias de un arco-reflejo hepatorenal como causa del incremento de ERSNA. En sus estudios, la sección de los nervios hepáticos abolía el aumento de ERSNA previo a la oclusión de la VCTI, por otro lado, ni la denervación del seno carotídeo, la vagotomía bilateral, o la frenectomía afectaban las respuesta de ERSNA a la oclusión de la VCTI.

Así en el paciente cirrótico con HVP, todos los elementos de un arco-reflejo neural hepatorenal se encuentran, a saber; un brazo aferente que consiste en baroreceptores intrahepáticos que responden a una elevación de la presión sinusoidal intrahepática, produciendo un incremento de la actividad nerviosa hepática aferente y un brazo eferente que aumenta ERSNA. ( ver figura No.5).

La hipertensión portal en los pacientes con CH, refleja el incremento de la presión intrasinusoidal hepática (169).

La elevación de la ERSNA en el riñón, produce retención renal de sodio y agua a través de diferentes mecanismos; La ERSNA aumentada, produce cambios en la FG y el FPR en forma directa, aumentando la reabsorción de sodio y agua por el túbulo proximal y en la parte delgada de la "asa" ascendente de Henle, este segundo efecto puede ser independiente de la FG. También el ERSNA elevada, aumenta la secreción renal de renina (170, 171).

Hasta el momento no sabemos el papel que representa en forma exacta el incremento en la actividad del sistema nervioso simpático, a través de la liberación de NE o mediada por arco-reflejos en la retención de agua y sodio en la cirrosis hepática. Sin embargo, hay muchas evidencias de que ERSNA puede ser el modulador principal del manejo del agua y el sodio en el riñón de los pacientes con CH.

#### C).--Prostaglandinas y CH;

Las prostaglandinas (PG) son productos metabólicos del ácido araquidónico, el cual, se encuentra en el componente lipídico de la membrana celular. Las PG son sustancias que ejercen su acción en el sitio de produc-

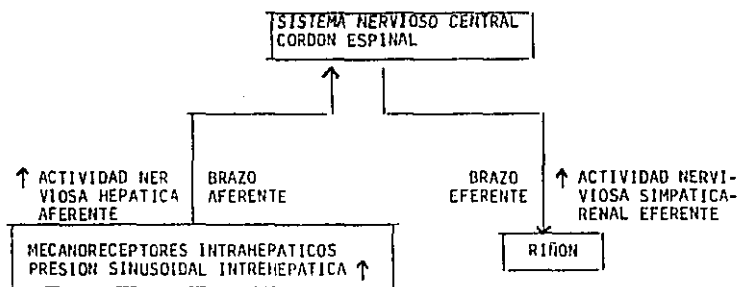


Figura 5.-Esquema de ERSNA en la cirrosis hepática;Gerald F.DiBona 1984.

ción. En el riñón las PG están implicadas en una amplia variedad de funciones;FSR,FG,Liberación de renina,ExUa,ExUNa y liberación de eritropoyetina (172)

Los efectos de las PG en el riñón,son sólo importantes en condiciones de un aumento de la actividad renal vasoconstrictora (172).En la arteriola aferente y eferente se producen PG tanto  $PGI_2$  como  $PGE_2$  en respuesta a la constricción de dichas arteriolas (173).En el túbulo proximal y en el "asa" ascendente de Henle,su producción es pobre (174),en el túbulo colector y contorneado distal la producción de PG se incrementa de la zona cortical a la medular (175),a éste nivel la  $PGE_2$ inhibe los efectos de la HAD (176).

Aparte del túbulo colector, el mayor sitio de producción de PG en el riñón es el intersticio medular (173),a éste nivel,éstas pueden ser estimuladas por vasopresina,cininas y angiotensina II.La síntesis de PG en esta región puede ser importante en mantener el FSR en esta zona hipertónica y pobremente oxigenada (177),también las PG se incrementan con la hipertonicidad (178).La directa interferencia de las PG del intersticio medular en afectar la capacidad de concentración renal ya ha sido probada (179,180),las PG al aumentar el FSR medular,producen un lavado de solutos y disipan el gradiente osmótico,además a éste nivel las PG inhiben el transporte de cloruro de sodio y urea,

Recientes evidencias sugieren que las PG renales juegan un papel im-

portante en el control de la hemodinámica renal en los pacientes con CH - (181). Los datos actualmente disponibles señalan que las PG participan en la patogénesis de al menos tres complicaciones renales de la cirrosis hepática (182,183,184); la RRNa, en la capacidad de diluir por el riñón y en el síndrome hepatorenal.

Las evidencias que sugieren que la RRNa es modulada por PG son; que los inhibidores de la síntesis de PG en la cirrosis hepática, producen un decremento de la FG y del FPR (185,186) el primero en el 58% y el segundo en un 67%. Estos efectos se revertían 24 hrs. posteriores a la suspensión de los inhibidores de PG.

Otras evidencias son mostradas con los estudios de la cámara de inmersión de agua (118). Estos autores encontraron niveles urinarios aumentados de  $PGE_2$  y  $PGI_2$  en pacientes cirróticos con ascitis, además de una relación paralela entre excreción de PG y ExUNA (187). Lianos y cols (245) - tuvieron hallazgos similares.

En otro estudio reciente Mirouze (246) demostró que la indometacina-naproxén y la aspirina bloqueaban los efectos hemodinámicos y natriuréticos de la furosemida y la espironolactona. Estos hallazgos sólo enfatizan la importancia de no utilizar este tipo de drogas en los pacientes con CH y ascitis descompensados (188).

En otro estudio reciente realizado por E.G. Rector (189) no obtuvo una correlación entre la ExUNA y la ExUPG en pacientes cirróticos con ascitis compensados y refractarios al tratamiento, sin embargo, sólo encontró una relación entre ExUa y ExUPG, concluyendo, que las PG renales son más importantes en modular la ExUa que la ExUNA.

Las PG renales pueden contribuir en la anti-diuresis de los pacientes con cirrosis hepática por diferentes mecanismos (190,191,176). Las PG como revisamos anteriormente, inhiben la acción de la HAD en el túbulo distal y por lo tanto, aumentan el aclaramiento de agua libre, por lo que cuando son inhibidas pueden contribuir a la disminución de la diuresis en los pacientes cirróticos (192).

En el síndrome hepatorenal (SHR), Zipser (195) reportó una disminución de la ExUPGE<sub>2</sub> y un aumento en la ExU tromboxano B<sub>2</sub> en pacientes con SHR cuando se compararon con grupos controles, lo que sugiere un desequili

brío entre las fuerzas vasodilatadoras y vasoconstrictoras renales, a favor de estas últimas en el síndrome hepatorenal (194). Recientemente Zipser y Tyler (194,195) ensayaron los inhibidores específicos del tromboxano- $B_2$  en el tratamiento del SHR, con resultados desalentadores, deduciendo, que las PG renales no es el factor más importante en la génesis de la IRF de los pacientes con CH.

Hasta la actualidad se acepta que las PG, sólo juegan un papel importante en los pacientes con una disminución del FPR, posteriores estudios se harán necesarios para dilucidar el papel exacto de las PG en la CH.

#### D).-Actividad de Cininas en la CH:

Diferentes evidencias sugieren que el sistema de cininas (SC) puede participar en la modulación del FPR,FSR y la ExUNA (196).

Los estudios experimentales han demostrado que la infusión de cininas en la arteria renal de perro y humanos, aumenta el FPR, el flujo urinario y la ExUNA (197,198). Los sitios de acción de este sistema han sido definidos por Carretero y Scicli (199,200), siendo el túbulo distal y el colector las principales zonas de actividad en el riñón.

El SC puede estimular la producción tanto de renina como de PG (196). Dos estudios experimentales demuestran la activación de renina por el SC en vivo (201,202), por otro lado, también se ha visto que el SRAA puede estimular la producción de cininas (203). La infusión de cininas en la arteria renal aumenta la síntesis de PG probablemente  $PGE_2$  en el túbulo colector y medula renal, además de  $PGI_2$  en las arteriolas (204).

Como se ve por estos estudios experimentales, hay una relación entre fuerzas vasoconstrictoras renales (SRAA Y NE) y fuerzas vasodilatadoras (PG Y SC), cada sistema es activado por el otro.

Hong y cols (205) demuestran en sus estudios, niveles disminuidos de cininas en los pacientes con CH y SHP en comparación de los cirróticos sin SHP. Por lo que concluye; que los niveles de cininas correlacionan con la gravedad de la enfermedad hepática y sugiere que la combinación de un exceso de hormonas vasoconstrictoras (SRAA y específicamente Angiotensina II) y deficiencia de vasodilatadoras (CININAS), pueden jugar un papel patológico en el SIRR.

En un reciente estudio por Zipser y cols (206) en pacientes con CH y ascitis, reportó niveles elevados de cininas urinarias, pero no obtuvo una correlación entre la actividad de cininas, renina plasmática y PG.

En dos estudios de investigación en humanos con CH (207,208) se encontró una significativa correlación entre el grado de descompensación de la CH y disminución de la ExUC, también mostraron una asociación entre actividad del SRAA y NE y una disminución de la actividad de PG y SC.

Rosa M. Pérez-Ayuso (207) sí observó una correlación entre la FG y -- los niveles disminuidos de PG y SC, por lo que concluye; que el SC puede estar involucrado en el mantenimiento del FSR en la CH con ascitis.

Actualmente se cree que al menos en parte el SC interfiere de alguna manera con el manejo de el sodio y el agua por el riñón en los pacientes con cirrosis hepática.

E).-Factor Natriurético Humoral (FNH) en la cirrosis hepática;

Denison y Wilkinson (138,139) al final de sus estudios mencionaron -- que los pacientes con CH que fallaban en tener un "escape mineralocorticoide", se debía a una ausencia de una factor natriurético humoral en el plasma de esos pacientes.

Kramer y Wilkinson (209,210) reportaron que los extractos de orina -- de pacientes sanos y cirróticos que mostraban un "escape mineralocorticoide", producían un mayor incremento en la diuresis y natriuresis cuando se administraban a ratas, en comparación de los pacientes cirróticos con retención renal de sodio y de aquellos que fallaban en tener un "escape -- mineralocorticoide". Recientemente Maccarato y cols (211) obtuvieron resultados similares en pacientes con CH sin retención de líquidos.

Los autores concluyen ;que una reducida producción de un FNH puede -- estar implicado en la patogénesis de la RRNa. en la CH.

La mayoría de los investigadores han establecidos niveles plasmáticos de péptido atrial natriurético (PAN) normales (212,213,214), o incrementados (215,216) en cirróticos con ascitis. En otro estudio (217) sus -- autores reportaron la elevación de PAN sólo en la mitad de sus pacientes, El incremento en PAN se asociaba con elevación de la ARP y mayor severidad del daño hepático en este grupo de pacientes, en comparación, a los --

que tenían valores normales.

Fernandez-Cruz (215) concluye de sus estudios, que una liberación defectuosa de PAN en respuesta a la expansión del volumen, podría ser importancia en la RRNa, debido a que los pacientes sujetos a la inmersión de agua experimentaban una caída de la ARP, pero no aumentaban significativamente sus valores de PAN. Ellos también sugirieron un daño en la respuesta renal a los valores incrementados de PAN.

Gerbes (216) y cols y otros (218) establecen que éste PAN es diferente a los señalados por Kramer y Wilkinson y otros autores. Ya que no hay una correlación en los niveles de FNH en la orina de los primeros estudios y de PAN en estos últimos estudios.

Recientemente Fyhrquist y cols (214) reportaron un incremento de la respuesta diurética y natriurética en un paciente con infusión de PAN, ésta respuesta se vió limitada a los efectos hipotensores conocidos del PAN.

En conclusión; posteriores estudios deberán hacerse para dilucidar la importancia del FNH en la patogénesis de la RRNa. También deberá aclararse si hay diferencia entre el PAN y el FNH en los pacientes con CH

F).-Hormona Antidiurética (HAD) y metabolismo del agua (a) en la CH;

El daño en la capacidad de excretar una carga de agua es una anomalía bien reconocida en los pacientes con CH (219,220). Papper (220) reportó que los pacientes cirróticos con una mayor incapacidad para excretar una carga de agua, eran los más enfermos y fallecían más rápidamente.

Los mecanismos responsables para el daño en la excreción de agua por el riñón en los pacientes con CH no han sido completamente dilucidados, pero cuatro posibilidades han sido propuestas (190); 1o. un aumento en la actividad de la HAD; 2do. decremento en la liberación del PG al segmento distal de la nefrona, siendo estos dos primeros los más importantes, 3o. reducción en la liberación de PG renales endógenas y 4to. un incremento en la liberación de PG renales endógenas.

1o.-HAD y metabolismo del agua; existen muchas evidencias que sugieren que el daño en la excreción de agua en los pacientes con CH es debido al menos en parte, a un incremento en los niveles plasmáticos de HAD (221).



Trabajos experimentales que interfieren con su liberación o su acción periférica refuerzan esta idea, así Strauss y cols (222) demostraron que la ingestión de alcohol mejoraba la dañada excreción de agua en cirróticos - descompensado con FG normal. En otro estudio (223), la demeclociclina o tetraciclina que previenen la acción periférica de la HAD, aumentan la generación de agua libre cuando se administran a cirróticos.

Las investigaciones en animales de experimentación muestran que la HAD juega un papel importante en la ExUa por el riñón. Así en las ratas de Brattleboro (una cepa especial de ratas con diabetes insípida), manejaban bien una carga de agua en comparación con ratas controles con LCCB (224). Similarmente en ratas con CH inducida por tetracloruro de carbono, no excretaban una carga de agua y sus niveles plasmáticos de HAD eran elevados. Por el contrario en las ratas de Brattleboro con una CH inducida por tetracloruro de carbono, excretaban una carga de agua normal (225).

En el perro con HVP (73) se encuentra una reducida capacidad para ExUa en respuesta a una carga de agua, pero ésta era parcialmente corregida por hipofisectomía.

Si el aumento en los niveles de HAD en el hombre contribuye al daño en la ExUa ha sido examinado por diferentes investigadores. Bichet y cols (145, 226, 155) lograron suprimir los niveles séricos de HAD en modelos de inmersión de agua y con cargas de agua concomitantes. Los resultados de Pérez-Ayuso y cols (192) son de que una vía no osmótica eleva la HAD en pacientes cirróticos. Bichet (155) señala que la liberación no osmótica de la HAD era secundario a un volumen sanguíneo efectivo disminuido, con subsecuente reducción en el tono aferente de la aurícula izquierda y del seno carotídeo al hipotálamo, resultando en un incremento en la liberación de HAD por la vía no osmótica.

Contrario a los resultados de estos investigadores, E. Murray (227) no observó una asociación entre niveles de HAD y diuresis de agua en sujetos con hipervolemia inducida por cámara de inmersión, resultados similares -- obtuvo Reznick (228) con inserción del SPV. Estos autores sugirieron que las alteraciones en la ExUa puede ser independientes de los niveles de HAD. Concluyendo; que el daño en excretar una carga de agua en los pacientes -- con CH, puede ser debido a una disminución en la liberación del filtrado glomerular al segmento diluyente de la nefrona, por lo que, la HAD sólo --

Constituye un factor permisivo en el daño en la capacidad de excretar una carga de agua en los pacientes con CH y ascitis.

2do.-reducción en la liberación del filtrado al segmento diluyente - de la nefrona;

Los estudios de investigación realizados en humanos explican que los pacientes con CH y ascitis que excretan una carga de agua a pesar de niveles séricos aumentados de HAD, tienen una disminución en la cantidad del filtrado glomerular disponible al segmento diluyente de la nefrona (219, - 220, 227, 128). Posteriores estudios sugieren que la reabsorción de agua y sodio aumentada en el túbulo proximal es la causa de esta reducción. (229-230).

3o.-Las PG y el metabolismo del agua;

Anteriormente hemos señalado las evidencias que sugieren que las PG intervienen en el metabolismo del agua.

Algunos estudios experimentales en el hombre con el modelo de inmersión de agua (231, 187) y en pacientes estudiados con una carga de agua ( - 192), señalan que las PG específicamente la  $PGE_2$  están disminuidas en los pacientes no excretadores; en los pacientes excretadores con niveles elevados de HAD, el aumento de la  $PGE_2$  renal, contrarresta los efectos renales de la HAD, manteniendo la excreción de agua de estos pacientes.

4to.-Incremento de ERSNA y el metabolismo del agua;

El mecanismo por el cual una actividad de ERSNA aumentada produce una modulación en la reabsorción de agua es múltiple (190).

El incremento en ERSNA produce vasoconstricción renal con disminución del FSR y de la FG, con distribución del FSR a la zona medular interna (150, 159). Como sabemos estos factores pueden reducir la cantidad de agua que se excreta.

La hipovolemia que estimula ERSNA produce un aumento de la actividad simpática central con dos consecuencias; primero, una liberación de la HAD mediada directamente (232); segundo, un incremento en la reabsorción de agua y sodio por el túbulo proximal (150), disminuyendo así la capacidad del paciente con CH para excretar una carga de agua.

Bichet en sus estudios (145, 155) reafirma lo anterior, sin embargo, -

E.Murray y cols (153) no encontraron una relación entre niveles aumentados de NE y excreción de agua disminuida.

En conclusión; el daño en excretar una carga de agua en el paciente cirrótico es multifactorial, la liberación osmótica y no osmótica de la HAD, la disminución del filtrado glomerular al segmento diluyente de la nefrona, las prostaglandinas renales y el incremento de ERSNA pueden influir conjuntamente en los cirróticos no excretadores, pero esto no excluye que alguno de estos factores predomine en pacientes individuales.

#### G).-ENDOTOXEMIA EN LA ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA:

Entre las actividades biológicas de la endotoxina incluyen; un estado de circulación hiperdinámica con vasodilatación periférica, secundario a la apertura de SAV sistémicos (233). La endotoxina en animales de experimentación (234,235) produce vasoconstricción renal y falla renal en la forma de una nefropatía túbulo-intersticial. Sin embargo, otro autor (236) no obtuvo la correlación entre FPR y la presencia de endotoxina. No obstante existen muchas pruebas en humanos de que la endotoxina se asocia con falla renal, sobre todo en pacientes con CH. Wilkinson (237) reportó disminución de la FG y del FPR en 14 de 22 pacientes con la prueba de estímulo positiva. La relación entre esta prueba positiva y falla renal fue descrita en otros estudios. Así Wilkinson (238) observó una prueba positiva en 21 de 25 pacientes con falla renal y sólo en 2 de 20 sin IR. Clemente y cols (239) no encontró prueba positiva en 21 pacientes con cirrosis sin IR, pero la prueba fue positiva en 9 de 22 pacientes con IR.

La endotoxina se detecta más frecuentemente en los pacientes con CH y ascitis, que en los que no tienen esta complicación (240). La mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática y prueba positiva para la endotoxina es mayor si se compara con los pacientes con prueba negativa (240).

La frecuencia de la prueba positiva a la endotoxina, puede ser tan alta como el 92.3% en los pacientes con CH (241), en este estudio la endotoxemia sistémica fue más alta en el grupo de pacientes con encefalopatía hepática secundaria a sangrado de tubo digestivo.

El mecanismo por el cual la endotoxemia sin sepsis, se encuentra frecuentemente en el paciente con CH, es una disminución en el aclaramiento -

De la misma por el sistema reticulo-endotelial, representado entre el 80 y 90% por las células de Kupffer en el hígado (242). Por lo que es de suponerse que ante el daño hepático, la endotoxina no se depure adecuadamente en los pacientes con cirrosis hepática.

En conclusión; la endotoxina es otro de los múltiples factores que alteran la función renal en los pacientes con CH, el grado en que afecta esta función no lo conocemos. Hasta el momento los intentos por contrarrestar los efectos de la endotoxina en la cirrosis no han sido concluyentes.

Como podemos constatar, los factores eferentes son en su mayoría péptidos hormonales que ejercen efectos vasodilatadores y/o vasoconstrictores en el riñón, el predominio de uno u otro determinará la excreción urinaria de sodio y agua en los pacientes con cirrosis hepática. (tabla 4).

TABLA No.4. INFLUENCIAS VASODILATADORAS RENALES:	INFLUENCIAS VASOCONSTRICTORAS RENALES:
(1) Activación del SRAA intrarenal.	(1) Incremento en la síntesis intrarenal de cininas y prostaglandinas - vasodilatadoras.
(2) Incremento de catecolaminas circulantes y HAD.	
(3) Aumento en el tono del SNS.	
(4) Endotoxemia	
(5) Disminución de cininas circulantes.	

Better, OS; Kidney Int;(1983); 23,303.

#### Conclusiones de la Fisiopatología:

Better ,OS.(110) propone una hipótesis integrada ( figura 6.) para la retención de sodio y agua en los pacientes con CH. En su revisión concluye que ninguna de las teorías ,ya sea, la del "flujo excesivo" o la del "bajo volumen plasmático", explican por sí solas la patogénesis de la ascitis. Kandel (243) también menciona que estas teorías no son mutuamente excluyentes (tabla 5). El refiere que la RRNa puede ser estimulada tanto por factores volumen dependientes, como aquellos independientes del volumen; un ejemplo de éste no lo muestra la congestión hepática por OFVHS -

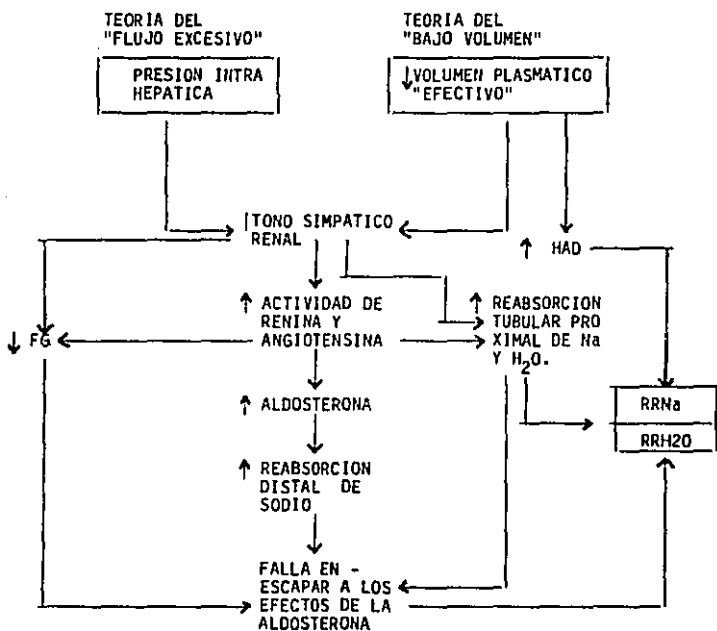
tal como ocurre en la CH ,promueve ambos mecanismos; el primero,o volumen dependiente ,lo hace a través de los factores que localizan la ascitis en el compartimiento peritoneal,produciendo una disminución del volumen sanguíneo subsecuentemente.Por el contrario el estímulo independiente de volumen,se traduce en una señal directa al riñón para la RRNa,mediada por - un incremento de la presión intrasinosoidal(figura 7).

E.Murray y cols (24) refiere que la hipótesis del "flujo Excesivo" - donde la retención renal de sodio es el defecto primario para la formación de ascitis,juega un papel más prominente en los estadios iniciales de la CH y la teoría del "volumen plasmático disminuido " constituye una mayor determinante en la retención renal de sodio cuando la enfermedad ha - avanzado.

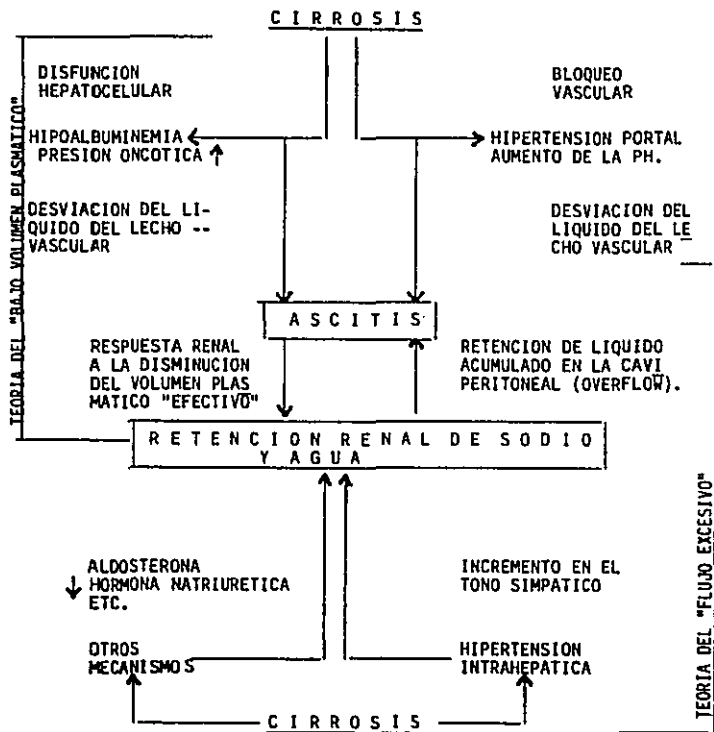
TABLA No.5.HIPÓTESIS QUE RECONCILIA LAS TEORIAS DE "FLUJO EXCESIVO Y - LA DEL "BAJO VOLUMEN PLASMATICO".

- (1) Los factores que Inician la ascitis son diferentes a los que la -- mantienen.
- (2) El volumen intravascular esta incrementado de una manera absoluta- pero la capacitancia vascular esta elevada aún en mayor grado,creando una diferencia significativa entre continente y contenido.Por lo que la circulación esta relativamente con "bajo volumen ".
- (3) La patogénesis de la ascitis difiere entre los mismos pacientes.
- (4) Tanto factores que dependen de volumen, como los que no dependen- estimulan la retención renal de sodio por el riñón;ellos toman una vía común ,tal como el incremento en el tono simpático.

Kandel .G.,et.al:J.CLIN.GASTROENTEROL:8,85,1986



Better OS;KIDNEY INT: 23,303,1983.;Teoria Integradora de las hipótesis del "flujo excesivo" y del "bajo volumen plasmático" (figura No.6).



KANDEL, G., Et. al; J.CLIN.GASTROENTEROL:8,85,1986: Interrelaciones en -  
tre ambas teorías en la patogénesis de la ascitis;

## BASES FISIOPATOLOGICAS DEL TRATAMIENTO RACIONAL PARA LA ASCITIS

### INTRODUCCION:

Con un protocolo de tratamiento para la ascitis de origen hepático, se ha logrado una respuesta satisfactoria al manejo entre el 94 y 95% de los casos tratados en un plazo no mayor de seis meses (246,247). El tratamiento se inicia de una manera secuencial, primero, con restricción dietética de sodio y de agua cuando está indicada, posteriormente el uso de diuréticos de forma escalonada y en algunas ocasiones, la infusión de albúmina, dopamina y paracentesis (246,247,248). Siguiendo esta secuencia, revisaremos las bases fisiopatológicas para su uso en la ascitis de origen hepático.

#### 1).-EL MANEJO RACIONAL DEL SODIO Y EL AGUA EN LA ASCITIS:

El sodio total del cuerpo se encuentra aumentado en la cirrosis hepática (249). el mecanismo principal es una disminución en la excreción de sodio por el riñón, ya sea, por el túbulo distal o proximal (250,251,142) es aparente que la retención renal de sodio en la cirrosis es una interacción compleja entre diferentes hormonas y efectores neurales (252,253,---254).

Debido a estas alteraciones, la restricción dietética de sodio entre 22-44 meq. por día se ha considerado la piedra angular en el tratamiento de la cirrosis (5,255). Davidson (256) encontró una respuesta inmediata a esta medida en el 11% de sus pacientes y en el 28% a los seis meses, mencionando en su estudio que la restricción de sodio mejoraba los datos de hipertensión portal, la concentración de albúmina sérica y el estado nutricional de los pacientes.

En un estudio reciente (257) la restricción de sodio mejoraba el pronóstico de los pacientes sin previa hemorragia del tubo digestivo.

Un sodio sérico mayor de 135 meq./l. o una excreción urinaria de sodio (EXUNA) mayor de 15 meq./l. identifica a los pacientes que responderán a la restricción de sodio (5).

Se conoce que la retención renal de sodio conlleva retención de agua



en la cirrosis hepática (250,251),y que la respuesta diurética a una carga de agua se encuentra dañada en la mayoría de los pacientes,siendo éste factor un pronóstico para la supervivencia (219,220).La patogénesis de esta anomalía es compleja (190,110) e incluye; un aumento de la actividad simpática (145);alteraciones en las prostaglandinas (258,259,192);liberación osmótica y no osmótica de la HAD (226,260,228) y una disminución de la liberación de agua al túbulo distal ( 219,220,228).Por lo que la restricción de agua,sólo se ha recomendado en pacientes con una carga excretada de agua menor del 80% (226),hiponatremia menor de 130meq./l (261, - 262),excreción de sodio urinario menor de 15 meq./l/día (5) y a los que - ganen peso,oliguria persistente o hiponatremia progresiva (255).

Se recomienda liberar la restricción de sodio y agua de la dieta cuando los pacientes tienen una respuesta satisfactoria al tratamiento (264 265).

Entre los factores principales de una respuesta positiva a la restricción de sodio están; ascitis virgen,ExUNa mayor de 15meq./l/día,FG normal,enfermedad hepática reversible,formación de ascitis por transgredir la dieta baja en sodio y la hiponatremia de 125/130meq/l/día que se corrige a la primera semana del tratamiento (255).

El reposo y la restricción dietética de sodio,es el manejo inicial en los pacientes y durará entre 5 y 7 días.Los que no respondan a ésta fase se inicial del tratamiento, representado por una diuresis menor de 500ml. por día o una pérdida de peso menor de 2Kgs. (246), se les iniciará diuréticos.

## 2).-EL USO RACIONAL DE DIURETICOS EN LA ASCITIS:

Sólo revisaremos a la espironolactona (Es),Furosemda (Fo) y metolazona (mo) ya que son los diuréticos más utilizados y los que se acompañan de menores complicaciones en el tratamiento de la ascitis (246,5,255,265, 328).La dividiremos en dos apartados,el primero, se referirá a las características de cada uno de los diuréticos y el segundo,al uso racional en base al estado funcional renal.

Antes de dar inicio, mencionaremos al gunas consideraciones genera -

les de los diuréticos. El incremento en la excreción urinaria de agua y sodio durante la terapia diurética, elevará la presión coloidosmótica del plasma y por lo tanto, disminuirá la presión neta de filtración de agua y electrolitos en la membrana peritoneal. Por otro lado, ha sido demostrado que los diuréticos incrementan la velocidad y cantidad del flujo linfático aún en animales nefrectomizados (64,329,330). El incremento en el retorno linfático a la circulación sistémica, también disminuirá la cantidad de electrolitos, agua y proteínas en el líquido de ascitis, lo que producirá un decremento de la presión coloidosmótica en el compartimento peritoneal (64). Como podremos constatar, la disminución de la presión coloidosmótica en el espacio intersticial peritoneal y el aumento de la presión coloidosmótica en el lecho vascular, disminuirán la producción del líquido de ascitis en la cavidad peritoneal. Así el mismo diurético aumentará su efectividad por dos mecanismos; primero, por su efecto en el riñón sobre la ExUNA y ExUA y segundo, por el intento de normalizar las fuerzas de Starling en el lecho esplácnico.

#### A).-ESPIRONOLACTONA (Es):

En un estudio reciente (266) se comprobó que la Es a dosis de 100 a 400mg. por día con restricción de sodio (500mg.día), era la mejor terapia diurética para los pacientes con ascitis cuando se comparó con otros diuréticos y paracentesis con o sin infusión de líquidos.

La respuesta diurética a la Es se ha establecido entre el 50 al 90% de los casos tratados, a dosis que van de 300 a 600 mg.día, por lo que debe ser el diurético de inicio en los pacientes con ascitis (267,268,269).

En un estudio experimental (270) se comprobó que la Es prevenía la RRNa y la formación de ascitis en ratas, las cuales, cursaban con hiperaldosteronismo, retención de sodio y formación de ascitis, sin embargo, en diferentes estudios realizados, sólo se ha encontrado una correlación entre hiperaldosteronismo y RRNa en un tercio de los pacientes con ascitis (112), en otro más reciente, había una correlación inversa entre aldosterona y ExUNA (128), por lo que otros factores para la RRNa han sido mencionados incluyendo; la sensibilidad aumentada de los túbulos distales a los efectos de la aldosterona (142,140).

Otro estudio (129) corroboró una firme reacción inversa entre ARP y

dosis efectivas de Es con significado estadístico en los pacientes con una FG mayor de 80 ml/min., sodio sérico mayor de 136meq./l., albúmina sérica mayor de 3grs. y tiempo de protrombina con un 60% actividad o más.- En el estudio de Pérez-Ayuso y cols (128) se demostró una relación de la aldosterona plasmática (AP) y la dosis efectiva de Es de forma inversa.-- sin embargo, en tres pacientes de su estudio, en 5 de 16 de otro (142) y en 34 de 34 de otro estudio (125), hubo una respuesta al tratamiento con Es, a pesar de no haber un incremento en los niveles de AP. Por lo que es probable, que la Es disminuya la sensibilidad del túbulo distal a los efectos de la AP.

En el estudio comparativo de Pérez -Ayuso y cols (128) entre Es y Fo se recomienda la terapia secuencial con Es y Fo a los pacientes hospitalizados y la Es sólo para los externos. La dosis de Es requerida , puede disminuirse al final del tratamiento sin dañar la respuesta natriurética. En cambio con Fo se necesita aumentar la dosis para mantener el mismo efecto natriurético (271). Por el contrario , se ha reportado que entre el 25 al 50% de los pacientes tratados con Es, requerirán Fo posteriormente para mantener la natriurésis (267).

#### B).-FUROSEMIDE (Fo):

El furosemide es un diurético de "asa", que inhibe el transporte de cloro en la parte ascendente del "asa" de Henle (280) y aumenta la FG hasta con valores tan bajos como 5ml./min.(281).

Entre el 25 y 50% de los pacientes tratados con éste diurético, responderán con diuresis y natriurésis (267,128), el restante, requerirá de Es para mantener la diuresis (128). Cuando se comparó la actividad de la AP con la respuesta a los diuréticos de "asa" , se observó que a mayor actividad menor respuesta y los autores concluyeron, que los diuréticos distales deben ser ensayados primero en el tratamiento de la ascitis (272).

Con otros diuréticos de "asa" como butetimide (273,274) y ácido etacrínico (275), la respuesta diurética se incrementa hasta el el 88% de las veces, pero a expensas de mayores complicaciones (328). La dosis de Fo va desde 40mg. hasta 240mg. por día, doblando la dosis inicial cada 2 ó 4 días

### C).-METOLAZONA (Mo);

Este diurético tiene un efecto similar a las tiazidas, pero es más potente y menos kaliurético (276), también se cree que tiene un efecto sobre el túbulo proximal (276,277).

En un estudio con Mo (278), 11/20 el 55% de los pacientes respondieron con Mo sola y 18/20 el 90% cuando se agregó Es al tratamiento. Los autores señalaron que la Mo no producía FRF, por lo que era apropiada para utilizarla en estas condiciones. En otro estudio (279) se observó que las alteraciones electrolíticas y la depleción del volumen plasmático eran menores cuando se combinaban Mo y Es. La dosis de inicio es de 5mg, hasta la dosis máxima de 50mg.día, doblando la dosis cada 2-4 días, su efecto dura hasta 24hrs (278).

### D).-FUNCION RENAL Y USO RACIONAL DE LA TERAPIA DIURETICA:

Hay muchas evidencias de que la insuficiencia hepática conduce a una falla renal progresivo en los pacientes cirróticos, entre ellas se encuentran las siguientes hipótesis; i.-un reflejo hepatorenal mediado a través del sistema nervioso simpático, produciendo RRNa y de agua (168); ii.-producción de un mediador humoral hepático (282); iii.-endotoxemia crónica (-283); y iv.-últimamente se ha logrado aislar una hormona hepática llamada glomerulopresina (284), que produce aumento en la FG (285) y se menciona por sus autores que la falta de producción por un hígado enfermo, es la causa de la FRF en la cirrosis hepática (286). Otras evidencias que comprueban lo antes señalado son; el trasplante renal de pacientes con SHR a personas sin daño hepático con éxito (287); y reversión del síndrome hepatorenal en los pacientes con trasplante de hígado (331).

A pesar de lo mencionado anteriormente, ni las alteraciones de laboratorio o las alteraciones clínicas encontradas en la cirrosis, nos predicen el grado de función renal en que se encuentra el paciente con CH, ya que se ha visto que no hay una correlación entre las pruebas de función hepática y los signos clínicos con el grado de funcionamiento renal (26).

Desde los estudios de Peña JC., en 1968 (288) estableció que los pa -

cientes con ascitis presentaban tres fases con relación a su función renal, en la primera, tanto la ExUNA como la depuración de agua libre ( $DH_2O$ ) están disminuidas y la llamó fase de excesiva reabsorción de sodio por el túbulo proximal; la segunda fase la denominó ascitis con diuresis normal y se caracteriza por una ExUNA y  $DH_2O$  normal, a la tercera fase la nombró, intermedia o de excesiva reabsorción de sodio por el túbulo distal, en esta fase sólo la ExUNA esta alterada. El cirrótico puede pasar de una fase a otra de manera espontánea

Las fases mencionadas arriba, nos indican el grado de severidad de la función renal y la efectividad de los diuréticos está condicionada a la fase en que sean utilizados (288,289,290).

Para los pacientes de la segunda fase de Peña JC., o de diuresis normal (se le denominará fase Uno en éste protocolo), entre el 44 y 65% responderan a la restricción dietética de sodio, el 84% a los diuréticos de tipo distal, el 3% fallaran en responder. La mortalidad va del 0-11%, estos pacientes son catalogados como tolerantes a la sal y el agua; en la fase 2 o intermedia (fase 3 de Peña JC.), el 50% responderán a la restricción dietética de sodio, entre el 95 y 100% a los diuréticos distales o en ocasiones con los de "asa" agregados, la mortalidad es entre el 12 y 23% de los casos tratados, se considera a éste grupo, tolerante al agua e intolerante a la sal; los de fase 3 (fase 1 de Peña JC.) o excesiva reabsorción de sodio por el túbulo proximal, muy pocos responden a la restricción de sodio, la respuesta diurética esta entre el 23 y 35%, con una combinación de Fo y Es, la mortalidad va del 40 al 65%. Todos los pacientes que fallecen en estos estudios tenían una FG menor de 40 ml/min., siendo éste valor clave para señalar la gravedad de la hiponatremia, independientemente de la  $DH_2O$ .

En otro estudio (125) se indica que los pacientes con una ExUNA mayor de 10 meq./l., tienen una supervivencia de más del 50% a los 28 meses y con una menor excreción de sodio el 50% vive sólo 6 meses, sin embargo, durante la hospitalización los dos grupos respondieron a los diuréticos distales en forma similar 34/34 y 34/41. En otro estudio (243,291) se señala que la respuesta diurética es mayor cuando se acompaña de restricción de sodio.

El índice de Eggert (126) que es el cociente urinario entre el sodio y el potasio (Na/K) nos ayudará a valorar la actividad de la aldosterona en el túbulo distal.entre más invertida éste la relación,mayor actividad de la AP.También nos sirve como una guía para la valoración del cambio de dosis de los diuréticos o el cambio del diurético.

#### E)CUIDADOS DURANTE LA TERAPIA DIURETICA:

Desde los estudios de Gabuzda y cols (43) se estableció que la mayor capacidad de absorción de líquido de ascitis al plasma es de 950ml. por día y cualquier diuresis que exceda dicha cantidad,producirá contracción del volumen plasmático.Lo mencionado arriba es verdadero para los pacientes con edema de miembros inferiores,los cuales pueden perder hasta 950grs. de peso al día.Por el contrario los pacientes sin edema tienen una disminuída capacidad de absorción de líquido de ascitis al plasma, por lo que en estos pacientes la pérdida de peso nunca excederá de 400 grs.diario.No obstante, en otro estudio realizado por Pockros (292) se establecieron valores de 1500 y 750 grs. de pérdida de peso diaria para ambos grupo.En otro estudio clínico (293),se observó que para los pacientes sin edema de miembros inferiores,una pérdida de peso no mayor de 600-grs. al día era muy segura y de 1500 grs. al día para los pacientes con edema de miembros inferiores,éste grupo de pacientes presentan complicaciones hasta que la pérdida de peso era mayor de 1800 grs. al día.

Por lo tanto se concluye: que para los pacientes sin edema,una pérdida de peso entre 400 y 600grs. diarios es segura y por otro lado, para los pacientes con edema, la pérdida de peso puede ser hasta de 1500 grs. al día.

La urea y la creatinina también se vigilará durante la terapia diurética,valores de incremento de 5mg.al día para la creatinina o de 10 a20 mg.al día para la urea,serán suficientes para suspender la terapia con diuréticos.(246).Datos de encefalopatía hepática o de hipovolemia de cualquier causa justificará la suspensión del diurético.

En un estudio reciente en portugal (294), donde utilizaron espironolactona y furosemide,además infusión de albúmina en los pacientes con valores por abajo de 2.5grs,obtuvieron un éxito del 98% de los casos trata-

dos .En éste reporte se comprueba que un tratamiento protocolario para la ascitis,mejora el indice de respuesta a la terapéutica diurética.

### 3).-EL USO DE EXPANSORES DE VOLUMEN EN LA CIRROSIS HEPATICA:

Existen muchas evidencias que establecen un aumento del volumen plasmático en la CH (108,109),inclusive antes de la formación de ascitis (133 295),por el contrario ,hay otros estudios de investigación (296,297,298,-299) que demuestran y señalan que la causa primaria de RRNa y agua es -- una disminución del "volumen plasmático efectivo".El primer concepto define la teoría del "flujo excesivo" en la CH (107), apoyada por múltiples trabajos experimentales en animales y humanos (77,300 y 301).El segundo concepto,define la teoría del"bajo flujo",también apoyada por trabajos en humanos y animales de experimentación (154,302).Otros autores refieren,-- que las dos teorías pueden ser válidas para la RRNa en la CH y que no necesariamente se contraponen,siendo la primera como mecanismo desencadenante inicial y la segunda como factor que mantiene la RRNa en la cirrosis (24,110).

Por tal motivo ,el uso de albúmina pobre en sal,de soluciones salina o re-infusión de liquido de ascitis,se hace razonable.En algunos estudios ya se ha corroborado que la expansión del volumen plasmático,ya sea,con inmersión de agua (141),con albúmina pobre en sal (303),con SPV (304) o con solución salina (305,306), produce una substancial diuresis y natriuresis,no obstante la respuesta diurética es mayor que la natriurética (--307) y sus efectos transitorios (308).Tanto la infusión de albúmina como de soluciones salinas inhiben a la AP(306),aumentan el volumen plasmático el flujo plasmático renal,la FG,el aclaramiento de agua libre,la entrega de sodio y agua al túbulo distal e inhiben a la HAD. (303,305,308,309, --310).No hay diferencia entre la infusión de liquido de ascitis y albúmina (310).Por lo que la albúmina pobre en sal es apropiada para el tratamiento de la FRF (35,38).La albúmina más diurético de "asa" del tipo de la furosemide también es de utilidad (38).

En conclusión;la albúmina pobre en sal,combinada con Fo,con o sin --paracentesis,pueden ser ensayadas en la ascitis refractaria(310).La dosis de albúmina pueden ser cantidades equivalentes al del liquido de ascitis-(308,310) 1,2 grs.por 100ml. de solución,o con infusión de 50grs. de al-

búmina diariamente (309) o dosis de 1 gr. por Kg. de peso por día (5).

#### 4).-PARACENTESIS:

Esta medida es otro recurso para el tratamiento de la ascitis, tiene indicaciones diagnósticas y terapéuticas (5,255). La paracentesis produce los siguientes cambios hemodinámicos: aumento transitorio de la FG y del FPR, del flujo urinario al igual que la natriuresis (311), el GC aumenta -- transitoriamente y la RP disminuyen (311,312), ésto secundario a la desaparición del efecto mecánico que la ascitis tensa ejerce sobre el corazón y el GC (313). Los efectos sobre el GC son máximos con un drenaje de 1750ml de líquido de ascitis, si el drenaje continúa los efectos benéficos desaparecen (312). En un reciente estudio (314) se comprobó que la paracentesis en pacientes con edema de miembros inferiores, no les producía cambios en el hematócrito, volumen plasmático y función renal, después de la extracción de 5 lts. Como se sabe la presencia de edema periférico incrementa el volumen plasmático posterior a la paracentesis (311). Al parecer tanto la infusión de albúmina como el edema de miembros inferiores protege contra la depleción de volumen, las alteraciones electrolíticas y renales (314,315). Aunque un reciente estudio (316) señala que la paracentesis de grandes volúmenes ( mayor de 5 lts.), producía una disminución de la FG en un 22% como promedio, independientemente del edema periférico, pero con la ministración de coloides se contrarrestaba éste efecto adverso (317).

Apoyados en lo anteriormente expuesto, la paracentesis es una forma segura y efectiva como tratamiento de la ascitis tensa (318), además la paracentesis es superior a los diuréticos para el tratamiento de la ascitis tensa (315), mejora el pronóstico clínico, disminuye los días de hospitalización y las re-admisiones hospitalarias, no produce alteraciones renales, del volumen plasmático y electrolíticas, disminuye el costo hospitalario, mejora la función cardiopulmonar y la retención renal de sodio (315, 316).

#### 5).-DOPAMINA:

En el paciente normal la dopamina aumenta el FPR, la ExU de agua y sodio por el riñón y aumenta el GC. (319), efectos similares se suceden en los estados oligúricos, por NTA (320,321). En el paciente cirrótico con SHR



la dopamina incrementa el FPR y cortical, moderadamente la natriurésis ( - 322,323). La dopamina no mejora la FG (324) y sólo en algunos pacientes mo dificia el gasto urinario (322) y en otros no (324). Al agregar un diurético como el furosemide que aumenta la FG y la entrega de sodio y agua al túbu lo distal (325), sinergiza con la dopamina en los estados oligúricos resis tentes (113). por lo que en el SHR deberán utilizarse en combinación.

#### 6).-COMPLICACIONES DE LA TERAPIA DIURETICA:

Las siguientes son las complicaciones más frecuentes con el uso de - diuréticos; la IRID es un cuadro transitorio y benigno que desaparece al - retirar los mismo, producido con más frecuencia por los diuréticos de "asa (42) y se cree que es secundario a una depleción del volumen plasmático, - siendo mucho más frecuente en pacientes sin edema de miembros inferiores - comparado con aquellos que lo presentan 37.5% contra 15.5% (43). También - los pacientes con mayor severidad de hipertensión portal y por lo tanto - mayor "pool" del lecho esplácnico, con disminución concomitante del "volu - men plasmático efectivo", son más susceptibles a la IRID (327). La frecuen - cia de IRID va del 24% al 37.5% (294,42,328). En otro estudio (328) el 75% de los pacientes tratados con diuréticos presentaron una o más alteracio - nes electrolíticas y el 26% tres o más. La hipokalemia se presentó en el - 38% de los casos, siendo más frecuente con Fo, la hiponatremia en el 41% de los casos, siendo la frecuencia similar en todos los diuréticos, en general se demostró que con los diuréticos de "asa" , las complicaciones son más - frecuentes (42,328). La encefalopatía hepática se presentó entre el 22% y - 29% de los casos tratados con diuréticos (294,328).

SECCION II

PRESENTACION DE UN PROTOCOLO

ESTUDIO PROSPECTIVO PRELIMINAR DEL TRATAMIENTO RACIONAL DE LA ASCITIS  
EN BASE AL GRADO DE FUNCIONAMIENTO RENAL  
REALIZADO EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS.  
DEL 1o. Agosto de 1987 al 15 de Diciembre de 1987

## OBJETIVOS

Es proporcionar al servicio de medicina interna del H.C.N.C.H. de PEMEX., un manejo racional para el tratamiento de la ascitis, tomando como base el grado de función renal; Con éste protocolo se buscan los siguientes objetivos;

### PRIMARIO:

- A).- Corroborar que con éste protocolo de tratamiento para la ascitis responderán en forma satisfactoria (según criterios establecidos) entre el 94 y 95% de los pacientes tratados.
- B).- Disminuir las complicaciones tanto de la terapia diurética como de la paracentesis, cuando menos a las establecidas en otros centros hospitalarios con protocolos de tratamiento para la ascitis.

### SECUNDARIO

- A).- Corroborar que la fase de funcionamiento renal, se relaciona con el porcentaje de respuesta satisfactoria a los diuréticos, así -- como del tipo y dosis requerida.

## MATERIALES Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, en la ciudad de México, Distrito Federal. En el período comprendido del 10 de agosto de 1987 al 15 de diciembre de 1987.

Se estudiaron 16 pacientes de ambos sexos, con una edad promedio de 52.5 años y rango de 42.5 a 62.5 años. 9 son del sexo masculino, con edad promedio de 48.8 años y un rango de 41.1 a 56.4 años y 7 son del sexo femenino con un promedio de edad de 57.4 años, con rango de edad de 46.9 a 66.9 años.

Los criterios para el diagnóstico incluyeron; hallazgos clínicos, -- pruebas de función hepática, antecedentes, datos ultrasonográficos de cirrosis hepáticas y en los que se pudo biopsia hepática. A todos se les realizó paracentesis para corroborar la presencia de ascitis; con respecto a su etiología, 9 pacientes tenían cirrosis de origen alcohólico dos de los cuales se comprobó por la biopsia hepática, cuatro tenían cirrosis -- posnecrótica dos demostradas con biopsia, una era criptogénica, uno con hepatitis alcohólica y otro más con hepatitis crónica activa

Se excluyeron del estudio a los pacientes menores de 20 años, pacientes con ascitis de otra etiología, a los pacientes portadores de sepsis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica y aguda por necrosis túbular renal. Los criterios de exclusión temporal en éste protocolo fueron; la hipovolemia de cualquier origen como sangrado de tubo digestivo -- alto o diarrea, la encefalopatía hepática y procedimientos quirúrgicos de urgencia

### DESIGNACION DEL PROTOCOLO:

Inmediatamente después de su admisión, se hizo una historia clínica completa y se tomaron los siguientes exámenes de laboratorio; biometría hemática completa, glicemia, creatinina, urea, electrolitos séricos, depuración de creatinina endógena, electrolitos en orina de 24hrs, carga excretada de agua, pruebas de función hepática completas, tiempo de protrombina; fibrinógeno y plaquetas. La determinación de electrolitos, creatinina, urea y pruebas de función renal se efectuaban cada 3 o 4 días según

fuera necesario, las restantes pruebas se realizaban cada semana.

Durante ésta primera fase del protocolo que aproximadamente duraba entre 5 y 7 días, se restringía la dieta en sodio a 2grs. por día como promedio, la restricción de agua se indicaba en los pacientes con hiponatremia de 130meq/l. o menor o en aquellos pacientes que tenían una carga excretada menor del 80 +- 16%. También en ésta fase se agrupaban los pacientes como lo determinó Ródes en su estudio: los pacientes del grupo uno excretaban más 15meq/l de sodio urinario y tenían una carga excretada de agua normal (80+-16%), se catalogaban como tolerantes al agua y la sal. - los del grupo dos excretaban menos sodio, pero su carga excretada también era normal, el tercer grupo no excretaba sodio por arriba de los valores mencionados en el grupo uno y su carga excretada era muy pobre, el grupo cuatro presentó una ExUNA mayor de 15meq/l. pero mostraba una carga excretada de agua muy baja (CE<sub>x</sub>). En resumen, el primer grupo toleraba la sal y el agua, el segundo sólo toleraba el agua, el tercero no toleraba la sal y el agua y el cuarto grupo no toleraba el agua. A los pacientes que no toleraban el agua se les denominó no excretadores.

La pérdida de peso de 2kgs o más, el incremento en la natriurésis y diuresis identificaba a los pacientes con respuesta positiva a ésta fase por lo que en ellos terminaba su estudio. El grupo restantes de pacientes que no pierden peso en los valores mencionados arriba o que no incrementan ni la diuresis y la natriurésis, serán pasados a la siguiente fase donde se iniciarán los diuréticos de manera secuencial, primero con Es con dosis inicial de 75mg. por día, incrementando la dosis cada 48hrs, al doble de la dosis anterior. La dosis tope para Es es de 300mg. los que no responden a Es, se les agregará Mo. con dosis inicial de 5mg. hasta la dosis tope de 50mg. por día, la dosis se doblará cada 48hrs. La Fo. se ensayará en los pacientes que no respondan a la Es o Mo solas o combinadas, la dosis inicial es de 40mg. y la dosis tope de 240mg. por día, doblando la dosis cada 48hrs. En los pacientes con una FG muy pobre la Fo puede -- ser el diurético inicial o combinarse con Es.

Los pacientes que pierden 1.5kgs. de peso con el diurético que se -- utilice se le considerará con respuesta positiva, por otro lado, el incremento de la diuresis o natriurésis de sus valores basales también identificará a los pacientes con respuesta positiva.

#### INDICACIONES PARA LA SUSPENSIÓN DEL DIURÉTICO:

Si hay edema de miembros inferiores la pérdida de peso permitida será de 900 a 1200grs. por día, si no hay presencia de edema, la pérdida de peso que se permitirá es de 300 a 400grs. diarios. Los siguientes parámetros justificarán la suspensión temporal del diurético: a.- Incremento de los niveles de creatinina de 0.5mg. en relación al valor anterior; b.- Incremento de los niveles de urea de 20mg. en relación al valor anterior c.- Pérdida de peso mayor a los valores mencionados arriba; d.- encefalopatía hepática; e.- sangrado de tubo digestivo; f.- presencia de hipovolemia por pérdida reales. Cuando éstos trastornos se corrijan se reinstalarán los diuréticos.

Los pacientes que no responden a ésta fase se catalogan como ascitis intratable. Estos también pueden ser divididos en dos grupos; el primero, llamado ascitis sin respuesta se debe a que no hay una restricción de sodio adecuada, falla en recolectar adecuadamente la orina y un aumento en la reabsorción de sodio por el túbulo proximal, donde la Mo. puede ser de mucha utilidad. El otro grupo se denominará ascitis refractaria y -- consiste en pacientes que desarrollan diuresis y natriuresis en respuesta a los diuréticos, pero sólo a expensas de una reducción de la FG e incremento en los azoados, éste grupo de pacientes se manejarán exclusivamente con plasma fresco congelado

Los pacientes con ascitis refractaria o aquellos con SHR, se someterán a la tercera fase de tratamiento; el plasma fresco congelado a dosis de 300 ml. cada 8 o 12hrs puede estar indicada, éste puede ser sustituido por el albúmina a dosis de 40grs diarios o de 1gr. por Kg. de peso. Cualquiera de los dos se puede combinar con furosemide, dopamina a dosis dopa o paracentesis, ésta última medida se hará de la siguiente manera; los pacientes que tienen edema de miembros inferiores se les drenará 5lts. - como máximo y para aquellos que no tienen edema sólo se les drenará de 2 a 3 lts. por día. Otra de las indicaciones de la paracentesis es la ascitis tensa con sus complicaciones.

#### VALORES NORMALES DEL LABORATORIO;

Transaminasas=10-40U Karmen, billirrubinas totales=0.3-1.0mg./100ml.-  
Proteínas totales de 5.5-8grs./100ml., albúmina sérica de 3.5-5.5 grs.%.  
52

Cloro (CL)=98-106meq/l.,Potasio = 3.5-5.0 meq/l.,Sodio=136-145 meq./l. -  
Creatinina 1.5mg/100ml.,Urea de 15 a 20mg/100ml.,Depuración de creatini-  
na endógena= 91-130ml/min.,CExa-80+-16%.

## RESULTADOS

En el grupo uno se colocaron 4 pacientes, 3 en el dos, 6 en el tres y 3 en el grupo cuatro.

### PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO

Cuando se compararon los grupos excretor y no excretor, no hubo diferencia en el tiempo de protrombina, proteínas totales, albúmina, transaminasas. Las bilirrubinas totales se incrementaban ligeramente en el grupo no excretor, 4.16±2.5 contra 3.9±.5mg. (tabla No.6).

TABLA No.6 PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO					
GRUPO EXCRETOR:					
T.P.	PROT.TOT	ALBUMINA	BILIRRUB.	TGO	TGP
20.4±3	6.1±0.4	2.5±0.7	3.9±.5	112.25±25	71.7±20
GRUPO NO EXCRETOR:					
19.9±4	5.5±0.5	2.2±.2	4.16±2.5	105.2±84	83.3±72

Cuando se compararon por grupo las pruebas funcionales hepáticas, - los pacientes del grupo 3 tenían valores más altos en bilirrubinas y en transaminasas que los grupos restantes. (tabla 7).

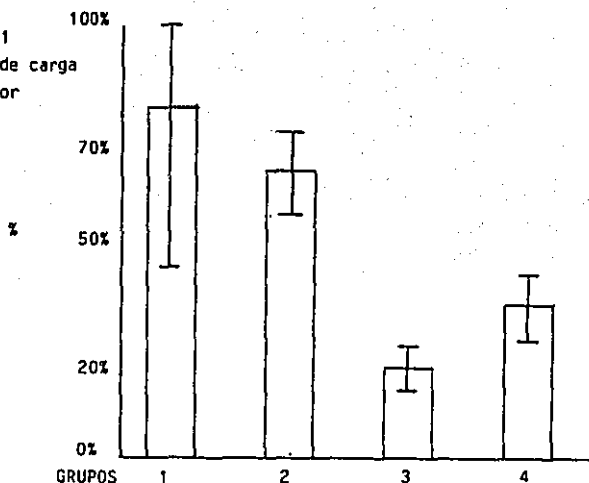
TABLA No.7 PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO				
GRUPOS	1	2	3	4
TP	20±4	17.6±4	20.3±4	19.3±3
PROT.TOT.	6.03±04	6.0±02	5.93±0	5.6±0.5
ALBUMIN.	2.3±0.8	2.5±0.4	2.2±02	2.2±01
BILIRRUB.	3.7±1.5	2.9±2	4.9±3	2.5±1
TGO	151±50	129±20	262±262	65±33
TGP	100±13	79±40	245±242	27±1

### PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO RENAL Y GRUPOS ESTABLECIDOS

El grupo uno formado por 4 pacientes, presentaba un carga excretada de agua de 81±24%, el grupo dos de 66±10%, el grupo 3, de 21.5±4.17 y el



Gráfica No.1  
Porcentaje de carga  
Excretada por  
Grupos.

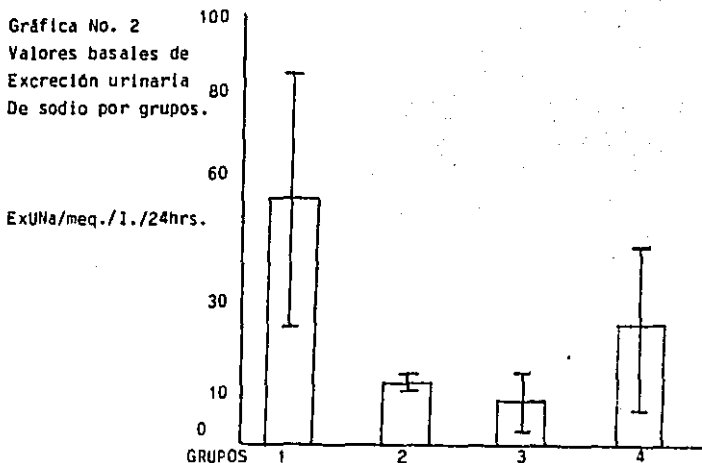


grupo No.4, con 27.7±7%,(gráfica No.1);El grupo que más excretaba sodio - a su ingreso fué el No.1,con valores de 56.8±29 meq/l.,el grupo 4,excreta ba menos que el grupo 1,pero más que los otros dos grupos,con valores de 37.06±19 meq./l.,el grupo 2 y 3 tenían valores muy similares,14.1±2 y de 10.09±7 meq./l. respectivamente (gráfica 2).

El grupo uno fué el que más diuresis tuvo, con valores de 1281±191ml. el grupo 4, tenía 616±92ml. el grupo dos con 497±63 ml.,el grupo 3, fué el que menos diuresis tuvo,440±55 ml./24hrs.(gráfica No.3).

Cuando se compararon el grupo excretor y no excretor,el primero, tenía una carga excretada de 80±16% contra 23±6% con una significativa diferencia.La excreción urinaria en el grupo excretor en promedio fué superior a la del grupo no excretor 46.2±32 meq/l./24hrs. con rangos de 78meq/l como máximo y de 14meq/l.como mínimo,el grupo no excretor tenía 24.9±22 - meq./l/24hrs. con un rango máximo de 46.6meq/l. y uno mínimo de 2.2meq./l La diuresis en el primer grupo fué de 1076±430ml/24hrs, contra 498±107 --

Gráfica No. 2  
Valores basales de  
Excreción urinaria  
De sodio por grupos.

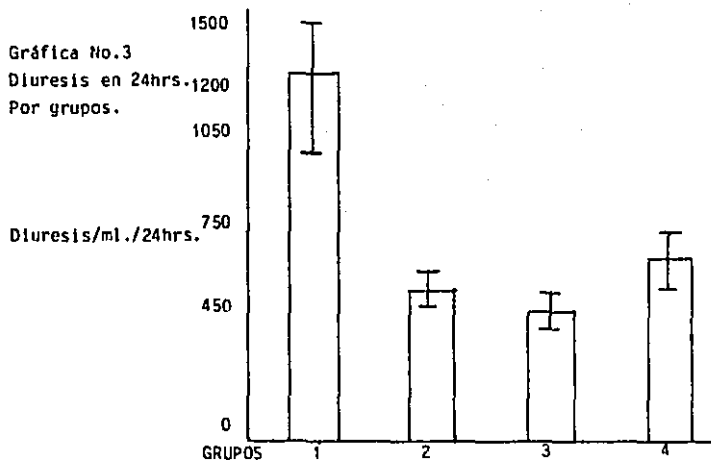


ml./24hrs. En el grupo excretor la diuresis, ExUNA y la carga excretada de agua, se relacionaban entre sí. Lo mismo sucedía con los valores de ExUNA-carga excretada de agua y diuresis en el grupo no excretor. Pero cuando se analizaban por grupos había algunas diferencias; en el grupo dos no hubo correlación entre la carga excretada de agua y la diuresis y en el grupo cuatro, no había una relación entre la excreción urinaria de sodio y la carga excretada de agua.

El grupo excretor tenía mejor FG, e inferiores niveles de urea y creatinina que el otro grupo. (tabla 8).

TABLA No.8 VALORES DE Cr., UREA Y FILTRACION GLOMERULAR EN LOS GRUPOS EXCRETOR Y NO EXCRETOR:			
	Dep. Cr.	Creatinina	UREA
EXCRETOR	57.7±13.5	0.9±0.1	21.2±6
NO EXCRETOR	34.3±8.8	1.2±0.3	40.±14

Gráfica No.3  
Diuresis en 24hrs.  
Por grupos.



Cuando la urea, creatinina y la filtración glomerular se compararon por grupos; el uno era superior a todos., el grupo dos tenía valores de FG similares al grupo uno ,pero el rango superior de la creatinina y la urea -- al igual que el promedio eran superiores en éste grupo, el grupo cuatro -- tenía valores similares de urea y creatinina que el grupo 2, pero una FG inferior al grupo 2., el grupo 3, era el más afectado. (tabla No.9).

TABLA 9. VALORES DE FG, CREATININA Y UREA POR GRUPOS				
GRUPOS	1	2	3	4
Dep. Cr.	57±12	58.4±14	27±11	37±3.7
Urea	19±5	26±4	46±12	28±13
Creatinina	170.2	.8±0.7	1.5±.4	17.1

#### RESPUESTA DIURETICA:

La terapia diurética con espironolactona fué administrada a 11 pacientes, tres se manejaron con furosemide y una con metolazona.

Grupo 1; 4 pacientes se incluyeron en éste grupo, tres de ellos respondieron en la primera fase con restricción dietética y uno requirió espironolactona con dosis de 25mg/8hrs. previo al estudio un paciente tomaba furosemide, otro furosemide y espironolactona y otro espironolactona.

Grupo 2; En este grupo se incluyeron tres pacientes, se catalogaron como excretores y por lo tanto tolerantes al agua como el grupo anterior pero intolerantes a la sal, contrario al grupo anterior que fueron catalogados como tolerantes a la sal. Todos requirieron espironolactona a dosis de 25mg./8hrs en dos y uno de 50mg /8hrs.

Grupo 3; Seis pacientes entraron a éste grupo, cinco pacientes fueron tratados inicialmente con espironolactona, uno respondió con dosis de 25mg./8hrs., otros tres fallaban en responder y otro también respondió -- pero se suspendió por presencia de retención azoada al parecer secundario a sangrado de tubo digestivo alto. A los tres que no respondieron a la espironolactona se les agregó furosemide, pero tampoco se obtuvo respuesta. uno de los pacientes se manejó de inicio con furosemide, con respuesta -- positiva pero requirió posteriormente espironolactona para incrementar su diuresis, en este grupo de pacientes que fallaron a la administración de espironolactona y furosemide, pasaron a la fase tres, manejándose con dopamina a dosis dopa y plasma fresco congelado, pero sus respuestas diuréticas y natriuréticas no cambiaron substancialmente. Un paciente se manejó con paracetamol antes de fallecer.

Grupo 4; tres pacientes formaron este grupo, uno respondió a la espironolactona a dosis de 25mg/12hrs., otro respondió inicialmente pero requirió metolazona 10mg./24hrs para continuar su natriuresis, el otro paciente se le inició metolazona y respondió adecuadamente.

En resumen ; 8 de 11 pacientes respondieron inicialmente a la administración de espironolactona, uno de ellos requirió posteriormente de metolazona, el promedio de la respuesta fué del 72.7%. En el grupo uno y -

dos todos los pacientes respondieron a la administración de este diurético (100%), en cambio en el grupo tres sólo dos de los cinco pacientes tuvieron respuesta positiva 40%, en el grupo 4, los dos pacientes a los que se les administró espironolactona respondieron inicialmente (100%), pero uno de ellos requirió metolazona.

El grupo excretor que eran 7 pacientes, 3 respondieron con la restricción dietética solamente y los otros cuatro con diuréticos tipo espironolactona (100%) y 42% para la respuesta dietética. En el grupo no excretor sólo el 57% tenían respuesta a la espironolactona inicialmente, uno respondió a la metolazona, un paciente respondió a la furosemide pero posteriormente se agregó espironolactona para continuar su natriuresis.

#### COMPLICACIONES DE LA TERAPIA DIURETICA Y MORTALIDAD:

Se detectaron 6 episodios de hiponatremia, cinco en el grupo no excretor y una en el grupo excretor. 3 pacientes presentaron hiponatremia que no corregía con la restricción de agua, en un paciente con hiponatremia de este grupo sí se corrigió con la restricción de agua en el otro también volvió a la normalidad cuando se retiró la furosemide que recibió antes de incluirse en el estudio. Los tres pacientes con hiponatremia no corregible tenían una pobre carga excretada de agua y una muy baja FG, pertenecían al grupo tres y todos fallecieron, uno de los que sí se corrigieron perteneció al grupo tres y el otro al cuatro, los dos tenían el antecedente de haber utilizado furosemide antes de incluirse en el estudio.

Solamente uno del grupo excretor presentó hiponatremia, era un paciente del grupo uno y tenía el antecedente de tomar furosemide antes del ingreso al protocolo. Su hiponatremia corrigió espontáneamente.

Analizado por grupos, de los 6 eventos de hiponatremia, 4 pertenecieron al grupo 3, de los cuales 3 fallecieron, 1 al grupo 1, y el otro al grupo 4.

Hubo 3 episodios de hipokalemia, 2 en el grupo no excretor y una en el excretor, esta última secundaria a la utilización de furosemide previo al estudio, las otras dos pertenecieron al grupo 3, una de ellas secundaria a la administración de furosemide durante el estudio, se corrigió con espironolactona.

ronolactona. Hubo 5 eventos de incremento de los azoados, 4 en el grupo no excretor (grupo 3,4) y uno en el grupo excretor (grupo 1,2).

de los del grupo no excretor, Uno tenía el antecedente de tomar furosemide antes de ingresar al estudio y se corrigió al retirar estos diuréticos, se controló con espironolactona y se dió de alta, el paciente presentó 1.7 de creatinina y 62mg de urea y salió con 0.9mg. de creatinina y 32 mg. de urea, el otro paciente lo presentó cuando se administraba furosemide y se corrigió con volumen y agregándose espironolactona al tratamiento. el otro paciente lo presentó cuando se administraba espironolactona, por lo que se manejó con plasma fresco congelado corrigiéndose la retención azoada. el otro paciente la presentó en forma espontánea y con manejo a base de metolazona ya no la presentó. El paciente del grupo excretor, la presentó cuando tomaba furosemide antes de ingresar al estudio. (tabla 10 y 11). Hubo 2 episodios de encefalopatía hepática asociados a la utilización de furosemide.

TABLA 10. ELECTROLITOS EN LOS PACIENTES DE ESTUDIO.

GRUPOS:	EXCRETOR	NO EXCRETOR	1	2	3	4
Sodio	136 $\pm$ 1	133 $\pm$ 5	138 $\pm$ 1	136 $\pm$ 1	129 $\pm$ 1	139 $\pm$ 3
Potasio	3.5 $\pm$ .3	3.3 $\pm$ .5	3.5 $\pm$ .2	3.9 $\pm$ .4	5.1 $\pm$ 1	4.6 $\pm$ .1
Cloro	102 $\pm$ 1	95 $\pm$ 5	102 $\pm$ 1	104 $\pm$ 6	96 $\pm$ 5	103 $\pm$ 8

#### MORTALIDAD:

fallecieron 5 pacientes, todos pertenecían al grupo 3, con ExUna menor de 10meq/l. , una carga excretada menor del 30% y una pobre filtración glomerular de 27 $\pm$ 11ml/min. Dos de los pacientes evolucionaron como el SHR, con hiponatremia y retención azoada progresiva, oliguria persistente y ExUna menor de 10meq/l., uno de ellos se asoció al uso de furosemide y el otro a una hepatitis alcohólica severa. dos pacientes más fallecieron por sangrado de tubo digestivo y una en encefalopatía hepática. Uno de estos pacientes presentó retención azoada pero sin características de SHR. Los otros dos pacientes fallecieron sin evidencia de retención azoada.

Se hicieron 3 procedimientos de paracentesis en dos pacientes, los cuales fallecieron durante el transcurso de recolección de datos, por lo

<u>TABLA 11 COMPLICACIONES DURANTE LA TERAPIA DIURETICA</u>				
<u>ANTES DE INGRESAR AL ESTUDIO</u>	HIPO/Na	HIPO/K	(Cr. y Urea	EH
ESPIRONOLACTONA	0	0	0	0
FUROSEMIDE	2	1	1	1
METOLAZONA	0	0	0	0
CON Fo. y Es.	1	0	1	1
<u>DURANTE EL ESTUDIO</u>				
ESPIRONOLACTONA	0	0	0	0
FUROSEMIDE	1	1	1	1
METOLAZONA	0	0	0	0
Fo. y Es. juntos.	2	0	1	2

HIPO/Na=hiponatremia;HIPO/K=hipokalemia Cr.=creatinina;EH=encefalopatia hepática.

que no presentaremos sus resultados, ya que el estudio quedó inconcluso.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Independientemente de que la retención renal de sodio en la cirrosis, sea un factor primario o secundario en la patogénesis de la ascitis, el foco de atención prioritario en el tratamiento de la ascitis es corregir ésta anomalía. La retención renal de sodio produce subsecuentemente retención de agua en el cuerpo y producción de edemas y ascitis en los pacientes con hipertensión portal por cirrosis hepática, por otro lado, la excreción de agua puede estar alterada en los pacientes con cirrosis hepática independientemente de la retención renal de sodio. por lo que, el manejo de administración de líquidos en estos pacientes es el segundo problema al que nos enfrentamos. El riñón es el órgano efector que maneja tanto la excreción de sodio como de agua, por lo que es de suponerse, que el conocimiento del grado de funcionamiento renal nos dará una pauta en el manejo de estos dos factores en los pacientes con ascitis. Desafortunadamente ni las alteraciones clínicas o bioquímicas encontradas en el paciente con cirrosis hepática nos ayudarán a determinar el grado de función renal (59). En nuestro grupo de pacientes no hubo diferencia significativa en tiempo de protrombina, proteínas totales, albúmina y transaminasas, aunque éstas últimas sólo mostraban el grado de actividad de la enfermedad, por lo que en los pacientes del grupo tres se encontraban más elevadas que en los grupos restantes. No obstante, los niveles de bilirrubina en los pacientes del grupo 3 y del grupo no excretor (grupo 3 y 4), tenían valores significativamente más elevados que los grupos restantes (ver tabla 6 y 7). Se sabe que la ictericia per se, produce alteraciones en el manejo del agua y del sodio en los animales de experimentación y el hombre (29,30,92,100,105). Por lo que al menos en parte, la mayor severidad en la excreción de agua y sodio en este grupo de pacientes puede ser atribuido al mayor grado de ictericia en estos pacientes.

Las pruebas de función renal en este protocolo, formaron cuatro grupos; el primero, no mostró alteraciones en el funcionamiento renal, su carga excretada de agua era superior a la de los grupos restantes, los mismos sucedía con la ExUNa, por lo que fueron catalogados como tolerantes a la sal y el agua, el 75% de estos pacientes respondieron con la pura restricción de sodio en la dieta, el otro necesitó de administración de Es. para corregir su diuresis., nuestros hallazgos en este grupo fueron similares a los de --



Arroyo y cols (289). Uno de éstos pacientes presentó hipokalemia e hiponatremia con la administración de furosemide previo al ingreso a éste protocolo. Se sabe que éste grupo de pacientes no necesitan de diuréticos en su mayoría y que la espironolactona es el de elección cuando se decide la utilización de algún diurético. (5, 289). En conclusión; este grupo de pacientes son los que presentan mejor grado de función renal y generalmente la formación de líquido de ascitis es secundaria a un exceso en la ingesta de sodio (255, 268). Por lo que el diurético en éste grupo de pacientes no es necesario, ya que condiciona alteraciones electrolíticas y del volumen que pueden empeorar su funcionamiento renal.

Grupo 2; este grupo tenía una carga excretada similar al grupo uno, y la filtración glomerular se mantenía a niveles semejantes también (ver tabla 9 y gráfica 1). Sin embargo, su excreción urinaria de sodio era más baja que el grupo anterior. Debido a que la filtración glomerular es aceptable y el manejo del agua es normal, un incremento en la actividad de la AP es el factor más importante en la retención renal de sodio en este grupo de pacientes (288, 289, 290), por lo que la espironolactona es el diurético de elección para estos pacientes. Arroyo (289) reportó una efectividad de 95% con este diurético en este grupo de pacientes. En nuestro estudio, los 3 pacientes requirieron espironolactona para obtener un incremento en la ExU Na. Uno de estos pacientes era manejado antes de ingresar al protocolo con furosemide y espironolactona, produciéndole esta asociación depleción de volumen y oliguria (motivo de ingreso al protocolo). En conclusión; este grupo de pacientes responden menos a la restricción dietética, por que el factor principal es la actividad aumentada de la AP, desde luego que la espironolactona es el diurético de elección. Ninguno de estos pacientes presentó complicaciones durante su manejo.

Grupo 3; Sin duda este grupo de pacientes era el que tenía un grado severo de daño renal, como lo muestran su filtración glomerular, la urea y la creatinina, su carga excretada también era muy pobre (menos del 22%), por lo que fueron catalogados como intolerantes a la sal y el agua. (ver Gráfica 1 y 2, y tabla 9). En este grupo de pacientes sólo dos de cinco respondieron inicialmente a la espironolactona (40%). Otro respondió a la administración de furosemide, pero necesitó posteriormente Es para continuar su natriuresis, lo que refleja que este grupo de pacientes tienen también -

una actividad de AP aumentada, dos pacientes desarrollaron SHR, ninguno respondió a la combinación de Es y Fo y subsecuentemente a la administración de plasma fresco congelado y dopamina. La ExUNA estuvo muy dañada en estos pacientes ( $10.09 \pm 7 \text{ meq/l.}/24 \text{ hrs.}$ ). lo que refleja su grave pronóstico, ya -- corroborado por otros autores (125). En nuestro estudio 5 de los 6 pacientes fallecieron durante la hospitalización (83%). dos con SHR, dos con síndrome de tubo digestivo alto y el otro con encefalopatía hepática y proceso infeccioso agregado. El daño en la excreción de sodio en estos pacientes es secundario al aumento en la reabsorción de sodio por el túbulo proximal y a una disminución de la filtración glomerular. El daño en la excreción de agua se debía a una liberación osmótica y no osmótica de la HAD y además -- a la disminución de la cantidad del filtrado glomerular que llega al segmento diluyente de la nefrona (288, 289, 290, 153, 261). Las complicaciones son más frecuentes en este grupo también, debido al uso de diuréticos más potentes, al mayor grado de deterioro hepático y a la hipovolemia que presentan.

En conclusión; este grupo debe de ser manejado con mucha cautela, la -- Fo y la Es deberán utilizarse en forma conjunta, con mucha vigilancia de -- los electrolitos y los azoados, el plasma fresco congelado puede ser una medida de mucha utilidad en este grupo (332), por lo que se recomienda utilizarlo cuando haya evidencia de una depleción de volumen con el uso de diuréticos o de otra causa. Uno de nuestros pacientes de este grupo respondió adecuadamente a la administración de dicho coloide, éste se administró posterior al incremento de los niveles de azoados secundario a espirolactona. La metolazona puede utilizarse conjuntamente con Fo, ya que éste disminuye la absorción de sodio por el túbulo proximal (243, 276, 277).

Grupo 4; este grupo tenía una ExUNA mayor que el grupo 2 y 3, pero menor que el grupo (ver gráfica 2) su ExUA también era muy baja, comparada con el grupo 3., su respuesta diurética fué buena, dos a la espirolactona y otro a la metolazona, su pronóstico es bueno, un paciente presentó hiponatremia que corrigió con la restricción de agua. Las alteraciones renales en contradas en este grupo no estan descritas en la literatura, ya que fueron catalogados como tolerantes a la sal e intolerantes al agua. dos explicaciones pueden ser hechas con respecto a este grupo; primero, que los hallazgos en la función renal se deban a que el paciente tomará diuréticos en forma subrepticia y los hallazgos de ExUNA se explicarán por esta circunstancia

cia y segundo que el paciente tuviera cierto grado de daño renal (NTA).

El daño en excretar agua en éste grupo, es probable que sea secundaria a un incremento de la HAD.

#### Conclusiones:

Como vemos el grado de función renal sí correlaciona con la respuesta diurética, a mayor daño renal menor respuesta. Por otro lado, el conocimiento del daño en el metabolismo del agua es otro parámetro que nos ayudará a determinar a que pacientes se les restringirá el agua, ya que la restricción inadecuada puede producir hipovolemia e incremento en los azoados en los pacientes del grupo 1 y 2. La restricción dietética de sodio es la medida inicial y necesaria para todos los grupos.

Con éste protocolo de manejo, el 18% responden a la restricción dietética, el 83% a la terapia diurética y uno al plasma fresco. Dos pacientes desarrollaron síndrome hepatorenal (12%), tres hiponatremia (18%), uno hipokalemia (6%). Dos con retención azoada por diuréticos (12%), y tres encefalopatía hepática (18%) los factores pronósticos más importantes fueron la  $\text{ExU Na}$  menor de  $10\text{meq./l./24hrs.}$  y la hiponatremia que no corregía con restricción de agua.

## BIBLIOGRAFIA

I

- 1.-Atkinson M. Ascitis In liver disease; POST. GRAD. MED. J. Vol.32.-- p.482, 1956.
- 2.-Hyatt R., Smith J.R., The Mechanism of Ascites; AM.J.MED.: Vol 16,- p.434,1954.
- 3.-Kühn C.G., (translator). The Works of Galen; Vol.14, p.146 y vol.16 pag. 447, Leipzig, 1827 y 1828.
- 4.-Adams F. (translator). The Extant Works of Aretaus, The Cappadocian Sydenham Society, London,1856.
- 5.-Robert Wyllie, et al.; Pathophysiology of the Ascites: THE J. OF PE DIATRICS: vol 97, p. 167, 1980.
- 6.-Arthur Dawson et al. Historical Notes on Ascites; GASTROENTEROLOGY. vol. 39,p.790,1960.
- 7.-Flint A. Clinical report on Hydroperitoneum, based on an analysis\_ of 46 cases; AM. J. MED. SCI.: 45,306,1863.
- 8.-Denzer BS. A New Method of Diagnosis of Peritonitis In Infancy and\_ Childhood. AM.J.DIS.CHILD.: 20,113,1920.
- 9.-Helwig J.G., Schutz C.B. A Liver Kidney Syndrome. Clinical, Patholo\_ gical and Experimental Studies; SURG.GYNECOL.OBST.: 55,570,1932.
- 10.-O. Carranza M Semiólogía de la Ascitis en: Mario Rebolledo L y col. GASTROENTEROLOGIA,vol II, Edit. Fco. Méndez Oteo, p. 792. 1965.
- 11.-Roberto M. Fernández de Hoyos; ¿Cuáles son realmente las principa - les causas de defunción en México?; SALUD PUBLICA DE MEXICO: 25,241 1983.
- 12.-Roberto M. Fernández de Hoyos. Análisis de la mortalidad general y\_ las principales causas de defunción en México, Informe preliminar; SALUD PUBLICA DE MEXICO:25,187,1983.
- 13.-Robert S. Gordon Jr. What should tell Cirrhotics about drinkings?;\_ GASTROENTEROLGY: 80,1595,1981.
- 14.-Luis Guevara. Ascitis, en J.H. Villalobos y col. GASTROENTEROLOGIA: Vol. II, Edit. Fco. Méndez Oteo. 3a. Edición, p. 209, 1986.
- 15.-Thorkild I.A. Sørensen Kirstein D, et al. Prospective Evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictor of de- velopment of cirrhosis; THE LANCET: II, 241,1984.
- 16.-William John Powell Jr. and Gerald Klatskin, Duration of survival - In patientes with Laennec's Cirrhosis: AM,J.MED.: 44,406,1968.

- 17.-Stephen A.B. et.al.Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics;GASTROENTEROLOGY;80,1405,1981
- 18.-Conn,H.O. Cirrhosis.en DISEASE OF THE LIVER;Leon Schiff y Eugene R Schiff,5ta.edición.J.B.Lippincott Comp.cap.23.p.847,1982
- 19.-Conn,H.O.et.al.Prophylactic portocaval anastomosis in cirrhotic patients with esophageal varices and ascites;AM.J.SURG:117,656,1969.
- 20.-Leroy Shear,MD.et.al.Renal Failure in Patients with Cirrhosis of the Liver;AM.J.MED:39,184,1965
- 21.-H.Ring-Larsen and U.Palazzo;Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis;A comparison between incidence,types and prognosis;GUT:22,585,1981
- 22.-Arthur J.Garceau,MD.et.al.The Natural history of cirrhosis;New Eng. J.MED.;268,469,1963.
- 23.-S.P.Wilkinson and R.Williams;Introduction in renal and electrolyte disorders in liver disease;POST.GRAD.MED.J.:51,485,1975
- 24.-Epstein Murray;Deranged sodium homeostasis in Cirrhosis;GASTROENTEROLOGY:76,622,1979
- 25.-Papper S. and Rosenbaum JD:Abnormalities in the excretion of water and sodium in "compensated" cirrhosis of the liver;J.LAB.CLIN.MED; 40,523,1952
- 26.-Klingler EL.Jr.et.al;Renal function changes in cirrhosis of the Liver;ARCH.INT.MED:120,1010,1970
- 27.-Chaimovitz C.et.al;Exaggerated natriuretic response to volume expansion in patients with primary biliar cirrhosis;AM.J.MED.Sci;274 173,1977
- 28.-Gliedman ML.et.al;Hepatic vascular anatomy and manometry in experimental biliary obstruction and ascites;SURG.GYN ECOL.OBSTET:119 - 749,1974
- 29.-Bank N. and Aynedjian HS;Micropuncture study of renal salt and water retention chronic bile duct obstruction;J.CLIN.INVEST:55,994,- 1975
- 30.-Yarger WE;Intrarenal mechanism of salt retention after bile duct ligation in rats;J.CLIN.INVEST:57,408,1976.
- 31.-Wilkinson SP.et.al;Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure;Br.MED.J:1,186,1974
- 32.-Wilkinson SP.et.al;Pathogenesis of renal failure in cirrhosis and

- Fulminant hepatic failure;POST.GRAD.MED.J:51,503,1975
- 33.-Clermont RJ.et.al;Intravenous therapy of massive ascites in patients with cirrhosis;llong-term effects on survival and frequency of renal failure;GASTROENTEROLOGY:53,220,1967
  - 34.-Shimp W;Hepatorenal Syndrome;MINN MED:58,479,1975
  - 35.-Reynolds TB.et.al;Functional renal failure with cirrhosis;The effects of plasma expansion therapy;MEDICINE (BALTIMORE)46,191,1967.
  - 36.-Thomsen AC.et.al;Renal failure and terminal cirrhosis of the liver SCAND.J.GASTROENTEROL:5,suppl 7,117,1970
  - 37.-Weston MJ.et.al;Consequences of acute renal failure relevant to hepatic failure;POST.GRAD.MED.J:51,486,1975
  - 38.-J.Rodés,MD.et.al;Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis;POST.GRAD.MED.J:51,492,1975
  - 39.-Hecker, R. & Sherlock, S.;Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure;LANCET:ii,1121,1956
  - 40.-P.Vesin MD.et.al;Functional renal failure in cirrhosis of the and-liver carcinoma;POST.GRAD.MED.J:51,489,1975
  - 41.-Rodés J.et.al;La Insuficiencia renal funcional terminal de la cirrosis hepática con ascitis;REV.CLIN.ESPAÑOL:117,475,1970
  - 42.-J.BOSCH,et.al;Insuficiencia renal inducida por diuréticos en la cirrosis hepática con ascitis;REV.CLIN.ESPAÑOL:131,375,1973
  - 43.-Leroy Shear,MD.et.al;Compartmentalization of ascites and edema in Patients with hepatic cirrhotics;NEW.ENGL.J.MED:282,1391,1970
  - 44.-Cohn N.Jay;Alteraciones hemodinámicas renales en las enfermedades hepáticas en: Patología renal en las enfermedades sistémicas;Suky-W:1a.ed;Edit.DOYMA:1983
  - 45.-Tristani FE.et.al;Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure;Effect of volume expansion;J.CLIN.INVEST:46,1894,1967
  - 46.-Murray JF.et.al;Circulatory changes in chronic liver disease;AM.J.MED:24,358,1958
  - 47.-Kowalski,HJ.et.al;The Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis;J.CLIN.INVEST:32,1025,1953
  - 48.-Lebrec D.et.al;Aplanchnic hemodynamic factors in cirrhosis with refractory ascites;J.LAB.CLIN.MED:93,301,1979
  - 49.-Limas CJ.et.al;Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites;ineffectiveness ouabain;CIRCULATION:49,755,1974.

- 50.-Doppman J.et.al;Mechanism of obstruction of the infradiaphragmatic-portion of the infusion vena cava in the presence of increased intra-abdominal pressure;INVEST.RADIOL:1,37,1966
- 51.-Ring-Larsen,H:Hepatic nephropathy,related to haemodynamics:LIVER:3, 265,1983
- 52.-Lunzer MR.et.al;Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease;LANCET:ii,382,1975
- 53.-Lunzer MR,et.al;Skeletal muscle blood flow and neurovascular reactivity in liver disease;GUT: 14,354,1973
- 54.-TREWBY PN. and WILLIAMS R;Pathophysiology of hypotension in patient with fulminant hepatic failure;GUT:18,1021,1977
- 55.-Trewby PN.et.al;Intrapulmonary vascular shunts in fulminant hepatic failure;DIGESTION:14,466,1976
- 56.-Dal Palu C,Donaggio G,et.al;Arteriovenous shunts in cirrhotics patients studied with human serum albumin macroaggregates tagged with  $^{133}\text{I}$  (MAA  $^{131}\text{I}$ );SCAND.J.GASTROENTEROL:3,425,1968
- 57.-Groszmann R,et.al;Quantitation of Portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic liver disease;AM.J.MED:53, 715,1972
- 58.-Khatri IM,Cohn JN:Spontaneous portal vein renal shunting in portal-hypertension;CLIN.RES:16,515,1968
- 59.-Starling,EH: "On the absorption of fluid from the connective tissue spaces" ;J.Physiol;19,312,1896
- 60.-Díes,F. y Rivera,A;" mecanismos de la formación de ascitis en enfermos con cirrosis del hígado" I;REV.INVEST.CLINICA:12,139,1961
- 61.-Rivera A, y Díes F:"Mecanismos de la formación de ascitis en enfermos con cirrosis del hígado" II;REV.INVEST.CLINICA:12,157,1961
- 62.-Atkinson ,M,et.al;Plasma colloid osmotic pressure in relation to the formation of ascites and edema in liver disease;CLIN.Sci;22,383,1962.
- 63.-Cherrick,GR,et.al;Colloid osmotic pressure and hydrostatic pressure relationships in the formation of ascites in hepatic cirrhosis;CLIN Sci;19,361,1960
- 64.-Henriksen,JH,et.al;Intraperitoneal pressure;ascitic fluid and splanchnic vascular pressure,and their role in prevention and formation-of ascites;SCAND.J.CLIN.LAB.INVEST:40,493,1980.

- 65.-Marlys H.Witte,et.al;Estimated net transcapillary water and protein-flux in the liver and intestine of patients with portal hypertension from hepatic cirrhosis;GASTROENTEROLOGY:80,265,1981
- 66.-Witte L. Charles.et.al;Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis;GASTROENTEROLOGY:78,1059,1980
- 67.-Dumont AE.et.al;Flow rate and composition thoracic duct lymph in patients with cirrhosis;NEW ENGL.J.MED:263,471,1960
- 68.-Orloff J.M.et.al;Experimental ascites III;Production of ascites By direct ligation of hepatic veins;SURGERY:54,627,1963
- 69.-Orloff JM.et.al;Experimental ascites VI;The effects of hepatic venous outflow obstruction and ascites on aldosterone secretion;SURGERY:56,83,1964
- 70.-Levy M.;Renal function in dogs with acute selective hepatic venous outflow Block;227,1074,1974
- 71.-Onnis M.et.al;Response to occlusion of the portal vein,blood pressure and renal blood flow;ARCH.SURG;85,897,1962
- 72.-Liang CC;Influence of hepatic portal circulation on urine flow;J.Physiol (Lond);214,571,1971
- 73.-Anderson RJ.et.al;Mechanism of portal hypertension induced alterations in renal hemodynamics,renal water excretion and renin secretion;J.CLIN.INVEST:58,964,1976
- 74.-Schroeder ET.et.al;Effect of a portocaval or peritoneovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome;KIDNEY INT:13,54,1979
- 75.-Schroeder,ET.et.al;Renal failure in patients with cirrhosis of the liver;AM.J.MED:43,887,1967
- 76.-Levy M;Renal function during acute graded elevation of portal venous pressure;AM.J.Physiol;227,1084,1974
- 77.-Levy M,et.al;Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity;J.LAB.CLIN.MED:91,520,1978
- 78.-Unikowsky B.et.al;Dogs with experimental cirrhosis of the liver but without intrahepatic hypertension do not retain sodium or form ascites;J.CLIN.INVEST:72,,1594,1983
- 79.-Ring-Larsen H.et.al;Effect of portal-systemic anastomosis on renal hemodynamics in cirrhosis;GUT:17,856,1976



- 80.-Merkel C,et.al;Renal and intrarenal blood flow in patients with -  
cirrhosis before and after portal-systemic shunt;SCAND.J.GASTROEN-  
TEROL;15,389,1980
- 81.-Ring-Larsen,H;Renal blood flow in cirrhosis;relation to systemic -  
and portal hemodynamics and liver function;SCAND.J.LAB.INVEST:37.-  
637,1977
- 82.-Murray E,et.al;Relationships of system and intrarenal hemodynamics  
in cirrhosis;89,1175,1977
- 83.-Fulop M,et.al;The renal excretion of bilirubin in dogs with obstru-  
ctive jaundice;J.CLIN.INVEST:43,1192,1964
- 84.-Fulop M,et.al;The effect of bile salt on the binding of bilirubin-  
by plasma protein;Clin Sci;33,459,1967
- 85.-Odell GB;et.al;Bilirubin nephropathy in the Gunn strain of rats; -  
AM.J.Physiol;212,931,1967
- 86.-Martínez-Maldonado M,et.al;Nature of the urinary concentrating de-  
fect in Gunn rats;AM.J.Physiol;216,1386,1969
- 87.-Call BC,et.al;The urinary concentrating defect in the Gunn strain-  
of rat;role of bilirubin;J.CLIN.INVEST:55,319,1975
- 88.-Odell GB;The distribution of bilirubin between albumin and mitochon-  
dria;J.PEDIATRICS:68,164,1966
- 89.-Orl S.Better y Tomas Berl;Ictericia y riñon en ;Enfermedades sisté-  
micas y patología renal;Suky,W;1a.ed.Edit.DOYMA:1983
- 90.-Aylward TD,et.al;Experimental hyperbilirubinemia;effect on glome-  
rular filtration;J.SURG.RES:15,1,1973
- 91.-Gliedman ML,et.al;An experimental hepatorenal syndrome;Surg.Gynecol  
Obstet;131,34,1970
- 92.-Better OS,et.al;Effect of chronic bile duct ligation obstruction -  
on renal handling of salt and water;J.CLIN.INVEST:51,402,1972
- 93.-Cattel WR,et.al;blood volume and hypotension in obstructive Jaun-  
dice;Br.J.Surg;54,272,1967
- 94.-Madox DA,et.al;Effects of surgery on plasma volume and salt an wa-  
ter retention in rats;AM.J.Physiol;233,F600,1977
- 95.-Linás SL,et.al;The effect of anesthesia on hemodynamics and renal-  
function in the rat;Pflügers ARCH;384,135,1980
- 96.-Shasha SM,et.al;Hemodynamics studies in dogs with duct ligation -  
Clin Sci.Mol.Med;50,533,1976
- 97.-Erieh Bomson,et.al;Systemic hypotension and decreased pressor res-

- ponse in dogs with chronic bile duct ligation;HEPATOLOGY:6,595, --  
1986
- 98.-Williams RD.et.al;The effect of hypotension in obstructive Jaundice;ARCH.SURG;81,334,1960
- 99.-Bomson L.et.al;Impaired Skeletal muscle vasomotor response to infused noradrenaline in baboons with obstructive Jaundice;Clin.Sci. - Mol.Med;55,109,1978
- 100.-Better OS.et.al;Role of antidiuretic hormone in impaired urinary dilution associated with chronic bile-duct ligation;Clin.Sci.58, - 123,1979
- 101.-Melman A.et.al;ROLE of renal vasodilation in the blunted natriuresis of saline infusion in dogs with chronic bile duct obstruction; J.LAB.CLIN.MED:89,1053,1977
- 102.-Bomson L.et.al;Renal blood flow in obstructive jaundice;the Baboon as an experimental model.;in Epstein M.(ed) THE KIDNEY AND LIVER-DISEASE.NEW YORK Elsevier,p.167,1978
- 103.-Topuslu C.et.al;Effect of bile infusion on the dog kidney;NEW ENGL J.Med;274,760,1966
- 104.-Melman A.et.al;Alteration of osmotic threshold for vasopressin release in chronic bile duct ligated dogs,abstracted,Clin.Res;25, - 139A,1977
- 105.-Jacob Green.et.al;Jaundice,the circulation and the kidney;NEPHRON: 37,145,1984
- 106.-Witte MH.et.al;Progress in liver disease;Physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites;GASTROENTEROLOGY:61,- 742,1971
- 107.-Lieberman FL.et.al;The relationship of plasma volume,portal hypertension,ascites and renal sodium retention in cirrhosis;The "Overflow" theory of ascites formation;Ann NY Acad.Sci;170,202,1970
- 108.-Lieberman FL.et.al;Effective plasma volume in cirrhosis with ascites;Evidence that a decreased value does not account for renal -- sodium retention,a spontaneous reduction in glomerular filtration and a fall glomerular filtration during drug-induced diuresis;J. - CLIN.INVEST:48,975,1969
- 109.-Lieberman FL.et.al;Plasma volume in cirrhosis the liver;its relation to portal hypertension,ascites and renal failure;J.CLIN.INVEST; 46,1297,1967

- 110.-Better OS,et.al;Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver;KIDNEY INT;23;303,1983
- 111.-Vander JV;Fisiología renal tercera ed;p.71 cap.5,1986
- 112.-Wilkinson SP ,et.al;Progress Report:Renin-angiotensin-aldosterone - system in cirrhosis;GUT;21,545,1980
- 113.-Coppage WS.Jr.,et.al;The metabolism of aldosterone in normal subject and in patients with hepatic cirrhosis;J.CLIN.INVEST;41,1672,1962
- 114.-Mitch E.W.et.al;Plasma levels and hepatic extraction of renin and - aldosterone in alcoholic liver disease;AM.J.MED;66,804,1979
- 115.-Bernardi M.et.al;Chronobiological study of factors affecting plasma-aldosterone concentration in cirrhosis;GASTROENTEROLOGY;91,683,1986.
- 116.-Wilkinson SP.,et.al;Intrarenal distribution of plasma flow in cirrhosis as measured by transit renography;relationship with plasma renin activity and sodium and water excretion;Clin.Sci.Mol.Med;52,469,1977
- 117.-Wilkinson SP.,et.al;Changes in plasma renin activity in cirrhosis;a-reappraisal based on studies in 67 patients and "low renin" cirrhosis;HYPERTENSION;1,125,1979
- 118.-Epstein M.et.al;Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis;Cir.Res;41,818,1977
- 119.-Wernse H,et.al;Studies on activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with cirrhosis of the liver;Klin.Wochenschr;56,389,1978
- 120.-Schroeder ET,et.al;Effect of blockade of angiotensin II, on blood - pressure,renin and aldosterone in cirrhosis;KIDNEY INT;9,511,1976
- 121.-Ames P.R.,et.al;Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure,electrolyte balance and aldosterone and - cortisol secretion in normal man and in cirrhosis with ascites;J. - Clin.Invest;44,1171,1965
- 122.-Schroeder ET.,et.al;Plasma renin levels in hepatic cirrhosis;AM.J.-Med;49,186,1970
- 123.-Bernardo DE,et.al;renal function,renin activity and endogenous vaso active substances in cirrhosis;AM.J.DIG.DIS;15,419,1970
- 124.-Arroyo V,et.al;Renin,aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites;Europ.J.Clin.Invest;9,69,1979
- 125.-Arroyo V,et.al;Plasma renin activity and urinary sodium excretion - as prognostic indicator in nonazotemic cirrhosis with ascites;Ann.-Int.Med;94,198,1981

- 126.-Eggert RC;Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis and - ascitis;Br.Med.J;4,401,1970
- 127.-Vesin P;Discussion;Post.Grad.Med.J;5,549,1975
- 128.-Pérez-Ayuso RM,et.al;Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites;GASTROENTEROLOGY;84,961,1983
- 129.-Bernardi M,et.al;Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites;DIGESTION;31,189,1985
- 130.-Marson FGW; total adrenalectomy in hepatic cirrhosis with ascites;-LANCET;11,847,1954
- 131.-Giuseti J,et.al;effect of bilateral adrenalectomy in a patient with massive ascites and postnecrotic cirrhosis;New Engl.J.Med;257,796, 1957
- 132.-Henley KS,et.al;Hyperaldosteronism in liver disease.the treatment - of refractory ascites by adrenalectomy and by administration of spironolactone;GASTROENTEROLOGY;38,681,1960
- 133.-Bernardi M,et.al;Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during the early phase of ascites formation;GUT; 24,761,1983
- 134.-Wilkinson SP,et.al;Effect of B adrenergic blocking drugs on the renin-aldosterone system,sodium excretion ,and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites;GASTROENTEROLOGY;73,659,1977
- 135.-Rosoff L.Jr,et.al;Studies of renin and aldosterone in cirrhotics -- patients with ascites;GASTROENTEROLOGY;69,698,1975
- 136.-Chonko AM,et.al;The role of renin and aldosterone in the salt retention of edema;AM.J.MED;63,881,1977
- 137.-GREIG PD,et.al;The acute effects of sustained volume expansion on the renin-aldosterone system and renal function in human hepatic ascites;J.LAB.CLIN.MED;98,127,1981
- 138.-Denison EK,et.al;9-a-fluohydrocortisone induced ascites in alcohol-liver disease;GASTROENTEROLOGY;61,497,1971
- 139.-Wilkinson SP,et.al;Studies on mineralocorticoid "escape" in cirrhosis;Clin.Sci;56,401,1979
- 140.-G. Decaux,et.al;Relationship between aldosterone and sodium,potassium and uric acid clearance in cirrhosis with and without ascites;NEPHRON;44,226,1986

- 141.-Nicholls MK., Shapiro D.M. et al; Sodium excretion in advanced cirrhosis: effect of expansion of central blood volume and supression of plasma aldosterone. HEPATOLOGY. 6: 235, 1986.
- 142.-Wilkinson SP. Jowett TP. et al; Renal sodium retention to aldosterone and nephron site. CLIN. SCIE. 56:169, 1979.
- 143.-Nicholls KM., Shapiro D.M. et al; Elevated plasma norepinephrine concentrations in descompensated cirrhosis. CIR. RES. 56:457, 1985.
- 144.-Blendis ML., Sole JM. et al; The effect of peritoneovenous shunting on catecholamine metabolism in patients with hepatic ascites. HEPATOLOGY. 7:143,1987.
- 145.-Bichet GD., Van Putten JV. et al; Potential role of increased sympathetic activity impaired sodium and water excretion in cirrhosis: -- NEW ENGL. J. MED. 303: 1552,1982.
- 146.-Ring-Larsen H., Henriksen HJ. et al; Increased symptathetic activity in cirrhosis: Letter to the editor. NEW ENGL. J. MED. 308: 1029,1983.
- 147.-Henriksen HJ., Christensen NJ. et al; Noradrenaline and adrenaline concentrations various beds in patients with cirrhosis: relation to haemodynamics.CLIN. PHYSIOL. 1:293,1981.
- 148.-Ring-Larsen H., Hesse B. et al; Sympathetic nervous activity and renal and systemic haemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic excretion and renal release. HEPATOLOGY. 2: - 304,1982.
- 149.-Henriksen HJ., Ring-Larsen H. et al; Splanchnic and renal elimination and re-release of catecholamines in cirrhosis. Evidence on enhanced sympathetic nervous activity in patients with descompensated cirrhosis. GUT. 25:1034, 1984.
- 150.-Di Bona GF.; Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. AM. J. PHYSIOL. 233: F 73, 1977.
- 151.-Willet I., Esler M. et al; Total and renal sympathetic nervous (SNS) activity in cirrhosis. abstracts. HEPATOLOGY. 4:1090, 1984.
- 152.-Fajardo J., Rubio J. et al; Role of renal sympathetic sistem by the racic caval constriction, abstracts. HEPATOLOGY. 4:798, 1984.
- 153.-Murray E., Larios O. et al; Effects of water immersion on plasma catecholamines in descompensated cirrhosis. Implications for deranged sodium and water homeostasis. MINER. ELECTROL. METAB. 11:25, 1985.
- 154.-Shapiro MD., Nicholls KM. et al; Interraltionships between cardiac --

- output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. *KIDNEY INT.* 28:206, 1985.
- 155.-Bichet DG., Groves B. et al; Mechanisms of improvement of water and sodium excretion by enhancement of central hemodynamics in decompen- sated cirrhotic patients. *KIDNEY INT.* 24:788, 1983.
- 156.-Murray E., Berk DP. et al; Renal failure in the patient with cirrho- sis: the role of active vasoconstriction. *AM. J. MED.* 49:175, 1970.
- 157.-Fischer JE. Baldessarini RJ; False neurotransmitters and hepatic -- failure. *LANCET.* ii: 75, 1971.
- 158.-Lam KC., Tal AR. et al; Role of false neurotransmitters, octopamine, in the pathogenesis of hepatic and renal encephalopathy. *SCAND. J. -- GASTROENTEROL.* 8: 864, 1973.
- 159.-Di Bona GF.; Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *KIDNEY\_ INT.* 25:841, 1984.
- 160.-Gauer OH., Henry JP.; Neurohumoral control of plasma volume, in *CAR- DIOVASCULAR PHYSIOLOGY II*, Vol 9. Edited by Guyton AC Jr, Cowley AH, University Park. p. 146, 1976.
- 161.-Menninger RP. Frazier DT; Effects of blood volume and atrial stretch on hypothalamic single unit activity. *AM J. PHYSIOL.* 223:288, 1972.
- 162.-De Torrente A. Robertson GL. et al; Mechanism of diuretic response - to a increased left arterial pressure in the anesthetized dog. *KID-- NEY INT.* 8:335, 1975,
- 163.-Oberg B; Effects of cardiovascular reflexes on net capillary fluid - transfer. *ACTA PHISIOL. SCAND.* (Suppl.229), 62:1, 1964.
- 164.-Karim F., Kidd C. et al; Effect of stimulation of the left atrial re- ceptors on sympathetic efferent nerve activity. *J. PHYSIOL.(Lond).--* 227: 243, 1972.
- 165.-Prosnitz EH. DiBona GF.; Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *AM. J. PHYSIOL.* 235: -- F557, 1978.
- 166.-Slick GL, DiBona GR. et al. Renal sympathetic nerve activity in so-- dium retention of acute caval constriction. *AM.J.PHYSIOL.* 226:295, -- 1974.
167. Nijima A.; Afferent discharges from venous pressoreceptors in liver. *AM. J. PHYSIOL.* 272:C76, 1977.

- 168.-Kostreva DR,Castaner A,et.al;Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity;AM.J.PHYSIOL:238, - R390,1980
- 169.-Boyer TD; Hypertension and its complications, in hepatology, Edited By Zakim D,Boyer TD,Philadelphia,W.B.Saunders,p.464,1982
- 170.-DiBona GF:The functions of the renal nerves;Rev.Physiol.Biochem.Pharmacol;94,75,1982
- 171.-Osborn JL,Holtdaas H,et.al;Renal adrenoreceptor mediator of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog;Cir.Res;53,298,1983
- 172.-Schlondorff,D:Renal prostaglandin synthesis;sites of production and specific actions of prostaglandins;AM.J.MED:81,(suppl 2B),1,1986
- 173.-Smith WL,Bell TG;immunohistochemical localization of the prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal cortex;AM.J.PHYSIOL:235,F451, - 1978
- 174.-Ferrerl NR,et.al;Arachidonic acid metabolism in a cell suspension - isolated from rabbit renal outer medulla;J.PHARMACOL EXP.THER:231, - 441,1984
- 175.-Schlondorff D,Satriano JA,et.al;Synthesis of prostaglandin PGE2 in different segments of isolated collecting tubules from adult and neonatal rabbits;AM.J.PHYSIOL:248 F134,1985
- 176.-Stokes JB;Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion;AM.J.PHYSIOL:240,F471,1981
- 177.-Kirschenbaum MA,White N,et.al;Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthesis;AM.J.PHYSIOL:227,- B01,1974
- 178.-Zusman RM,Keiser HR,et.al;Regulation of prostaglandin E2 synthesis - by angiotensin II,potassium,osmolaty,and dexamethasone;KIDNEY INT: - 17,277,1980
- 179.-Gangull M,Tobian L,et.al;Evidence that prostaglandin synthesis inhibitors increased the concentration of sodium and chloride rat renal medulla;Cir.Res;40,1135,1977
- 180.-Haylor J,Lote CJ,et.al;the influence of prostaglandin E2 and indomethacin on the renal corticomedullary solute gradient in the rat;J. = PHARMACOL:35,299,1983
- 181.-Murray E;Renal prostaglandins and the control of renal function in liver disease;AM.J.MED:80,(suppl 1A),46,1986

- 182.-Murray E,Lifschitz M:Volume status as a determinant of the influence of renal PGE on renal function;NEPHRON:25,157,1980
- 183.-Clive DM,Stoff JS;Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs;New.Engl.J.Med;310,563,1984
- 184.-Sherman D.L;Renal prostaglandins in cirrhosis;HEPATOLOGY:3,457,1983
- 185.-Boyer TD,Zia P,et.al;Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease;GASTROENTEROLOGY:77,215,1979
- 186.-Zipser RD,Joefs JC,et.al;Prostaglandins;J.CLI.ENDOCRINOL.METAB:48,-895,1979
- 187.-Murray Elifschitz M,et.al;Relationship between renal prostaglandin-E and renal sodium handling during water immersion in normal man; - Cir.Res;45,71,1979
- 188.-Arroyo V,Ginés P,et.al;Renal function abnormalities,prostaglandins and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites;AM.J.MED:81,(suppl 2B),p.104,1986
- 189.-Rector GW;Urinary prostaglandin E2 excretion,sodium retention,and diuretic responsiveness in patients with chronic liver disease;AM.-J.GASTROL:82,347,1987
- 190.-Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease.--- GASTROENTEROLOGY. 89:1415,1985.
- 191.-Gross PA. Schrier RW. et al. Prostaglandins and water metabolism.- KIDNEY INT. 19:839,1981.
- 192.-Perez Ayuso RM. Arroyo V. et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. KIDNEY INT. 26 72,1984.
- 193.-Zipser RD. Radvan GH. et al. Urinary thromboxane B<sub>2</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub> in the hepatorenal syndrome: Evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilator factors. GASTROENTEROLOGY. 84 697,1983.
- 194.-Zipser RD. Kronborg I. et al. Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome.GASTROENTEROLOGY.87:-122B,1984.
- 195.-Tyler HM. Saxton CAPD. et al. Administration to man of UK 38248, a selective inhibitor of thromboxane synthetase. LANCET. 1: 629,1981.
- 196.-Carretero O. Scicli A. et al. The renal kallikrein system. AM. J. - PHYSIOL. 238: F247, 1980.



- 197.-Stein JH,Congbalay RC,et.al;The effect of bradykinin on proximal - tubular sodium reabsorption in the dog evidence for functional ne - phron heterogeneity,J.CLIN.INVEST:51,1709,1972
- 198.-Nasjletti A,Colina-Chourio J.,et.al;disappearance of bradykinin in - the renal circulation of dog;effects of kinase inhibition;Cir.Res;- 37,59,1975
- 199.-Scicli AG,Carretero OA,et.al;Site of Kinogenase secretion in the - dog nephron;AM.J.PHYSIOL:230,533,1976
- 200.-Scicli AG,Carretero OA,et.al;Distribution of kidney kininogenases - Proc.Soc.,Exp.Biol.Med;151,57,1976
- 201.-Flamenbaum W,Gagnon J,et.al;Bradykinin induced renal hemodynamics - alterations;renin and prostaglandins relationships;AM.J.PHYSIOL: - 237,F433,1979
- 202.-Sealey,JE,Atlas SA,and Laragh,JH;Linking the kallikrein and renin - system via activation of inactive renin;AM.J.MED:65,994,1978
- 203.-Mills IH;Kallikrein,kinogen and kinins in control of blood pressure NEPHRON:23,61,1979
- 204.-Terragno,NA,Lonigro AJ,et.al;The relationship of the renal vasodi - lator action of bradykinin to the release of prostaglandin E-like - substance;Experientia;28,437,1972
- 205.-Wong YP,Talamo CR,et.al;Kallikrein-kinin and renin-angiotensin sys - tems in functional renal failure of cirrhosis of the liver;GASTROEN - TEROLOGY73,1114,1977
- 206.-Zipser,DR,Kerlin P,et.al;Renal kallikrein excretion in alcoholic - cirrhosis;AM.J.GASTROL:75,183,1981
- 207.-Pérez-Ayuso HR,Arroyo V,et,al;Renal kallikrein excretion in cirrho - tics with ascites;relationship to renal hemodynamics;HEPATOLOGY:4,- 247,1984
- 208.-Hatorri K,Hasamura Y,et.al;role of renal kallikrein in the derange - ment of sodium and water excretion in cirrhotic patients;Scand J. - Gastroenterol;19,844,1984
- 209.-Wilkinson SP,Moodie H,et.al;Renal retention of sodium in cirrhosis - and fulminant hepatic failure;Post.Grad.Med.J:51,527,1975
- 210.-Kramer JH;Natriuretic hormone-its possible role in fluid and elec - trolyte disturbances in chronic liver disease;Post.Graded.Med.J:51 532,1975

- 211.-Naccarato,R,Messa P,et.al;Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease;GASTROENTEROLOGY:81,205,1981
- 212.-Shenker Y,Sider RS,et.al;Plasma Levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema;J. - CLIN.INVEST:76,1684,1985
- 213.-Wernze,H,Burghardt W;Atrial natriuretic peptide,the sympathetic - nervous system,and descompensated cirrhosis;Letter to the editor; - LANCET:1;331,1986
- 214.-Fyhrquist,F.,Totterman K,et.al;infusion of atrial natriuretic peptide in liver cirrhosis with ascites;LANCET:2,1439,1985
- 215.-Fernandez-cruz,A.,Cuadrado JM,et.al;Plasma levels of atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients;LANCET:2,1439,1985
- 216.-Gerbes AL,Arendt MR,et.al;Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis;New.Engl.J.Med;313,1609,1985
- 217.-Kawasaki,H,Uemasu J.,et.al;Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic liver disease;AM.J.GASTROL:82,727, - 1987
- 218.-Genest,J;Volume hormones and blood pressure;ANN.INTERN Med;98,(supp 1.2),744,1983
- 219.-Birchard HW,Thaddeus E.,et.al;Diuretic response to oral and intravenous water loads in patients with hepatic cirrhosis;J.LAB.CLIN.Med; 48,26,1956
- 220.-Papper S.,Saxon L;The diuretic response to administered water in patients with liver disease;ARCH.INT.MED:103,90/750,1959
- 221.-Schrier WR;Mechanisms of disturbed renal water excretion in cirrhosis;GASTROENTEROLOGY:84,870,1983
- 222.-Strauss MB,Birchard WH.,et.al;Correction of impaired water excretion in cirrhosis of the liver by alcohol ingestion or expansion of extracellular fluid volume;the rule of antidiuretic hormone;Trans. - Assoc Am.Physicians;69,222,1956
- 223.-DeTroyer A.,Pilloy W.,et.al;Demeclociclyne treatment of water retention in cirrhosis;ANN.INTERN MED:85,336,1976
- 224.-Better OS.,Aisenbrey GA.,Berl T;Role antidiuretic hormone in impaired urinary dilution associated with chronic bile duct ligation;C - Clin.Sci;58,493,1980
- 225.-Linas SL,Anderson RJ.,et.al;Role of vasopressin in impaired water -

- Excretion in conscious rats with experimental cirrhosis;KIDNEY INT:-  
20,173,1981
- 226.-Bichet D,Szatalowicz V,et.al;Role of vasopressin in abnormal water -  
excretion in cirrhotic patients;ANN.INTERN.Med;96,413,1982
- 227.-Murray E,Weitzman RE,et. al;Relationship between plasma arginine va-  
sopressin and renal water handling in decompensated cirrhosis;MINER  
ELECTROLYTE METAB:10,155,1984
- 228.-ReznickRK.,Langer B.,et.al;Hyponatremia and arginine vasopressin se-  
cretion in patients with refractory hepatic ascites undergoing peri-  
toneovenous shunting;GASTROENTEROLOGY:84,713,1983
- 229.-Schedl HP,Bartter FC;An explanation for and experimental correction-  
of abnormal water diuresis in cirrhosis;J.CLIN.INVEST:39,248,1960
- 230.-Chaimovitz C,Azilman P.,et.al;Mechanism of increased renal tubule in  
cirrhosis of the liver;AM.J.MED:52,198,1972
- 231.-Murray E.,Lifschitz M.,et.al;Characterization of renal PGE Responsi-  
veness in decompensated cirrhosis ,Implications for renal sodium -  
handling :Clin,Sci:63,555,1982
- 232.-Miller RT,Handelman AW.,et.al;Effect of central catecholamine deple-  
tion on the osmotic and noosmotic stimulation of vasopressin (anti -  
diuretic hormone)in the rat;J.CLIN.INVEST:64,1599,1979
- 233.-Wolff SM: Biological effects of bacterial endotoxins in man;J.INFECT  
Dis:Suppl 128,s259,1973
- 234.-Gillenwater JY.,Dooley ES.,et.al;Effects of endotoxin on renal func-  
tion and hemodynamics;AM.J.PHYSIO:205,293,1963
- 235.-Cavanagh D.,Rao PS.,et.al;Pathophysiology of endotoxin shock in the-  
primate;AM.J.Obstet Gynecol;108,705,1970
- 236.-Gatta A,et.al;Lack of correlation between endotoxaemia and renal he-  
modynamic impaired in corrhotics without overt renal failure;EUR.J.-  
CLIN INVEST:12,417,1982
- 237.-Wilkinson SP,Gazzard BG.,et.al;Relation of renal impairment and hemo-  
rrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure;LAN -  
CET :1,521,1974
- 238.-Wilkinson SP,Moodie H,et.al;Endotoxaemia and renal failure in cirrho-  
sis and obstructive jaundice;Br.Med.J:2,1415,1976
- 239.-Clemente C,Bosch J.,et.al;Functional renal failure and haemorrhagic  
gastritis associated with endotoxaemia in cirrhosis;GUT:18,556,1977

- 240.-Kasuo Tarao,Koi So,et.al;Detection of endotoxin in plasma and ascitic fluid of patients with cirrhosis its clinical significance;GAS - TROENTEROLOGY:73,539,1977
- 241.-Bigattello LM,Selwyn A.et.al;Endotoxemia,Encephalopathy,and mortality in cirrhotic patients;AM.J.GASTROL:82,11,1987
- 242.-Heinrich L,Grun M:Endotoxins liver disease;in PROGRESS IN LIVER DISEASE:vol VI,Edit;Hans Popper,MD.,Ph.D,and Fenton Schaffner,MD,MS; - Grune & Stratton;p/313,1979
- 243.-Kandel G.,et.al;Aclinical view of recent advances in ascites;L.CLIN. GASTROENTEROL:vol 8,85,1986
- 244.-Skorecki LK,Brenner MB;Body fluid homeostasis in congestive heart failure and cirrhosis with ascites;AM.J.MED:72,323,1982
- 245.-Lianos EA,Alvai N.et.al;Angiotensin-induced sodium excretion pattern in cirrhosis;KIDNEY INT:21,70,1982
- 246.-Frakes JT:Physiologic consideration in the medical management of ascites;ARCH. INT. Med;140,620,1980
- 247.-Sheila Sherlock;Ascites; in Disease of the liver and biliary system; Blackwell Scientific publication,seventh ed;117,1985
- 248.-Editorial; Management of hepatic ascites;THE LANCET:1,311,1978
- 249.-Vesin P.;Trasbornos hidroelectroliticos y del equilibrio acido-base, en las enfermedades hepáticas;en M.H.Maxwell,KLeeman CR,CLINICA DE - LOS TRASTORNOS HIDROELECTROLITICOS:ed.Toray 2da. ed.;851,1976
- 250.-Chiandussi L.,Bartoli E y Arras S: Reabsorption of sodium in the proximal renal tubule;GUT:19,497,1978
- 251.-Solis Herruzo JA Y Pardo Rueda J: Estudios de la funcion renal en -- los enfermos cirróticos II;REV.CLIN.ESPAÑOL:122,99,1971
- 252.-Murray E;The sodium retention of cirrhosis:A reappraisal :HEPATOLOGY; 6,312,1986
- 253.-Murray E:Dterminants of abnormal renal sodium handling in cirrhosis; Scand.J.Clin.Lab. Invest;40,689,1980
- 254.-Murray E:Renal sodium handling in cirrhosis:A Reappraisal;NEPHRON; - 23,211,1979
- 255.-Gabuzda JG:Cirrhosis,ascites,and edema;Clinical course related to - Management;GASTROENTEROLOGY:58,546,1970
- 256.-Davidson S CH:Cirrhosis of the liver Treated with prolonged sodium - restrictions;Improvement in nutrition,hepatic function ,and portal - Hypertension;JAMA: 159,1257,1955

- 257.-Gauthier A,Levy VG.et.al;Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites; A randomized study;GUT;27,705,1986
- 258.-Kent HR,Lifschitz MD:Effects of prostaglandins on renal salt and water excretion:AM.J.MED;80,(suppl.1A),22,1986
- 259.-Kramer HJ,Glänzer K, et. al;Role of prostaglandins are involven in renal water metabolism in cirrhosis;KIDNEY INT;26,72,1984
- 261.-Schrier HR,Bichet GD,et.al;Osmotic an noosmotic control of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in ---adrenal,thyroid and edematous disorders:J.LAB.CLIN.MED;91,1,1981
- 262.-McClain CJ,Schwartz LM:Liver disease,diet,diuretics,or shunting?;GERIATRICS;36,109,1981
- 263.-Mitchell K,Powwel LW:Management of the patients with ascites;DRUGS;-19,383,1980
- 264.-Clearfield H:Drug therapy of ascites;AFP/CLIN.PHARMACOL;23,1,1981
- 265.-Rocco KV,Ware JA:Cirrhotic ascites ,pathophysiology,diagnosis,and management;ANN.INT.MED;105,573,1985
- 266.-Erlinger S:Treatment of ascites in patients with cirrhosis;tap or --not tap?;GASTROENTEROLOGY;85,974,1983
- 267.-Boyer TD,Warnick GD:Use of diuretics in the treatment of cirrhosis -ascites (EDITORIAL);GASTROENTEROLOGY;84,1051,1983
- 268.-Conn OH:The rational management of ascites;in PROGRESS AND LIVER DISEASE:chap.16,269,1972
- 269.-Campra LJ,Reynolds BT:Effectiveness of high dose spironolactone therapy in patients with cirrhosis liver disease and relatively refractory ascites;Dig.Dis;23,1025,1978
- 270.-Jiménez B,Martínez-Pardo A.,et.al; Temporal relationships between hyperaldosteronism,sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis;HEPATOLOGY;5,245,1985
- 271.-Fogel RM,Sawhney V,et.al;Diuresis in the ascites patients a randomized controlled trial of three regimens:J.CLIN.GASTROENTEROL;3 (supl.1)73,1981
- 272.-Arroyo V,Bosch J.,et.al;Use of piretanide, a new loop diuretic, in cirrhosis with ascites;GUT;21,855,1980
- 273.-Moult PJA,Trash DB,et.al;Use of bumetanide in the traetment of ascites due to liver disease;POST.GRAD.MED.J;51,(suppl 6),81,1975

- 274.-Ring-Larsen H; Bumetanide in the treatment of hepatic ascites; POST. - GRAD. MED. J.: 51, (suppl 6), 77, 1975
- 275.-Lieberman If, Reynolds BT; The use ethacrynic acid in patients with cirrhosis and ascites; GASTROENTEROLOGY: 49, 531, 1965
- 276.-Fernandez PC, Puschett JB; proximal tubular action of metolazona and chlorthiazide; AM. J. PHYSIOL: 255, 954, 1973
- 277.-Kenpjon S, Kowalski CJ, et. al; Direct effect of metolazone of sodium-dependent transport across the renal brush border membrane; J. LAB. CLIN. MED: 101, 308, 1983
- 278.-Hillenbrand P, Sherlock Sh; Use of metolazone in the treatment of ascites due to liver disease; Br. Med. J: 4, 266, 1971
- 279.-Lang RG, Westendfelder C, et. al; Metolazone and spironolactone in cirrhosis and the nephrotic syndrome; Clin. Pharmacol. and Therapy: 21, 234, - 1977
- 280.-Gregory FL, Jr, Durrett R., et. al; The short-term effect of furosemide on electrolyte and water excretion in patients with severe renal disease; ARCH. INT. MED: 125, 69, 1970
- 281.-Reyez JA; Bases farmacológicas de la terapéutica cardiovascular con diuréticos; ARCH. INST. CARDIOL. MÉXICO: 51, 291, 1981
- 282.-Orloff MJ, Lipman A, CH, et. al; Hepatic regulation of aldosterone secretion by a humoral mediator; SURGERY: 58, 225, 1965
- 283.-Coratelli P, Passavant G, et. al; New Trends, in hepatorenal syndrome; KIDNEY INT: 28, (suppl 17) , 143, 1985
- 284.-Alvestrand A, and Bergström J; Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone; deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome; LANCET: 1, 195, -- 1984.
- 285.-Uranga J, Fuenzalida R, et. al; Effect of glucagon and glomerulopressin on the renal function of the dog; HORM. METAB. RES: 11, 275, 1979
- 286.-Davidson WE and Dunn JM; Pathogenesis of the hepatorenal syndrome; ANN REV. MED: 38, 361, 1987
- 287.-Koppel HM, Coburn WJ, et. al; Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome; New. Engl. J. Med: 280, 1367, 1969
- 288.-Peña JC; El riñón en la cirrosis hepática; en hígado y vías biliares- Instituto Nacional de la Nutrición; 1a/ed. cap. 13, 115, 1968

- 289.-Arroyo V,Ródes J;a rational approach to the treatment of ascites:POS GRAD.MED.J:51,558,1975
- 290.-Arroyo V,Ródes J.et.al;Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites:AM.J.DIG.DIS:21,249,1976
- 291.-Wilcox SC,William EM,et.al;Response of de kidney to furosemide:J.LAB CLIN.MED:102,450,1983
- 292.-Pockros JP and Reynolds BT;Rapid diuresis in patients with ascites - from chronic liver disease:The importance of peripheral edema:GASTRO ENTEROLOGY:90,1827,1986
- 293.-Fuller KR,Khambatta BP,et al;An optimal diuretic regimen for cirrhotic ascites;A controlled trial evaluating safety and efficacy of -- spironolactone and furosemide:JAMA:237,972,1977
- 294.-Conn OH;Diuresis in portuguese:HEPATOLOGY:7,409,1987
- 295.-Lemy M;Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis:AM.J.PHYSIOL:233,F572,1977
- 296.-Murray E,Pins SD,et.al;Comparison of water immersion and saline infusion as a means of inducing volume expansion in man:J.APPLIED PHYSIOLOGY:39,66,1975
- 297.-Murray E;Renal effects of head-out water immersion in man;implications for an understanding of volume homeostasis:PHYSIOLOGICAL REVIEWS 58,529,1978
- 298.-Murray E,Pins SD,et.al;Determinants of deranged sodium and water homeostasis in decompensated cirrhosis:J.LAB.CLIN.MED:87,882,1976
- 299.-Papper S,Belski LJ,et.al;Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver.I.Description of clinical and laboratory features:ANN.INT.MED; 51,759,1959
- 300.-Levy M and Allotey BKJ;Temporal relationship between urinary salt -- retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis;and ascites;afferent mechanisms:J.LAB.CLIN.MED:92,560 1978
- 301.-Levy M;Sodium retention in dogs with cirrhosis;and ascites ;afferent mechanisms;AM.J.PHYSIOL:233,F586,1977
- 302.-Schrier WR,Humphreys HM,et.al;Role of cardiac output and the autonomic nervous system in the antinatriuretic response to acute constriction of the thoracic superior vena cava:Cir.Res:29,490,1971
- 303.-Faloon WW,Eckhard DR,et.al;The effect of human serum albumin .mercu-

- rial diuretics ,and low sodium diet on sodium excretion in patients-  
with cirrhosis of the liver;J.CLIN.INVEST:28,595,1949
- 304.-Berkowitz DH,Mullen LJ,et.al;Improved renal function and inhibition-  
of renin and aldosterone secretion following peritoneovenous (LeVeen  
shunt);SURGERY:84,120,1978
- 305.-Murray E,Re R,et.al;Comparison of the suppressive effects of eater -  
inmersion and saline administration on renin-aldosterone system in -  
normal man;J.CLIN.ENDOCRIN.METAB:49,358,1979
- 306.-Wong YP,Carroli ER,et.al;Studies on the renin-angiotensin-aldosteron  
system in patients with cirrhosis and ascites;Effects of saline and-  
albumin infusion;GASTROENTEROLOGY:77,1171,1979
- 307.-Greig PG,Blendis ML,et.al;The acute effects of sustained volume --  
expansion on the renin-aldosterone system and renal function in hu--  
man hepatic ascites;J.LAB.CLIN.MED:98,127,1981
- 308.-Zdravko R,Vlahcevic et.al;Renal effects of acute expansion of plag  
ma volume in cirrhosis;New Engl.J.MED:272,387,1965
- 309.-McCloy MR,Baldus PW,et.al; Effects of changing plasma volume,serum -  
albumin concentration,and plasma osmolality on renal function in ci-  
rrhosis;GASTROENTEROLOGY:53,229,1967
- 310.-Vlahcevic RZ,Adham FN,et.al;Intravenous therapy of massive ascites -  
in patients with cirrhosis;1,short-term comparison with diuretic tra-  
atment;GASTROENTEROLOGY:53,211,1967
- 311.-Gordon ME;The acute effects of abdominal paracentesis in Laennec's-  
cirrhosis upon exchanges of electrolytes and water,renal function,an  
hemodynamics;AM.J.GASTROENTEROL:33,15,1960
- 312.-Knauer M,and Iowe MH;hemodynamics in the cirrhotics patients during-  
paracentesis;New.Engl.J.MED:276,491,1967
- 313.-Guazzi M,Polese Alvise,et.al;Negative influence of ascites on the -  
cardiac function of cirrhotic patients;AM.J.MED:59,165,1975
- 314.-Kao WH,Rakov NE,et.al;The effects of large volume paracentesis on --  
plasma volume ;A cause of hypovolemia?;HEPATOLOGY:5,403,1985
- 315.-Quintero E,Arroyo V,et.al;Paracentesis versus diuretics in the treat-  
ment of cirrhotics with tense ascites;LANCET;1,611,1985
- 316.-Douglas MS,McCain RJ,et.al;Effects of therapeutic paracentesis on sy-  
stem and hepatic hemodynamics and on renal and hormonal function;HE-  
TOLOGY:7,423,1987



- 317.-Gines P,Ttl L,et.al;Paracentesis versus paracentesis plus IV.albumin in the tratment of ascites,preliminary results of a comparative study (abstract) J.HEPATOL;3,S23,1986
- 318.-Schiff E;Paracentesis :A safe and effective form of the therapy:HEPA TOLOGY;7,591,1987
- 319.-Abrahamsen AM,StorsteinL,et.al;Effects of dopamine on hemodynamics - and renal function :ACTA MED.SCANO:195,365,1974
- 320.-Henderson IS,Beattie JT,et.al;Dopamine Hydrochloride in oliguric Sta tes;LANCET;2,827,1980
- 321.-Parker S,Carlton SG,et.al;Dopamine administration in oliguria and oli guric renal failure;CRITICAL CARE MED:9,630,1981
- 322.-Wilson RJ;Dopamine in the hepatorenal syndrome:JAMA:238,25,1977
- 323.-Bennet WM,Keefe E,et.al;Response to dopamine hydrochloride in the he patorenal syndrome:ARCH.INT.MED:135,964,1975
- 324.-David EB,Baldus PW;Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis;GASTROENTEROLOGY:58,524,1970
- 325.-Docci D:Dopamine-furosemide in oliguric acute renal failure (letters to editor) NEPHRON;36,74,1984
- 326.-Linder A;Synergism of dopamine and furosemide in diuretics resistans oliguric acute renal failure;NEPHRON :33,121,1983
- 327.-Lieberman LF,Reynolds BT;Renal failure with cirrhosis;on the role of diuretics;ANN.INT.MED:64,1221,1966
- 328.-Sheila Sherlock;et.al;Complications of diuretics theraphy in hepatic cirrhotics;LANCET:1,1049,1966
- 329.-Szwed JJ,Kleit SA,et.al;Effect of furosemide and chlorothiaside on - the thoracic duct lymph flow in dog;J.LAB.CLIN .MED:79,693,1972
- 330.-McCaffrey C,and Levy M;Effect of furosemide on thoracic duct lymph - flow in the dog;AM.J.PHYSIOL:238,F363,1980
- 331.-WOOD,RP, et.al; The reversal of the hepatorenal syn - drome in four.Pediãtric following successful orthotopic - liver transplantation:ANN SURGERY:250,415,1987
- 332.-Cade R,Wagemaker H,et.al;Hepatorenal syndrome:AM.J.MED:- 82,427,1987