

11227.  
24. 3



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital General Tacuba  
I.S.S.S.T.E.



**“EFECTO COADYUVANTE DEL PROPRANOLOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS DEL PACIENTE CIRROTICO”**

**T E S I S**

Para obtener el Título 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 :**

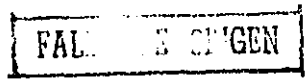
**Dr. Candelario Jesús Álvarez Tovar**

Director de Tesis: Dr. José de Jesús Múgica Hernández



México, D. F.

1988





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.

## INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes Históricos.....	2
Fisiopatología.....	4
Hipótesis del Trabajo.....	10
Programa del Trabajo.....	12
Resultados del Trabajo.....	14
Discusión.....	28
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35

## INTRODUCCION

La ascitis pueda definirse como la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal (8, 10, 12, 15).

Como consecuencia del incremento del alcoholismo el número de pacientes se ha incrementado considerablemente y la hepatopatía parenquimatosa difusa crónica alcohólica, ocupa uno de los principales motivos de ingreso a los servicios de medicina interna.

La ascitis que se presenta en los pacientes cirróticos continúa siendo un grave problema del ejercicio clínico diario, dado que la gran mayoría de enfermos cirróticos tendrán este trastorno durante la evolución de su padecimiento, lo que en algunos casos constituye un serio problema terapéutico, de ahí la importancia que tiene para el médico profundizar el estudio de la fisiopatología del trastorno, con el propósito de mejorar la atención del enfermo.

El conocimiento actual sobre la fisiopatología de la ascitis en el paciente cirrótico revela aún, una gran controversia debido a los mecanismos involucrados; resaltando la afectación multisistémica que provoca el desequilibrio en la homeostasia del medio interno.

Los intentos terapéuticos para resolver el problema han sido numerosos y aún en la actualidad no existe un modo de tratamiento que puede considerarse totalmente satisfactorio, de ahí se desprende el interés por éste trabajo cuyo objetivo principal fue presentar la experiencia de nuestro servicio, sobre el beneficio que puede aportar el propranolol, utilizándolo como elemento coadyuvante en el manejo médico de la ascitis del paciente cirrótico, en base a su conocido efecto inhibitor sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

#### ANTECEDENTES HISTORICOS.

La presencia de ascitis en el paciente cirrótico se encuentra reportada desde 1685 por John Brown (31).

En 1942 Aldersberg y Fox indicaron que los pacientes con cirrosis y ascitis frecuentemente desarrollaban un trastorno en la capacidad renal para excretar agua libre (39).

En 1951 Bongiovani y Eisenmenger demostraron que los pacientes cirróticos con ascitis tenían muy alta excreción urinaria de glucorónido-18-Aldosterona (2).

Chart y Shipley en 1953 encontraron una sustancia que retiene sodio en la orina de pacientes ascíticos y ésta fue identificada como Aldosterona por Wolf y cols. Posteriormente Peterson, Coppage y Bledsoe demostraron que el hígado es el órgano principal que interviene en el metabolismo de la Aldosterona (44).

En 1960 Scheeld y Bartter fueron los primeros en sugerir que la liberación distal reducida de líquidos se debía a un aumento en la reabsorción proximal de sodio y que podía ser un importante mecanismo en la retención de agua del paciente cirrótico (2, 39).

En 1962 Lancaster y cols. encontraron que la mayoría de éstos pacientes con daño en la filtración glomerular se mostraban incapaces de elaborar una orina hipotónica después de una carga de agua, lo que sugirió que la hemodinámica renal juega un importante papel en la fisiopatología de la ascitis del paciente cirrótico (39).

A partir de las primeras publicaciones que datan del año de 1966 en las que se sugieren que las prostaglandinas participan en la liberación de Renina (21), éstas han sido-

involucradas en la hemodinámica renal del paciente cirrótico.

Los descubrimientos de Vane que evidenciaron la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con drogas antiinflamatorias no esteroideas, han comprobado la participación de éstas en la liberación de Renina (21).

Por otro lado las primeras evidencias de la supresión del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona por una droga -- fueron aportadas por Buhler en 1972, cuando demostraron que el propranolol bloqueaba la secreción de renina en pacientes con hipertensión (25); a partir de entonces y basados en el estado hiperrenimínico del cirrótico algunos estudios se han realizado utilizando ésta droga para valorar la función renal de éstos pacientes--

En 1984 William y cols. demostraron que el propranolol tenía un efecto antinatriurético en pacientes cirróticos -- con ascitis (41); sin embargo, Bataille y cols. también en 1984 demostraron que la administración de propranolol a cirróticos en buen estado físico no modificaron la hemodinámica renal (16).

Finalmente, con el propósito de abatir el sistema Angiotensina-Aldosterona, otros investigadores como E. Alexandre han utilizado el Captopril (inhibidor de la enzima convertidora) en pacientes cirróticos con ascitis, pero con resultados infructuosos (1).

## FISIOPATOLOGIA

Debido a las grandes alteraciones en la homeostasia - del medio interno, que son producto de profundos cambios - funcionales demostrados en los pacientes cirróticos, explicar el origen de la ascitis se muestra cada vez más complicado y ha sido tema de numerosas investigaciones que han - aportado valiosas contribuciones para la comprensión de los factores fisiopatológicos, sin que a la fecha se haya logrado aclarar satisfactoriamente la génesis del trastorno.

En la actualidad la controversia gira en torno a --- tres teorías principales.

1. La clásica también llamada de "Underfill" y que fundamenta sus conceptos en la presencia de un flujo plasmático reducido (8, 36, 43).
2. Teoría de hiperflujo también llamada de "Overflow", en la cual se postula que la retención de sodio y la expansión del volumen plasmático precedan a la ascitis (8, - 43).
3. Teoría del desequilibrio de linfa, en la cual se menciona que el desequilibrio entre la formación y absorción de linfa por la cavidad peritoneal, causa reparto desigual de líquidos entre el plasma y el espacio intersticial (8).

A pesar de contar con bases sólidas demostradas, ninguna de las tres teorías puede explicar por sí misma claramente la fisiopatología de la ascitis en el enfermo cirrótico; debido a que una gran variedad de factores interactúan en la integración de un círculo fisiopatológico que - se perpetúa con la evolución del padecimiento y que involucra por sí un número mayor de sistemas homeostáticos.

A la luz de las innumerables investigaciones se puede

considerar el siguiente cuadro fisiopatológico para el desarrollo de la ascitis del paciente cirrótico.

Existen bases suficientes para pensar que el elemento imprescindible que inicia los trastornos homeostáticos en el paciente cirrótico, proviene de la alteración anatómofuncional que provoca el proceso fibrótico en el hígado y que ocasiona un aumento en la presión intrahepática (43) lo que condiciona disfunción de diversos sistemas que se encuentran estrechamente relacionados y que responden a la agresión primaria con mecanismos compensatorios.

La hipertensión intrahepática condiciona incremento en la presión portal, la cual provoca aumento en la formación de linfa por el hígado (2, 43). Ocasionando dos situaciones que repercuten directamente sobre el equilibrio de Starling (49): 1. aumento del líquido peritoneal y 2. que el flujo por el conducto torácico también se ve incrementado; por sí mismas, estas dos situaciones pueden condicionar el desarrollo de la ascitis.

Por otro lado, la hipertensión portal también actúa a nivel de tubo digestivo aumentando la filtración capilar e incrementando secundariamente la producción de linfa, lo que desencadena las dos mismas situaciones anteriormente expuestas.

El círculo fisiopatológico en éste punto puede sufrir un acoplamiento con un sistema de retroalimentación positiva, debido a que el aumento del flujo por el conducto torácico per se es capaz de activar el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, incrementar el volumen plasmático y agravar las alteraciones hemodinámicas del sistema porta.

También la disminución del retorno venoso interac---



tuando con las alteraciones en el equilibrio de Starling -- propuesto antes, ocasionan una disminución neta del volumen sanguíneo efectivo, lo que condiciona una serie de mecanismos neuroendócrinos compensatorios pero que perpetúan y agravan la situación.

En respuesta a la disminución del volumen sanguíneo efectivo el sistema nervioso responde incrementando el tono simpático y los niveles circulantes de catecolaminas, que tienen diversos efectos sobre la hemodinámica renal, grado de filtración glomerular, y aumento en la reabsorción de sodio en túbulo proximal (42, 28, 30, 2), además de incremento en la liberación de Renina (6, 4) que pueda ser un factor importante en la retención de agua (2).

La renina liberada actúa sobre el angiotensinógeno para formar Angiotensina I, misma que por acción de una enzima convertidora (dipeptidilcarboxipeptidasa) es transformada en Angiotensina II y ésta a su vez estimula la liberación de Aldosterona (12).

La aldosterona provoca la retención de sodio y agua -- por el siguiente mecanismo: la aldosterona al abordar la célula epitelial tubular se combina con una proteína receptora y en ésta forma se dirige al núcleo, al cual penetra -- para activar las moléculas de DNA y formar RNA mensajero; -- el que a su vez facilita la formación de proteínas necesarias para el proceso de transporte de sodio de la célula hacia el espacio intercelular, provocando aumento de la electronegatividad intracelular, para desarrollar un gradiente electroquímico que atrae los iones de sodio de la luz tubular hacia el interior de la célula; éstos eventos se desarrollan a nivel de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henlé, túbulo contorneado distal y túbulo colec-

tor. El resultado de la acción de la aldosterona es una -- atracción de agua fuera de la luz tubular, que se traduce en una mayor retención de líquidos, con un incremento secundario del volumen plasmático y provocando que el sistema de retroalimentación positiva se perpetúe al actuar sobre el sistema porta alterado.

Otra de las alteraciones del sistema nervioso en respuesta a la disminución del volumen efectivo circulante es su intervención sobre la liberación de hormona antidiurética, la cual se integra al círculo fisiopatológico, contribuyendo la retención de líquidos del paciente cirrótico (-6, 5, 30, 39, 2).

Existen muchos otros factores involucrados en la fisiopatología de la ascitis del enfermo con cirrosis, algunos ya mencionados en investigaciones anteriores y que citaremos, dada la importancia que tienen en la integración de éste círculo disfuncional.

Se ha mencionado que existen una vía directa nerviosa que provoca que el riñón responda reteniendo sodio y agua -- al existir incrementos en la presión intrahepática (43).

La insuficiencia hepática también puede ocasionar retención de líquidos al aumentar la vida media de la renina aldosterona y hormona antidiurética debido a trastornos en su metabolismo (9, 30, 19, 2).

Además, las fistulas arteriovenosas que se han encontrado frecuentemente asociadas a la cirrosis, pueden contribuir en el mecanismo fisiopatológico debido a que aumentan el volumen plasmático (43).

Existen también estudios que sugieren la posibilidad de encontrar una disminución en la producción de un factor natriurético en pacientes cirróticos (43).

Por último se ha sugerido recientemente que el tromboxano A<sub>2</sub> pudiera contribuir al desarrollo de las anomalías del manejo de agua renal en el paciente cirrótico debido a que se ha demostrado que es un potente vasoconstrictor intrarenal (45, 2).

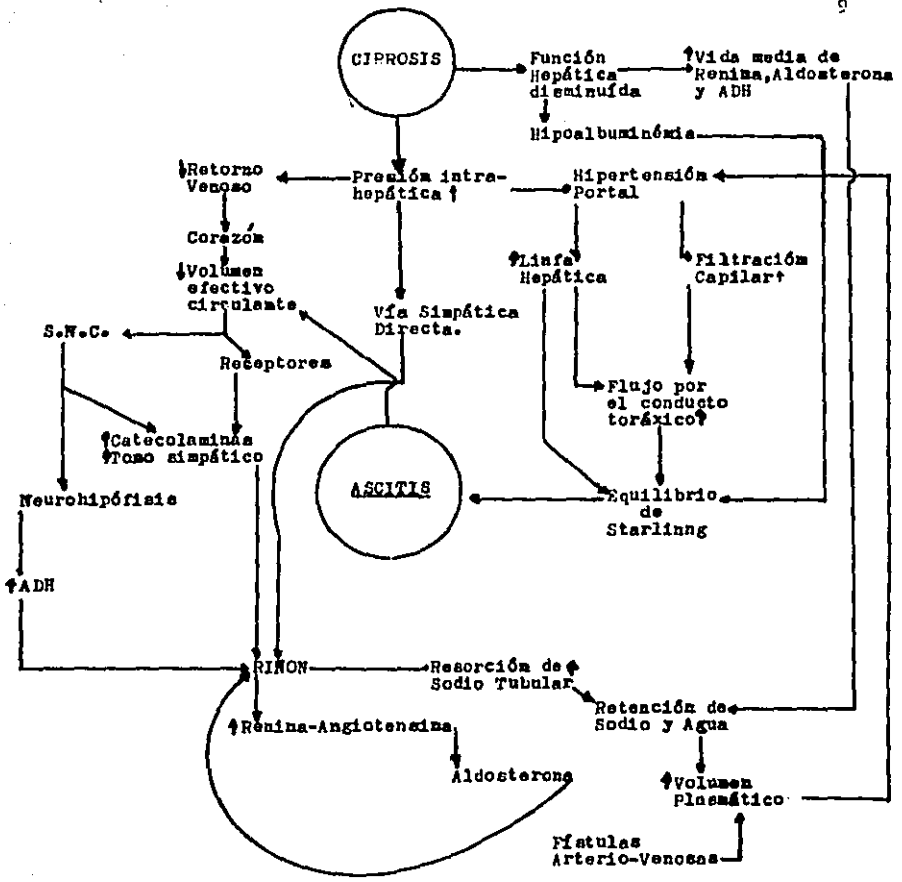


Figura 9  
Mecanismo fisiopatológico de la Ascitis en el enfermo cirrótico.

## HIPOFESIS DEL TRABAJO

Del estudio de la fisiopatología de la ascitis en los pacientes cirróticos se desprende el conocimiento de que los mecanismos involucrados dependen de condiciones multifactoriales y que el tratamiento de éstos pacientes debe ser dirigido a contrarrestar el mayor número de variantes que se encuentran dentro de las posibilidades terapéuticas del médico.

El propranolol es un bloqueador B adrenérgico con acciones conocidas como es el hecho de bloquear periféricamente los receptores presinápticos, por lo que inhibe la liberación de norepinefrina a nivel de las terminaciones nerviosas y que además actúa sobre el sistema nervioso central para disminuir el tono simpático, lo que tendría repercusiones evidentes sobre el bloqueo del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, debido a su comprobado efecto sobre la inhibición de la liberación de renina (12, -- 13).

Se ha demostrado que los receptores B se encuentran implicados en la regulación del flujo sanguíneo renal, liberación de renina y en la porción tubular (33).

La administración de propranolol tiene el objeto fundamental de reducir en lo posible uno de los principales mecanismos involucrados en el desarrollo de la ascitis (32), donde su efecto teórico sería a nivel del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Por otro lado existen reportes publicados en la literatura, de que la administración de propranolol a pacientes cirróticos con síndrome de hipertensión portal condiciona una disminución de la presión portal elevada (26, 41), lo que trasladado a nuestro estudio reportaría al menos teóricamente, benefi-

cios directos sobre uno de los principales factores precipitantes del desequilibrio homeostático de los líquidos.

El hecho de utilizar albúmina humana en el tratamiento de éstos pacientes se fundamenta en el conocimiento, de que la hipoalbuminemia juega un importante papel en la fisiopatología del desarrollo de la ascitis debido a que como es conocido la albúmina es el elemento principal para conservar los niveles de presión oncótica adecuados y que contribuyen a conservar el equilibrio de Starling, impidiendo el paso de líquidos del espacio intravascular hacia el intersticial; por lo que su empleo en éstos casos teóricamente resulta útil.

La utilización de un esquema diurético adecuado se ha fundamentado en observaciones previas, en las que se reportan una notable contraindicación para el uso de diuréticos de asa como la furosemide, la cual se ha observado que provoca azotemia en pacientes cirróticos, debido su efecto sobre la irrigación renal condicionada por su acción vasoconstrictora a éste nivel, provocando disminución de la natriuresis (17, 35); por lo que el esquema diurético utilizado en el estudio incluye a la Espironolactona, debido a que es un conocido antagonista competitivo de la aldosterona y a sus resultados satisfactorios reportados previamente en éste tipo de enfermos (40); sin embargo, su empleo condiciona efectos secundarios indeseables como la acidosis metabólica hiperclorémica e hiperkalemia (22), que aunque poco frecuente obligan a contrarrestarlas mediante la administración de diuréticos que condicionan depleción de potasio y alcalosis metabólica secundaria como las Tiazidas, que puedan reportar beneficios cuando se usen en combinación con la espironolactona en el tratamiento de éstos pacientes.

### PROGRAMA DEL TRABAJO.

Se incluyeron al estudio 20 pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna en el Hospital General ISSSTE - Tacuba, en un periodo comprendido del 10. de junio al 31 de octubre de 1987.

Los requisitos indispensables para su ingreso es que -- fueran pacientes cirróticos con ascitis. La edad y el sexo -- no fueron factores determinantes.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron cual-- quiera de las siguientes situaciones: Insuficiencia cardiaca Asma bronquial, tratamiento con Insulina o Hipoglucemiantes-- orales, Síndrome hemorrágico agudo e Insuficiencia renal.

Los pacientes fueron ubicados mediante técnicas aleato-- rias al azar en dos grupos que se denominaron como A y B.

En el grupo A se incluyeron 10 pacientes a los cuales -- se les administró Clorotiazida a dosis de 500 mg por vía o-- ral cada 24 hrs, Espironolactona a dosis de 25 mg por vía o-- ral cada 6 hrs, Albúmina humana a dosis de 50 ml por vía en-- dovenosa cada 12 hrs y propranolol a dosis de 20 mg por vía-- oral cada ocho horas; éste tratamiento se siguió por espacio-- de 10 días en la mayoría de los pacientes.

En el grupo B se incluyeron a 10 pacientes que recibie-- ron Clorotiazida, Espironolactona y Albúmina humana en las -- mismas dosis que en el grupo anterior, pero no se les admi-- nistró propranolol.

Los pacientes de ambos grupos fueron sometidos al sigu-- guiente protocolo: aporte calórico diario restringido a 25 - Kcal/kg de peso ideal, proteínas a razón de 0.5 gr/kg de pe-- so ideal, ingreso de líquidos diario fijo en 1000 ml y un -- aporte de sodio fijo en 0.5 gr.

La respuesta al tratamiento fue valorada de acuerdo a --

parámetros clínicos como balance de líquidos, determinación del perímetro abdominal, cuantificación de diuresis y obtención de peso corporal diariamente y por espacio de 10 días.

A su ingreso se les practicaron los siguientes estudios B.H, Glucosa, Urea, Creatinina, Pruebas de función hepática Sodio y Potasio séricos, Exámen general de orina y Electrolytos urinarios.

Además durante los días 50. y 100. de tratamiento se obtuvieron muestras para determinaciones de sodio y potasio séricos, albúmina, urea, creatinina y electrolitos urinarios.

El análisis estadístico se realizó mediante la obtención de la media y desviación estándar, además de la t de Students.



## RESULTADOS DEL TRABAJO

De los 20 pacientes que reunieron los requisitos para ingresar al estudio la mitad fue incluida a cada uno de los grupos.

En el grupo A se encontraron 8 pacientes del sexo masculino con promedio de edad de 57.3 años y dos pacientes femeninos con un promedio de edad de 60.5 años-

De los 10 pacientes incluidos 2 fueron eliminados del estudio por haber desarrollado encefalopatía hepática y -- 1 por haber fallecido a causa de Síndrome Hepato-renal.

A dos pacientes se les suspendió el tratamiento debido a la desaparición completa de la ascitis; un paciente a los 6 días del tratamiento con resultados que revelaban -- una reducción de 10 cm en el perímetro abdominal y una pérdida de peso calculada en 6.5 kg; otro paciente en el séptimo día de manejo y que reportó una disminución de 13 cm en el perímetro abdominal y una pérdida de peso corporal -- cuantificada de 10 kg.

Los parámetros clínicos y bioquímicos observados revelan que la hipertrofia parotídea estuvo presente en el 80% de los pacientes, las telangiectasias en el 20%, hipotrofia testicular en el 90%, tiempo de protrombina prolongado en el -- 70%, hipocolesteronemia en el 70% e hiperbilirrubinemia en el 90%.

En el grupo B se encontraron 8 pacientes del sexo masculino con un promedio de edad de 61.6 años y dos pacientes femeninos con un promedio de edad de 63.5 años.

De los 10 pacientes incluidos uno fue eliminado del -- estudio por haber desarrollado hemorragia del tubo digestivo alto.

Otro paciente fue suspendido del protocolo de trata--

miento debido a desaparición de la ascitis al octavo día de manejo, lográndose una disminución del peso corporal - cuantificado en 7 kg y pérdida de 5 cm en el perímetro abdominal.

Dentro de las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la insuficiencia hepática se encontró que el 100% tenía hipertrofia parotídea, las telangiectasias solamente se encontraron en el 3% de la población estudiada, la hipertrofia testicular en el 100%, prolongación en el tiempo de protrombina en el 80%, hipocolesteronemia en el 90% e hiperbilirrubinemia en el 80%.

El análisis estadístico fue obtenido por la desviación estándar por días de tratamiento y la *t* de Student únicamente para las cifras basales, 5o. y 10o. día de tratamiento en ambos grupos.

Se observó una disminución de la superficie corporal en ambos grupos y que fue mayor para el grupo A, sólo que no demostró significancia estadística (*P* mayor de 0.05) -- (fig. 1, cuadro I).

El perímetro abdominal también se redujo de manera importante en ambos grupos, con una curva de descenso mayor para el grupo A, sólo que tampoco tuvo significancia estadística (fig. 2, cuadro II).

El balance de líquidos fue también negativo en el grupo A, sólo que en poca cantidad y también sin significancia estadística (fig. 3).

Los valores de sodio sérico obtenidos observaron hiponatremia en todas las determinaciones, pero sin significancia estadística entre los dos grupos (fig. 4, cuadro IV).

El potasio sérico demostró cifras consideradas como-

normales en todas las determinaciones (fig. 5, cuadro IV).

La excreción de sodio urinario incrementó al 50. día de tratamiento en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos (fig. 6, cuadro IV).

También en la excreción de potasio se demostró una disminución al 50 día de manejo en ambos grupos, solo que también sin diferencias significativas entre ellos (fig. 7, cuadro IV).

En ambos grupos se observó hipalbuminemia severa inicial pero que incrementó hasta niveles normales, siendo más importante para el grupo B (cuadro V).

Las cifras de urea y creatinina séricas se encontraron -- dentro de límites normales en ambos grupos y en todas las determinaciones (cuadro V).

La frecuencia cardiaca disminuyó levemente en ambos grupos, pero conservó límites normales y no hubo diferencias significativas entre ellos.

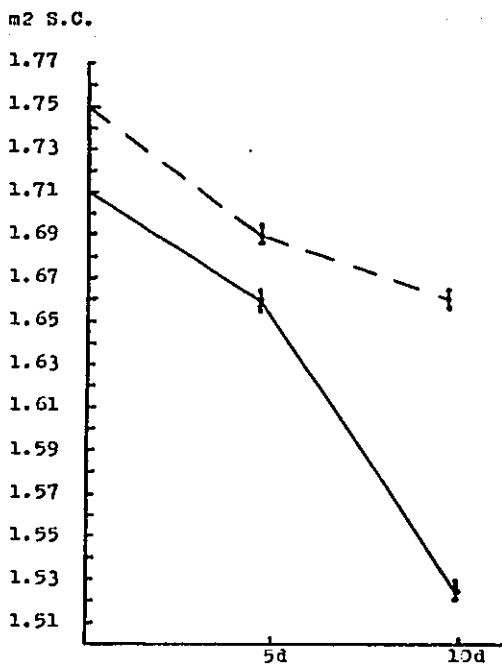


Figura 1.  
Grupo A (—)  
Grupo B (- -)  
Superficie Corporal

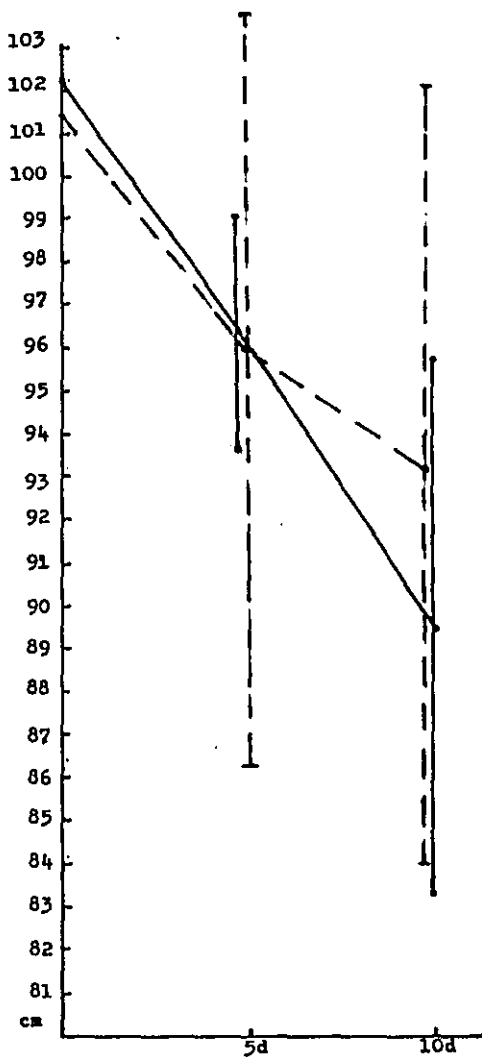


Figura 2  
Grupo A (—)  
Grupo B (- -)  
Prímetro Abdominal.

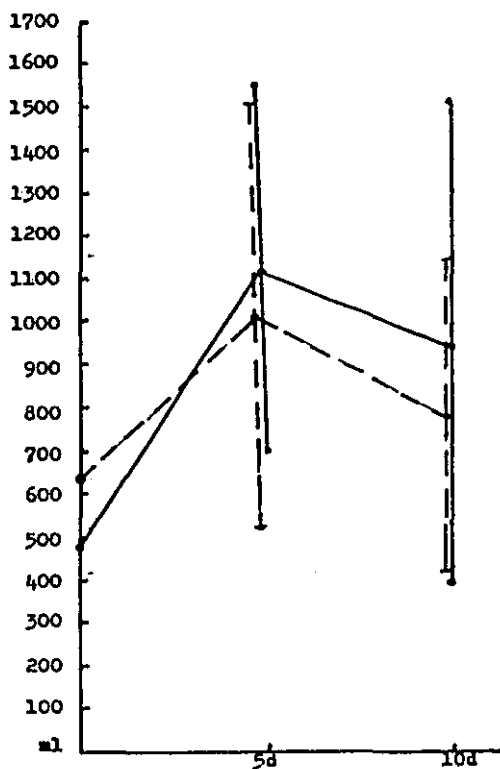


Figura 3  
Grupo A (—)  
Grupo B (- -)  
Diuresis.

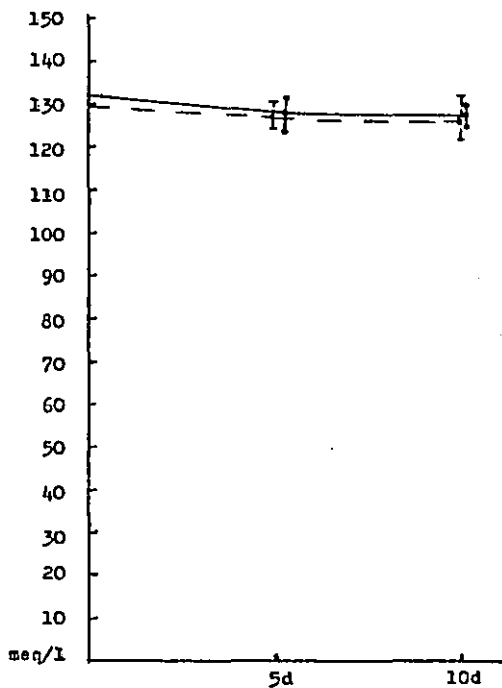


Figura 4  
Grupo A (—)  
Grupo B (- -)  
Sodio Sérico

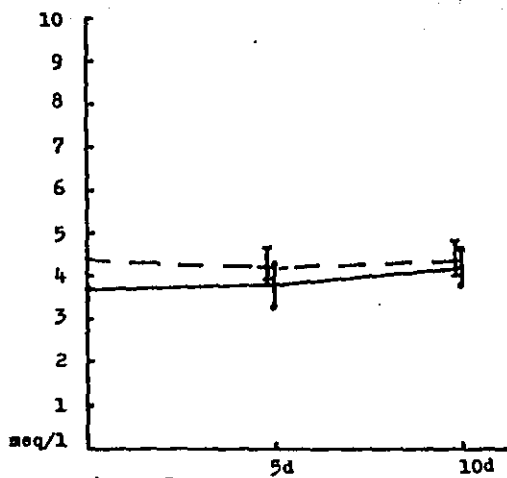


Figura 5.  
Grupo A (—)  
Grupo B (- -)  
Potasio Sérico



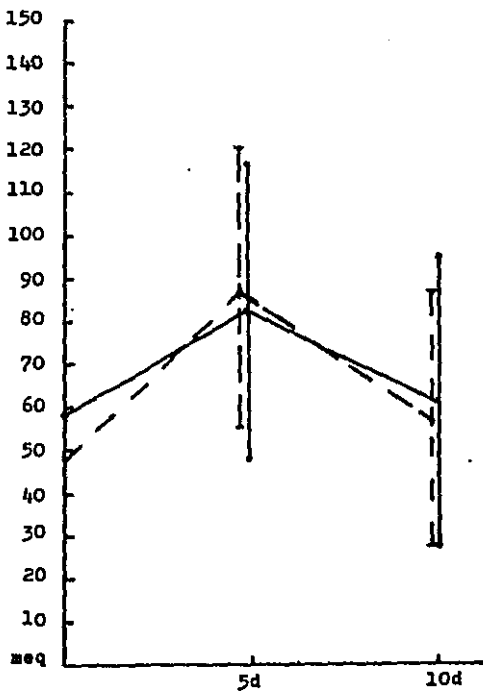


Figura 6  
Grupo A (—)  
Grupo B (- -)  
Sodio Urinario

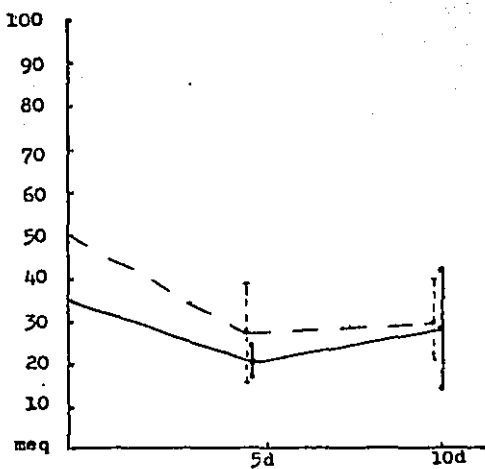


Figura 7  
Grupo A (—)  
Grupo B (- -)  
Potasio Urinario

<u>DIAS</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>
Basal	1.71±0.1	1.75 ± 0.1
1	1.70±0.1	1.75 ± 0.1
2	1.69±0.1	1.73 ± 0.1
3	1.67±0.1	1.72 ± 0.1
4	xxxxxxx	1.70 ± 0.1
5	1.66±0.1	1.69 ± 0.1
6	1.64±0.1	1.68 ± 0.1
7	1.62±0.1	1.67 ± 0.1
8	1.54±0.07	1.67 ± 0.1
9	1.53±0.06	1.67 ± 0.1
10	1.52±0.06	1.66 ± 0.1

Cuadro I  
Superficie Corporal(m2).

---

Basal	102.2 ± 6.3	101.4 ± 8.8
1	100.7 ± 4.4	100.7 ± 8.5
2	98.0 ± 3.6	92.2 ± 9.3
3	98.1 ± 3.7	96.6 ± 8.5
4	97.8 ± 4.0	98.3 ± 8.8
5	96.4 ± 2.7	96.1 ± 9.8
6	94.0 ± 3.7	96.1 ± 9.2
7	93.0 ± 5.4	95.3 ± 8.7
8	90.2 ± 4.8	95.3 ± 9.04
9	88.5 ± 5.4	94.5 ± 9.4
10	89.6 ± 6.2	93.2 ± 9.0

Cuadro II  
Perimetro abdominal (cm).

<u>DIAS</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>
BASAL	487.8 ± 161.9	635.5 ± 243.9
1	802.8 ± 560.8	876.1 ± 368.4
2	1230.0 ± 772.9	1233.3 ± 459.0
3	1239.2 ± 755.6	1199.4 ± 422.7
4	1205.7 ± 691.0	1200.0 ± 662.8
5	1125.0 ± 426.1	1078.7 ± 493.7
6	1054.2 ± 505.4	995.6 ± 514.3
7	818.3 ± 276.9	950.0 ± 445.7
8	664.0 ± 367.6	891.4 ± 343.5
9	961.0 ± 463.1	822.8 ± 352.8
10	952.0 ± 551.9	788.7 ± 352.6

Cuadro III  
Diuresis(ml).

<u>DIAS</u>	<u>SODIO(sérico)</u>		<u>DIAS</u>	<u>POTASIO(sérico)</u>	
	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>		<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>
BASAL	132.1 ± 3.5	130.3 ± 2.9	BASAL	3.7 ± 0.7	4.4 ± 0.7
5o	129.4 ± 4.0	129.1 ± 2.6	5o	3.9 ± 0.5	4.3 ± 0.4
10o	129.8 ± 1.8	128.6 ± 4.2	10o	4.28 ± 0.4	4.4 ± 0.4

<u>DIAS</u>	<u>SODIO(urinario)</u>		<u>DIAS</u>	<u>POTASIO(urinario)</u>	
	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>		<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>
BASAL	58.4 ± 51.1	48.6 ± 27.9	BASAL	35.8 ± 13.9	50.7 ± 20.2
5o	82.8 ± 34.0	87.4 ± 32.8	5o	21.2 ± 3.5	28.4 ± 10.6
10o	61.0 ± 33.7	59.7 ± 29.5	10o	28.6 ± 13.5	30.2 ± 9.1

CUADRO IV.

## ALBUMINA SERICA

<u>DIAS</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>
Basal	2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.4
5o	3.5 ± 0.3	3.4 ± 0.3
10o	3.9 ± 0.2	4.7 ± 1.0

## UREA SERICA

Basal	46.5 ± 36.7	49.4 ± 29.1
5o	50.7 ± 32.4	54.4 ± 25.5
10o	58.8 ± 39.6	58.5 ± 20.5

## CREATININA SERICA

Basal	1.06 ± 0.4	1.0 ± 0.5
5o	0.99 ± 0.5	0.8 ± 0.2
10o	1.19 ± 0.3	0.7 ± 0.1

Cuadro V.

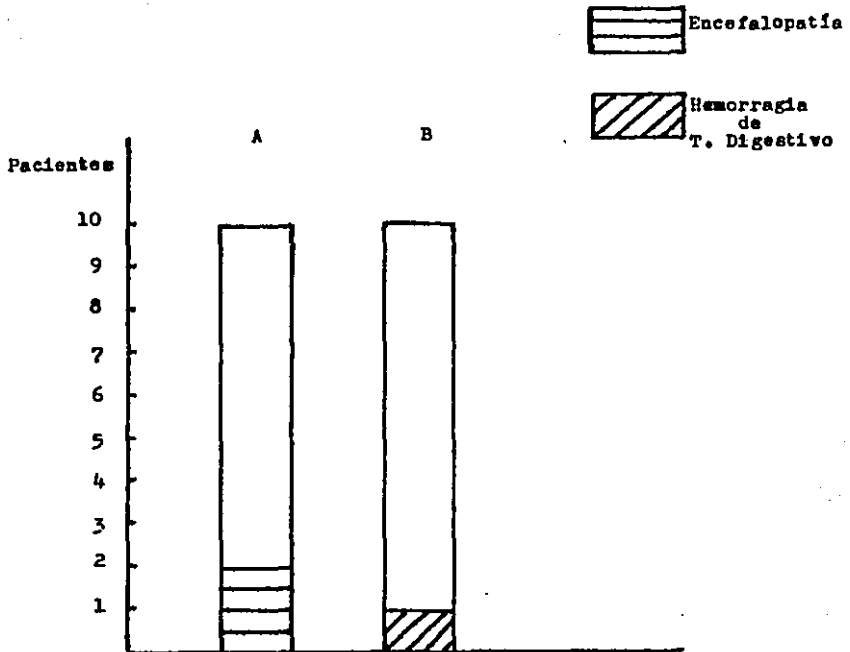


Figura 8  
Incidencia de complicaciones por grupo

## DISCUSION

El síndrome de ascitis tan frecuente en el enfermo cirrótico constituye un signo clínico que es la manifestación de las alteraciones que ha sufrido el medio interno.

Existe mucha controversia para aclarar su mecanismo fisiopatológico en virtud de su afectación multisistémica y de las innumerables variantes que pueden influir en el trastorno homeostático, por lo que sólo el conocimiento profundo del problema y los resultados obtenidos en futuras investigaciones serán los que aporten las evidencias que aclaren los casos patológicos aún no identificados.

Dentro de los mecanismos compensatorios que se han identificado en los pacientes cirróticos con ascitis se encuentra el sistema de producción de prostaglandinas, que de ocho años a la fecha numerosas investigaciones han aportado valiosas contribuciones al tema de la hemodinámica renal.

Las prostaglandinas actúan bajo condiciones de sufrimiento renal, como es el caso de la cirrosis hepática la que por los mecanismos propuestos ocasiona disminución del flujo sanguíneo y aumento de la resistencia renal, provocando el estímulo de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> (10, 49).

Las prostaglandinas E<sub>2</sub> e I<sub>2</sub> se han encontrado incrementadas en los pacientes cirróticos (28).

El origen renal de las prostaglandinas se ha demostrado por técnicas de inmunofluorescencia encontrando la ciclo-oxigenasa en algunos sitios de la estructura renal (2).

Dentro de los estímulos directos para la síntesis de prostaglandinas se encuentran las concentraciones elevadas de norepinefrina, hormona antidiurética y la angiotensina II,

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

la cual ejerce su acción provocando vasoconstricción de los vasos pre y post glomerulares, además de que se ha demostrado su participación en el flujo renal uniéndose a receptores específicos (29, 47, 27, 2).

Algunos estudios confirman la teoría que postula la intervención de las prostaglandinas en la hemodinámica renal; éstos están basados en el uso de antiinflamatorios no esteroideos, los cuales al inhibir la síntesis de prostaglandinas ocasionan daño en el aclaramiento de agua libre del paciente cirrótico.

Otras investigaciones han encontrado que las prostaglandinas renales contribuyen al mantenimiento de la excreción de agua mediante el antagonismo de la hormona antidiurética (2).

Se encuentra también reportando controversias sobre la participación de las prostaglandinas en la liberación de renina (23).

La hipertensión portal también ha sido sugerida de que puede ser un importante mediador del flujo sanguíneo renal dependiente de prostaglandinas en los pacientes cirróticos (27).

A pesar de las investigaciones existen aún mecanismos incomprendibles en la hemodinámica renal y un ejemplo lo constituyen otras publicaciones que reportan resultados inesperados como es el caso de algunos trabajos científicos, en los cuales se ha concluido que existen pacientes con marcada retención de sodio a pesar de encontrar los niveles de excreción urinaria de PGE 2 elevados (2).

Se han empleado también a las prostaglandinas como agentes terapéuticos en el tratamiento del síndrome Hep-to-renal pero los resultados no han sido satisfactorios (11).

Otro sistema de compensación renal lo constituyen las -



cininas, sugiriéndose su participación en la hemodinámica renal debido a que son potentes vasodilatadores y a que se han encontrado excreciones urinarias incrementadas en los pacientes cirróticos sin insuficiencia renal y reducida en los que sí la padecen (2).

Lo que sí es evidente es que a pesar de la participación de éstos mecanismos compensatorios, la función renal del cirrótico con ascitis en la mayoría de los casos se encuentra alterada, lo que sugiere que éstos mecanismos unicamente son parte de los procesos fisiopatológicos propios del trastorno sin que constituyan una condición determinante para la preservación de la función renal en éstos casos.

Existen en la literatura publicaciones en las que se reportan una marcada antinatriuresis provocada por el propranolol en pacientes cirróticos con ascitis (41); sin embargo, en nuestro trabajo el efecto fue opuesto, observándose un aumento en la excreción urinaria de sodio después de cinco días de tratamiento, que comparándolo con el grupo control no demostró diferencias significativas, lo que sugiere que si bien el aumento en la excreción de sodio no fue condicionado exclusivamente por el propranolol tampoco demuestra algún efecto antinatriurético; esto concuerda con los resultados de otros estudios que se han realizado a corto y largo plazo en hipertensos, donde se ha demostrado que el propranolol no tiene efecto antinatriurético y que tampoco afecta el aclaramiento de agua libre ni el equilibrio del potasio (3).

Dentro de los efectos indeseables que se pueden condicionar con administración de propranolol se encuentran la disminución del gasto cardíaco, que por sí misma puede estimular la activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, sin embargo existen publicaciones que demuestran que -

la dosis necesaria para disminuir la liberación de renina es inferior que las requeridas para disminuir el gasto cardiaco (12, 48); en nuestros pacientes la frecuencia cardiaca y la tensión arterial prácticamente no sufrieron alteraciones y su relación entre los dos grupos no demostró diferencias significativas.

Otro de los efectos colaterales que pudiera esperarse es el hecho de que la insuficiencia hepática pueda condicionar disminución del metabolismo hepático del propranolol y aumentar o perpetuar sus efectos; sin embargo, en estudios previos se ha demostrado que su administración no demuestra evidencias claras en la prolongación de su vida media (26).

Una reducción del hiperaldosteronismo en nuestros pacientes se encuentra manifestado en ambos grupos, debido a que mostraron reducción en la excreción urinaria de potasio y un aumento en sus niveles séricos, sólo que no se pudo establecer una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Los resultados de urea y creatinina revelan que ninguno de los dos grupos de pacientes tuvieron complicaciones de la función renal.

Se obtuvieron curvas de descenso en la superficie corporal y perímetro abdominal más pronunciadas en el grupo A, lo que indicaría que el efecto coadyuvante del propranolol es adecuado; sin embargo, el análisis estadístico no proporcionó diferencias significativas, por lo que a éstos resultados no se les puede dar un valor suficiente de veracidad en la comprobación de la hipótesis propuesta.

Se ha mencionado en algunas publicaciones que los --

pacientes cirróticos con ascitis son capaces de movilizar - más de un litro durante la diuresis inducida, pero a expensas de la contracción del volumen plasmático e insuficiencia renal y que los pacientes que además tienen edema periférico se encuentran protegidos de éste efecto, debido a la movilización preferencial de líquido no ascítico (46, 37);- en nuestros pacientes éste efecto no pudo ser evaluado debido a que ninguno de ellos padecía de edema periférico.

Se ha publicado también que la acidosis tubular renal distal incompleta complica frecuentemente las enfermedades crónicas del hígado (14, 38) como en el caso de la cirrosis sin embargo en nuestro trabajo no fue posible valorar éste aspecto. El mecanismo fisiopatológico que se ha propuesto - para éste trastorno es el que puntualiza que la reducción - preferencial del flujo cortical así como la redistribución del flujo sanguíneo a las nefronas yuxtamedulares puede aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y así reducir la participación del sodio en los sitios de acidificación distal para el intercambio sodio-hidrógeno (14).

Aunque el tratamiento de la ascitis del paciente cirrótico continúa siendo un problema terapéutico, existen experiencias que sugieren el manejo médico es superior al quirúrgico.

Las derivaciones peritoneo-venosas y las grandes paracentesis no han reportado resultados satisfactorios (20, -- 43) y que en el ejemplo de las paracentesis se han reportado graves complicaciones que limitan su aplicación, como es el caso de la hipovolemia, oliguria, hiponatremia, coma hepático y/o insuficiencia renal (20).

El tratamiento médico generalmente recomendado incluye el cuidado meticuloso de parámetros clínicos como la cuanti-

ficación de la pérdida de peso diario, mediciones de perimetro abdominal, adecuado balance de líquidos y valoraciones seriadas de electrolitos y azoados.

El reposo en cama es fundamental, debido a que se sabe que ocurren aumentos de los niveles circulantes de catecolaminas y del tono simpático cuando se adopta la posición vertical; también una dieta restringida a 20 mEq de sodio diarios ha demostrado la aparición de diuresis espontánea en algunos casos.

El esquema de diuréticos recomendados en la literatura sugiere iniciar con la espironolactona a dosis de 100 mg diarios e incrementarla según la respuesta del paciente, posteriormente si la diuresis sigue siendo insuficiente se recomienda utilizar un diurético tiazídico a dosis bajas; sin embargo, en éste trabajo se comprobó que la instalación de un tratamiento que incluya restricción en la ingesta de líquidos y sodio combinándola con infusiones endovenosas de albúmina, además de espironolactona y tiazidas a bajas dosis constituyen un modelo terapéutico adecuado, seguro y rápido que puede aplicarse de manera integral desde los primeros días de hospitalización.

Finalmente algunas investigaciones revelan los intentos actuales que se están realizando con el propósito de aumentar las posibilidades terapéuticas en el paciente cirrótico con ascitis, como es el caso de las infusiones endovenosas de urea (18) para incrementar la diuresis en la ascitis refractaria y la utilización de vasopresina para disminuir la hipertensión portal (34).

**CONCLUSIONES.**

1. Se comprobó que el propranolol no tiene un efecto -  
coadyuvante satisfactorio en el tratamiento de la -  
nscitis del paciente cirrótico.
2. Se observó que el propranolol no tiene efecto anti-  
natriurético en los pacientes cirróticos con ascii-  
tis.
3. Se observó que el esquema de tratamiento utilizado-  
en el grupo B puede considerarse efectivo, rápido y-  
seguro en el tratamiento de la ascitis del paciente  
cirrótico, debido a que se obtuvo una buena respues-  
ta y ausencia de complicaciones.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Almagre: Acute effects of Captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with -- Ascites. *Gastroenterology* 1985,88:1255-9.
- 2.- Arrollo: Renal Function Abnormalities, Prostaglandins and -- effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis -- with ascites. *The Am J of Medicine* 1986,81:104-120.
- 3.- Bauer: Effects of propranolol therapy on renal function and fluid composition. *Arch Inter Med* 1973,143:927-931.
- 4.- Bernardi: Renal function impairment induced by change in -- posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* - - - - - 1985,26:622-675.
- 5.- Bichet: Mechanisms of improvement of water and sodium excretion by immersion in decompensated cirrhotic patients. *Kidney -- International*, 1983,24:788-794.
- 6.- Bichet: Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *The New England Journal of Medicine* 1972,287,25:1552-1557.
- 7.- Blair: Influence of renal perfusion pressure on alpha and -- B-adrenergic stimulation of renin release. *Am J Physiol* - - - - - 1985,271:7-2326.
- 8.- Donziovanni: *Gastroenterología, la edición* 1983:311-328.
- 9.- Bosch: Hepatic Hemodynamics and the renin-Angiotensin-Aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980,79:92-99.
- 10.- Bowman y Pans: *Farmacología, Segunda Edición* 1984:26.27.
- 11.- Boyer: Effect of Indomethacin and prostaglandin A1, on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979,77:215-222.
- 12.- Braunwald: *Tratado de Cardiología* 1985:964-973.
- 13.- Duhler: Propranolol inhibition of renin secretion. *The New-England Journal of Medicine* 1972,287,24:1209:1213.
- 14.- Caregno: Distal renal tubular acidosis in hepatic cirrhosis: clinical and pathogenetic study. *Clinical Nephrology* - - - - - 1981,15,3:143-147.

- 15.- Cecil: Tratado de Medicina Interna:Cs. edicón, - - - -  
1985:843-844.
- 16.- Christian: Effects of propranolol on renal blood flow and --  
renal function in patients with cirrhosis. Gastroenterology, --  
1984,86,1:130-133.
- 17.- Deskalopoulos: Immediate effects of furoseide on renal he-  
modynamics in chronic liver disease with ascites. Gastroenterolo-  
gy 1987;92:1659-63.
- 18.- Decaux: Use of urea for treatment of water retention in hy-  
ponatraemic cirrhosis with ascites resistant to diuretics. Bri-  
tish Medical Journal, 1985,290:1782-1783.
- 19.- Eccert: Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis -  
and ascites. British Medical Journal 1970,4:401-403
- 20.- Gabuzda: Cirrhosis, Ascites and Edema. Gastroenterology - -  
1970,58,4:546-552.
- 21.- Gerber: Interrelationship between prostaglandins and renin -  
release. Kidney International 1981,19:816-821.
- 22.- Greenblatt: Adverse reactions to Spironolactone. JAMA 1973,  
225,1:40-43.
- 23.- Henrich: Relationship between PG and B-adrenergic pathways-  
to renin release in rat renal cortical slices. Am J Physiol - --  
E343-E348.
- 24.- Ichikawa: Glomerular Actions of Angiotensin II. The Am J -  
of Medicine 1984,may;243-52.
- 25.- Laregh: Concept of Anti-Renin System Therapy. The Am J of -  
Medicine 1984,Aug;1-5.
- 26.- Lebre: Propranolol for prevention of recurrent gastro integ-  
tinal bleeding in patients with cirrhosis. The New England Jour-  
nal of Medicine 1981,305,23:1371-1374.
- 27.- Levy: Renal perfusion in dogs with experimental hepatic cir-  
rhosis: role of prostaglandins. Am J Physiol 1983,F521-F529.
- 28.- Lison: Angiotensin-induced sodium excretion patterns in cir-  
rhosis: Role of renal prostaglandins. Kidney International 1982  
vol. 21:70-77.

- 29.- Louis: Effect of captopril on intrarenal blood flow. *The Am J of Medicine* 1984, May: 53-56.
- 30.- Epstein: Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985, 89: 1415-25.
- 31.- Epstein: Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1979, 76: 622-635.
- 32.- Epstein: Natriuretic Hormone and the sodium retention of cirrhosis. *Gastroenterology* 1981, 81: 395-9.
- 33.- Muzel: Autoradiographic localization of B-adrenergic receptors in rat kidney slices using 125I. *Am J Physiol* 1984, F240 --- F245.
- 34.- O. Fumihiko: Effects of Vasopressin on portal hemodynamics in patients with portal hypertension. *The Am J of Gastroenterology*. 1987. 82.2
- 35.- Cinzani: Altered Furosemide Pharmacokinetics in Chronic--alcoholic liver disease with ascites contributes to diuretic resistance. *Gastroenterology* 1987, 92: 294-8.
36. P. Wong: Studies on the Renin-Angiotensin-Aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology*. 1979, 77: 1171-1176.
- 37.- Pockros: Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986, 90: 1827-33.
- 38.- Pehlman: Renal tubular acidosis. *The Journal of Urology* -- 1984, 132: 431-436.
- 39.- Pérez-Ayuso: Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney International* 1984, 26: 72-80.
- 40.- Pérez-Ayuso: Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983, 84: 961-8.
- 41.- Rector: Propranolol in the treatment of cirrotic ascites - *Arch Intern Med* 1984, 144: 1761-1763.
- 42.- Rivera: Renal Excretion of Water, Sodium and Potassium in cirrhosis of the liver. *Metabolism* 1961, X, 1: 1-15.



- 43.- Rocco: Cirrhotic Ascites. Ann of Internal Medicine 1986, - 105:573-585.
- 44.- Rocoff: Studies of Renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1975,69:698-705.
- 45.- Scholanderff: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the Kidney. Kidney International 1986,29:108 -- 119.
- 46.- Shear: Compartmentalization of Ascites and edema in Patients with hepatic cirrhosis. The New England Journal of Medicine 1970,282,25:1391-1396.
- 47.- Steinhausen: Angiotensin II control of the renal microcirculation: Effect of blockade by saralasin. Kidney International 1986,30:56-61.
- 48.- Wilkinson: Effects of B adrenergic blocking drugs on the Renin-Aldosterone system, sodium excretion, and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1977,73:659-- 663.
- 49.- Witte: Progress in liver disease: Physiological factors -- involved in the causation of cirrhotic ascites. Gastroenterology 1971,61,5:742-749.