

11227

117

26



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado.
Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro

**EFFECTOS DE CAPTOPRIL EN PACIENTES
CON ASCITIS POR CIRROSIS HEPATICA.**

T E S I S

Que para obtener el título de
especialista en:

MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a :

Dr. Fernando Torres Meléndez



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

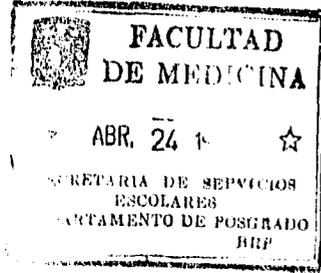


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



G. Galván J.

Dr. Guillermo Galván Jiménez.
Titular curso postgrado
Medicina Interna.

M. T. Reynoso Marenco

Dr. Marco T. Reynoso Marenco.
Médico Internista.
Asesor de tesis.

J. Del Villar Barrón

Dr. Jorge Del Villar Barrón.
Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital General "Dr. Darío Fernández
Fierro. ISSSTE

ISSSTE
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL
DR. DARIO FERNANDEZ
MEDIcina INTERNA

ISSSTE
SUBDIRECCION MEDICA
RECIBIDO
1953
MEDIcina INTERNA
D.G. DR. DARIO FERNANDEZ

R E S U M E N.

Ascitis se define como la acumulación de líquido dentro de cavidad peritoneal. Diferentes procesos fisiopatológicos se desencadenan en la formación de ascitis. Por ejemplo, anormalidades en la homeostasis de sodio y agua que contribuyen a la patogénesis de ascitis por cirrosis. Algunos estudios muestran evidencias para la retención renal de sodio y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con cirrosis y ascitis. Captopril es un inhibidor de ECA, existen algunos reportes que muestran aumento en excreción renal de sodio en cirrosis y ascitis. Administramos Captopril (12.5 a 25mg/día) a 10 pacientes con cirrosis y ascitis para determinar efecto sobre función renal y aldosterona. El análisis estadístico se realizó con la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Aumentó la excreción renal de sodio (p menor de 0.007), y de volumen urinario (p menor de 0.0051), disminuyeron los niveles de aldosterona sérica (p menor de 0.0051) y peso (p menor de 0.0125). Los resultados sugieren que el captopril puede mejorar la función renal y disminuir los niveles de aldosterona en pacientes con cirrosis y ascitis. Es pertinente realizar estudios posteriores para que sea concluyente.

S U M A R Y :

Ascites refers to the accumulation of fluid within the peritoneal cavity. Several different pathophysiologic processes may be operative in diseases complicated by ascites. For example, abnormalities of sodium and water homeostasis all contribute to the pathogenesis of cirrhotic ascites. Several studies provide evidence for renal sodium retention and activation of the renin-angiotensin system. Captopril is blockade of angiotensin converting enzyme has been variously reported to increase sodium excretion in cirrhosis and ascites. We administered Captopril (12.5- 25mg/day) to 10 patients with cirrhosis and ascites to determine the effects on renal function and aldosterone. The statistics were carried out by Wilcoxon's rank sum test. Increased sodium renal excretion (p less than .007) and urinary volume (p less than .0051), levels of aldosterone was reduced (p less than .0051) and weight (p less than .0125). The outcome suggests that Captopril may increase renal function and decrease levels of aldosterone.

I N D I C E .

1. INTRODUCCION.....	3
2. HIPOTESIS.....	5
3. OBJETIVOS.....	5
4. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	5
5. MATERIAL Y METODOS.....	6
6. RESULTADOS.....	7
7. ANALISIS INFERENCIAL.....	8
8. CONCLUSIONES.....	8
9. BIBLIOGRAFIA.....	12

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

Se denomina ascitis a la acumulación de líquido en cavidad peritoneal. La etiología más común la constituyen las enfermedades hepáticas como la cirrosis, la segunda causa es la peritonitis con un 10 a 27% de los pacientes hospitalizados. En los pacientes con enfermedades hepáticas como la cirrosis, la aparición de ascitis indica alteraciones hemodinámicas en la circulación hepática y esplácnica, secundarias a hipertensión portal.(1,2).

El trastorno de la función renal más característico de los pacientes cirróticos con ascitis es la retención renal de sodio, secundaria a un aumento de la reabsorción tubular de este ión. Clásicamente se consideraba que este trastorno se debía a la formación de ascitis. El paso de líquido del compartimiento intravascular a la cavidad peritoneal produciría una hipovolemia, que, a su vez, estimularía la reabsorción tubular renal de sodio. En la actualidad, sin embargo, existen muchas evidencias que indican que la retención renal de sodio es la causa de la formación de ascitis y no su consecuencia (3,4,5,6). La ascitis desaparece en la mayoría de los cirróticos tras la inhibición de la retención renal de sodio con diuréticos, a pesar de persistir inalterados los trastornos hemodinámicos espláncnicos. Por el contrario, la administración de una dieta alta en sodio determina la acumulación de ascitis en estos pacientes (2).

El grado de retención de sodio varía de un paciente a otro. En algunos, la excreción urinaria de sodio es casi nula, lo que significa que todo el sodio que se ingiere en la dieta es retenido junto con el agua en el organismo, acumulándose en la cavidad peritoneal (17).

Los trastornos de la función renal citados son probablemente secundarios a alteraciones de sistemas neurohumorales endógenos. El sistema renina-angiotensina-aldosterona, que estimula la reabsorción renal de sodio en el tubo distal y colector y el sistema nervioso simpático que activa la reabsorción de sodio en el tubo proximal, al asa de Henle y los tubulos distal y colector, están estimulados en los pacientes con cirrosis y ascitis (7,8,9,10,11).

Recientemente se ha demostrado que los sistemas natriuréticos endógenos (Factor natriurético auricular y Hormona natriurética hipotalámica) se hallan también activados en los enfermos cirróticos con ascitis (12,13,14).

La aparente paradoja de existencia de retención renal de sodio puede ser explicada por el predominio del efecto tubular renal de los sistemas antinatriuréticos (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y Sistema Nervioso Simpático) sobre los sistemas natriuréticos. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático y la hipersecreción de hormona antidiurética en la cirrosis con ascitis son secundarias a un trastorno hemodinámico caracterizado por vasodilatación a nivel esplácnico. La activación de estos sistemas vasoactivos endógenos constituyen un mecanismo homeostático para mantener la presión arterial mediante su acción vasoconstrictora y también aumentando la reabsorción tubular renal de sodio y agua, lo cual conduce a una expansión de volumen circulante.

El tratamiento de ascitis hasta el momento es a base de reposo en cama, dieta y diuréticos de asa (furosemide), así como los distales (espironolactona). Estos fármacos pueden ocasionar complicaciones como inhibición de excreción de hidrogeniones y potasio por la nefrona distal con acidosis metabólica e hiperpotasemia. La administración de diuréticos de asa aumentan el aporte de sodio a este segmento, aumenta la secreción de potasio, disminuyen la capacidad de excretar agua libre y pueden producir retención acuosa e hiponatremia dilucional, es un factor desencadenante de encefalopatía hepática por estimular la producción renal de amonio y su paso a la circulación sistémica (15).

Uno de los órganos más estudiados en donde actúa el sistema renina-angiotensina es el riñón; la angiotensina II es determinante en la síntesis y liberación de aldosterona, que induce retención de sodio y agua y depleción de potasio. Este sistema es el antagonista endógeno del péptido natriurético auricular, que es la hormona con mayor efecto diurético que se conoce; los efectos renales son sobre la perfusión, filtración glomerular y reabsorción de sodio. Otras de las acciones del sistema renina-angiotensina dependen de que la ECA no sólo se encarga de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, sino que también inactiva la bradicinina. Por otra parte, la angiotensina II disminuye la síntesis y liberación de prostaglandinas con efecto vasodilatador como PGE₂ y PGI₂ (20). Una de las acciones de los inhibidores de la ECA, es causar vasodilatación sistémica, la que en general es más importante a nivel renal. La disminución de la actividad del sistema nervioso simpático es otra de las principales acciones de los inhibidores de ECA, sus efectos son centrales y periféricos, lo que hace suponer que la ECA interviene en el metabolismo de otros neuropéptidos a nivel central. Otros efectos son disminución de la síntesis y liberación de aldosterona, que se acompaña de diuresis y retención de potasio, por medio de intercambio de hidrógeno y potasio en el túbulo proximal. (18,19,20).

HIPOTESIS.

1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona favorece la reabsorción renal de sodio y la formación de ascitis en cirrosis hepática, si bloqueamos el sistema disminuirémos la formación de ascitis.
2. El Captopril es un inhibidor ECA con el que es posible disminuir la reabsorción renal de sodio.

OBJETIVOS.

1. Conocer efecto de Captopril sobre la ascitis en pacientes con cirrosis hepática.
2. Conocer efecto de captopril sobre la función renal en pacientes con cirrosis y ascitis.
3. Conocer efecto de Captopril sobre aldosterona sérica en pacientes con cirrosis y ascitis.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó estudio longitudinal, prospectivo, experimental, no comparativo, abierto, en 10 pacientes, con la participación de tres médicos, en el Hospital "Dr. Darío Fernández Fierro". ISSSTE., con duración de 30 días.

MATERIAL Y METODOS.

Las variables que se tomaron en cuenta durante el estudio:

VARIBLE	VALOR NORMAL:
Aldosterona sérica	40 a 210pg/ml.
Urea sérica	10 a 50mg/dl.
Creatinina sérica	0.5 a 1.5mg/dl.
Sodio sérico	136 a 146meq/L.
Potasio sérico	3.8 a 5 meq/L.
Sodio urinario	40 a 80meq/dl.
Potasio urinario	40 a 80meq/dl.
Volumen urinario.	
Peso.	
Tensión arterial decúbito	
Tensión arterial de pié.	

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes con cirrosis hepática demostrada por biopsia, de cualquier etiología.
2. Pacientes con cirrosis hepática que tengan ascitis no a tensión.
3. Que sea clasificables en estado "B" según Child-Puigs.
4. Ausencia de nefropatía manifiesta con:
 - a. Depuración de creatinina superior a 30cc/minuto.
 - b. Na urinario menor de 5mgs/L.
 - c. Creatinina sérica menor de 3mgs%.
5. Aldosterona sérica mayor de 310pg/ml.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes clasificados en estado "C" según Child-Puigs.
2. Nefropatía avanzada con:
 - a. Depuración de creatinina menor de 30cc/minuto.
 - b. Creatinina sérica mayor de 3mgs%.
3. Hipotensión ortostática.
4. Peritonitis.
5. Encefalopatía hepática.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. No aceptar continuar en protocolo de estudio.
2. Intolerancia al fármaco.
3. Muerte.

C R O N O G R A M A :

Posterior a quince días de suspender medicamentos se hospitalizaron a los pacientes, realizandoles historia clinica completa, paracentesis diagnóstica, se indicó reposo, restricción de sal a 2grs/día, 1000cc de líquidos/m28C/día, Captopril 12.5mgs/día, durante el estudio se vigilaron las diferentes variables, al quinto día de tratamiento aumentamos dosis del medicamento a 25mgs/día, se revaloró respuesta a los 15 días de tratamiento en forma ambulatoria.

R E S U L T A D O S :

Los pacientes estudiados fueron 8 hombres y 2 mujeres, con edad promedio de 51 años (rango entre 37 y 60 años). Siete con cirrosis por alcohol, 2 por hepatitis viral, 1 por biliar primaria.

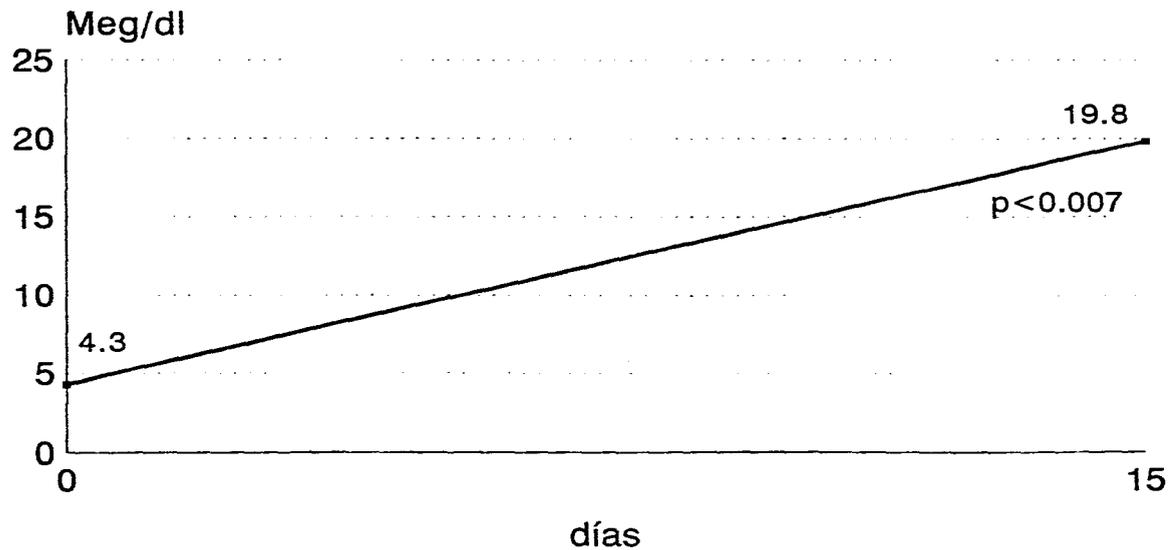
A N A L I S I S D E S C R I P T I V O :

VARIABLES:	MEDIA:	MODA:	MAXIMO:	MINIMO:	D.E.:	V:
Dep.Cr	70.6	70	97	36	20.5	423
15 días Tx	87.3	42	150	42	31.4	991
Aldost.	443	520	610	364	80.1	6421
15 días Tx	311	300	550	200	98.1	9640
Na Urin.	4.3	3.0	7.0	3.0	1.33	1.78
15 días Tx	19.8	15	40	3.0	11.1	123
K Urin.	48.0	38.0	80	22	20.1	405
15 días Tx	39.0	40.0	58	22	9.9	99.5
Urea ser.	32	36	46	18	9.61	92.4
15 días Tx.	38	40	47	27	6.48	42.0
Cr ser.	0.76	0.60	1.1	0.5	0.21	0.04
15 días Tx	0.92	0.90	1.2	0.5	0.19	0.04
Na ser.	132	136	137	126	4.54	20.6
15 días Tx.	132	130	138	127	3.36	11.3
K ser.	4.25	4.20	4.70	3.40	0.39	0.15
15 días Tx.	4.48	5.00	5.00	3.80	0.46	0.21
Vol.Urin.	631	500	850	500	128	16500
15 días Tx.	784	680	1400	530	284	81093
TA Sist Dec.	105	100	120	100	7.07	50.0
TA Sist Pié.	104	100	120	100	6.99	48.8
TA Días Dec.	68	60	80	60	7.88	62.2
TA Días Pié.	68	60	80	60	7.88	62.2
Peso	67.6	75.0	80.0	55.0	8.08	65.2
15 días Tx	64.1	50.0	76.7	50.0	8.22	67.6

D.E. Desviación Estandar.
V : Varianza.

CAPTOPRIL Y ASCITIS

Na URINARIO PROMEDIO
PRE Y POST-TRATAMIENTO

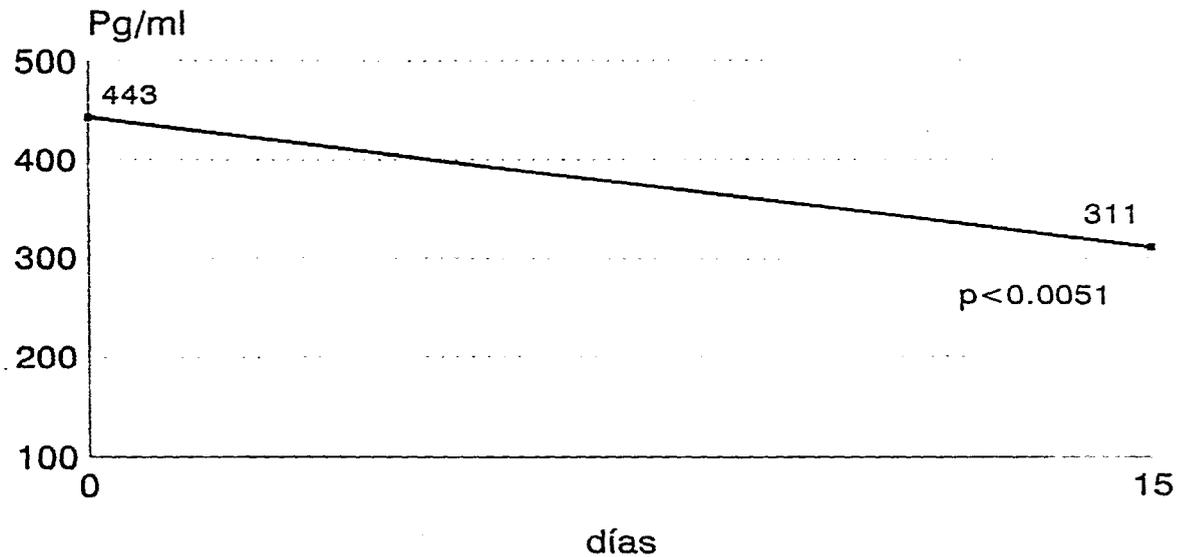


n=10

HGDDFF'93

CAPTOPRIL Y ASCITIS

ALDOSTERONA SERICA PROMEDIO PRE Y POST-TRATAMIENTO

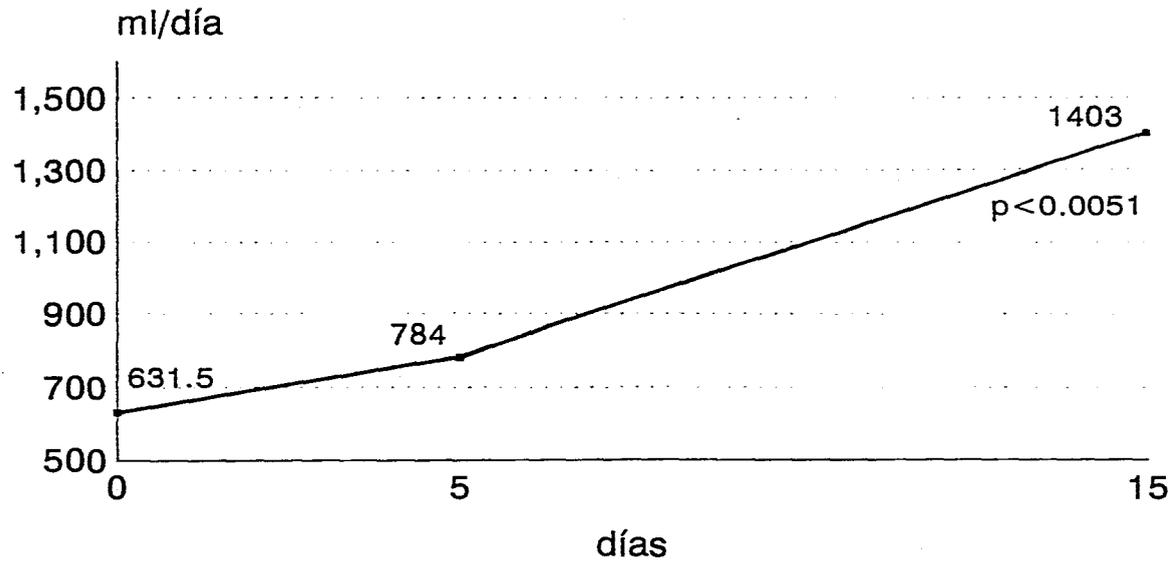


n=10

HGDDFF'93

CAPTOPRIL Y ASCITIS

VOLUMEN URINARIO PROMEDIO PRE Y POST-TRATAMIENTO

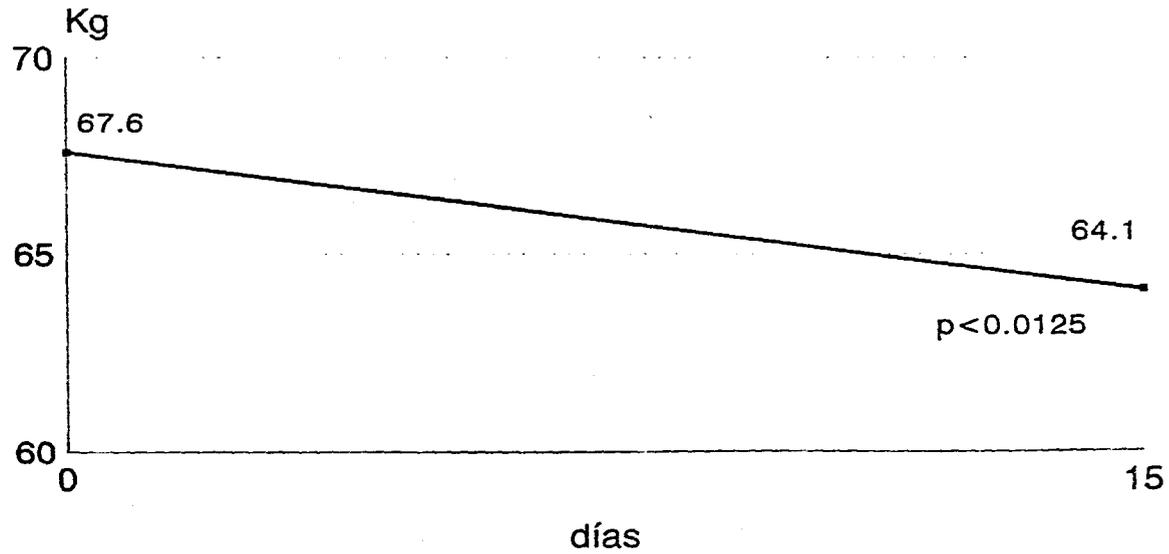


n=10

HGDDFF'93

CAPTOPRIL Y ASCITIS

PESO PROMEDIO PRE Y POST-TRATAMIENTO



n=10

HGDDFF'93

ANÁLISIS INFERENCIAL :

El análisis estadístico realizado en base a tamaño de la muestra, fué la prueba no paramétrica de WILCOXON.

Los resultados de "p" para las diferentes variables fueron:

Depuración de creatinina	0.0323
Aldosterona sérica	0.0051 *
Sodio urinario	0.007 *
Potasio urinario	0.3081
Urea sérica	0.1008
Creatinina sérica	0.0506
Sodio sérico	1.0000
Potasio sérico	0.3139
Volúmen urinario	0.0051 *
Peso	0.0125 *

* Significancia estadística.

CONCLUSIONES :

- 1.El estudio muestra significancia estadística por "p" menor de 0.05 en disminución de aldosterona sérica y peso, aumento en la excreción de sodio y volumen urinario.
- 2.Los resultados sugieren que el captopril puede ser útil en el manejo medicamentoso para la ascitis en pacientes con cirrosis.
3. El Captopril puede mejorar la función renal en pacientes con cirrosis y ascitis.
4. El captopril puede disminuir los niveles de aldosterona sérica en pacientes con cirrosis.
5. El estudio realizado no es concluyente, por lo que es necesario realización de estudios posteriores.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

B I B L I O G R A F I A.

1. Reynolds TB, Campra JL. Ascites in liver disease. In: Bockus ed. Gastroenterology. Volume 5. Philadelphia, Saunders, 1985, pp 3121-37.
2. Levy M. Pathophysiology of ascites formation. In Epstein M(ed): The kidney in liver disease, ed 3. Baltimore, Williams and Williams, 1988, pp 209-43.
3. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites, and renal sodium retention, in cirrhosis: The "overflow" theory of ascites formation. Ann Ny Acad Sci 1970;170:202-6.
4. Bitter OS, Schrir RW. Disturbance volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver. Kidney Int. 1983;23:303-11.
5. Alpern RJ, Renal sodium retention in liver disease. West J Med 1983;138:852-60.
6. Vito K, Cirrotic ascites. Ann Intern Med 1986;105:573-85.
7. Bichet DG, Van Putten VJ. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. N Engl J Med 1982;307:1552-7.
8. Bosch J, Arroyo V, et al. Hepatic Hemodynamics and the renin-angiotensin aldosterone system in cirrhosis. Gastroenterology 1980;78:92-9.
9. Sellars L, Shore AC. Sodium status and the renin-angiotensin-aldosterone system in compensated liver disease. Eur J Clin Invest 1981; 11: 299-304.
10. Rosoff L Jr, Zia P. Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1975;69:698-705.
11. Orloff MJ, Lipman CA. Hepatic regulation of aldosterone secretion by a humoral mediator. Surgery 1965;58:225-47.
12. Huag CL, Lewicki J. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. J Clin Invest. 1985;75: 769-73.
13. Currie MG, Geller DM, et al. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptide. Science 1984;223:67-9.
14. Schenker Y, Sider RS, Ostafin EA. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. J Clin Invest 1985;76:1684-7.
15. Sherlock S, Senewiratne B. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. Lancet 1986;1: 1049-53.
16. Gregory PB, Broekelschen PH, et al. Complications of diuresis in the alcoholic patient with ascites: a controlled Trial. Gastroenterology. 1977;73:534-6.
17. Maxine A, Papadakis MD. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Am J Med 1987;82:945-52.
18. Deskalopoulos G, Pinzani M. Effects of Captopril on renal function in patients with cirrhosis and ascites. J Hepatol 1987;4(3):330-6.
19. Stanek B, Penner F. Effect of Captopril on renin and blood pressure in cirrhosis. Eur J Clin Pharmacol 1987;33(3):249-54.
20. Bauer J, Reams G. ACE inhibitors in renal disease. Clin Cardiol 1991; 14:19:38-43.