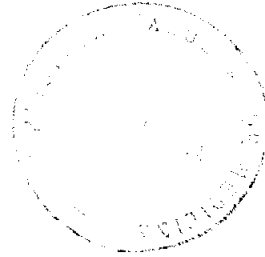


T.D.  
B/2



**LA FUNCION RENAL EN LAS HEPATOPATIAS DIFUSAS**

**Tesis para aspirar al Grado de Doctor**

**Ldo. Martín Barranco Jiménez**

R. 3. 965



DON JOSE LEON CASTRO, CATEDRATICO NUMERARIO DE  
PATOLOGIA MEDICA.-

CERTIFICA:

Que D. Martín Barranco Jiménez, Licenciado en  
Medicina y Cirugía, ha pertenecido desde el año 1.964  
como Ayudante de Clases Prácticas de la Clínica que  
dirijo, dedicando especial atención a los estudios de  
la Función renal.-

Ha realizado la presente Tesis Doctoral bajo  
mi supervisión, y una vez finalizada, aspira al  
Grado de Doctor con mi aprobación.-

Sevilla, 8 de Enero 1.970

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "J. L. Castro", with a horizontal line underneath.

Ilmo. Tribunal:

Tenemos el gusto de someter a consideración del Ilmo. Tribunal el trabajo titulado: "LA FUNCION RENAL EN LAS HEPATOPATIAS DIFUSAS" con el que aspiramos al Grado de Doctor en Medicina.

Este trabajo ha sido realizado gracias al interés y estímulo recibido del Prof. LEON CASTRO desde mi iniciación a los estudios de la Patología Médica y los años a la terminación de la Licenciatura, que supieron despertar en mi una vocación hacia la investigación y la clínica de la Función renal, por lo que es justo señalar en primer término mi agradecimiento hacia él. Para terminar, queremos solicitar del Ilmo Tribunal que en la calificación de este trabajo, haga uso de su máxima benevolencia, ya que ha sido realizado con el máximo interés e ilusión para conseguir el máximo título académico.

## 1) INTRODUCCION

Las relaciones entre el hígado y los riñones dependen de sus comunes funciones metabólicas, excretoras y de sus funciones vasoregulatoras, así como de su común susceptibilidad a los factores nocivos. De aquí que la lesión de un órgano influya en la función y estructura de otro. Término tan vago como el síndrome "hepatorrenal" se ha utilizado por numerosos autores para describir las diferentes asociaciones posibles.

El término se síndrome hepatorrenal se emplea para describir la asociación clínica de la insuficiencia hepática y renal. NONNENBRUCH acepta una hepatonefritis o síndrome hepatorrenal. Este síndrome representa un grupo heterogéneo de trastornos clínicos que se pueden agrupar del modo siguiente:

1º.- Enfermedades generales que afectan al hígado y al riñón.

2º.- Trastornos renales primarios acompañados de insuficiencia hepática.

3º.- Trastornos hepatobiliares primarios asociados con disfunción o necrosis tubular renal.

4<sup>o</sup>.- Menoscabo de la función renal asociada a insuficiencia hepática. Este grupo representa pacientes en quienes no existe una enfermedad renal primaria ni causa externa desencadenante de la insuficiencia renal.

La albuminuria es frecuente en las enfermedades del hígado y vías biliares, pero en la mayoría de ellas los síntomas renales no adquieren importancia dentro del síndrome. En cambio, otras veces la insuficiencia hepática se asocia a un síndrome de insuficiencia renal con aumento de la azoemia, casi constante en la enfermedad de Weil. En caso de hepatitis aguda puede haber hiperazoemia, atribuida generalmente a una nefritis adjunta, y que por lo menos, en un grupo de casos, se debe también a hipocloruremia, acompañada de alcalosis. En lo referente a la espiroquetosis de Weil ya se sabe que corrientemente se asocia en ella la hepatitis a la nefropatía y cuando el caso toma curso grave se presentan las formas graves mortales de insuficiencia hepato-renal combinada.

A medida que han mejorado los métodos para el tratamiento de los cirróticos, parece haber aumentado la duración de la vida de estos pacientes. Como consecuencia, la dolencia cirrótica tiene ahora una historia más prolongada, y se observan con mayor frecuencia, nuevas series de hechos en la etapa final.

El cuadro clínico incluye, además de las evidencias de dolencia hepática primaria unida a un fallo hepático, alteración de la función renal, manifestada por

oliguria, azoemia, y reacción disminuida a la sobrecarga de agua. La hipotensión arterial se desarrolla de modo insidioso. A menos que sobrevenga una hemorragia gastrointestinal, se produce la muerte debido a los fallos renal y hepático simultáneos, con signos claros de circulación arterial en continua inadecuación, estado de coma en progresiva intensificación y empeoramiento constante de la función renal. Es un hecho comprobado como el cirrótico se produce el exitus por grave alteración de la función renal.

La génesis del síndrome hepatorenal, no está aclarada. Se atribuye en primer término a las sustancias metabólicas de acción tóxica que se producen en el hígado del enfermo. Para Meyer, Popper y Steigmann atribuyen la uremia a una lesión tubular que aumenta la reabsorción renal de la urea. Nonnenbruch supone que en su mayor parte depende de los factores extrarrenales. Puede ser debida a la acción simultánea hepatorenal por las mismas causas infección o tóxicas. Jiménez Díaz sugiere como causa el proceso concomitante dienzimático hepatorenal.

Las alteraciones renales fluctúan desde un cuadro normal a la necrosis tubular. Papper señala la existencia de una disminución del líquido extracelular que provocaría alteraciones en el flujo nefrovascular. En la ictericia obstructiva puede producirse una necrosis colémica por precipitación del pigmento biliar en los tubulos renales en forma de cristales de pigmento. En estos

casos las alteraciones patológicas se presentan en forma de degeneración del epitelio celular asociado con cristales de pigmento. Stewart y Canterow han demostrado la presencia de lesiones renales degenerativas en los porros similares a las que se observan en la nefrosis colémica consecutiva a la inyección de dehidrocolato sódico.

Los estudios histológicos de los pacientes cirróticos, no han proporcionado resultados demostrativos y consecuentes. Un trabajo antiguo sobre las nefropsias de los cirróticos efectuado en Calcuta, permitió hallar un 28% de riñones granulares; en cambio, del número total de autopsias, la proporción global de este tipo de riñón sólo alcanzaba el 12%. Esta misma comunicación cita los resultados de otro investigador que encontró un 25% de riñones granulares en la cirrosis hepática. En época más cercana, se han hallado lesiones tubulares y glomerulares acompañando a la cirrosis. En general, las lesiones tubulares son inespecíficas; consisten en degeneración hidrópica y dilatación de los túbulos contorneados proximales y distales. En otros casos, los glomerulos presentaban un exudado rico en proteínas, degeneración del epitelio de la cápsula de Bowman, e hinchazón de estas células epiteliales. La aparición de estas lesiones se atribuyó a isquemia renal. Un hallazgo de interés estriba en la gran frecuencia de la glomerulonefritis aguda en la cirrosis hepática. Hay casos descritos, la cirrosis siempre precedió a la nefritis, y, en general, la nefropatía mostraba todas las

características de la glomerulonefritis.

Son muchas las observaciones clínicas y experimentales que indican que los trastornos hepáticos pueden asociarse con anormalidades renales. Se sabe que la lesión del hígado producida por la deficiencia de colina puede acompañarse de graves alteraciones degenerativas y hemorrágicas en el riñón, y son numerosas las investigaciones emprendidas con objeto de probar la hipótesis de que un hígado afectado puede liberar una sustancia que en forma directa o indirecta provoque daño renal. El excelente trabajo de Schorr y cols. es un ejemplo. Estos investigadores han demostrado que en el animal con un hígado experimentalmente lesionado, lo mismo que en los pacientes cirróticos, el suero contiene una cantidad relativamente grande de una sustancia vasopresora que tiene la propiedad de reducir la respuesta vasoconstrictora provocada por la adrenalina. En las mismas circunstancias, la concentración sérica de una sustancia vasoexcitante, que se cree sea de origen renal, se encuentra también relativamente reducida. Estudios de este tipo son de gran interés, pero es evidente que no prueban la existencia de una relación directa entre el daño renal y la sustancia tóxica liberada por el hígado anormal o producida en éste.

En años recientes Fajers, ha efectuado extensas investigaciones en conejos, estudiando los efectos de la necrosis hepática y de la obstrucción del tracto biliar inducidas experimentalmente, sobre la función y la morfología renales. Estos estudios indican que tanto la necrosis hepática como la obstrucción del tracto biliar, por sí solas





veces tanto la insuficiencia renal mencionada como la que en algunos casos sigue a la cirugía biliar.

La influencia del riñón en el hígado es notoria, puesta de manifiesto experimentalmente, la extirpación de los riñones modifica las funciones metabólicas y funciones enzimáticas del hígado.

En el siglo pasado se ha dado una atención cada vez mas preferente al papel desempeñado por el riñón en la retención hidrosalina asociada con la cirrosis hepática. Chauffard llama la atención sobre el valor de la orina en el cirrótico, lo que él llamó "termómetro del cirrótico". Unos trabajos desperdigados del año 1.806 ya describieron la alta concentración de urea urinaria hallada en los pacientes afectados de hepatopatías, y durante el siglo XIX diversos observadores comprobaron la frecuente reducción del volumen diario de orina en estos pacientes. En 1.901 se describió en los cirróticos la inversión de la variación diurna del volumen de excreción urinaria, y en 1.903 se reconoció la importancia de la ingestión salina en los estados patológicos que cursan con retención de líquidos. Durante la primera mitad de este siglo, el renovado interés por estos problemas, la mejoría de las técnicas de investigación y las contribuciones de otras disciplinas médicas afines, han proporcionado un gran acópio de datos que han permitido clarificar en grado sumo los problemas de este territorio de estudio. Aunque el defecto funcional o lesión renal acompañante a la cirrosis hepática no ha podido ser explicado de un modo definitivo y convincente, no obstante se ha conseguido trazar un cuadro fisiopatologicamente mucho mas claro, y se ha logrado formular una base patogénica mas razonable para la interpretación de estos fenómenos.-

El hígado desempeña un importante papel en el metabolismo hídrico y este se altera en aquellas circunstancias patológicas que redundan en el normal funcionamiento hepático. Debido a la intensa asociación existente entre el riñón y el metabolismo hídrico y también el metabolismo salino unido inseparablemente al mismo, vamos a referirnos aquí brevemente a los hechos más importantes.

Los conocimientos sobre este terreno son todavía fluidos y se está aún muy alejado en poder comprender el mecanismo incluso de procesos aparentemente muy simples, como la diuresis después de la ingestión de agua. Quizá la reciente posibilidad, de poder seguir el paso de cada sustancia a través del organismo mediante átomos radioactivos marcados, suministre una posibilidad para poder progresar en este terreno. Si queremos tener una visión clara sobre las fuerzas que condicionan el movimiento del agua, debemos buscarlas siempre en primer término en un terreno mecánico o físico-químico. A veces tendremos que invocar un trabajo celular biológico. Como en todas las funciones biológicas del organismo, el metabolismo hídrico también está supeditado a regulaciones. Se produciría una actuación del sistema endocrino, sobre todo a través de la hipófisis, y por otra parte, del sistema nervioso, y diencefalo. Sabemos que el lóbulo posterior de la hipófisis produce una hormona, la antidiuretina, que tiene una intensa acción antidiurética. Estamos todavía menos orientados sobre la regulación cerebral del metabolismo hídrico. También aquí los conocimientos proceden en su mayor parte de la patología. Así pues, se sabe que en enfermedades cere-

de las células, como la migraña, sea o no sea acompañada de alteraciones del metabolismo hídrico, en las que se producen y pueden producirse intensas alteraciones de la osmolaridad de la sangre, oliguria, anuria, uremia, etc. y a futuro el riñón es naturalmente completamente inhabilitado para funcionar y parece participar también el hígado en estos procesos. Debido a su posición central en el metabolismo, ya que cualquier alteración de la función hepática va acompañada de alteraciones del metabolismo hídrico, en el síndrome hepatorenal de los cirróticos se observan estados en los cuales sin ninguna lesión renal apreciable, una alteración hepática da lugar a síntomas como hipostenuria y así mismo a veces, uremia, trastornos que de no ser así los encontramos únicamente en lesiones graves del riñón.

Las fuerzas reguladoras del metabolismo hídrico y salino dan lugar a que normalmente exista un balance absoluto igualado con constancia del contenido hídrico de la sangre y los tejidos. Pueden producirse alteraciones, con lo cual generalmente se produce ante todo un aumento o una disminución creciente de la retención hídrica, estableciendo se un nuevo equilibrio, aparte de los casos relativamente raros que conducen al exitus. Una gran ingestión de líquidos determina muy bien en poco tiempo la correspondiente eliminación, principalmente por los riñones, como lo demuestra los resultados de la prueba hídrica de Volhard.

Puede haber alteraciones en la absorción, por ejemplo, a consecuencia de una diarrea, puede haber alteraciones en la permeabilidad de las membranas, alteraciones en los órganos de excreción, en primer término en el riñón,

Se dedicaron considerables esfuerzos, además los que se emplearon para demostrar en qué forma se llevaba a cabo la regulación del hígado en el metabolismo hídrico, en un sentido, considerando la situación normal del hígado, para demostrar en instancias de emergencia, que el agua absorbida en aquel debería atravesar el hígado, y éste se comportaría como un espacio de depósito regulador, para el objeto de relacionar el paso del agua a través del hígado con el elemento correspondiente a Liek, el cual practicó en el perro un ligadura y demostró que la administración de sal iba seguida de una rápida e intensa diuresis, y entonces dedujo que el hígado actuaría como un órgano de depósito que impediría que el organismo fuera invadido por el agua ingerida, su colaborador Mautner, pensó que la acción opé- tica era simplemente estática, el hígado se comporta como una esclusa, y para llevar a cabo esta misión, en el hombre existirían unos músculos contractores de las venas hepáticas que llegarían hasta la oclusión de las mismas. Sin embargo hay que hacer constar que esta función de depósito no es privativa del hígado sino que se extiende a todo el territorio de la porta, que en determinadas circunstancias pueden re- tener hasta un 50% del total de la sangre, y en esta retención la colaboración del hígado es importante.

Fueron así como los estudios de la Escuela Far- macológica de Viena, los estudios de Lolliker, Jiménez Díaz y Cruz Aullón los que han aportado un acopio de datos sobre el metabolismo hídrico.

Uno de los primeros trabajos de Jiménez Díaz y Cruz Auión, sobre la cuestión de si todos los glomérulos son activos en todos momentos o solamente trabajan algunos en las fases de reposo, aumentando el número de los que lo hacen según las necesidades, tuvieron feliz término, tras las experiencias de Verney y Pickford. Las experiencias de Jiménez Díaz y Cruz Auión, sobre la diuresis con grandes sobrecargas de agua en los conejos, hacen pensar que, por lo menos en este animal, así deba ser. Sin embargo ni por observación directa en la rana, Ellinger, ni en el perro White, se ha podido confirmar esta intermitencia de la función, la conclusión más próxima a la realidad sería la de aceptar que en ciertos animales esta variabilidad del número de glomérulos interviene en las variaciones de producción de orina, y que en grandes sobrecargas, por ejemplo de agua, el número de glomérulos que están activos se aumentan. En cambio en otros animales y en el hombre es más verosímil que todos los glomérulos se irrigan constantemente y que las variaciones en la diuresis se hagan, sobre la base de una actividad glomerular igual, por un cambio en la intensidad de reabsorción de agua y sales en los tubos.

La eliminación del agua produce simultáneamente variaciones en la eliminación de los restantes elementos de la orina. Jiménez Díaz y Cruz Auión, dedicaron una serie de trabajos clínicos y experimentales a su estudio. Sclamanca señaló que la eliminación del agua después de la sobrecarga se acompaña de un aumento de la eliminación de urea y un descenso en la de cloruros, cosa que comprobaron repetidamente en el sujeto normal, y posteriormente en experiencias

de sobrecarga en los conejos. Esta sobreeliminación de urea que ha sido confirmada por todos los autores, queda difícilmente explicable; Spuhler supone que la excitación diurética produce simultáneamente una excitación a la secreción tubular de urea, explicación poco clara. Para Jiménez Díaz y Cruz Auión durante la diuresis acuosa es mas verosímil, que la no reabsorción de la-gua acelere el curso del filtrado a lo largo de la nefrona y disminuya las probabilidades de redifusión; por otra parte como es esencial evitar la pérdida de cloruros y éstos se reabsorben, la mayor hipotonicidad del liquido tubular podría tambien contribuir a la menor reabsorción de la urea.

El comportamiento de los cloruros en el sujeto normal para esa intensidad de sobrecarga, es el de disminuir su eliminación o por lo menos no aumentar; es natural que del mismo modo que el riñón debe eliminar los solutos sin perder agua, elimine el agua en exceso sin perder cloruros, o mejor dicho Na que es la salvaguardia de la constante osmótica y H-OH de los líquidos extracelulares. Crutchfield y Wood, que confirman la disminución de cloruros al tiempo que aumenta la eliminación del agua, dan este comportamiento como prueba de que la <sup>en</sup> diuresis acuosa interviene la inhibición en la producción de adiuretina hipofisaria.

Cuandd la sobrecarga es mayor, como en la experiencias que hacen en los conejos, ( y tambien en el hombre) el aumento de eliminación de urea ya no se ve o queda muy en segundo término en relación con el aumento de la cantidad de orina. Por ultimo, con sobrecargas grandes, se produce una falta de la reabsorción de los cloruros y hay un aumento de

la eliminación de estos. En los primeros trabajos de Jiménez Díaz y Cruz Auñón, con Salamanca interpretaban este tipo de eliminación como expresión de un fracaso del tubo para la reabsorción, pareciéndoles que el agua se eliminaba en parte por falta de reabsorción tubular, siendo positivo que este fenómeno se advertía en los enfermos con insuficiencia renal. Por otra parte, que las grandes sobrecargas acuosas, aun en sujetos no enfermos del riñón, producen una descarga de sal en exceso se vió también en experiencias de Ravasini.

De unso a esta parte, se conocen casi completamente los mecanismos de regularización del contenido hídrico y el papel tan importante que en estos desempeñan los factores hormonales, y existe la tendencia a admitir que es a través de una perturbación del cambiante equilibrio hormonal, cómo el hígado influye en los trastornos del metabolismo hídrico.

El papel del hígado en la homeostasis del agua y del sodio consiste en la inactivación y destrucción de la hormona antidiurética y de la aldosterona, ya que estos factores hormonales y a partir de su liberación tienen un triple destino:

A) Ser captados por los órganos efectores, en este caso el túbulo renal.

B) Ser inactivados o catabolizados por el hígado

C) Vehiculizados a la sangre, alcanzar el glomérulo renal, filtrarse y ser reabsorbidos en parte por el túbulo y ser invertidos al exterior por la orina.

Don hartos conocidos en la clínica la eliminación



en la destrucción o inactivación de estrógenos en las hepatitis y cirrosis y la aparición en enfermos masculinos de ginecomastias e hipogonadismo.

El papel desempeñado por el riñón en la retención hidrosalina asociada a cirrosis, alta concentración de urea urinaria hallada en pacientes a fines de hepatopatías, reducción del volumen de orina, estos problemas hoy día con las mejores técnicas de investigación, han proporcionado un acopio de datos que han permitido clarificar en grado sumo los problemas de este territorio de estudio.

Muchos enfermos con hepatopatías no muestran signos de afectación de la función renal y mantienen un equilibrio hidrosalino normal. Cuando el riñón se altera se produce una incapacidad de excretar las apropiadas cantidades de agua y sodio.

En algunos pacientes con cirrosis sin retención acuosa aparente, así como en los casos de hepatitis agudas, solo puede demostrarse la pérdida funcional del riñón, mediante la respuesta anormal a la sobrecarga del organismo por una importante ingestión de agua. Gilbert, mediante la clásica prueba de opsuria, pudo ver la reacción disminuida a la sobrecarga de agua. En los casos más avanzados, en especial en los enfermos con ascitis de evolución rápida, la insuficiencia funcional del riñón es a menudo tan obvia que resultan superfluas todas las pruebas funcionales destinadas a demostrarla. Estos pacientes elaboran un pequeño volumen de orina muy concentrada prácticamente desprovista de sodio. Como ya se ha dicho antes, existe una inversión de la emisión diaria de orina, en el sentido de ser la

nicturia igual o superior al volumen diurno total. A medida que progresa el síndrome, se demuestra un grado variable de dilución de los líquidos extracelulares, por la reducción del sodio plasmático y de la concentración en cloruros. De un modo característico, la orina sigue mostrando una presión osmótica elevada, en contraste con la hipotensión osmótica del suero. Estos fenómenos pueden presentarse también sin ir acompañados de aumento de la concentración de urea hemática, con o sin albuminuria, y sólo en contadas ocasiones algunas inconstante hematuria y cilindruuria. Si el estado del paciente empeora aún más, aparece hipotensión arterial, continúa la dilución progresiva del suero, se incrementa la oliguria con creciente hiperanotemia, y el peso específico de la orina desciende de 1.020 hasta 1.010. <sup>30</sup> Se ha comprobado que los cirróticos sucumben con frecuencia en un cuadro terminal de oliguria, e insuficiencia renal marcada superpuesta al síndrome de descomposición hepática.-

Las manifestaciones clínicas que precipitan el desarrollo de este síndrome o de algunos de sus síntomas o signos no son uniformes. La duración de la enfermedad hepática, el grado de ascitis, el nivel de la bilirrubina hemática y los resultados de otras pruebas funcionales hepáticas, no enlazan de modo preciso en el comienzo de la nefropatía. No obstante algunos síntomas parecen tener una cierta relación con el hipofuncionalismo renal. A pesar del efecto diurético en algún caso aislado, la paracentesis suele hundir al paciente en un estado más acentuado de insuficiencia renal. Las hemorragias intestinales súbitas son susceptibles asimismo de exagerar la intensidad de la ne-

fropatía. En ciertas ocasiones, las diuresis copiosas acarrear un empeoramiento brusco de la descompensación hepatorenal.

Ascitis y edemas dependen de alteraciones hepáticas pero presuponen una lesión renal, consecutiva, en parte, a un aldosteronismo secundario.

El aumento de secreción de aldosterona hace que el riñón del cirrótico, en oposición al riñón normal, se retenga mas sodio y mas duraderamente.

Por lo la retención de agua y sodio del cirrótico no descansa solo en una excesiva reabsorción tubular del sodio: Gedyor, Relman, Lawrason y Epstein, Lancestremere, Davidson, Early O'Brien y Papper, vieron que existía una disminución del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal. La causa de esta alteración está en el estancamiento de sangre en el territorio del esplácnico con lo que el volumen de plasma "efectivo" disminuye.

Una repentina elevación de este volumen de plasma "efectivo" en los cirróticos por infusión de soluciones de albúmina o líquido ascítico conduce a un aumento del filtrado glomerular eliminación de sodio y de volumen de orina.

Por lo el riñón del cirrótico no se diferencia del riñón normal solo por una disminución del filtrado glomerular, aumento de la reabsorción del sodio, sino tambien por su incapacidad, para producir una orina hipotónica, en la sobrecarga acuosa.

El riñón del cirrótico se comporta como el de la insuficiencia suprarrenal, como el del animal adrenalectomizado y tambien como el riñón de un hombre que segrega vasopresina hipofisaria en exceso y no pudiese reformar esta secreción. El mismo

cirrótico que no es capaz de reaccionar a una sobrecarga acuosa con una diuresis mayor, elimina paradójicamente una orina hipotónica si su volumen plasmático y su filtrado glomerular es mayor por una infusión de albúmina en solución salina isotónica. La sobrecarga circulatoria con líquido isotónico puede conducir en cirróticos a una especie de pasajera diabetes insípida.

El curso clínico y hallazgos de autopsias de 3 pacientes con fracaso renal agudo como terminación de cirrosis de hígado, la revisión de la literatura demuestra que en la cirrosis descompensada el flujo renal es bajo. A pesar de que el volumen de expulsión cardíaco sea elevado.

El trastorno circulatorio resulta por la producción de una orina baja en sodio a pesar de ser normal su contenido en solutos. Por tanto se hace el riñón más vulnerable para apoyar a veces incluso aminorar, el flujo renal. Cuando además tiene hemorragias digestivas la muerte sobreviene por fracaso renal agudo.

La afectación del riñón en algunas hepatopatías hace suponer que el riñón juega un importante papel en la retención hídrica de las hepatopatías.

Es en las cirrosis hepáticas con ascitis en donde se producen las alteraciones más evidentes de agua y electrolitos, que clínicamente se detectan por ascitis y por edemas.-

Entre los factores patogénicos con acción sobre la función renal, en la cirrosis hepática destacaremos:

1ª).- HIPERTENSION INTRAABDOMINAL.-

Una de las investigaciones mas antiguas sobre la afectación de la función renal en la cirrosis hepática, recayó en la acción de la hipertensión abdominal creada por la ascitis, sobre el funcionalismo de los riñones. La progresión de la fibrosis hepática de cualquier etiología puede provocar la contracción del hígado dificultándose la circulación hepática y, por consiguiente, aparece una hipertensión portal. Cuando empieza a ser grave, se desarrolla un síndrome en el que hay una notable acumulación de liquido en la cavidad peritoneal, edema variable de las extremidades inferiores, y evidencia de una notable circulación venosa colateral para paliar la creciente dificultad de la circulación hepatportal. La fuente de liquido ascitico creado por las crecientes presiones intrahepática y portal aún no se ha definido de modo satisfactorio. El liquido podría desarrollarse a través de las superficies serosas del intestino y del mesenterio, o a través de la cápsula hepática (o de ambas) .

Después de observar la presentación de oliguria con orina de elevado peso especifico, en un caso de cáncer abdominal con ascitis, unos autores produjeron ascitis en perros, mediante la inyección intraperitoneal de un liquido a presión. Al llegar a tensiones superiores a 15 mm de Hg, se producía una disminución de la excreción de orina, y al alcanzar los 30 mm de Hg se provocaba una anuria absoluta.

Las mediciones de la presión intraabdominal llevadas a cabo en personas afectas de ascitis, han obtenido unas cifras oscilantes entre 125 a 250 mm de agua. Otros autores consiguieron elevar la presión intraabdominal, insuflando un manguito abdominal de goma. Cuando la presión interna alcanzaba los 20 mm de Hg, estos autores hallaron una reducción de la velocidad de filtración glomerular, y del volumen del plasma filtrado, sin alteración de la fracción de filtración y en la extracción de para-amino-hipurato. Se producía oliguria con orina concentrada, reducción de la máxima capacidad tubular de transporte de glucosa y ligera albuminuria. La excreción de sodio y agua descendió mucho más que la velocidad de filtración. Así, mediante esta técnica, se llegó a provocar una oliguria hasta en pacientes con diabetes insípida. Se apreció una tendencia hacia el retorno del estado de la normalidad a pesar del mantenimiento de la hiperpresión abdominal, pero no se presentó ninguna diuresis al cesar la compresión. En otro estudio experimental, se provocó ascitis en perros mediante la ligadura de la vena cava inferior, realizada por encima del nivel de las venas hepáticas. Se obtuvo un descenso del volumen circulatorio renal y de la velocidad de filtración. El volumen de orina disminuyó mucho más que la velocidad de filtración glomerular y la excreción de sodio experimentó una caída proporcionalmente mayor. La paracentesis apenas modificó el volumen circulatorio renal, pero determinó una ligera mejoría en el volumen de orina eliminada y un incremento del 100% en la excreción de sodio.-

Otro investigador encontró en los pacientes cirróticos con ascitis, un aumento en la filtración glomerular y del volumen de orina excretado, al cambiar la posición del paciente situado en una cama de la postura de decúbito supino a la de decúbito prono. A continuación de la paracentesis, se obtuvo una acentuación del volumen circulatorio glomerular, con aumento paralelo del soluto plasmático filtrado en 11 de los 14 casos estudiados, pero el volumen de orina se incrementó sólo en 4 casos y descendió en 2. El autor dedujo de esos resultados que el tono muscular abdominal constituye un factor importante en decidir si el líquido extracelular se vierte de nuevo en la cavidad abdominal o se retiene en el compartimiento plasmático. Se concibe que la presión intrabdominal debida a la ascitis, pueda potenciar otros factores patogénicos de la nefropatía cirrótica. Pero si se pretende que la presión intraabdominal representa el factor de máxima importancia, entonces quedan sin explicación posible los casos de nefropatía en enfermos de cirrosis hepática sin acompañamiento de importante ascitis.

#### 2ª HIPOPROTEINEMIA.-

Puesto que muchos cirróticos con retención de líquidos presentan hipoproteïnemia, algunos autores han intentado lograr un despeño diurético mediante la corrección de la citada deficiencia. La inyección endovenosa de grandes cantidades de plasma provocó a menudo una importante diuresis, pero en otros pacientes la pérdida de líquido solo se presentó semanas después de finalizada la administración de proteínas. La velocidad de filtración glomerular permanece aumentada todo el tiempo de la administración de proteínas

siendo este factor el probable causante de la elevación de la diuresis inmediata. Además, no existe una correspondencia directa entre el valor de la proteinemia y la gravedad, o frecuencia, de la lesión renal.

### 3ª).- HIPERSECRECIÓN DE ALDOSTERONA

La evidencia de que la reabsorción renal normal de sodio y agua en los estados edematosos era debida a la excesiva formación de un esteroide que retenía las sales, condujo en ultima instancia al aislamiento de la aldosterona. La aldosterona, sintetizada en la zona glomerular de la corteza adrenal, difiere de los demás esteroides adrenales en que su velocidad de secreción está muy poco influenciada por el ACTH. Recientemente se ha considerado a la hipersecreción de aldosterona como un factor capaz de aumentar la reabsorción de sal y agua en los cirróticos. Los métodos biológicos de ensayo para esta sustancia, han revelado un incremento de la retención de sodio en la orina de los pacientes con cirrosis y ascitis aunque existe alguna variación en los resultados obtenidos en cirróticos sin ascitis. En una serie de enfermos con ascitis, la elevación no era muy superior a la de los individuos normales mantenidos en una restricción similar del aporte de sodio. El empleo de métodos más recientes, técnicas de dilución de isótopos, han permitido observar que los pacientes cirróticos con retención salina presentan una hipersecreción de aldosterona cuyos niveles son de los más altos registrados en patología. En los perros, la ascitis experimental desencadena una notable hipersecreción de hiperaldosterona. En perros suprarrenallectomizados, la ascitis experimental persistió durante todo el tiempo de adminis-



tracción de desoxicorticosterona, pero al cesar el suministro de ésta, se presentaba diuresis. Basándose en que el aumento de actividad de la aldosterona desempeña un papel importante en la retención salina, se ha administrado sustancias inhibitoras de la aldosterona a los pacientes cirróticos refractarios a la medicación diurética habitual. Se han empleado dos tipos de sustancias: unas bloquean la producción de aldosterona y otras neutralizan su efecto en el túbulo renal. Aunque los resultados han sido relativamente favorables, sólo pueden extraerse conclusiones muy limitadas, ya que estos agentes, en general, se han dado en combinación con diuréticos o glucocorticoides, y manifiestan una eficacia mucho menor al ser administrados solos, sin diuréticos. Además, aunque la excreción de sodio ya apapace de ordinario al día siguiente de la iniciar la medicación, al parecer se necesita un plazo de cuatro o más días para producir una diuresis nueva importante.

La suprarrenalectomía bilateral ha determinado algún alivio en casos de ascitis resistentes a la terapéutica, pero en estos enfermos no se consiguió una mejoría completa mientras se mantenía a los pacientes con dosis bajas de cortisona del orden de los 25 mg, diarios, hecho que indica la intervención de factores extrarrenales en el disfuncionalismo renal.

Las cirrosis descompensadas con ascitis constituyen uno de los ejemplos de aldosteronismo. En las cirrosis no muy avanzadas y en los primeros brotes de la descompensación, la diuresis es buena e incluso alta con poca eliminación de Na y bastante Potasio, en estos casos el riñón no está afectado y por consiguiente tienen una buena filtración glomerular. La retención sódica depende en esta fase casi exclusivamente del hiperaldosteronismo y por ello las espirolactonas son eficaces en el tratamiento del edema y de las ascitis de estos enfermos. Mas al avanzar la enfermedad a las formas muy graves de comienzo, hay una insuficiencia funcional renal con una filtración glomerular muy disminuida, inferior a los 50 c.c.p.m. lo que tiene como consecuencia una oliguria y una escasa eliminación no solo de sodio sino también de potasio porque en estas circunstancias la aldosterona deja de jugar un papel importante pasando a primer plano en la retención de sodio el factor intrínseco renal. En estos momentos las espirolactonas serían por completo ineficaces.

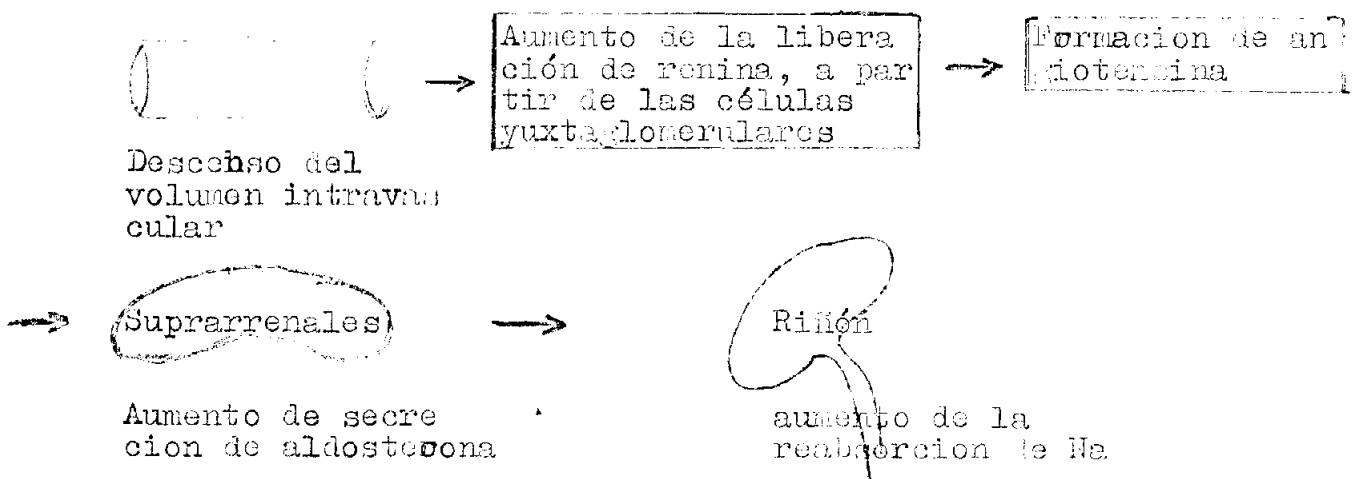
El principal factor que determina la secreción de aldosterona parece ser que es el volumen de sangre arterial y el grado de llenado del árbol arterial vascular.

La restricción de sodio en el individuo normal provoca una rápida disminución de la eliminación de sodio urinario. Esto puede ocurrir sin que se produzca un cambio en la concentración del sodio plasmático. Si la disminución de la ingesta de sodio no estuviese acompañada por una disminución de la eliminación de sodio por la orina, la eliminación continuada de sodio, con agua, provocaría un descenso de los volúmenes plasmáticos y del líquido intersticial con signos de déficit

volumétrico circulatorio, hipotensión, taquicardia, síncope. Como esto no ocurre, la tendencia inicial al descenso del volumen plasmático tiene que ser un estímulo. El estudio de las células yuxtaglomerulares nos ha proporcionado nuevos datos. Estas estructuras revisten las paredes de las arteriolas renales aferentes, adoptando una posición mejorada para sentir los cambios de volumen-presión-circulación del árbol arterial. Dichas células presentan cambios de tamaño y granulación según las condiciones. Los gránulos intracelulares representan el producto almacenado de secreción de las células yuxtaglomerulares, que por lo general se toma como renina. Aunque ya hace tiempo que sabemos que la secreción de renina es la causante de la hipertensión que resulta de la isquemia renal, la demostración de que la liberación de renina puede a su vez estar influenciada por el nivel de la ingesta de sodio es relativamente reciente.

Se infiere esta relación al observar que la restricción de sodio (que provoca un aumento de la secreción de aldosterona y un descenso de la eliminación de sodio urinario) se encuentra asociada a un notable aumento de la granulosis de las células yuxtaglomerulares (y posiblemente a un aumento de la secreción de renina). Una alta ingestión de sodio (que provoca un descenso de la secreción de aldosterona y un aumento de la eliminación de sodio urinario) se halla unida a un descenso de granulosis de las células yuxtaglomerulares.

Cabría preguntarse si la renina estimula el aumento de secreción de aldosterona directamente o a través de algunos pasos intermedios. En la hipertensión que resulta de la insuficiencia renal, se sabe que el aumento de secreción de renina provoca un incremento en la formación del potente agente presor, la angiotensina, a partir de un precursor de éste en el plasma. Se ha sugerido una conexión entre la homeostasis sódica y las influencias del vasopresor en los pacientes que padecen hipertensión maligna. En dichos pacientes, la actividad del vasopresor (angiotensina) provoca un aumento de la secreción de aldosterona. Cualquier factor que cree un descenso del volumen intravascular y/o un cambio en el grado de llenado arterial puede iniciar el camino



Se sabe que la secreción de aldosterona presenta un aumento notable en la cirrosis descompensada, pero presenta valores que pueden ser normales o ligeramente elevados en la insuficiencia cardíaca congestiva.

La diferencia fundamental entre la insuficiencia cardiaca congestiva y los estados edematosos cirrótico y nefrótico es que solamente en el primero se produce un aumento generalizado de la presión venosa, un aumento de presión en la aurícula derecha, y un aumento del volumen plasmático total. En la insuficiencia cardiaca congestiva, la velocidad de filtrado glomerular siempre disminuye. En los estados edematosos nefrótico y cirrótico, el ritmo de filtrado glomerular es a menudo normal, o en todo caso, está ligeramente afectado inicialmente. Existe un exceso relativo de aldosterona cuando disminuye el ritmo de filtrado glomerular, aunque la velocidad de secreción de aldosterona permanezca normal. De modo similar un aumento del ritmo del filtrado glomerular produce un déficit relativo de aldosterona.

4º) EXCESO DE HORMONA ANTIDIURETICA, es otro factor patogénico con acción sobre la función renal en la cirrosis hepática. Con la adquisición de mayor cantidad de datos acerca del papel desempeñado por las hormonas y el mejoramiento de las técnicas para su determinación, se ha visto que estas sustancias activas constituyen factores importantísimos en la facilitación de la absorción tubular de sal y agua en los enfermos cirróticos. Después del aislamiento de una sustancia antidiurética de la orina de los enfermos con cirrosis y ascitis se afirmó que la retención de líquidos en la cirrosis se debe a un aumento de la inactivación, o una inadecuada secreción de hormona antidiurética. Este concepto solo explica el síntoma de retención acuosa de la disfunción renal ya que la hormona antidiurética no reduce la excreción de

sodio y cloro en el hombre. Por el contrario, la administración ininterrumpida de hormona antidiurética exógena ocasiona en el hombre normal una diuresis salina variable. Se ha puesto en duda la exactitud de los métodos de ensayo, y algunos investigadores han llegado a la conclusión de que los niveles plasmáticos de hormona antidiurética no ascienden. Los pacientes con cirrosis hepática poseen la misma sensibilidad frente a la administración de hormona antidiurética que los individuos normales, y refrenan el efecto antidiurético a igual velocidad que estos, los pacientes con un menor grado de la diuresis acuosa no responden a las sustancias inhibidoras de la hormona antidiurética.

Con posterioridad a las publicaciones antiguas de FLINT y GILBERT, relativa a la oliguria de los cirróticos pocos trabajos habían sido dedicados a la función renal de los pacientes aquejados de cirrosis hepática. En el curso de estos últimos años, se han publicado varios estudios clínicos y experimentales de la cirrosis; se refieren a: 1º los trastornos funcionales renales y la excreción de agua y electrolitos por el riñón; 2º existencia de insuficiencia renal; 3º existencia de lesiones histológicas renales.

#### I TRASTORNOS FUNCIONALES RENALES.-

Entre los signos más frecuentes de las cirrosis hepáticas figuran la oliguria y la formación de edemas y ascitis. La hipertensión portal, la hipoproteïnemia, y el aumento de la permeabilidad capilar contribuyen a producir dichos trastornos. Pero el eslabón principal del desarrollo fisiopatológico responsable de la retención hí-

drica es un trastorno de la eliminación de agua, trastorno que ya fué descrito detalladamente a principios de siglo.

Entre los cirróticos sin ascitis, o con una ascitis estable, poco importante y sensible al tratamiento, son normales la filtración glomerular, con descenso discreto del flujo plasmático renal.

En cambio en los cirróticos descompensados, con abundantes ascitis y resistentes al tratamiento, acostumbra a existir un acentuado descenso del flujo plasmático, y lo que es más importante un descenso llamativo del filtrado glomerular con elevación de la fracción de filtración.

Este descenso de la filtración glomerular y del flujo plasmático y del de los cirróticos, contrastado con la existencia habitual de un aumento del débito cardíaco en tales casos, sugiere la disminución de las resistencias extrarrenales, acompañada o no de una elevación de las resistencias renales.

En los pacientes con cirrosis hepática pueden presentarse espontáneamente alteraciones de la función renal, incluyendo trastornos del metabolismo del agua y de los electrolitos. Las características de estas alteraciones concuerdan en el desarrollo insidioso en los pacientes afectados de grave alteración de la función hepática de un cuadro de azotemia que progresa hacia un estado de oliguria terminal e hipotensión y con ascitis en los que no se ha podido demostrar ninguna enfermedad primaria del riñón, ni causas secundarias de la azotemia, los mecanismos de la alteración de la función renal y sus relaciones con los hallazgos clínicos no se han establecido todavía. Se ha demostrado que al-

algunos pacientes con cirrosis pueden tener una disminución en el índice del filtrado glomerular y en el flujo plasmático renal, cuando se acumula ascitis, con cuando ni GOODEL, RITZ y ESPTEIN, LESSER Y BERGER encontraran una reducción significativa en el flujo plasmático y filtrado glomerular. En definitiva, se conoce imperfectamente el origen y el mecanismo de este descenso, por otra parte inconstantes, de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal, que de todos modos no basta para explicar los trastornos de la excreción de sodio y agua que existen de manera constante en los cirróticos. En efecto tanto si la filtración glomerular es normal como si ha sufrido una disminución, lo cierto es que existe una oliguria, y un retraso y una deficiencia de la excreción hídrica tanto cuando el agua es administrada por vía oral, como cuando se inyecta por vía intravenosa. Por otra parte, la natriuria es baja, y continua así a pesar de la sobrecarga salina. Esta incapacidad para excretar el sodio existe con independencia del valor de la filtración glomerular; se trata, esencialmente de una exageración de la reabsorción tubular, cuyas consecuencias se ven a veces agravadas por la disminución de la cantidad de sodio filtrada.

## II INSUFICIENCIA RENAL

La oliguria, prácticamente constante entre todos los cirróticos, por lo general no va acompañada de una elevación de la urea sanguínea. Dejando algunas excepciones ( 3 observaciones de nefritis hematóricas dadas a conocer por CATTAN, proteinuria superior a un gramo en las 24 horas, en 3 observaciones estudiadas por BLOODWORTH, no existen signos clínicos de afectación renal. Sin embargo una serie de pu-



blicaciones recientes han llamado la atención sobre la posibilidad de que se produzca una insuficiencia renal palpable sin causa evidente en los cirróticos.

En cerca de la mitad de los casos la insuficiencia renal aparece con motivo de hemorragias digestivas, incluso poco importantes y no acompañadas de descenso de hematocrito e hipotensión. También es frecuente que sobrevengan después de punciones de ascitis. Su evolución es rápida y, en pacientes cuyos pruebas funcionales eran normales unas semanas antes, puede desarrollarse en pocos días una retención ureica grave. El pronóstico también es grave: en una serie de 22 pacientes estudiados por PAPPER uno solo sobrevivió y recuperó una función renal normal.

Esta insuficiencia renal no implica características biológicas particulares: acompañando a la elevación del nivel de urea sanguínea, existen una hiponatremia y, a menudo, una elevación del potasio sanguíneo, la orina contiene una débil cantidad de proteínas y un elevado número de hematíes; la concentración urinaria tiene tendencia a bajar de forma progresiva, al mismo tiempo que aumenta la oliguria, la natriuria es prácticamente nula.

El mecanismo de estos accidentes es misterioso. Es seguro que no se trata sólo de una de estas uremias por hemorragia digestiva en las que el aumento brusco de la urea endógena tiene una importancia esencial; en efecto, más de la mitad de los casos tienen efecto con independencia de cualquier hemorragia

además la concentración de urea urinaria es habitualmente baja en las observaciones que se han practicado.

La rapidez de la insuficiencia renal sugiere un desureño funcional. La búsqueda de un desequilibrio eletrolítico, posiblemente responsable de este trastorno funcional, no ha sido fructuosa. La hiponatremia no parece tener nada que ver, ya que el nivel de sodio sanguíneo no es más bajo entre los pacientes con insuficiencia renal que entre los cirróticos cuya función renal se halla intacta; además la corrección de la hiponatremia no origina, por lo general, mejoría alguna. Ciertos autores han formulado la hipótesis de una nefropatía kaliopénica, pero no encuentran ninguna de las características clínicas o histológicas propias de las insuficiencias renales por pérdidas de potasio. Papper opina que se trata de un trastorno circulatorio renal, o más bien de una agravación del trastorno hemodinámico renal, que siempre existe en todos los cirróticos y del que dan testimonio el descenso de la filtración glomerular y el flujo plasmático renal. Una agravación de esta clase podría venir determinada por cualquier perturbación hemodinámica general, tal como las que pueden provocar una hemorragia digestiva, una ascitis de ascitis<sup>2</sup> demasiado abundante, una intervención quirúrgica.

PAPPER Y VAAMONDE estudian el papel del volumen del plasma en el fracaso renal cirrótico y explican el mecanismo circulatorio de este síndrome de esta manera:

1<sup>a</sup>) Menor presión arterial

2<sup>a</sup>) La orina con concentración baja de sodio

3<sup>a</sup>) Administración de suero, líquido, sangre, o sustancias

vasoactivas, mayor el filtrado glomerular y la excreción de sodio.

El riñón de estos pacientes funciona bien y pronto cuando se transplanta a un enfermo con insuficiencia renal terminal. Los estudios de BALDUS, TAUBE, y WITTENBERG, han confirmado el aumento del volumen total del plasma en los cirróticos. Pero hay hipótesis para explicar la hipoperfusión renal, pensando en una reducción del volumen efectivo. Se admite una anomalía en la distribución. THURMAN y COHN estudian el papel del volumen del plasma efectivo considerando las respuestas sistémica y renal en un aumento de plasma con dextrano. A pesar de estos estudios no queda claro el papel del aumento del volumen total del plasma.

### III.- LESIONES HISTOLÓGICAS RENALES.-

Algunos investigadores han tratado de descubrir lesiones histológicas asociadas a cirrosis hepática. Aunque se han producido numerosas discusiones sobre las alteraciones glomerulares específicas en los cirróticos, los trabajos recientes sugieren que en la realidad no existe una lesión específica.

Todas las descripciones publicadas provienen de materiales recogidos en la autopsia de cirróticos. La mayor parte de los trabajos presentados no establecen ninguna correlación entre el grado y el tipo de lesiones observadas y el estado funcional renal en vida del enfermo.

Las pruebas de la función renal son útiles en clínica médica como un medio para evaluar la intensidad de una enfermedad del riñón, y poder seguir su evolución. Se pueden descubrir anomalías de la función renal mediante pruebas clínicas de laboratorio, antes del desarrollo de los síntomas; de ahí que estas pruebas puedan tener a veces importancia diagnóstica. Mediante el uso de métodos de laboratorio más complejos para estudiar la fisiología renal, ha sido posible reconocer modalidades más o menos características en los cambios funcionales de ciertos tipos de enfermedades del riñón, pero aun esta clase de datos raramente resultará de valor para el diagnóstico diferencial. Con los elementos relativamente sencillos utilizados diariamente en la práctica clínica para evaluar la función renal, los datos obtenidos son, probablemente, todavía de menor significación diagnóstica.

Al cumplir con su función de elaborar la orina, el riñón va superando una enorme cantidad de etapas complicadamente relacionadas entre sí, y en teoría sería ideal poder evaluar cada uno de estos procesos funcionales, a fin de determinar el efecto de cualquier enfermedad sobre el riñón.

Aunque ninguno de los tests clínicos comunes de la función renal es específico, tomados en conjunto y con el apoyo de una cuantiosa información empírica, brindan generalmente una adecuada visión panorámica de la función renal en las nefropatías clínicas.

Mediante el uso de técnicas fisiológicas específicas, como el clearance de inulina, el clearance de Pah se han encontrado que algunos cuadros funcionales son en ci-

erto modo característicos de muchas de las enfermedades renales más comunes. Por ejemplo en las primeras fases de la nefroesclerosis causada por la hipertensión benigna, el flujo plasmático renal tiende a disminuir en forma desproporcionada con la reducción del filtrado glomerular. En la glomerulonefritis aguda, la filtración glomerular se reduce comúnmente sin proporción con los descensos variables del flujo plasmático renal. Sin embargo, debe destacarse que aun con pruebas fisiológicas relativamente específicas, existen muchas excepciones individuales a estas características funcionales generales, y que el valor diagnóstico de estos estudios es muy limitado.

En resumen las pruebas clínicas de la función renal son útiles, primero, para reconocer y evaluar la enfermedad renal aguda o crónica inicial, y segundo, como índice cuantitativo del progreso de una enfermedad establecida.

A estas alturas, nuestra hipótesis de trabajo, con el empleo de modernas pruebas funcionales, que permiten la determinación de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal, es el estudio realizado en pacientes con alteraciones del funcionalismo hepático (estudiados en una batería de pruebas: laparoscopia, pruebas standard de laboratorio, exa. en histológico del tejido) para aclarar sus relaciones con los hallazgos clínicos.

## MATERIAL Y METODOS

Se han utilizado para el presente estudio 40 enfermos afectados de hepatitis y cirrosis y diversos grados de la función hepática pero sin evidencia de padecer una enfermedad renal primaria, hipotensión o hemorragias gastrointestinales, a los que inmediatamente después de su ingreso en la clínica se sometieron a riguroso estudio clínico y fisiopatológico no solo de su enfermedad sino también de la función del hígado para evaluar la cuantía de su compromiso. Después se realizan estudios de la función renal con la técnica habitual utilizada por nosotros. Los estudios de la función renal se realizaron con el paciente en decúbito supino después de ayunar durante la noche anterior. Tras una ingestión de 20 ml. de agua por kilo de peso, se extrae sangre y se toma orina de la vejiga cateterizada para la obtención de los blancos respectivos. Se inyecta una dosis de saturación de Tio-sulfato sódico y Para-amino-hipurato sódico calculada en función del peso del enfermo, a la que sigue una dosis de mantenimiento de ambas sustancias disueltas en suero salino fisiológico, que se deja gotear a una velocidad de 4 ml. por minuto durante toda la realización de la prueba. Tras un periodo de estabilización de la concentración plasmática de 30 minutos, se comienzan los periodos de aclaramiento de 15 minutos de duración cada uno, con dos lavados vesicales de 25 ml. de agua e inyección de urea

para el vaciado completo de la vejiga, en medio de cada periodo se extrae 20 ml de suero para la determinación de las concentraciones plasmáticas.

Tras dos periodos de 15 minutos considerados como basales, se inyecta por vía venosa el Furosemid. Se trata de un derivado antranílico, que químicamente es ácido 4-cloro-N (3-furilmetil)-5-sulfamoil antranílico, de fórmula estructural



cuyo mecanismo de acción fué estudiada en nuestra Clínica (Andreu, Carneado, Barranco) en 1.965, llamándonos en un principio la atención el aumento de Cts y Cpah en la mayoría de las ocasiones, este hecho llamativo por lo desaconтуabrado en la acción de un diurético, lo achacabamos, en un principio a que la diuresis acuosa tan llamativa alteraría las condiciones de medida, de forma que los resultados no correspondieran a la realidad.

Una revisión de la literatura nos dió a conocer el trabajo de VORBURGER, en el que se describen los mismos resultados, y posteriormente otros autores, SCHLIEREISER y BUCIBON describen también un aumento de ambos parámetros, si bien no constantes y en series pequeñas de enfermos.

Se realizan inmediatamente después dos periodos de aclaramiento de 15 minutos de duración.

En plasma se determinan, Tiosulfato sódico por el método de GILMANN y GILMANN, para amino-hipurato sódico por



el método de BRATTON y MARSHALL, modificado por PITTS.

Sodio y potasio mediante el fotómetro de llama .

Solo describiremos brevemente los métodos que hemos utilizado.

#### TIOSULFATO SODICO (Según GILMAN y colabs.)

Orina.-Alcalinizamos una cantidad conocida de orina 2c.c. por medio de unas gotas de fenolftaleina. Se añade 25 c.c. de  $\text{IO}_3\text{K}$  N/100, luego 2c.c. de yoduro potásico, al 10% recién preparado, y finalmente 2 c.c. de  $\text{ClH}$  1,2 N. Se titula inmediatamente el yodo liberado con una solución de tiosulfato sódico 0,01 N, para la que sirve de patrón el yodato. Y se utiliza el almidón como indicador.

Plasma:—Se añaden a 3 c.c. de plasma 21 c.c. de agua destilada. Se añaden 3 c.c. de Wolframato sódico al 5% y 3 c.c. de  $\text{So}_4\text{H}_2$  N/3, se agita y se deja en reposo 10 minutos; filtrándose a continuación. Se mezclan 10 c.c. de filtrado y 10 c.c. de yodato potásico 0,01 N. Se añaden 2 c.c. de  $\text{ClH}$  1,2 N y se deja en reposo durante 5 minutos. Se añaden 2 c.c. de Ioduro potásico al 10% y se titula con tiosulfato. Utilizando el almidón como indicador.

#### PARAAMINOHIPURATO SODICO (Según BRATTON y MARSHALL)

Reactivos: Sulfato de Cadmio,  $\text{NaOH}$  1/1 N;  $\text{Na No}_2$  0,1%; Sulfamato de  $\text{NH}_4$ ; Clorhidrato de N-(1-naftil-etilen-diamina 0,1%  
 $\text{ClH}$  1,2 N

Plasma.—Se pone en un matraz de Erlenmeyer, por el orden indicado, 6 c.c. de sulfato ácido de cadmio, 20 c.c.

de agua destilada, 2 de plasma y 2 de NaOH. Se agita y se deja en reposo durante diez minutos y se filtra.-

Orina y plasma.-Se diluye la orina de 500 a 2000 veces, se toma la concentración. Se miden lo c.c. de filtrado plasmático o de orina diluida, se añaden 2 c.c. de ClH y se agita. Se añade 1 c.c. de  $\text{HNO}_2$  Na, se agita y se espera de 3 a 5 minutos. Se añade 1 c.c. de naftil-etilendamina y se agita. Se mira en el colorímetro a los diez minutos. Se determinan los valores en blanco añadiendo una cantidad conocida de ácido para-amino-hipurato a las soluciones.

Las cifras de Cts y CPah se expresan en ml/min. referidas a  $1,73 \text{ m}^2$ , la superficie corporal se basa en el peso y talla del cuerpo. Sodio y potasio en  $\mu\text{eq} / \text{min}$ .

En la mayoría de los enfermos se han realizado simultáneamente las pruebas con otros del mismo grupo o distinto, según las necesidades de la clínica, si bien los enfermos no han estado sometidos a dietas especiales ni control de la ingestión de agua, sin abandonar los límites normales se han obtenido resultados concordantes en la mayoría en cuanto a respuesta y dosificación.

Hemos dividido el grupo de enfermos cirróticos en dos, aquellos que tenían ascitis en el momento de la realización de las pruebas y aquellos que no la presentaban. Nueve enfermos presentaban ascitis y diez y ocho no la presentaban, no era clínicamente apreciable

El grupo de los cirróticos sin ascitis, constituye desde luego un grupo más homogéneo que el de los enfermos con ascitis, puesto que en estos el trastorno del metabolismo

hidrosalino es mas complejo, encontrándose cada uno en fase distinta.

Además de  $Cl^-$  y  $Na^+$ , se han calculado para cada periodo de eliminación de sodio y potasio, así como la filtración reabsorción y reyección tubular de sodio. La respuesta de estas variantes tras la inyección de Furosemid es comparada con la media obtenida en los dos periodos de aclaramiento basales.

	<u>Diuresis</u>	<u>F. G.</u>	<u>F. P. R.</u>	<u>Na elim.</u>	<u>Na reab.</u>	<u>K elim</u>	<u>Na/K</u>
		ml/min./1,73m <sup>2</sup>					
	B 2,70	97,5	452,0	282,0	97,10	141,6	1,99
Enfermos con Ascitis	1º 5,34	109,0	442,0	620,0	95,00	173,2	3,57
	2º 6,20	94,9	443,0	675,0	93,30	190,60	3,44
	B 5,35	144,0	501,0	665,0	96,20	104,5	6,3
Enfermos sin Ascitis	1º 16,92	171,0	612,0	2369,0	89,50	202,0	11,7
	2º 17,79	173,0	557,0	2508,0	88,17	213,0	11,70

CIRROSISSINASCITIS

<u>P.F.R. N°</u>	<u>F. G.</u>	<u>F. P. R.</u>	<u>F. F.</u>
	ml/min./1,73 m <sup>2</sup>		
29	76	650	0,116
30	80	--	----
39	142	--	----
66	144	734	0, 19
77	112	450	0, 24
81	154	545	0, 27
86	171	454	0, 195
87	41,5	500	-----
92	212,0	375	--
104	140,0	446	0, 21
112	126	--	-----
127	214	650	0, 32
128	108	413	0, 25
134	136,5	733	0; 19
139	183	760	0, 24
152	156	461	0, 33
161	115	452	0, 27
164	115	446	0, 25

HEPATITIS

<u>P.F.R. N°</u>	<u>F.G.</u> ml/min./1,73 m <sup>2</sup>	<u>F.P.R.</u>	<u>F.F.</u>
76	118,5	609,5	0,19
82	110,0	505,0	0,21
83	90,0	365,0	0,26
88	119,0	457,0	0,26
100	215,0	660,0	0,32
101	130,0	494,0	0,26
102	155,0	725,0	0,21
103	156,0	288,0	0,54
105	71,0	203,0	0,34
109	84,0	307,0	0,26
115	122,0	384,0	0,31
143	150,0	488,0	0,30
152	156,0	461,0	0,33

CIRROSIS      CON      ASCITIS

<u>P.F.R. N°</u>	<u>F.G.</u> ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<u>F.P.R.</u>	<u>F.F.</u>
28	77	366	0,20
30	80	---	---
38	81,8	93	
65	136,0	602	0,23
70	46,0	418	0,15
75	79,0	295	0,29
90	93,0	340	0,27
99	105,0	445	0,23
148	118,0	340	0,29

## RESULTADOS

### I CIRROSIS CON ASCITIS "Descompensada"

En los últimos años, la mayoría de los esfuerzos en la investigación del papel del riñón en las enfermedades hepáticas han sido dirigidas al estudio de pacientes con cirrosis descompensada. Son muchas las observaciones que indican la existencia de anomalías renales en este grupo.

#### a) Acción sobre la diuresis

En el primer grupo de enfermos, cirróticos con ascitis, la inyección de "urosemid a dosis oscilantes entre 0,286 y 0,585 mgrs /Kg de peso han producido un sensible aumento de la diuresis. Las dosis mayores de Furosemid van seguidas desde el primer momento de un aumento de la diuresis que se hace manifiesto ya en los primeros quince minutos que siguen a la inyección endovenosa del preparado, si la dosis disminuye por debajo de 0,30 mgrs/Kg se interpreta que además de ser menor el efecto diurético conseguido, tarda más en instaurarse hasta que incluso deja de ejercer su acción.

La terapéutica del síndrome hidropigénico que caracteriza a uno de los estadios de la cirrosis hepática se basa actualmente en el empleo de saluréticos, como los diversos derivados tiacínicos, los antialdosterónicos, etc.

E en efecto mediante oportunas asociaciones de los mencionados diuréticos, se puede influir en la reabsorción hidrosalina en los túbulos renales, obteniendo en el cirrótico en fase ascítica, una diuresis de sodio bastantes satisfactorias.





No sería exacto afirmar, sin embargo, que en todos los casos los resultados hayan correspondido a las esperanzas.

Por lo demás, la experiencia demuestra a todos los médicos, que con el avance de la hepatopatía cirrótica los enfermos son cada vez mas refractarios al tratamiento salurético.

Teniendo presente que la acción de los expresados diuréticos se ejerce solamente a nivel tubular, es evidente que los efectos deben ser proporcionados en cierto modo a la cantidad de orina, mejor preorina, que en aquel momento funcional, el glomérulo tiene posibilidad de ultrafiltrar.

b) acción sobre el Cts

De los enfermos cirróticos con ascitis que hemos estudiado, sin relación directa con la dosis empleada se observa que en seis aumenta la filtración glomerular, de forma mas o menos sostenida, y se encuentra disminuida entres.

c) acción sobre el Pah

El aclaramiento de Pah experimenta tras la inyección de Furosemid un aumento en cinco de los enfermos estudiados en ambos periodos de aclaramiento, mientras que en los otros cuatro, en dos de ellos la elevación se limita a uno de los periodos.

Sin embargo la eliminación de Pah no es paralela a la elevación del Cts mas que en los seis enfermos, mientras que en otros tres muestra variaciones discordantes.

d) Eliminación de sodio.-

El aumento de su eliminación de sodio es constante en 8 de los enfermos estudiados, a veces alcanzan valores que duplican la eliminación inicial.

e) Reabsorción de sodio

La reabsorción de sodio disminuye en ocho de los enfermos estudiados, permaneciendo constante en uno. En todos los enfermos se observa una mejoría del cociente sodio potasio, es decir la pérdida de sodio es proporcionalmente mayor a la del potasio.

La natremia disminuye, pues, a medida que la forma morbosa aumenta, proceso éste aparentemente paradójico si se tiene en cuenta que en la cirrosis hepática en fase ascítica se instaura, junto a una mayor retención de agua un aumento de retención de sodio tanto mayor cuanto mas avanzado es el estado de la enfermedad.

Este aumento de la retención de sodio y de consecuencia del agua, se instaura a causa del hiperaldosteronismo y de la reducción del F. G. a su vez determinados por ese estado de hipovolemia arterial propia del cirrótico.

Existe, pues, una disminuida eliminación de sodio y contemporáneamente una disminución del valor en sangre del mismo catión, fenómeno que Albeaux-Fernet y Romani, Cachera y col, quisieron interpretar como debido, al hecho de que, por la notable reducción del Filtrado glomerular a nivel vascular el agua en condiciones isoosmóticas sería reabsorbida en cantidad superior

a la del sodio. Darnitz en cambio lo atribuye a defectuoso funcionamiento a nivel celular de la bomba de sodio, con el consiguiente aumento del catión a nivel intracelular a costa del extracelular.

La contraparte mas importante, desde el punto de vista fisiológico, es la formación de edema y ascitis en una relativa disminución en la excreción urinaria de sodio. En ausencia de un balance positivo de sodio (y agua) no podría haber formación de edema.

Desde el trabajo de Farnsworth, en 1948, ha habido un gran número de publicaciones que demuestran que los pacientes con cirrosis de Laennec descompensada poseen una gran capacidad para la retención de sodio; en efecto, estos pacientes con frecuencia excretan orina prácticamente libre de sodio. Al administrarse una sobrecarga aguda de sodio, los enfermos que forman activamente ascitis o edema presentan una definida limitación en su respuesta natriurética. Además los enfermos con cirrosis descompensada pueden tener una desaparición total o una evidente inversión de las características de excreción de sodio mas notable normalmente durante el día que de noche.

Se cree que la cantidad de sodio excretada en la orina es la resultante de dos operaciones: la filtración glomerular y la reabsorción tubular. Los pacientes con filtración glomerular normal pueden tener ascitis y edema acentuados, así como también una notable disminución en la excreción renal de sodio. Esto indica que una reducción en la filtración glomerular no es un requisito para la acumulación de ascitis o la disminución de la excreción de sodio. La causa de una dis-

minución en la cantidad de sodio excretada cuando existe una concentración de sodio normal en el filtrado glomerular, es un aumento de la reabsorción tubular de sodio. El mecanismo de la reabsorción de sodio aun no ha sido completamente aclarado.

#### CIRROSIS SIN ASCITIS COMPENSADA

Son relativamente pocos los trabajos que se han publicado acerca de la función renal en pacientes con cirrosis compensada. Vamos ahora a los resultados obtenidos por nosotros.

##### a) Acción sobre la diuresis.-

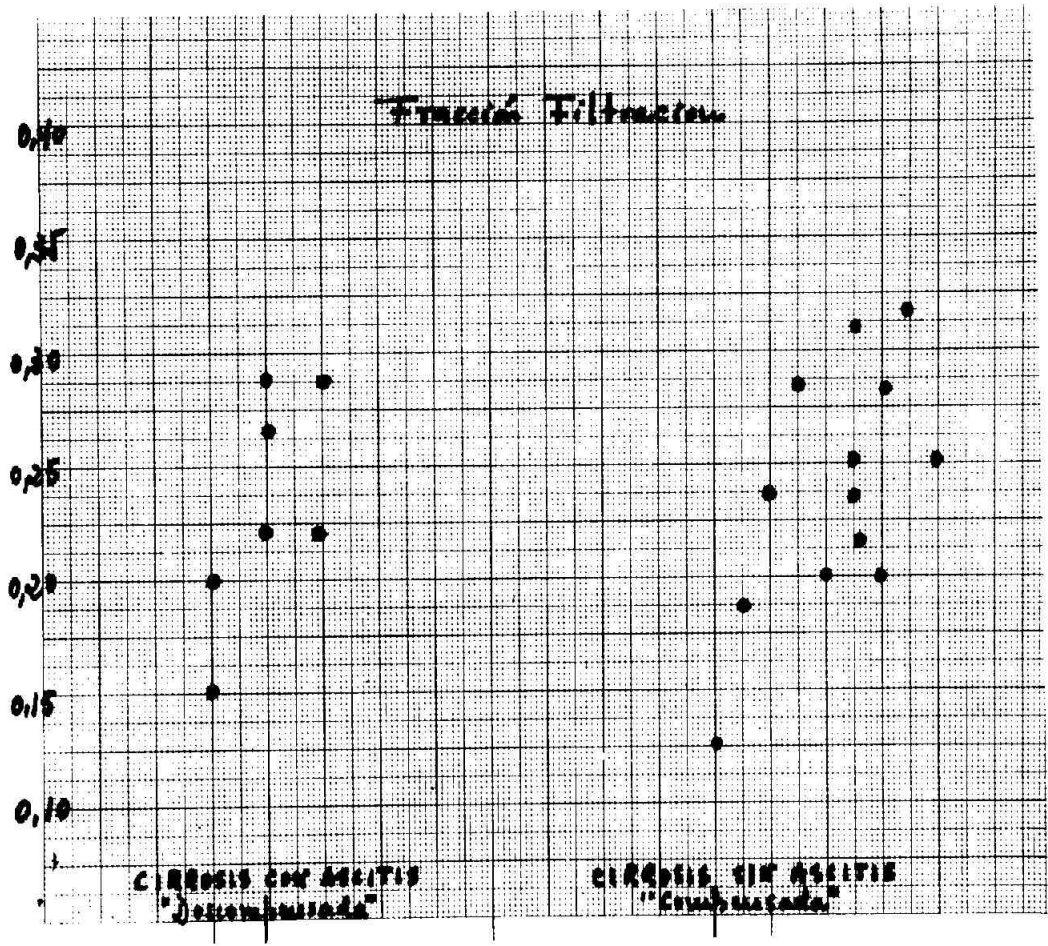
La inyección de Furosemid va seguida en el grupo de los cirróticos sin ascitis de un aumento constante de la diuresis que oscila entre 2 y 8 veces la diuresis media de los periodos basales. Este aumento se experimenta además desde el principio, siendo, por tanto, mas constante y precoz que en el grupo anteriormente comentado.

##### B) Acción sobre el Cts y Pah

En la mayoría de ellos se ve un aumento del aclaramiento de tiosulfato y de para-amino-hipurato.

Reabsorción de sodio. La reabsorción de sodio disminuye de una forma directamente proporcional a la dosis empleada.

Estimamos útil para una mejor comprensión de lo que hemos observado, resumir esquemáticamente el ciclo evolutivo de las alteraciones renales y de las modificaciones plasmáticas en el curso de las cirrosis hepáticas. El criterio que seguiremos basado en precisas constataciones de carácter clínico, podemos distinguir en los cirróticos en la fase ascítica dos estadios:



estadios, el primero el que vamos a llamar de compensación y el segundo, terminal de no compensación caracterizado por una sintomatología funcional, al que VESIN y col. denominaron (aumento de la Kaliemia, azotemia y oliguria).

Podemos decir que los tres estadios, clínicamente vienen a corresponder en la práctica: el primero, a la fase de diuresis todavía espontáneamente suficiente, el segundo a la fase de diuresis suficiente pero solo con ayuda de diuréticos y el tercero, en fin, a la fase de diuresis insuficiente incluso con ayuda de los diferentes diuréticos de que se dispone.

Hemos observado los valores de albuminuria, hematuria microscópica, cilindruria y peso específico y azotemia veamos qué resultados hemos obtenido:

#### I) Albuminuria.-

En el I estadio nunca encontramos rastros de albúmina, en el II estadio, en cambio, la encontramos en un 40% de los casos, finalmente en el estadio III, en el 60% siempre en cantidades no dosificables. Nuestros datos concuerdan en líneas generales y teniendo en cuenta el diferente criterio de clasificación seguido, con los obtenidos por RUOL y col. (41,9 % de los casos observados) GIRAUD y col. (60%), BAXTER y ASCHWOETH 60%, en cambio resultados diferentes fueron obtenidos por PARIS, el cual, contrariamente a todos los demás encontró albuminuria en un solo caso de entre 12.

## II Hematuria microscópica:

En el estadio I fué encontrada en el 20 % de los casos, en el estadio II en el 68 % y en el estadio III en la totalidad de los casos, es interesante recordar algunos datos obtenidos por otros autores tales como PARIS en el 50% de los casos observados por él.

Respecto a la aparición de la sangre microscópica en la orina de los cirróticos, juzgamos útil señalar lo que CATTAN y col. han estimado puede ser su causa: dichos autores los únicos que a juzgar por los datos bibliográficos que poseemos se han manifestado sobre la cuestión, atribuyen la hematuria a las bruscas modificaciones vasomotoras a que es sometido el riñón a consecuencia del estasis portal y de la alteración de la hemodinámica abdominal, mediante reflejos simpáticos de tipo irritativo.

## III) Cilindruria.-

Rarísimos cilindros hialinos fueron encontrados en dos casos de pacientes del estadio III, pero en los otros estadios, nunca, y sobre todo en ninguno se observó la presencia de cilindros granulados.

## IV) Peso específico.-

El peso específico en todos los casos y sin ninguna diferencia entre los variados estadios resultó prácticamente normal.

Del conjunto de todos estos datos se desprende



de un modo evidente que en el estadio I la orina presenta de ordinario, en casi la totalidad de los casos, valores absolutamente normales. En el estadio II, en cambio, se manifiesta con cierta frecuencia valores urinarios ya de carácter patológico ( hematuria mas evidente, albuminuria). Finalmente en el estadio III las características de padecimiento renal aparecen mucho mas marcadas y con frecuencia todavia mayor.

#### Azotemia.-

En el estadio I la media de los valores fué de 0,26 grs.%, en el estadio II de 0,32 gr.% con valores por debajo de 0,40 grs.% ; en el estadio III, en cambio, los valores se mantienen siempre sobre 0,50 grs.%.

De todo esto, pues, nos parece que puede deducirse que, en ausencia de hemorragias digestivas, o de brutales deplecciones hidrosalinas (paracentesis, diarreas ) etc. cuando en las cirrosis hepática el porcentaje azotémico se acerca a 0,45 grs.% - 0,50 grs.% está evolucionando hacia el III estadio.

Haciendole así parecerá totalmente evidente que a cada uno de los tres estadios distinguidos por nosotros, con criterio puramente clínico, corresponde una situación renal, y de índices plasmáticos, bien diferente y hasta nos atreveríamos a decir característica.

En el estadio I no hay ascitis ni edemas. Normales el intercambio catiónico ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) y la azotemia, nunca albuminuria, solo raramente hematuria microscópica, normales los demás índices de la función renal.

En el estadio II, clínicamente caracterizado por la presencia de ascitis y edemas, se encuentran natremia, kaliemia y azotemia normales, y son frecuentemente la albuminuria y la hematuria microscópica. Siendo comprometidos el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal.

En el estadio III, en fin, clínicamente caracterizado por ascitis y edemas persistentes, se encuentra constantemente hiponatremia, aumento de la kaliemia, pequeño aumento de la azotemia, presencia constante de albuminuria y hematuria microscópica, a veces cilindros hialinos.

Siempre gravemente comprometidos los principales índices de la función renal, flujo plasmático, filtrado glomerular.

La revisión de la literatura demuestra que la alteración electrolítica característica de estos enfermos es la existencia de una deplección de potasio, que a veces tiene reflejo en las cifras plasmáticas y otras no. Casey estudió este problema llegando a la conclusión de que guarda relación la gravedad de la hepatopatía y la deplección de potasio, cuando se encuentran bajas las cifras de potasio el pronóstico es peor.

Se ha podido estudiar en la mayoría de nuestros enfermos la determinación de sodio y potasio extracelular e intracelular.

El mayor número de estudio corresponde a los enfermos con ascitis. En el grupo de los enfermos con ascitis se encuentra que la concentración de sodio intracelular era practicamente normal en la mayoría de ellos. Las cifras de potasio intracelular se observa que en el curso de su enfermedad todos tienden a bajar, siendo este descenso poco llamativo, no prestándose a conclusiones.

En las cifras plasmáticas encontramos, por el contrario, mas alteraciones; existe hiponatremia, que se intensifica a medida que el enfermo evoluciona peor.

La potasemia está tambien alterada, en muchos de ellos las cifras eran inferiores a 4 meq/litro, en algunos que condujeron al exitus las cifras eran aún inferiores a 4 meq/litro.

### HEPATITIS.-

Muchos son los estudios que sugieren la existencia de cierta disfunción renal en las hepatitis, pero las pruebas para ello son contradictorias. Algunos trabajos señalan una alteración de la capacidad de concentración, indicando una disminución del filtrado glomerular. Otros estudios se han ocupado primordialmente de la disminución de la diuresis acuosa, por lo general sin determinaciones de la hemodinámica renal. Así Von Noorden notó aumento en la formación de orina durante la fase de convalecencia. Esta observación fué ampliada por Jones y Eaton quienes revisaron las anotaciones relativas al ingreso y eliminación de líquidos de sus pacientes con hepatitis; y comunicaron que la diuresis se producía precozmente en el periodo de recuperación y podría anunciar una evolución favorable. La disminución de la diuresis acuosa ha sido observada durante la hepatitis aguda.

Papper obtuvieron observaciones contrarias a las mencionadas, en un estudio de la respuesta diurética a la administración de agua en un grupo de diez pacientes con hepatitis. Todos los pacientes demostraron una capacidad para diluir la orina que se consideró dentro de los límites normales. La única diferencia entre los dos autores reside en los detalles de sobrecarga acuosa, Labby y Hoagland utilizaron una carga única, mientras que Papper utiliza una sobrecarga sostenida.

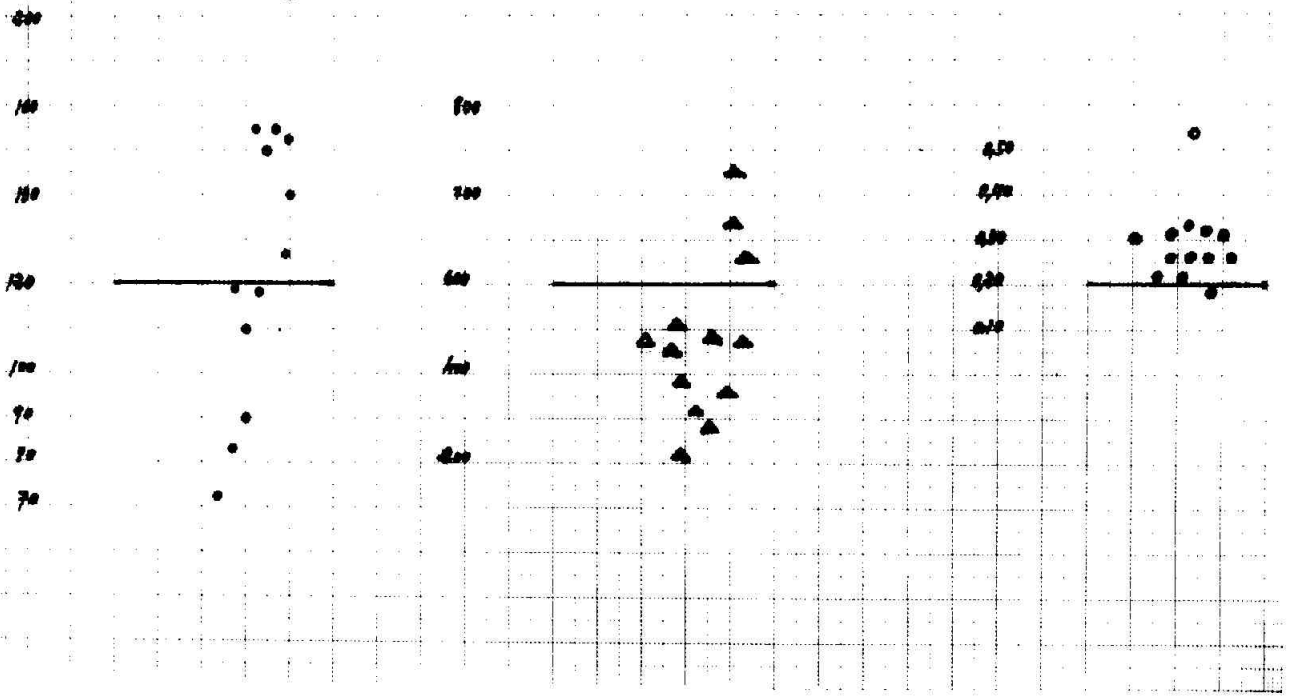
A juzgar por los datos de que se disponees obvio que el problema de la función renal en las hepatitis

HEPATITIS

Cts (101173) media 120  
ml/min/670ml<sup>3</sup>

Cpak (489-745) media 600  
ml/min/670ml<sup>3</sup>

F.F.  
6.20



no está del todo resuelto. Sin embargo es importante que puede existir una importante disfunción hepática sin que se acompañe de un defecto adverso sobre la filtración glomerular o la diuresis acuosa.

En enfermos afectados de hepatitis hemos observado que el filtrado glomerular es prácticamente normal, con discreto aumento, y una disminución del flujo plasmático renal, con elevación en la mayoría de ellos de una elevación de la fracción de filtración.

Los estudios realizados por nosotros con vistas al conocimiento de la situación funcional del riñón en hepatitis y cirrosis nos ha permitido obtener experiencia, si bien hay que hacer notar que los estudios funcionales realizados por diferentes grupos de investigadores no se prestan a conclusiones: Primero porque hay discrepancias en la técnica empleada por los distintos investigadores, segundo porque la situación de cada enfermo es diferente, y tercero porque no conocemos las cifras normales de un enfermo ante la aparición de la ascitis. Se han llevado a cabo numerosas mensuraciones en pacientes con cirrosis hepática, habiéndose obtenido resultados diferentes.

Para FARNSWORTH y KRAKUSIN encontraron cifras bajas de eliminación de manitol en sus dos pacientes, y vieron que la retención sódica era mas llamativa en estos individuos que en los pacientes con volumen circulatorio disminuido en grado sumo por insuficiencia cardiaca congestiva. GOODYER y otros mediante el empleo del manitol, observaron que solo uno de los cinco cirróticos con ascitis tenia una filtración glomerular menor cabada (unos 60 c.c. por minuto). EPSTEIN y colaboradores utilizando la eliminación de inulina, demostraron que solo 5 de los 12 enfermos con ascitis tenian una excreción de sodio disminuida, pero todos, los 12 individuos, poseian una excreción glomerular normal. Llegaron a la conclusión

de que el defecto era provocado por un incremento en la reabsorción tubular de sodio, pero no por reducción de la filtración glomerular.

SCHMIDT y BARTER no fueron capaces de establecer ninguna diferencia importante entre la velocidad de filtración glomerular de los individuos sanos y de los cirróticos aunque los valores de los enfermos cirróticos, en partes de sus estudios, eran un poco mas bajos de los normales.

SIMS no descubrió ninguna diferencia en las eliminaciones de manitol y en la de para-amino-hipurato entre cirróticos con ascitis e individuos sanos. No obstante en 6 de un total de 15 cirróticos con ascitis los parámetros estaban reducidos en grado moderado.

GIGLI y GIOVANNETTI registraron una filtración glomerular disminuida en pacientes con ascitis y edema.

VALLERY-RADOT y colaboradores comunicaron una depresión importante de la eliminación de manitol en los cirróticos con ascitis, estando los valores mas bajos en los casos de mayor gravedad.

PARIS revisando la literatura médica, junto con algunas investigaciones propias en las que utilizó el hiposulfito sódico para la medición de la velocidad de filtración glomerular, le permitieron afirmar que la velocidad de filtración glomerular está lentificada con frecuencia en los cirróticos con ascitis, y que en ciertas ocasiones una vez pasada la ascitis los valores ascienden por



encima de las cifras normales. Estas conclusiones apoyan el trabajo de LESLIE, JOHNSTON y RALLI, el flujo plasmático renal persiste generalmente normal en presencia de una cirrosis sin ascitis o con una ascitis estable, lo han encontrado aumentado en los casos en que la ascitis se forma rápidamente. Comprobaciones análogas han sido hechas por FARNSWORTH y KRABOUCIN y por PATEK y col.

Las técnicas mas precisas de aclaramiento permiten obtener mas claros resultados.

Nuestra propia experiencia, comparada con la demás autores que se han ocupado del problema (VESSIN y CATTAN, el ya citado PAPPER, BARTER, etc, nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

En los enfermos afectos de hepatitis se observa un filtrado glomerular practicamente normal, con discreto aumento y una disminucion del flujo plasmático renal, con elevación en la mayoría de ellos de la fracción de filtración.

En los cirróticos compensados es evidente, en la mayoría de los casos estudiados, una alteración de la función renal, consistente, en un descenso discreto del flujo plasmático renal, mientras que se mantiene un filtrado glomerular practicamente normal, haciéndose a expensas de la fracción de filtración.

En cambio en los cirróticos descompensados, la presencia de ascitis, se manifiesta por un acentuado descenso del flujo plasmático, y lo que es más importante un descenso llamativo del filtrado glomerular con elevación de la fracción de filtración. Si observamos fases evolutivas de estos enfermos entonces veremos que estas alteraciones funcionales renales son más evidentes.

Queremos resaltar el valor práctico de estos métodos, el interés que pueden tener no es solo puramente científico, sino también, y en mucho mayor grado, práctico. Nuestro deseo no es comentar con prolijo detenimiento el valor científico del método de clearance. Recordemos tan solo que con ayuda del clearance pueden ser estudiadas bajo circunstancias normales y patológicas funciones renales de capital importancia. El valor práctico del método es en primer lugar de tipo diagnóstico y pronóstico. En tales casos el procedimiento de clearance puede prestar extraordinarios y certeros servicios.

Con la exposición de estos métodos habremos con seguido señalar el significado y el valor de los aún jóvenes métodos de clearance.

Realmente es imprescindible contar con un laboratorio de absoluta confianza para los minuciosos análisis químicos, y por otra parte la interpretación de los resultados necesita de una cierta experiencia.

La indicación de la práctica del clearance puede establecerse con muy variada amplitud. La técnica de aclaramiento no sustituye a la de las exploraciones clí-

nicas de rigor, pero representa un elemento diagnóstico del que no cabe prescindir en todos aquellos casos en que los tradicionales métodos rutinarios no permitan un diagnóstico preciso.

Hoy día han sido abandonadas las teorías que tendían a explicar la nefropatía cirrótica sobre la base de que se debía a la existencia de hepatonefrotoxinas circulantes a productos de la absorción intestinal que escapaban al filtro hepático y por lo tanto llegaban directamente al riñón a través de las anastomosis portorenales, a productos de degradación proteica eliminados a través del filtro renal.

También ha sido definitivamente demostrado que nada puede influir la ascitis al respecto, en cuanto determinante de hipertensión en las venas renales, desde el momento que no se nota modificación alguna en el funcionamiento renal después de la eliminación de aquella.

Por otra parte los autores que se ocuparon del aspecto propiamente anatómico de la nefropatía cirrótica afirmaron, como hemos recordado, que las lesiones renales observadas no podían dar una explicación adecuada del particular funcionamiento del riñón mismo.

Es parecer general, en el actual estado de nuestros conocimientos, atribuir más bien la actitud funcional del riñón, en el curso de las cirrosis, a particulares modificaciones de la situación hemodinámica general que se producen en la evolución de dicha enfermedad.

En efecto, en el cirrótico ascítico, aunque a menudo se observe un estado hipercinético, caracterizado por un aumento del caudal circulatorio, se establece

igualmente un estado de hipovolemia.

Muchos son los factores que concurren notoriamente a determinar este estado hipovolémico: tengamos presente en efecto, la gran cantidad de masa sanguínea mantenida a nivel de los vasos mesentéricos enormementepletóticos; la trasudación de líquido a nivel capilar (ascitis, edema) la irritación de algunos territorios como el cutáneo, muscular, óseo, la disminución de las resistencias periféricas debidas al nivel hemático de los estrógenos y de parativulares sustancias de acción vasodilatadora incompãtamente inactivadas por el hígado cirrótico, la presencia a nivel hepático de numerosas alteraciones vasculares representadas por circuitos que llegan a crearse por obra de capilares y de los pequeños vasos entre los conductos portales, y la arteria hepática, muchos de ellos neoformados, de modo que en la cirrosis la irrigación del parenquima hepatico está representada por el 75% y mas sangre arterial, mientras que en el sujeto normal es prevalentemente portal, resulta pues evidente que como esta masa sanguínea puede circular a través de las venas suprahepáticas a causa de la alteración de la arquitectura del hígado, es arrastrada a las venas cavas, realizándose un importante shunt arterio-venoso entre arteria hepática vena porta y venas cavas.

Es lógico que a esta hipovolemia efectiva

sigue cada vez mas acentuada el aporte de sangre al riñón que se afectará consecuentemente con una disminución cada vez mas sensible del flujo plasmático renal y filtrado glomerular, con el consiguiente aumento de la retención hidro salina.

No olvidemos que la disminución de la irrigacion renal no es mas que una de las muchas consecuencias de la hipovolemia.

Viene bien, en efecto, recordar el importantísimo papel ejercitado en el determinismo de la retención hidro salina por dos hormonas, y precisamente por la aldosterona y por la hormona antidiurética neurohipofisaria.

La aldosterona reduce de hecho la excreción de sodio y aumenta la de potasio a través de un mecanismo tubular distal, las modificaciones de la volemia estimulan a los receptores del volumen situados al parader en el glomo carotideo y en la annicula derecha, los cuales determinan la hipersecreción aldosterónica, con la consiguiente retención sódica.

Ciertas modificaciones del volumen sanguíneo serían tambien responsables al parecer de la hipersecrecion de A.D.H. BISSET y LEE demostraron, en efecto, valores hemáticos de A. D. H. en los cirróticos notablemente superiores a lo normal, de ahí la imposibilidad para el riñón cirrótico de eliminar el agua libre a nivel del

túbulo distal, con retención acuosa superior a lasódica, con la consiguiente hiperhidratación e hiponatremia relativa.

De todos modos, parece justificado el concepto de que la principal causa de la modificación funcional del riñón en el cirrótico es la disminución de la volemia.

La expresada actitud funcional debería ser interpretada como un intento por parte del organismo de compensar la volemia y el desequilibrio osmótico.

Desgraciadamente, sin embargo, al persistir las graves y difusas alteraciones anatómicas y hemodinámicas típicas de la enfermedad cirrótica, no se logra dicha compensación, es más, resulta de ello, con la reducción de la diuresis, un empeoramiento.

Al progresar la forma, son actualizados otros mecanismos, compensación volémico y osmótico, así aumenta la resistencia de las arteriolas conducentes al glomérulo con el fin de reducir lo más posible el filtrado glomerular, y sobreviene una hiperplasia del sistema yuxtaglomerular, responsable de la secreción de renina.

Parece de todos modos probado que a la renina le corresponde la actividad de estímulo sobre la secreción aldostérmica que pretende aumentar ulteriormente la retención sódica.

Por tanto la disminución progresiva del flujo plasmático y del filtrado glomerular, se explica por la

tendencia del organismo a volver, a sus valores normales a la volemia y a la osmolaridad.-

Hemos procurado exponer con la mayor objetividad posible las numerosas teorías e hipótesis elaboradas hasta ahora.

Es obvia la complejidad y los numerosos puntos oscuros que presentan todavía las numerosas teorías, esperamos que ulteriores investigaciones puedan dar a este interesante problema una solución precisa.-



CONCLUSIONES.-

Se estudian 40 enfermos afectados de hepatitis y cirrosis a los que inmediatamente después de su ingreso en la clínica se someten a riguroso estudio clínico y fisiopatológico no solo de su enfermedad sino también de la función del hígado para aclarar la cuantía de su compromiso. Se realizan estudios de la función renal con la técnica habitual utilizada por nosotros, llegándose a las siguientes conclusiones:

1º.- En los enfermos afectados de hepatitis se observa un filtrado glomerular prácticamente normal, con discreto aumento y una disminución del flujo plasmático renal, con elevación en la mayoría de ellos de la fracción de filtración.

2º.- En los cirróticos compensados es evidente en la mayoría de los casos estudiados, una alteración de la función renal, consistente en un descenso discreto del flujo plasmático renal, mientras que se mantiene un filtrado glomerular prácticamente normal, haciendo a expensas de la fracción de filtración.

3º.- En los cirróticos descompensados, la presencia de ascitis, se manifiesta por un acentuado descenso del flujo plasmático, y lo que es más importante un descenso llamativo del filtrado glomerular con elevación de la fracción de filtración.

4º.- A juzgar por los datos de que disponemos interpretamos que el problema de la función renal en las

hepatitis no está del todo resuelto. Sin embargo, es evidente que puede existir una disfunción hepática sin que se acompañe de un efecto adverso sobre la filtración glomerular.

El diverso comportamiento, en los diversos estadios de las cirrosis, de la respuesta a la terapia diurética, podría explicarse como una eventual y progresiva afectación de la función renal, y está demostrado que existe realmente, en los cirróticos en fase avanzada, un déficit funcional tanto glomerular como vascular. El cuadro clínico incluye alteración de la función renal manifestada por oliguria, azotemia, reacción disminuida a la sobrecarga de agua, hipotensión arterial, que se desarrolla de un modo insidioso. La azotemia se debe al notable descenso en el ritmo del filtrado glomerular que se produce cuando la dolencia cirrótica está muy avanzada. No existe lesión morfológica específica que explique la deficiente función renal en la cirrosis. La lesión de la función renal se debe a los factores hemodinámicos que provocan un descenso del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular.

La progresiva contracción fibrótica del hígado crea una resistencia creciente al flujo a través del circuito hepatoportal, hallándose una gran fracción del volumen sanguíneo total en la red portal. Disminuye el volumen de sangre en la circulación arterial. Finalmente el volumen sanguíneo arterial desciende a un valor en el cual

se observa hipotensión, a pesar de la constricción arteriolar periférica compensadora, y de la reducción de la perfusión orgánica del sistema ( del cual es representativo el descenso del flujo plasmático).

En la etapa de reducción notable de la perfusión renal, todas las medidas diuréticas son inefectivas ( y a menudo perjudiciales). De hecho, no existe un enfoque práctico de este serio problema, por ahora. Se necesita un aumento sostenido del volumen sanguíneo arterial para mejorar y restablecer la reactividad diurética. Idealmente, ésta debería desarrollarse como consecuencia de la mejoría de la función celular hepática, con cierta resistencia decreciente al flujo en el circuito hepato portal. Como esto no puede conseguirse por lo general en el hígado con contracción fibrótica, las otras posibilidades teóricas de mejorar el volumen sanguíneo arterial comprenden tratamientos de perfusión, procedimientos quirúrgicos de desviación, para expandir el volumen plasmático, en tanto se elimina gradualmente la ascitis. Todos son arriesgados y de efectividad limitada en los pacientes arriesgados que se hallan en la etapa final de la dolencia cirrótica.

En la cirrosis sin ascitis, compensada. Si bien los datos de que disponemos son limitados para una interpretación amplia y precisa, es evidente que en el enfermo con cirrosis compensada se pueden detectar anomalías en la excreción renal de agua y sodio. Además estas anomalías parece que pueden existir cuando la filtración glomerular está dentro de límites normales.

En la cirrosis con ascitis descompensada, la presencia de ascitis, se manifiesta por acentuado descenso del flujo plasmático renal y un descenso llamativo del filtrado glomerular con elevación de la fracción de filtración.

S<sub>o</sub> ha demostrado que nada puede influir la ascitis, al respecto, en cuanto determinante de hipertensión en las venas renales, desde el momento que no se nota modificación alguna en el funcionalismo renal después de la eliminación de aquella. Aun cuando, ~~hay~~ autores que han observado, que la paracentesis abdominal y los cambios de posición pueden producir una mejoría del filtrado glomerular, y en el flujo plasmático renal, ~~hay~~ autores que <sup>dudan</sup>, que la formación de ascitis por si misma sea un factor fundamental en la observada disminución del flujo plasmático y filtrado glomerular, porque los efectos de la paracentesis son de breve duración.

En efecto en el cirrótico ascítico se establece un estado de hipovolemia y son muchos los factores que concurren notoriamente a determinar este estado hipovolémico.

Es lógico que a esta hipovolemia efectiva sigue una reducción cada vez mas acentuada del aporte de sangre al riñón, que se afectará consecuentemente con una disminución cada vez mas sensible del flujo plasmático y filtrado glomerular con el consiguiente aumento de la retención hidrosalina.-

RESUMEN

Se estudia la función renal en 40 enfermos afectados de hepatitis y cirrosis con diversos grados de afectación, a los que a su llegada a la Clínica se realizan las pruebas de función renal con la técnica habitual en nosotros.

Los enfermos cirróticos se dividen en dos grupos: aquellos cirróticos que tenían ascitis en el momento de la realización de la prueba y aquellos que no la presentaban.

Se estudia el efecto de la inyección intravenosa de Furosemid sobre la diuresis, aclaramiento de CTs y C<sub>125</sub> filtración, reabsorción y eliminación de sodio, kaliemia, azotemia, peso específico, y estudio analítico de orina: albuminuria y sedimento urinario.

Tras dos periodos de prueba de 15 minutos considerados como basales y durante otros dos que siguen a la inyección dadas las características evolutivas de los enfermos se observa incremento de la diuresis, disminución de la reabsorción de sodio. Se observan los resultados en hepatitis, cirrosis con ascitis y cirrosis sin ascitis.

Se compara nuestra experiencia con la de otros autores que se han ocupado del problema. Después de recordar los factores que intervienen en el determinismo de la nefropatía cirrótica, se pone de relieve la importancia del estudio de la función renal.

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

ANDREU KERN, F. BARRANCO M, y CARNEADO J. Actas del X Congreso de Patología Digestiva y de la Nutrición Oviedo, Jun. 1.965

ALBEAUX. FERNET M. ROMANI I, D. Bull Mém. Soc, Med Hôp Paris  
15-1277-1.963

BAHL, A.N. Renal efficiency in portal cirrhosis.  
J.Ass. 277- 82, 1964

BALDUS, W P The Kidney in cirrhosis. Disorders of renal function  
Ann. Int. Med. 60, 366-77 mar 65

BALDUS W.P. FEICHTER R.N. SUMMERSKILL The kidney in cirrhosis  
I Clinical and Biochemical features of the azotemia of hepatic failure. Ann. Inter Med 60, 1964

BARRER F.C. GANN d. s. Circulation 31, 1.016- 1.950

BAXTER. S. H. and ASCHWORTH C. T. Renal lesion in Portal Cirrhosis  
Arch. Pat. 41, 476, 1.946

BRATTON A.C. y E.K. MARSHALL J. BIOL Chem 9 (1950) 216

CACHERA R. DARNIS F. Contribution á l'étude du rôle du foie dans le maintien de l'équilibre hydrique. L'eau en biologie et en Thérapeutique. III Congrès médical International D'Evian Paris-1.951

CACHERA R. DARNIS F. Sem. Hôp. Paris - 27-1843-1951

CACHERA R. DARNIS F. Sem. Hôp. Paris - 27-1849-51

CACHERA R. Acta gastroent. Belg 15-145-1962

CACHERA R. Sem. Hôp Paris 32, 1859- 1955

- CACHERA R. DARNIS F. LUBESTZKI J. Sem.Hôp Paris 29-3602-1953
- CACHERA R. DARNIS F. LUBETZKI J. Rev.Int.Hepatol, 3.633-1.953
- CACHIN A. VARAYA.Le probleme de la diurésse chez les hepatiques  
congrés médical international d'Evian Paris 51
- CATTAN R. SEBOUTKS,HABIB R. Sem HÔp Paris 30,252- 1.954
- CATTAN R. CAROLI; DERBAY C PEQUEGNOT G; VESIN P  
Presse Méd 70,337-1962
- CRUZ AUÑON J. Archivos de Medicina y Cirugia- 1928
- CHERIE LIGNIERE E L y col. On renal Fuction in atrophic liver  
cirrhosis Riv. Pat. Clin, 19 865,86 ,1964
- DARNIS F,DUBRISAY y J. Les cirrhosis du foie,Doin et cie et  
Paris 1.960
- DAWSON J.L. Post operative renal function in obstructive jaundice  
effect of manitol diuresis. Brit.Med. 5427,82- 65
- EISENMENGER,W.S. BLONDHEIM S H BONGIOVANNI A M and KUNKEL  
Electrolyte Studies on patients with Cirrhosis of liver  
J. Clin. Invest. 29 1491- 1950
- EISNER, G M LEVITT M.F. The cirrhotic nephropathy,in Progress  
in Limer Diseases,by Popper,H and Schaaffner F Grune-Stratton  
Inc New Pork 61-119- 133
- EPSTEIN F.H. LESSER BERGER E Y-Renal function in decompensated  
cirrhosis of Liver Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 75-822 -1.950
- FIESSINGER, N and VARAY ,A. Le rien des cirrhotiques  
Presse Med. 46, 1361- 1.938

GIGLI G. GIOVANNETTI S. Semiologia funzionale del rene. Ed Minerva Medica Torino 1,953

GIGLI G and GIOVANNETTI.- La funzione renale nella cirrosi epatica. Riv. Gastro. ent 1951,3,79

GILLMANN A. y col. Am.J. Phisiol. 146-1946-348

GOODYER, A V. N. RELLMAN A S LAWRASON F D EPSTEIN F H

Salt retention in cirrhosis of the liver J, Clin, Invest. 29, 973, 1950

GORESKI, a KUMER Renal failure in cirrhosis of the liver. The Canadian Medical Vol, 50, n° 5 1.964

GORNEL, D. L. LANCESTREMERE. R. G. PAPPER S. LOWENSTEIN L. M.

Acute changes in renal excretion of water and solute in patients with Laennec Cirrhosis, induced by the administration of the pressor amine metaraminol- J. Clin. Invest. 41- 594- 1.962

HOMERO SILVA, ELIZABETH W HALL- Renal involvement in active juvenile cirrhosis J, Clin. Patha 1.965, 18- 157

JICK, H y col On the concentrating defect in cirrhosis of the liver J. Clin. Invest. 43 258-66, 1.964

JONES, W. A. RAO. D. R. G. and BRAUNSTEIN. The renal glomerulus in cirrhosis.- Am. J. Path. 39, 393, 1.961

KOWALSKI H. J. ABELMANN W H J. Clin. Invest. 32-1025-1953

LANCESTREMERE R G DAVIDSON P L EARLY LE OBRIEN F J PAPERS

Renal failure in Laennec's cirrhosis J Clin. Invest. 41 1922



LESLIE, S H JOHNSON B, and RALLI E P Renal function as a factor  
in fluid retention in patients with Cirrhosis of the Liver

J. Clin. Invest. 30: 1200, 1.951

LESLIE, S H JOHNSON; RALLI E P Renal Clearances in patients with  
cirrhosis of the liver, with and without ascites

J. Clin. Invest. 9: 682, 1.949

MORRISON, L M Improvement in kidney function following treatment  
for Cirrhosis of liver- Rev. Gastroent. 14:533- 1.947

ÖNEN, K. H. RENAL hemodynamics in hepatic cirrhosis

Lancet: I- 203- 1.960

PAPPER S. and ROSENBAUM J. D. ABNORMALITIES in the excretion  
of water and sodium in compensated Cirrhosis of the Liver

J. Clin. Med. 40,523- 1.952

PAPPER, S. The role of the kidney in Laennec cirrhosis of the  
liver Medicine ( Baltimore) 1.958, 37 299

PAPPER. S. The role of kidney in Laennec cirrhosis of liver

Medicine 37: 299 1.958

PAPPER S. BELSKY J L and BLEIFER K. H. Renal failure in Laennec  
Cirrhosis of Liver Am. Int. Med. 51 759- 1.959

PAPPER, S SAXON L The diuretic response to administered water  
in patients with liver disease Laennec cirrhosis of the Liver

Arch. Inter, Med (Chicago) 103, 1.959

PAPPER Ann of Med abril 1.968

SEMS J L. A comparasion of renal function with urinary anti  
diuretic zctivity in Cirrhosis of the Liver with Ascites

J. Lab. and Clin. Med: 36, 990 -1.950

THOMAS, J.P. and P.C. BARTTER Relation between diuretic afents  
and aldosterone in cardiac and cirrhotic patients with sodium  
retention

Brit. Med. J. Junio 1.961, 1, 1134

TYLER, J. M. JEFFRIES, J. L. WILDER C E A estudy of the renal  
blood flow by nitrous oxide technique in normal and oliguric  
patients with cirrhosis of the liver Clin.Res. 10 194, 1962

VIAHCERIE, ADHAM; JICK; MOORE J, Med, 272, 387- 1965

VESIN P. Late functional renal failure in cirrhosis with ascites  
pathophysiology, diagnosis and treatment in ak tuelle Probleme der  
hepatologie by Martini, G. A Georg Thieme Verlag Stuttgart,  
1.962, pp 98 109

VESIN P, TRAVERSON, COMBRISSEON A BESSON P HIRCHE MARIE UH CATTAN R  
Le rien du cirrhotique étude de la filtration glomérulaire

Sem Hôp Paris, 38: 3595, 1962

WELT, BATTER J. Clin. Invest. 30, 751- 1.961

WELT; L G W HOLLANDER Jr and W.B. Blythe The consequences of  
potasium depletion J, Clin. Dis 1960, 11, 213

WHITE A G Clinical Disturbances of renal Function, W.B.  
Saunders Company, Philadelphia 1961, 468

PATEK=A. J. MANTIN , H COLCHER H.LOWEL a and EASLE

Effects of intravenous injection of concentrated human serum albumin upon blood pressure, ascites, renal function in patients with Cirrhosis of Liver. J. Clin. Invest. 27: 135- 1.948

PATEK S. SEEGAL D and BEVANS M. COEXISTENCE of Cirrhosis of Liver and glomerulonephritis An. J. Med. Sec. 221: 77 -1.951

RALLI E P.ROBSON J S CLARKE; D= HOADLEND C.L.

Factors influencing ascites in patients with cirrhosis of the Liver J. Clin. Invest. 24- 316- 1.945

REIMAN, A. S. and W. B. SCHAWARTZ The kidney in potassium depletion  
Amer.J. Med. 1.958- 24, 764

SCHELL, H.P.and F C BARTTER An explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis  
J. Clin.Invest. 1.960, 39, 348

SHALDON,S.WALTTER,G. Jaundice and acute renal failure in Aktuelle Probleme der Hepatologie, by Martini G. A. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962-118-122

SHEAR L HALL,P.W.GABUZDA G= S= STUDIES of the renal Failure associated with hepatic cirrhosis J. Lab. Clin. Med. 60,1017, 1.962

SILVA H y col Renal involvement in active juvenile cirrhosis  
J. Clin. Path. 18 157-63, 1965