

EDITORIALES

Alteraciones hemodinámicas y renales en la cirrosis hepática

C. CAMELO Y J. M. LOPEZ NOVOA.

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La cirrosis hepática, cuya importancia como problema sanitario es innecesario subrayar, se acompaña de un síndrome condicionado principalmente por alteraciones en la circulación portal. Este trastorno, limitado en principio a un territorio vascular, determina efectos a escala sistémica, con modificaciones en la hemodinámica y cambios funcionales decisivos en un órgano no dependiente del sistema portal: el riñón. La disfunción renal de la cirrosis abarca un espectro que va desde la simple retención subclínica de sal y agua hasta el edema masivo y finalmente un cuadro específico de insuficiencia renal aguda, el denominado síndrome hepatorenal.

El gran interés que el tema ha suscitado en numerosos grupos y unidades especializadas se fundamenta no sólo en la trascendencia que la alteración tiene por sí misma, sino también en sus múltiples puntos de contacto con otros estados edematosos, tales como la insuficiencia cardiaca congestiva o el síndrome nefrótico. Por añadidura, la comprensión del mecanismo íntimo de balance hidroelectrolítico es todavía incompleta y encuentra, en situaciones patológicas como ésta, un terreno del cual extraer conclusiones sobre aspectos de la fisiología mal conocidos. Existen varias revisiones amplias sobre este problema, algunas muy recientes¹⁻⁵. Nuestro propósito es realizar solamente algunas observaciones sobre aspectos concretos, basados en la experiencia de nuestro laboratorio y el análisis de la literatura intentando describir las controversias y resaltar los interrogantes de mayor interés desde nuestro punto de vista.

La distribución de los trabajos parece seguir la de tres sistemas reguladores principales, de elevada complejidad y estrechamente relacionados entre sí: a) el mecanismo renal de eliminación de agua y electrolitos, con particular referencia a la función tubular y las vinculaciones de la misma con los cambios hemodinámicos; b) el conjunto de interacciones hormonales que controlan la homeostasis del espacio extracelular, la capacidad de dicho espacio y su grado de repleción; c) la identificación de receptores de diversa naturaleza (osmo, ión, vol, baro), la integración de los impulsos recogidos a diferentes niveles, y el conocimiento de las diversas vías de eferencia^{1,2,4-6}.

HECHOS CLINICOS Y MODELOS EXPERIMENTALES

La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en humanos, en los que se efectuaron observaciones clíni-

cas, medidas de función renal y capacidad de manejo de agua y electrolitos en restricción y sobrecarga, estudios hemodinámicos y pruebas de expansión con soluciones de variadas características oncóticas y/o mediante la técnica de inmersión practicada por EPSTEIN^{1,6}. Por último se han efectuado múltiples abordajes farmacológicos (diuréticos, agonistas y antagonistas hormonales), al tiempo que se acumulaban valoraciones de actividad hormonal y del sistema nervioso central y periférico. El resultado resumido de todas estas experiencias se encuentra en los cuadros I, II y III.

Estos tres cuadros dan una visión global, aunque estática, de una gran parte de lo que se conoce hasta el momento sobre el particular. Sin embargo, las alteraciones no se presentan necesariamente en forma simultánea y su relación cronológica no es bien conocida. Por añadidura, las observaciones en estadios precoces de la enfermedad son muy escasas y de difícil interpretación¹⁸. Para subsanar esta carencia de información se han desarrollado algunos modelos animales, que han aportado resultados valiosos principalmente en la esfera patogénica. Los principales en uso en la actualidad o en años recientes son: la cirrosis en ratas, inducida por tetracloruro de carbono/tenobarbital o por ligadura del conducto biliar; cirrosis etílica en primates; cirrosis en perros, por ligadura del conducto biliar o por dimetilnitrosamina (abandonada por riesgo de toxicidad en manipuladores). Todos estos modelos han recibido la crítica de su falta de semejanza con la cirrosis humana, pero a pesar de ello existe el convencimiento de que son comparables con la enfermedad del hombre.

A partir de este conjunto de informaciones podría intentarse una clasificación del paciente cirrótico según factores funcionales; sin embargo, esto no ha sido posible con un criterio pronóstico más o menos estricto, ya que, por ejemplo, una eliminación baja de sodio, aún con elevación de AP o ARP, no significa que un enfermo vaya a responder o no a los diuréticos. Del mismo modo, es necesario recordar que las categorías compensación/descompensación se refieren a fenómenos clínicos de gruesa evidencia pero no excluyen la posibilidad de que una retención previa de agua y sal, aún siendo masiva, desemboque en natriuresis y diuresis espontáneas y satisfactorias. Sin embargo, podría afirmarse, basándose en datos estadísticos, que el incremento de ARP o AP es propio de las etapas terminales de la enfermedad^{7,19}. Acercándonos a una valoración más ri-

CUADRO I

MANEJO HIDROELECTROLITICO Y FUNCION RENAL ¹⁻⁶⁾

Aumento de reabsorción proximal de Na y agua. Aumento de reabsorción distal de Na y agua.	Esto implica mala excreción de una sobrecarga de agua o de Na, pero la afectación no es necesariamente paralela para ambos.
Filtrado glomerular. Flujo plasmático renal. Aumento de fracción filtrada.	Normales hasta estadios muy avanzados. Tardío.

CUADRO II

HEMODINAMICA ⁷⁻⁹

PAM disminuida. RVP aumentada. IC aumentado. VP aumentado. PVEH aumentado. Idem presión intraesplénica.	La PAM disminuye marcadamente y las RPV no responden como en sujetos normales cuando se administran alfa-bloqueantes (fentolamina), antagonistas de la AII (saralasin), inhibidores de la enzima de conversión (captopril) o se pasa bruscamente a la posición de pie. Resistencia a sustancias presoras ^{5,7,10-16} .
---	---

PAM = presión arterial media.
PVEH = presión venosa enclavada hepática (wedge hepatic venous pressure).
RVP = resistencias vasculares periféricas.
VP = volumen plasmático.
IC = índice cardíaco.

CUADRO III

HORMONAS, MEDIADORES METABOLICOS ¹⁻¹⁷

Actividad de renina plasmática (ARP) aumentada. Angiotensina II (AII) aumentada. Aldosterona plasmática (AP) aumentada. Prostaglandinas vasodilatadoras (PGE ₂ -PGI ₂) aumentadas. Bradikininas disminuidas. Kininógeno disminuido. Catecolaminas (norepinefrina-NE) aumentadas. Actividad nerviosa simpática aumentada. Hormona natriurética disminuida. Arginin-vasopresina (AVP) aumentada. Péptido intestinal vasoactivo (VIP) aumentado. Consumo de fenilalanina (FEN) y tirosina (TIR) aumentado. Estrógenos y prolactina (PRL) aumentados.	Estos datos se refieren en general a la enfermedad avanzada, en fase de descompensación hidrónica.
---	--

gurosa, no pueden analizarse cifras hormonales de manera aislada, ya que por ejemplo la ARP-AII-PG y AVP comparten retroalimentaciones positivas entre sí y dependen a su vez del estado previo de sobrecarga o restricción hidrosalina, actividad, reposo, postura y drogas ³. Los tests de sobrecarga o farmacológicos, como ayuda en el diagnóstico, han quedado restringidos por su escasa utilidad clínica en relación con los riesgos potenciales que presentan.

De lo enunciado, es evidente que aún no se ha alcanzado una metodología de clasificación funcional satisfactoria de estos enfermos, aplicable en forma práctica a su tratamiento y pronóstico.

TEORIAS PATOGENETICAS

En apretada síntesis puede decirse que la primera teoría importante partió de algunos hechos clínicos y de laboratorio sencillos: a) existía un síndrome edematoso; b) la acumulación de líquidos era fundamentalmente en la cavidad abdominal, donde más tarde se comprobaron presiones venosas hepáticas de salida elevadas; esta si-

tuación se mantenía hasta etapas avanzadas de la descompensación; c) la albúmina plasmática tendía a estar disminuida y con ella el poder oncótico del plasma. De la combinación de estos datos surgió la hipótesis de que el fenómeno primario era una extravasación de líquido a nivel hepático, con mal retorno del mismo al sistema vascular. Este hecho estaba avalado por la gran permeabilidad de los sinusoides ¹⁷, que se comprobó luego también en los vasos del omento y mesentéricos ¹⁴. La única vía eficaz para mantener la volemia en estas circunstancias era la retención renal de agua y sal. Esta teoría, denominada del infralleno (underfilling), explica convincentemente asimismo la elevación de ARP, AII y AP y la estimulación simpática hallada por varios autores ^{2,7,16}. Se generaría así un ciclo de hipovolemia, hipotensión, retención hidrosalina y estimulación de hormonas presoras (AII, NE, AVP), en cuyo grado extremo se encontraría el síndrome hepatorenal, idéntico en todo a un fracaso prerenal, salvo en su falta de respuesta a la expansión. No obstante, una nueva serie de resultados obligó a replantear la teoría del infralleno en su forma primitiva; el supuesto teórico fue desvirtuado por las evidencias experimentales, que demostraron que el volumen plasmáti-

co no estaba disminuido sino aumentado^{20,21}, cuestionando el punto central de este esquema fisiopatológico.

La argumentación inmediata, que intentó conciliar este hecho con la teoría del infralleno, sostuvo que lo que en realidad estaba disminuido era el «volumen plasmático eficaz» (VPE), nuevo concepto que pretendía describir «aquel volumen capaz de impresionar con una señal de llenado los receptores homónimos»^{1,6,27}. La evidencia de que también el volumen no esplácnico, sustrato anatómico del VPE, también estaba aumentado y que podrían ocurrir diuresis espontáneas sin aumento del volumen plasmático (VP), condujo a nuevas transformaciones de la teoría, hasta llegar a su forma actual, en que podría enunciarse del siguiente modo: existe una discrepancia o desadaptación entre el continente vascular y el contenido, pero no a expensas de una disminución del segundo sino de un aumento del primero. Este punto sería hoy por hoy la clave principal en el desencadenamiento de los hechos patogénicos, como luego veremos.

Previamente, es preciso recordar que otros investigadores, en lugar de reformular la teoría original, prefirieron diseñar otra, que parecía adaptarse mejor a algunos hallazgos: la retención hidrosalina, incluso con formación de ascitis, aparecía con anterioridad e independientemente de cualquier disminución del volumen plasmático^{22,23}; tanto los mineralcorticoides como la ingesta de sal y agua podían reproducir la formación de edemas. De la misma manera, en ocasiones la diuresis espontánea ocurría sin expansión previa detectable, mientras que la expansión sostenida o sistemas de derivación peritoneo-yugulares no conseguían prevenir la deficiente eliminación líquida, cuando el uso de sal en la dieta no era restringido. En forma resumida, este nuevo planteamiento sostenía que el fenómeno original era una retención activa de sal y agua, a la que luego sucedían los restantes hechos que llevaban al desarrollo de la clínica completa del síndrome edematoso. Esta teoría fue conocida como del «sobrellenado» (overflow) y es posible que su utilidad principal haya sido la de criticar y obligar a la profundización de la teoría del infralleno, acercándose más al ahora considerado mecanismo original.

En la mayor parte de los estudios realizados aparecen hechos fisiopatológicos de difícil interpretación. Pacientes con alto gasto cardíaco y elevado flujo renal presentan natriuresis mínima; un sistema vascular con aumento del volumen produce normalmente natriuresis, mientras que en el cirrótico la respuesta suele ser la inversa. En cierto sentido, la teoría del infralleno puede interpretarse como una hipótesis «aferente»; esto es, los sistemas sensores de repleción y volumen reciben información de déficit de contenido en relación a continente y reaccionan en consecuencia, ahorrando líquido y buscando una compensación que parecería no alcanzarse nunca. Por su parte, el sobrellenado podría analogarse a una hipótesis «eferente», donde el mecanismo original sería un aumento de resorción tubular, por impulsos desconocidos, que desencadenarían una posterior adaptación del lecho

vascular en su conjunto, para dar cabida al citado aumento de masa líquida.

ALGUNOS INTERROGANTES

Vasodilatación

Si bien es difícil reducir un fenómeno multicausal como el que nos ocupa a un único mecanismo principal, todas las pruebas de que se dispone parecen indicar que el primer hecho de la hemodinámica general detectable en la historia natural del trastorno edematoso es una vasodilatación generalizada, con RPT disminuidas. Esta vasodilatación tiene características especiales, ya que están comprendidas en ella tanto el sector arteriolar como el venoso, fístulas arteriovenosas a diferentes niveles e incluso un posible aumento de la distensibilidad (compliance) intersticial, lo que naturalmente dificulta su reproducibilidad experimental.

El tamaño del continente vascular no ha sido medido en forma directa, pero un posible aumento se revela por la imagen en negativo que representan la hipotensión, la activación de mecanismos presores de compensación y, en forma manifiesta, la retención de Na por el tubo proximal, que actúa como órgano de expresión de los cambios hemodinámicos. Las reabsorciones aumentadas en el túbulo distal y colector son en cambio dependientes de AP o de AVP. No conocemos el origen de la vasodilatación, ni su mecanismo de enlace con la función tubular.

Algunos hallazgos experimentales ponen de relieve más detalles de esta situación: la reabsorción proximal aumentada de sodio parece estrechamente vinculada al bloqueo de la salida venosa hepática²². Sin embargo, cuando se obtienen estos cambios de bloqueo o hipertensión portal postsinusoidal en forma progresiva, la retención de Na no aparece hasta que se registra otro cambio simultáneo, el descenso en la presión arterial. Por otra parte, la comparación de hepatitis fulminante con cirrosis de Laennec y cirrosis biliar primaria ha llevado a incluir el mal funcionamiento hepatocitario como otra condición favorecedora del síndrome de retención hidrosalina y fracaso renal¹. En contra de ello se encuentra la natriuresis producida por maniobras que aumentan el llenado vascular sin mejorar el hígado², aunque otro hecho inquietante es que ni la simple expansión de volumen ni el cortocircuito peritoneo-yugular tipo Le-Venn, ni la inmersión hasta el cuello, consigan normalizar el funcionamiento tubular, aunque produzcan un aumento moderado de la eliminación de sal. La posibilidad de que esté implicado un factor circulante merece tenerse en cuenta. En sentido positivo, puede pensarse en la presencia de una o varias sustancias vasodilatadoras, incluso con posibles implicaciones en la función tubular proximal y en la permeabilidad capilar. En este orden, el creciente conocimiento de mediadores lipídicos con propiedades vasodilatadoras²⁸ abre nuevas perspecti-

vas a este tipo de hipótesis. A la inversa, la carencia o déficit por parte del cirrótico de un mecanismo presor-natriurético, presente en los sujetos normales, podría también servir como explicación a algunos de los hallazgos mencionados.

Receptores

Estrechamente vinculado a lo anterior, una pregunta a efectuarse es cuál es la señal de llenado que efectivamente está recibiendo el organismo y a la que responde en consecuencia. Este planteamiento obliga a conocer detalladamente la anatomía y fisiología de los receptores comprendidos en este mecanismo. Así parecen identificarse cuatro sectores con capacidad de registrar señales:

a) El sector central de la circulación: En apariencia, tanto en ambas aurículas como en la circulación pulmonar existen receptores de llenado. No hay aún una interpretación definitiva de cómo se influyen entre sí, pero a grandes arterias haría lo contrario, favoreciendo la natriurésis de la aurícula derecha y grandes venas pudieran tener relación con una respuesta antinatriurética, mientras que el de la aurícula izquierda y la distensión de grandes arterias haría lo contrario, favoreciendo la natriuresis. En realidad, no es factible separar ambos efectos, dado que el llenado de un sector tiende a producir vacío relativo del otro y es probable que la respuesta sea una integración central de ambas aferencias^{2,6,17}.

b) Un segundo sensor estaría situado en el riñón mismo, implicando el túbulo proximal y su función, ligada a los cambios hemodinámicos, a la mácula densa^{2,6} y tal vez al mismo glomérulo.

c) El tercer tipo de sensor se encontraría en el hígado, incluyendo no sólo receptores «cuantitativos» de presión/volumen, como ya nombramos al hablar del bloqueo venoso de salida, sino también «cualitativos» de composición hidroelectrolítica de la sangre afluyente^{1,6}.

d) En el sistema nervioso central, en el área del tercer ventrículo e hipotálamo se localizan receptores, que probablemente recogen aferencias de todos los anteriormente nombrados.

El abordaje experimental de estos sistemas es complejo, especialmente por la dificultad de estudiar cada uno de ellos por separado y aislados de sus moduladores hormonales. Tanto las experiencias realizadas sobre la hormona natriurética¹⁷ como la respuesta de receptores hepáticos de osmolaridad, volumen y composición iónica de la sangre portal, son dos buenos ejemplos de la heterogeneidad de resultados y de la dificultad en la reproducción de los ensayos, resaltando la importancia de lograr mejores diseños experimentales.

DINAMICA CAPILAR INTERSTICIAL

Un factor conocido de antiguo, pero no siempre tenido en cuenta, es el de las condiciones, también espe-

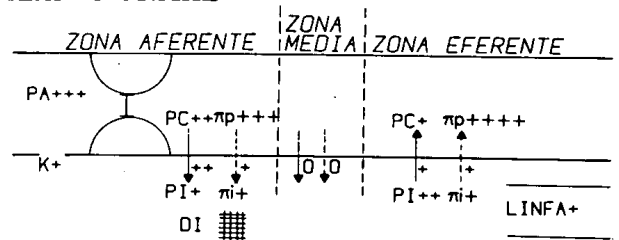
ciales, del capilar del enfermo cirrótico. De la formulación de la ecuación de Starling podemos extraer algunas observaciones inmediatas:

$$F = K \times S (PC - PI + \Pi_i - \Pi_p)$$

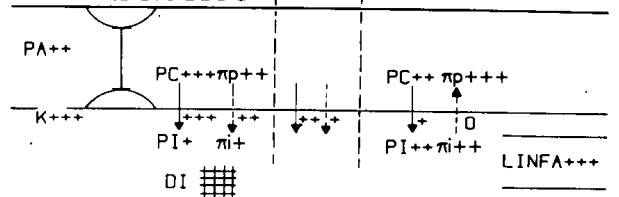
donde K = coeficiente de permeabilidad intrínseca. S = superficie de filtración. PC y PI = presiones hidrostáticas capilar e intersticial. π_i y π_p = presión oncótica intersticial y plasmática. La vasodilatación aumenta S, por lo que la superficie capaz de trasudación entre plasma e intersticio es mucho mayor. A su vez, la presión hidrostática de entrada se halla elevada por mejor transmisión de la presión arterial sistémica; además, en un vasto territorio de alta permeabilidad como es el hepato-mesentérico, la presión de salida está netamente aumentada, resultando un incremento neto en la fuerza de expulsión de líquido hacia el intersticio. Por último, experiencias de nuestro laboratorio favorecen la posibilidad de una mayor vasopermeabilidad para proteínas en el capilar cirrótico, produciendo, por tanto, una disminución de la presión oncótica plasmática y aumento de la intersticial^{24,25}.

Todas las fuerzas enumeradas tienden a favorecer la producción de líquido de edema y la existencia de capilares donde la filtración puede continuar desarrollándose a lo largo de toda su longitud, como puede verse en la figura 1.

CAPILAR NORMAL



CAPILAR CIRROTICO



Un corolario de gran importancia práctica de este concepto sería que la administración de líquido a un sujeto cirrótico, ya sea intravenosa o por ingesta oral, coloca a las variables citadas en una situación extrema. El líquido infundido tiende a localizarse en el territorio portal, aumentando la PC y, favorecido por la mayor vasopermeabilidad, aumentando también el paso de proteínas del plasma al intersticio. Estos hechos podrían explicar «per se» al menos una parte de la poca eficacia de la expansión en el cirrótico. El incremento del volumen intravascular sería en realidad menor de lo esperado y el volumen intersticial en cambio se vería sensiblemente acrecentado, con el agravante de la pérdida de proteínas por su paso al compartimento extravascular, desde donde tienen menos posibilidad de retorno, en el caso con-

creto del capilar cirrótico, por su elevada presión venosa de salida. Por último estos datos nos introducen de lleno en el tema de la distensibilidad («compliance») intersticial. Esta parece ser una variable susceptible de modificaciones y su relación con la situación de dilatación o de contracción del árbol vascular es probablemente estrecha. Este esquema permite mirar con un nuevo interés a circunstancias de la clínica situadas en apariencia antitéticamente a la cirrosis, como por ejemplo los pacientes anéfricos o hipertensos²⁶.

FARMACOS

Un aspecto de renovado interés es el del abordaje farmacológico. El mismo tiene varias vertientes de reciente aparición, probablemente más aplicables a la experimentación animal que a la terapéutica. Por una parte se encuentra la inhibición de mediadores hormonales del tipo de la AII, ADH y PGE²⁸, por otra el estudio de drogas capaces de actuar sobre los canales del calcio, como la nifedipina, y que permiten explorar el papel de los mismos en las aferencias y eferencias del espacio extracelular.

La disminución de la presión portal se ha intentado mediante beta bloqueantes, y al menos teóricamente sería también posible por interferencia en la acción de la angiotensina II.

Es posible esperar de estos estudios algún progreso en las medidas de control médico del síndrome de disfunción renal del cirrótico, en el que debemos recordar que no ha habido ningún aporte decisivo desde la institución de la dieta hiposódica y el uso de los diuréticos, hace más de 40 años. El síndrome hepatorenal, del que no hemos tratado en este comentario, mantiene una mortalidad superior al 90 % con cualquier tipo de tratamiento y su compleja fisiopatología continúa evitando los intentos de interpretación.

BIBLIOGRAFIA

1. EPSTEIN, M.: «Deranged sodium homeostasis in cirrhosis». *Gastroenterology*, 76: 622-635, 1979.
2. BETTER, O. S., y SCHRIER, R. W.: «Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver». *Kidney International*, 23: 303-311, 1983.
3. SKORECKI, K. L., y BRENNER, B. M.: «Body fluid homeostasis in congestive heart failure and cirrhosis with ascites». *Am. J. Med.*, 72: 323-338, 1982.
4. LEVY, M., y SEELY, G. F.: «Pathophysiology of edema formation». In: *The kidney* Ed. B. M. Brenner y F. C. Rector. Segunda edición. W. B. Saunders Co. Philadelphia, pp. 723-776, 1981.
5. SEELY, G. F., y LEVY, M.: «Control of extracellular fluid volume». In: *The kidney* Ed. B. M. Brenner y F. C. Rector. Segunda edición. W. B. Saunders Co. Philadelphia, pp. 371-407, 1981.
6. EPSTEIN, M.: «Renal effects of head-out water immersion in man: implications for an understanding of volume homeostasis». *Phys. Rev.*, vol. 58, n.º 3, 529-581, 1978.

7. ARROYO, V.; BOSCH, J.; MAURI, M.; RIBERA, F.; NAVARRO LOPEZ, F., y RODES, J.: «Effects of angiotensin II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites». *Eur. J. Clin. Inv.*, 11: 221-229, 1981.
8. TRISTANI, F. E., y COHN, J. N.: «Systemic and renal haemodynamics in oliguric hepatic failure. Effect of volume expansion». *J. Clin. Invest.*, 46: 1894-1906, 1967.
9. MASHFORD, M. L.; MAHON, V. A., y CHALMERS, T. C.: «Studies on the cardiovascular system in the hypotension of liver failure». *New Eng. J. Med.*, 267: 1071-1074, 1962.
10. LUNZER, M. R.; NEWMAN, J. P.; BARNARD, A. G.; MANGHANI, K. N.; SHERLOCK, S., y GUINSBUR, J.: «Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease». *Lancet*, 2: 382-385, 1975.
11. DASUD, F. S.; REEVES, J. T., y SCHAEFER, J. W.: «Failure of hypoxic vasoconstriction in patients with liver cirrhosis». *J. Clin. Invest.*, 51: 1076-1080, 1972.
12. AMES, R. P.; BORKOWSKI, A. J.; SICINSKI, A. M., y LARAGH, J. H.: «Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal men and in cirrhosis with ascites». *J. Clin. Invest.*, 44: 1171-1186, 1965.
13. SEGEL, N.; BAYLEY, T. S.; PATON, A.; DYKES, P. W., y BISHOP, J. M.: «The effects of synthetic vasopressin and angiotensin on the circulation in cirrhosis of the liver». *Clin. Sci.*, 25: 43-55, 1963.
14. CHIANDUSSI, L.; VACCARINO, A.; GRECO, F.; MURATORI, F.; CESANO, L., y INDOVINA, D.: «Effect of drug infusion on the splanchnic circulation. I. Angiotensin infusions in normal and cirrhotic subjects». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 112: 324-326, 1963.
15. NAVAR, L. G., y LANGFORD, H. G.: «Effects of angiotensin on the renal circulation». In: *Angiotensin*. Edited by I. H. Page y F. M. Bumpus. Springer-Verlag, 453-474, 1974.
16. BERNARDI, M.; TREVISANI, F.; SANTINI, C.; LIGABUE, A.; CAPELLI, M., y GASBARINI, G.: «Impairment of blood pressure control in patients with liver cirrhosis during tilting: study on adrenergic and renal angiotensin systems». *Digestión*, 25: 124-130, 1982.
17. DE WARDENER, H. E., y CLARKSON, E. M.: «The natriuretic hormone, recent developments». *Clin. Med. Sci.*, 63: 415-420, 1982.
18. NACCARATO, R.; MESSA, P.; D'ANGELO, A.; FABRIS, A.; MESSA, M.; CHARAMONTE, M.; GREGOLIN, C., y ZANON, G.: «Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease». *Gastroenterology*, 81: 205-210, 1981.
19. ARROYO, V.; BOSCH, J.; GAYA BELTRAN, J.; KRAVETZ, D.; ESTRADA, J.; RIVERA, F., y RODES, J.: «Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicator in nonazotemic cirrhosis with ascites». *Ann. Int. Med.*, 49: 198-201, 1981.
20. LIEBERMAN, F. L., y REYNOLDS, T. D.: «Plasma volume in cirrhosis of the liver. Its relation to portal hypertension, ascites and renal failure». *J. Clin. Invest.*, 46: 1297-1308, 1967.
21. REYNOLDS, T. B.; LIEBERMAN, F. L., y REDEKER, A. G.: «Functional renal failure with cirrhosis». *Medicine (Baltimore)*, vol. 46, 2: 191-196, 1967.
22. LEVY, M.: «Observations on renal function and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis». En: *The kidney in liver disease*. Editado por Epstein, M. New York. Elsevier, 131-142, 1978.
23. LOPEZ-NOVOA, J. M.; RENGEL, M. A., y HERNANDO, L.: «Dynamics of ascites formation in rats with experimental cirrhosis». *Am. J. Physiol.*, 238: F 353-F 357, 1980.
24. LOPEZ-NOVOA, J. M.; SANTOS, J. C.; CARAMELO, C.; FERNANDEZ MUÑOZ, D.; BLANCHART, A., y HERNANDO, L.: «Mechanisms of the impaired diuretic and natriuretic response to a sustained and moderate saline infusion in rats with experimental cirrhosis of the liver». *Hepatology* (en prensa).
25. AUKLAND, K.: «Autorregulation of interstitial fluid volume». *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 31: 247-254, 1973.
26. FLOYER, M. A.: «Renal control of interstitial space compliance: a physiological mechanism which may play a part in the etiology of hypertension». *Clin. Nephrol.*, 4: 152-156, 1975.
27. POPPER, S.: «The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver». *Medicine (Baltimore)*, 37: 299-316, 1958.
28. MUIRHEAD, E. E.; DOLKOW, B.; BYERS, L. W.; DESIDERIO, D. M.; THOREN, P.; GÖTHBERG, G.; DOW, A. W., y BROOKS, B.: «Cardiovascular effects of antihypertensive polar and neutral renomedullary lipids». *Hypertension*, suppl. 1, vol. 5, n.º 2, 112-118.
29. CARAMELO, C.; GOMEZ BERNE, J.; SALATA, H.; CASADO, S.; CASTRILLO, J. M., y LOPEZ-NOVOA, J. M.: «Captopril en enfermos cirróticos en descompensación hidrosalina». *Nefrología*, III, 4, 1983.