

ORIGINALES**Efecto de un inhibidor de la enzima de conversión (captopril) en el manejo de agua y electrólitos en pacientes cirróticos en descompensación hidrópica**

C. CAMELO, J. GOMEZ BERNE, H. SALATA, S. CASADO, J. M. CASTRILLO y J. M. LOPEZ-NOVOA.

Servicios de Nefrología, Medicina Interna y Digestivo. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

Se ha estudiado el efecto de un inhibidor de la enzima de conversión, el SQ 14225 (captopril), en un grupo de enfermos cirróticos en descompensación hidrópica, sin complicaciones intercurrentes, empleando dosis que no produjeran hipotensión, para evitar superposición de respuestas.

Durante el período de captopril los pacientes presentaron en forma estadísticamente significativa: aumento de la diuresis, con mayor eliminación de Na y agua libre, y disminución de la osmolalidad urinaria. Este efecto cesó con la supresión del fármaco, no observándose complicaciones atribuibles al mismo. Dos pacientes con función renal disminuida, por debajo de 35 ml/min. de Ccr, tuvieron un comportamiento opuesto al resto del grupo, detallándose sus datos en forma separada.

El efecto encontrado es atribuido en forma sólo parcial a disminución de aldosterona, siendo importantes en la interpretación de los hallazgos la probable elevación de kininas y prostaglandinas, así como la inhibición de la secreción de hormona antidiurética (ADH).

Palabras clave: Cirrosis. Captopril. Natriuresis. Agua libre.

EFFECT OF THE CONVERTING ENZYME INHIBITOR CAPTOPRIL ON WATER AND SODIUM EXCRETION BY CIRRHOTIC, DECOMPENSATED PATIENTS**SUMMARY**

The effect of a converting enzyme inhibitor (ECI), SQ 14225 Captopril, was studied in 9 cirrhotic patients with edematous syndrome, without other complications, as encephalopathy, hemorrhage, infection or hepatoma. We employed a low dose schedule (12.5 mg t.i.d.), to obviate the hypotensive action of the drug, and the subsequent compensatory mechanisms.

During Captopril period (4.43 days: \bar{X}), a group of seven patients with Ccr > 50 ml/min presented the following significant changes respect to the control period (3.75 days): diuresis increased from 835 ± 116 to 1101 ± 114 ml/24 hs ($p < 0.025$), natriuresis from 13.11 ± 3.74 to 27.72 ± 9 mEq/24 h ($p < 0.025$), the CH_2O from -0.48 ± 0.135 to -0.19 ± 0.094 ($p < 0.05$) and urinary osmolality decreased from 515 ± 49 to 398 ± 65 mOsm/kg ($p < 0.025$). These effects ceased with the ECI withdrawal. No significant decrease in renin and aldosterone were observed but these data should be handled with caution, because determinations were made at the end of each period and not immediately after Captopril administration.

In two patients with Ccr < 35 ml/min the response was the opposite to the previous group, and we detailed their results separately.

Recibido: 15-II-1983.

En forma definitiva: 1-VI-1983.

Aceptado: 5-VII-1983.

Correspondencia: Dr. C. Caramelo. Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. Madrid-3.

No complications attributable to Captopril were found.

We assumed that the effect of Captopril at these doses is only partially caused by aldosterone decrease, and that elevation of kinins and prostaglandin levels and ADH secretion inhibition should be also involved.

Key words: Liver Cirrhosis. Captopril. Sodium excretion. Free water excretion.

INTRODUCCION

La retención renal de agua y sal y la consecuente formación de ascitis y edemas en los enfermos con cirrosis hepática es un hecho clínico frecuente, que constituye uno de los signos de peor pronóstico en la evolución de la hepatopatía. En grandes series se encuentra un porcentaje de supervivencia inferior al 40 % a los dos años de la primera descompensación hidrópica.

La fisiopatología de esta retención se ha estudiado desde numerosos puntos de vista (para revisiones pueden consultarse las referencias 2, 3 y 4), abarcando todos los sistemas de homeostasis hidroelectrolítica, que reacciona como un todo a la situación fisiopatológica planteada por la cirrosis.

Dentro de la complejidad que representa el aislar una a una las variables en un mecanismo multirregulado, un abordaje frecuente ha sido el empleo de inhibidores o antagonistas específicos de determinados mediadores. Este esquema no se pudo aplicar a la angiotensina II hasta la aparición de la saralasin y aún así presentó grandes inconvenientes, debido a la dificultad de su administración exclusivamente intravenosa y a sus efectos parcialmente agonistas. Por ello, debido al papel relevante que en la alteración de la función renal en el cirrótico parece tener la angiotensina II, resulta del mayor interés el conocimiento del efecto de la inhibición de la enzima de conversión, que es posible actualmente desde la disponibilidad de fármacos inhibidores de administración oral, como el captopril. Estas drogas tienen además efectos sobre los niveles de kininas y de algunas prostaglandinas, así como sobre las funciones de células del tipo renomedular intersticial, aún incompletamente aclarados.

El objetivo del presente trabajo fue, en suma, estudiar los datos que este fármaco puede agregar a la fisiopatología de los estados edematosos, sin proponerse fines terapeúticos y niveles de

MATERIAL Y METODOS

Entre marzo de 1980 y marzo de 1982 hemos revisado 27 pacientes con cirrosis hepática en descompensación hidrópica ingresados en la Fundación Jiménez Díaz. Quince de ellos fueron seleccionados para el presente estudio, de los cuales 14 eran varones.

Los criterios de selección fueron: evidencia de cirrosis hepática por los datos clínicos, con confirmación laparoscópica y/o histológica, presencia de ascitis sin otra complicación de su hepatopatía (hemorragia digestiva, infección, encefalopatía ni ictericia), sin sospecha o evidencia de hepatoma, sin cardiopatía significativa y estables desde el punto de vista hemodinámico.

Los pacientes han permanecido a lo largo del estudio ingresados en salas generales y en reposo relativo. La dieta contuvo 30 mEq de Na al día y la ingesta líquida fue de 1.000 ml. al día. Se suspendieron los diuréticos y toda medicación con efecto conocido en el equilibrio hidroelectrolítico.

De los 15 pacientes seleccionados inicialmente, 4 fueron retirados precozmente del protocolo por oliguria extrema, inducida al suspender los diuréticos, y otros 2 pacientes por hemorragia digestiva aguda. De esta forma, el grupo final quedó formado por 9 varones, con edades entre 36 y 74 años ($\bar{X} = 57$ años).

Se determinaron los variables clínicas habituales que incluyeron peso, presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, diuresis y deposiciones diarias. Al entrar en el protocolo y al final de cada período del estudio, según se detalla posteriormente, se realizaron: hemocitometría, SMAC (Technicon 20), tiempo de protrombina y concentración de proteínas plasmáticas. Diariamente se recogió la orina y se determinaron: Na, K, Cl, bicarbonato, urea, creatinina y osmolalidad.

Las muestras de sangre venosa para actividad de la renina plasmática (ARP) y aldosterona se obtuvieron con el paciente en decúbito tras el reposo nocturno y, tras centrifugación, fueron guardadas a -20°C hasta su determinación por métodos previamente descritos⁵². Los valores normales en nuestro laboratorio son $3 \pm 0,1$ ng. A l/ml/h. para la ARP y $0,25 \pm 0,05$ ng/ml. para la aldosterona, en condiciones de dieta y reposo idénticas a las del estudio.

El protocolo se dividió en tres períodos:

El 1.º (basal) comenzó tras obtenerse una eliminación urinaria de sodio uniformemente baja. La media de permanencia en este período fue de $3,85 \pm 1,3$ días.

En el 2.º (captopril) se administraron 12,5 mg. de captopril por vía oral, por la mañana, permaneciendo el paciente en decúbito las siguientes 4 horas. Se tomó la presión arterial antes de esta dosis y cada 15 min. durante las primeras 2 horas y cada hora en las últimas dos, continuando con 12,5 mg. cada 8 horas. El captopril lo tomaron una hora antes de las comidas. Después de las dosis iniciales no se mantuvo el decúbito, permaneciendo los pacientes en el reposo relativo ya indicado. En dos pacientes la dosis se subió a 25 mg. 8 horas. Este período duró de 3 a 7 días ($\bar{X} = 4,5$ días).

El 3.º período (postcaptopril) sólo se realizó en 4 pacientes. Cinco hubieron de ser retirados del estudio porque requirieron medicación que interfería los resultados ulteriores. Este período duró 3 días.

La significación estadística de las variaciones se obtuvo mediante el test «t» de Student para datos emparejados y los resultados fueron expresados en medias y error estándar, considerándose significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Para la presentación e interpretación de los resultados hemos dividido a los enfermos en un grupo de 7 que tenían Ccr de 50 ml/min. (grupo 1) y uno de 2 con Ccr menor de dicha cifra (grupo 2). Los datos de la tabla I y de las gráficas se refieren al grupo 1.

TABLA I

VALORES BASALES Y CON CAPTOPRIL EN 7 PACIENTES EXPRESADOS COMO MEDIA ± DESVIACION STANDARD DE LA MEDIA

	BASAL		CAPTOPRIL	
	Media	ESM	Media	ESM
Días	3,75	0,549	4,43	0,660
Diur (ml.)	835*	116,35	1.101*	114
Vol. min. (ml.)	0,579*	0,080	0,764*	0,079
Na mEq/24 h.	13,11*	3,74	27,27*	9
K _u mEq/24 h.	28,32	5,3	19,49	5,4
UreaU gr/24 h	12,17	7,952	6,28	0,900
OsmU mOsm/kg	515*	49,127	398*	65,115
Osm _p mOsm/kg.	292	2,104	289	0,904
C _{Na} ml/min.	0,062	0,020	0,122	0,040
C _K ml/min.	6,098	4,569	5,636	3,400
C _{urea} ml/min.	28,28	7,065	26,43	1,380
C _{cr} ml/min.	57,54	6,524	60,90	4,708
C _{osm} ml/min.	1,015	0,200	0,943	0,09
C _{H₂O} ml/min.	-0,48*	0,135	-0,19*	0,094
ARP ng. Al/ml/h.	5,53	2,014	13,48	9,25
ALD _p ng/ml.	0,4368	0,20214	0,1815	0,4024

Los valores marcados con asterisco presentaron diferencia significativa entre ambos períodos.

Los datos de función renal de los enfermos incluidos en el protocolo se muestran en la tabla I. Durante la administración de captopril se produjo un aumento en la diuresis de un 32 % ($p < 0,025$) y en la natriuresis de un 108,0 % ($p < 0,025$). El aclaramiento osmolar no varió significativamente, mientras que el aclaramiento de agua libre aumentó ($p < 0,05$). Asimismo se observó tras la administración de captopril un aumento del 10 % en el aclaramiento de sodio, mientras que no variaron la excreción de potasio ($28,3 \pm 5,3$ a $29,5 \pm 5,4$ mEq/24 h.), la de urea ($18,4 \pm 7,9$ a $12,2 \pm 0,9$ g/24 h.) ni la de solutos totales (412 ± 65 a 404 ± 30 mOsm/24 h.). La osmolalidad plasmática y urinaria disminuyó significativamente durante la administración de captopril, pero el descenso de la segunda fue más marcado; todos estos cambios sucedieron sin variaciones de la filtración.

En 5 de los 7 pacientes estudiados hubo una disminución de los niveles circulantes de aldosterona, aunque para el grupo en conjunto no fue estadísticamente significativa ($0,44 \pm 0,20$ a $0,18 \pm 0,04$ ng/ml.). Asimismo se observó un aumento en la actividad de renina plasmática que tampoco tuvo significación debido a la heterogeneidad de la respuesta (Fig. 1).

En los 4 pacientes en los que se pudo hacer el estudio después de retirar el captopril (Fig. 2) se observó que la diuresis y el aclaramiento de agua libre disminuían significativamente, mientras que la osmolalidad urinaria aumentaba. No hubo cambios estadísticamente en ninguno de los demás parámetros estudiados. Tanto el peso de los pacientes como la situación clínica global y la función hepática no se alteraron durante el estudio. Asimismo no pudo observarse ninguna complicación relacionada con la administración de captopril, ni clínica ni analítica.

La PA se mantuvo constante en los siete pacientes del grupo 1, tanto con la primera dosis, en reposo, como con

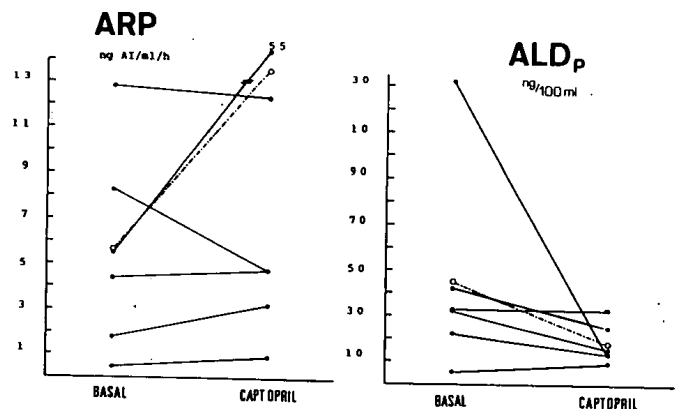


Fig. 1.—Actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona plasmática (ALD_p) basal y con captopril. La línea punteada representa la media del grupo.

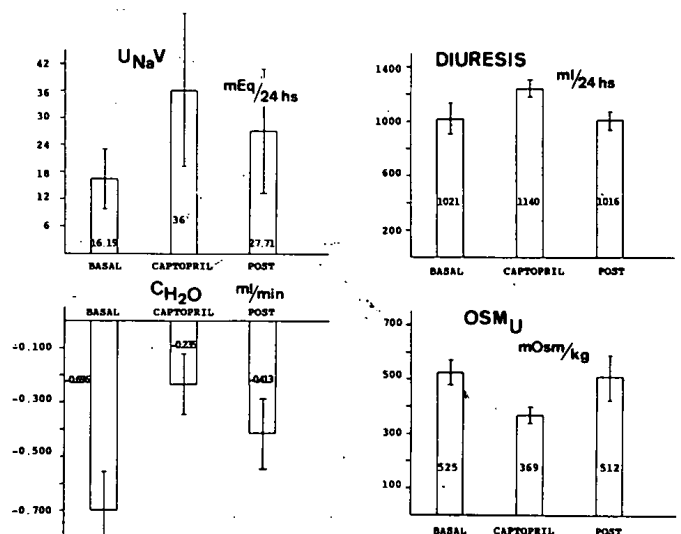


Fig. 2.—Media ± error standard de la media para los tres períodos, en 4 pacientes. Todas las diferencias son significativas ($p < 0,05$).

los restantes con deambulación moderada. Todos los datos considerados lo fueron según la presión arterial media (PAM) calculada por la fórmula $PAD + \left(\frac{PAS - PAD}{3} \right)$ y el valor fue de $85,45 \pm 12$ mmHg en el período basal y de $86,5 \pm 10$ en el de captopril. Un paciente que recibió por error una dosis de 50 mg. respondió con hipotensión sintomática, de la que se recuperó con medidas posturales continuando en el estudio sin posteriores complicaciones.

Los dos pacientes con Ccr inicial inferior a 35 ml/min. respondieron de forma diferente al resto del grupo y no participaron en la elaboración estadística global. Los valores en el período basal y captopril en estos dos enfermos fueron respectivamente: la PAM disminuyó de 102 ± 5 a 82 ± 10 , la diuresis de 481 ± 82 a 445 ± 71 , el Na urinario de $7,46 \pm 3,4$ a $3,52 \pm 1,6$. La Osm en orina subió de 412 ± 35 a $431 \pm 22,7$, la ARP de $9,86$ a $35,95$ y la aldosterona bajó de $34,75$ a $20,25$, el CNa de $0,025$ a $0,018$ y el CH_2O de $-0,1295$ a $-0,179$.

DISCUSION

En años recientes han aparecido múltiples trabajos sobre la utilización de los inhibidores de la enzima de conversión en varias patologías. Estos estudios fueron hechos fundamentalmente en enfermos con hipertensión arterial (HTA)⁶⁻⁹ y en insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)¹⁰⁻¹³. Hasta el momento sólo conocemos dos publicaciones que traten de la aplicación de estos fármacos en la cirrosis hepática con síndrome edematoso^{14,15}, que refieren su fracaso en cuanto a fines terapéuticos. Por otra parte, en los artículos sobre HTA e ICC, los aspectos de manejo hidroelectrolítico se han enfocado con menor intensidad, por lo que los aumentos en la eliminación de agua y sodio observados por algunos autores no tienen una explicación acabadamente establecida^{6, 9, 12, 17}.

Nuestro grupo de pacientes estaba constituido por individuos con enfermedad hepática avanzada, lo que obligó a descartar a varios de ellos por complicaciones intercurrentes aparecidas durante algunos de los períodos de los que se componía la prueba, imponiendo además ciertas restricciones al uso del captopril.

Así, ante los antecedentes en la literatura acerca de hipotensiones marcadas en enfermos deplecionados de sodio^{18, 19} y la importancia de la All en el mantenimiento de la PA en este tipo de pacientes²⁰, preferimos emplear dosis que no causaran hipotensión clínica, buscando evitar la interferencia que dicha hipotensión puede crear en los mecanismos de eliminación renal de agua y sal; estas dosis pueden continuar produciendo efectos objetivables hemodinámicos y renales^{21, 22} y quedaron establecidas en $12,5$ mg/8 horas aumentándose a 25 mg/8 horas en dos casos no habiéndose probado cantidades mayores. La ingesta accidental de 50 mg. en una única ocasión, sí produjo hipotensión arterial.

Los hallazgos más importantes fueron en la excreción de Na y agua libre. Ambos aumentaron significativamente,

aunque dada la brevedad del tiempo de estudio y lo moderado de los incrementos no se registraron cambios valorables en los parámetros clínicos. De todos los efectos significativos observados, el más inmediato, a veces dentro de las primeras 24 horas fue la disminución de la osmolalidad urinaria. Este dato se correspondió con la mayor eliminación de agua libre observada.

La interpretación de estas modificaciones, si bien conjetural, puede aportar algunos elementos aclaratorios. La ausencia de una inhibición más completa de la secreción de aldosterona, así como la falta de variación en la excreción de potasio, permiten afirmar que sólo una parte de la respuesta observada es atribuible a bloqueo en la formación de aldosterona; ésta, a su vez, no depende exclusivamente de la All como regulador de su síntesis.

Una caída de All, disminuyendo la vasoconstricción renal, podría explicar por se parte de los cambios observados^{2,4, 17, 25,27, 29}. A su vez, un aumento de kininas, ante la inhibición de la kininasa II puede ser responsable tanto de la disminución de la osmolalidad urinaria como del aumento de la natriuresis, por su acción sobre la composición del intersticio medular^{2, 30,34}.

Deben considerarse aún dos hipótesis alternativas o complementarias. Es conocida la participación de la All y la hipertensión portal en el aumento de ADH crónico que se detecta en el cirrótico. Si bien ninguno de los pacientes tenía una hiponatremia marcada, signo indirecto del aumento de ADH, las probabilidades de que tuvieran niveles altos de esta hormona son elevadas, de acuerdo con los valores de la literatura^{28, 30, 36, 37}. Una disminución de ADH mediada por el captopril, hecho que ha sido observado experimentalmente¹⁶, podría provocar la mayor eliminación de agua libre aunque no la de sodio. Por otra parte el papel de las prostaglandinas con capacidades de desencadenar acciones similares a las observadas es puesto en duda por algunos autores^{39, 40}. No fue posible realizar una prueba de indometacina en nuestros enfermos, por el riesgo que representa esta medicación en pacientes cirróticos^{18, 40, 41}.

En el caso de los pacientes con filtrado glomerular marcadamente disminuido al comienzo de la experiencia, cuyos datos fueron separados en la elaboración estadística, su comportamiento fue inverso al del resto del grupo, desarrollando hipotensión arterial y aumento de renina, con disminución clara de aldosterona, disminución de diuresis de agua y sodio y elevación o mantenimiento de la osmolalidad urinaria, todo lo cual sugiere una hipoperfusión renal. Este subgrupo puede encuadrarse dentro de lo que llamaríamos «angiotensina II dependiente», desde el punto de vista de la conservación de su flujo sanguíneo renal y PA²².

En cuanto a los restantes variables, estudiadas, no hemos comprobado cambios significativos de sus valores. Dos resultados han sido de difícil interpretación:

a) La osmolaridad plasmática descendió, aunque en forma moderada. Esta respuesta no es la que esperaríamos ante un incremento del aclaramiento de agua libre.

Excluido el factor de la ingesta que fue controlado de modo riguroso, no hemos encontrado justificación aparente para este hallazgo.

b) La no elevación de la ARP tras el captopril puede deberse a razones múltiples³⁵ al tratarse de una experiencia no aguda, con recogida de muestras al cabo de días de toma continua del fármaco y 6 horas después del período inmediato de administración de la dosis previa, en enfermos en reposo y sin hipotensión clínica. Estas características diferencian estos resultados de la mayor parte de los encontrados en la literatura, que, salvo excepciones, fueron realizados en individuos durante el pico de acción del captopril, y con descenso de la PA debido al mismo^{11, 18, 23, 42-44}. La posibilidad de estabilización de las cifras de ARP después de un incremento inicial ha sido ya observada por algunos autores⁴³. Ante los valores inicialmente bajos de la ARP basal, prácticamente puede descartarse que la causa de su falta de elevación se debiera a niveles bajos de sustrato de renina⁴⁵.

Como puntos interesantes a tener en cuenta para futuros desarrollos debemos destacar que el plazo de este estudio ha sido breve y no conocemos la evolución de los cambios observados en períodos más largos. Como posibilidad añadida, la inhibición de la AII puede traer aparejados cambios en las propias condiciones de la hemodinámica venosa-porta donde la AII es activa en forma directa y a través del flujo arterial⁴⁶⁻⁵¹, debiendo considerarse como otro factor contribuyente en la génesis de la hipertensión portal.

A modo de conclusión, este trabajo coincide con las experiencias realizadas al menos por dos grupos, en cuanto a la irrelevancia clínica de los efectos del captopril en la cirrosis hepática descompensada. Sin embargo, desde el punto de vista fisiopatológico, creemos que puede quedar abierta una nueva vía de acceso al estudio del mecanismo hormonal de la retención hidrosalina. La posibilidad de valoración directa de las hormonas mencionadas en nuestra discusión debe sin duda añadir la información necesaria para acabar de caracterizar los efectos hallados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Inmaculada Millas, Marta Antón y Emilia Blanco su labor en las determinaciones de laboratorio, y a Isabel Navajos y Raquel Ferreiro la mecanografía del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- SHERLOCK, SHEILA: «Diseases of the liver and the biliary system». 6th edition Blackwell Scientific Publications, p. 129, 1981.
- EPSTEIN, M.: «Deranged sodium homeostasis in cirrhosis». *Gastroenterology*, 76: 622-625, 1979.
- LIFSCHITZ, M., M Y STEIN, J.: «Renal vasoactive hormones». In: *The Kidney*. Brenner and Rector (2nd edition. Saunders), pp. 650-720.
- LEVY, M., y SEELY, J. F.: «Pathophysiology of edema formation». In: *The Kidney*. Brenner and Rector (2nd edition. Saunders), pp. 723-776.
- HABER, E.; KEESNEN, T.; PAGE, L. B.; KLIMAN, B., y PURNODE, A.: «Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurement of PRA in normal subjects». *J. Clin. Endocrinol.*, 29: 1355, 1969.
- ISEKI, K.: «Comparison of the immediate haemodynamic effects of SQ 14225 (Captopril) and (SAR - ILE) angiotensin II in patients with dialysis resistant hypertension». *Clin. Nephrol.*, 17: 149-154, 1982.
- HOLLENBERG, N. K.; SWARTZ, S. L.; PASSAN, D. R., y WILLIAMS, G. H.: «Increased glomerular filtration rate after converting enzyme inhibition in essential hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 301: 912-916, 1979.
- DE BRUYN, J. H. B.; MAN IN'T VELD, A. J.; WENTINGS, G. J.; DERKX, F. H. M., y SCHALEKAMP, M. A. D. H.: «Haemodynamic profile of Captopril treatment in various forms of hypertension». *Eur. J. Pharmacol.*, 20: 163-168, 1981.
- ALDIGIER, C.; PLOUIN, P. F.; GUYENE, T. T.; THIBONNIER, M.; CORUOL, P., y MENARD, J.: «Comparison of the hormonal and renal affects of Captopril in severe essential and renovascular hypertension». *Am. J. Cardiology*, 49: 1447-1452, 1982.
- MASLOWSKI, A. M.; IKRAM, H.; NICHOLLS, M. G., y ESPINER, E. A.: «Haemodynamic, hormonal and electrolyte responses to Captopril in resistant heart failure». *Lancet*, I (8211): 71-73, 1981.
- TUMMI, G. A.; GRIBIC, M.; BRUNNER, H. R.; WAEBER, B., y GAVRAS, H.: «Improvement of chronic congestive heart-failure by oral Captopril». *Lancet*, I (8128): 1213-1215, 1979.
- ADER, R.; CHATTERJEE, K.; PORTS, T.; BRUNDAGE, B.; HIRAMATSU, B., y PARMLEY, W.: «Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic renal failure by an oral angiotensin-converting enzyme inhibitor». *Circulation*, 61: 931-937, 1980.
- SCHRIER, D. J.; RIPANI, L. M.; KATZENSTEIN, A., y MOORE, V. L.: «Role of angiotensin-converting enzyme in BCG induced granulomatous inflammation». *J. Clin. Invest.*, 69: 651-657, 1982.
- MIMRAN, B.; NALET, B.; COMBE, F.; BLANC, L., y BERTRAN: «Effect aigu et chronique d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Captopril) chez le cirrhotique alcoolique avec ascite refractaire». Communication a l'Association Française pour l'Etude du Foie. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 6, n.º 2 bis, p. 7A.
- SCHLIENGER, J. L.; IMBS, J. L.; CHARBALER, G.; DEFFOEL, M., e IMLET, M.: «Traitement de l'ascite cirrhotique Absence d'effet favorable du Captopril». *Nouv. Presse Medicale*, vol. 11, n.º 20: 1570, 1982.
- KNEPEL, W.; BEUERS, V.; NUTTO, D., y HERTTING, G.: «Effect of Captopril (SQ 14225) on vasopressin release induced by angiotensin in the conscious rat». *Clin. Sci.*, 62: 341-342, 1982.
- PLOTH, D. W., y NAVAR, L. G.: «Intrarenal effects of renin-angiotensin system». *Fed. Proc.*, 38: 2280-2285, 1979.
- HEEL, R. C.; BROGDEN, R. N.; SPEIGHT, T. M., y AVERY, G. S.: «Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy». *Drugs*, 20: 409-452, 1980.
- RUBIN, B.; ANTONACCIO, M. J., y HOROVITZ, Z. P.: «Captopril (SQ 14225) (d-3 mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline): A novel orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme and antihypertensive agent». *Progres. Cardiovasc. Dis.*, 21: 183-194, 1978.
- ARROYO, V.; BOSCH, J.; MAURI, M.; RIVERA, F.; NAVARRO-LOPEZ, F., y RODES, J.: «Effect of angiotensin II blockade on systemic and hepatic haemodynamics in cirrhosis with ascites». *Eur. J. Clin. Inv.*, 11: 221-229, 1981.
- SHARPE, D. N.; COXON, R. J.; DOUGLAS, J. E., y LONG, B.: «Low-dose Captopril in chronic heart failure: acute haemodynamic affects and long term treatment». *Lancet*, II (8205): 1154-1157, 1980.
- NICHOLS, M. G.; IKRAM, H.; ESPINER, E. A.; MASLOWSKI, A. H.; SCANDRETT, M. S., y PENMAN, T.: «Haemodynamic and hormonal response during Captopril therapy for heart failure: acute, chronic and withdrawal studies». *Am. J. Cardiol.*, 49: 1498-1501, 1982.
- ESPSTEIN, M.; LEVINSON, R.; SANCHO, J.; HABER, E., y RE, R.: «Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis». *Circ. Res.*, 41: 818-829, 1977.
- 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.
- SCHOR, N.; ICHIKAWA, I., y BRENNER, B. H.: «Mechanism of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat». *Kidney Int.*, 20: 442-448, 1981.
- PAGE, I. M., y BUMPUS, F. M.: «Angiotensin». Springer-Verlag, 1974.
- LEVENS, N. R.; PEACH, M. J., y CAREY, R. M.: «Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function». *Circ. Res.*, 48: 157-167, 1981.
- DZAU, V. S.; COLUCCI, W. S.; HOLLENBERG, N. K., y WILLIAMS, G. H.: «Relation of the renin-angiotensin-aldosterone hormonal system to clinical state in congestive heart failure». *Circ. Res.*, 63: 645-651, 1981.
- HOLLENBERG, N. K.; SOLOMON, H. S.; ADAMS, D. F.; ABRMS, H. L., y MERREYL, J. P.: «Renal vascular responses to angiotensin and norepinephrine in normal man». *Circ. Res.*, 31: 750-757, 1972.
- LOPEZ NOVOA, J. M.: «Humoral factors and renal function in experimental cirrhosis». Unpublished data.

C. CAMELO, J. GOMEZ BERNE

31. WONG, P. Y.; COLMAN, R. W.; TALAMO, R. C., y BABIOR, B. M.: «Kallikrein-Bradykinin system in chronic alcoholic liver disease». *Ann. Intern. Med.*, 77: 205-209, 1972.
32. CLAPISON, B. H.; WARWICH, P., y JOHNSTON, C. I.: «Renal haemodynamics and renal kinins arter angiotensin-converting enzyme inhibition». *Kidney Int.*, 20: 615-620, 1981.
33. WONG, P. Y.; TALAMO, R. C., y WILLIAMS, G. H.: «Kallikrein-kinin and renin angiotensin systems in functional renal failure of cirrhosis of the liver». *Gastroenterology*, 73: 1114-1118, 1977.
34. CARRETERO, O. A.; SCICLI, G., y MAITMA SUBIR, R.: «Role of kinins in the pharmacological effects of converting-enzyme inhibitors». Edited by Zola P. Horovitz, pp. 105-121, 1981.
35. FRAY J., C. S.: «Stimulus-secretion coupling of renin. Role of haemodynamics and other factors». *Circ. Res.*, 47: 485-492, 1980.
36. LINAS, S. L.; ANDERSON, R. J.; GUGGENHEIM, S. J.; ROBERTSON, G. L., y BERL, T.: «Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis». *Kidney Int.*, 20: 173-182, 1981.
37. SKOWSKY, R.; RIESTRA, J.; MARTINEZ, I.; SWAN, L., y KIKUCHI, T.: «Arginine vasopressin (AVP) kinetics in hepatic cirrhosis». *Clin. Res.*, 24: 101A, 1976.
38. RIEGGER, G. A.J.; LIEBAU, G., y KOCHSIEK, K.: «Antidiuretic hormone in congestive heart failure». *Am. J. Med.*, 72: 49-52, 1982.
39. WALKER, R. B.; BROWN, R. S., y STOFF, J. S.: «Role of renal prostaglandins during antidiuresis in man». *Kidney Int.*, 21: 365-370, 1981.
40. LEVENSON, D. J.; SIMONS, C. E., y BRENNER, B. M.: «Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney». *Amer. J. Med.*, 72: 354-374, 1982.
41. BOYER, T. D., y REYNOLDS, T. B.: «a) Prostaglandin insufficiency: a role in the hepatorenal syndrome?». *Gastroenterology*, 71: 899 (A6) 1976. «b) The effect of indomethacin on renal blood flow and creatinine clearance in patients with cirrhosis». *Gastroenterology*, 70: 979 (A121), 1976.
42. SCHROEDER, E. T.; ANDERSON, G. H.; GOLDMAN, S. H., y STREETEN, D. H. P.: «Effect of blockade of Angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis». *Kidney Int.*, 9: 511-519, 1976.
43. DZAU, V.; COLUCCI, W. S.; WILLIAMS, G. H.; CURFMAN, G.; MEGGS, L., y HOLLENBERG, N. K.: «Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure». *N. Engl. J. Med.*, 302: 1373-1378, 1980.
44. LEVINE, T. B.; FRANCIOSA, J. A., y COHN, J. N.: «Acute and long term response to an oral converting-enzyme inhibitor, Captopril, in congestive heart failure». *Circulation*, 62: 35-41, 1980.
45. ARROYO, V.; BOSCH, J.; MAURI, M.; VIVER, J.; MAS, A.; RIVERA, F., y TODES, J.: «Renin, aldosterone and renal haemodynamics in cirrhotics with ascites». *Eur. J. Clin. Invest.*, 9: 69-77, 1979.
46. HAMON, G. H., y WORCEL, M.: «Mechanism of action of AII; excitation-contraction coupling in the rat portal vein». *Br. J. Pharm.*, 75: 425-432, 1982.
47. ORREGO, H.; BLENDIS, L. H.; CROSSLEY, I. R.; MEDLINE, A.; MACDONALD, A.; RITCHIE, S., y ISRAEL, Y.: «Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat». *Gastroenterology*, 80: 546-557, 1981.
48. PEREZ-TAMAYO, R.: «Cirrhosis of the liver: a reversible disease?». *Pathol. Ann.*, part 2, pp. 183-213, 1973.
49. RICHARDSON, P. D.I., y WITHMINGTON, P. G.: «Liver blood flow: intrinsic and nervous control of liver blood flow». *Gastroenterology*, 81: 159-173, 1981.
50. FOUAD, F. M.; TARAZI, R. C.; BRAVO, E. L.; HART, N. J.; CASTLE, L. W., y SALCEDO, E. E.: «Long term control of congestive heart failure with Captopril». *Am. J. Cardiol.*, 43: 1489-1496, 1982.
51. ARROYO, V.; BOSCH, J.; GAYA-BELTRAN, J.; KRAVETZ, C.; ESTRADA, L.; RIVERA, F., y RODES, J.: «Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites». *Ann. Intern. Med.*, 49: 198-201, 1981.
52. CASADO, S.; GUTIERREZ MILLET, V., y HERNANDO, L.: «Aplicación del radioinmunoensayo de angiotensina I a la determinación de actividad plasmática de renina en humanos». *Rev. Clin. Esp.*, 131: 195-203, 1973.