

ORIGINALES**Mecanismos de la escasa respuesta diurética y natriurética a la infusión de salino isotónico en ratas con cirrosis experimental**

J. C. SANTOS, M. D. FERNANDEZ-MUÑOZ, C. CARAMELO,
A. BLANCHART, M. D. CONESA, A. TEJEDOR, J. M. LOPEZ NOVOA y
L. HERNANDO.

Laboratorio de Fisiopatología Renal. Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

Una de las características más llamativas de los pacientes cirróticos es la escasa respuesta diurética y natriurética a la expansión del volumen extracelular.

El objeto del presente trabajo es el estudio de los mecanismos que median dicha falta de respuesta en un modelo de cirrosis experimental en ratas que tiene características biológicas y clínicas muy similares a las de la cirrosis hepática humana.

Para ello se han realizado estudios de manejo renal de agua y electrolitos empleando técnicas de aclaramiento y micropunción. Las alteraciones hemodinámicas se han puesto de manifiesto utilizando microesferas radiactivas y los espacios de distribución y la vasopermeabilidad con albúmina marcada, con I^{125} . Todas las medidas se han hecho antes y después de una infusión de salino isotónico equivalente al 3 % del peso corporal.

Los estudios de micropunción y aclaramiento muestran que en las ratas cirróticas no se produce la disminución en la resorción tubular proximal características de los animales controles cuando se realiza la infusión de salino. Tampoco se observa en los animales cirróticos una redistribución del filtrado glomerular hacia las nefronas superficiales. Las ratas cirróticas se encuentran en un estado circulatorio hiperdinámico que parece ser debido a vasodilatación periférica. La respuesta hemodinámica a la infusión es diferente a la de los animales controles, con disminución del gasto cardíaco y aumento de las resistencias vasculares. Asimismo tras la infusión de salino se produce un aumento en el escape de líquido hacia el intersticio.

Por todo ello podemos concluir que la causa de la escasa respuesta diurética y natriurética a la infusión de salino es multifactorial, dependiendo de una menor expansión del volumen intravascular por escape de plasma al intersticio y de una disminución del gasto cardíaco con un importante componente hemodinámico y de menor repleción de volumen intravascular.

Palabras clave: Cirrosis experimental. Micropunción. Vasopermeabilidad. Hemodinámica. Expansión de volumen.

MECHANISMS OF THE LACK OF ADEQUATE DIURETIC AND NATRIURETIC RESPONSE OF RATS WITH EXPERIMENTAL CIRRHOSIS OF THE LIVER TO THE INFUSION OF ISOTONIC SALINE

SUMMARY

One of the most impressive characteristics of cirrhotic patients is the impaired diuretic and natriuretic response to an extracellular volume expansion. The purpose of this paper was to study the mechanism involved in this abnormal response, using an experimental model of cirrhosis in rats, which has histological and clinical characteristics very similar to human cirrhosis.

Studies on renal handling of water and electrolytes were performed by clearan-

Recibido: 22-II-1984.
En forma definitiva: 18-XII-1984.
Aceptado: 22-I-1985.
Correspondencia: Dr. J. M. López Novoa.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. de los Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

ce and micropuncture techniques. Radioactive microspheres were used for hemodynamic determinations and albumin space and vasopermeability for albumin was studied with ^{125}I -albumin. All measurements were performed before and after a 3 % body weight extracellular volume expansion.

Micropuncture results revealed that the characteristic decrease in the proximal tubular resorption observed in control animals, after saline infusion, was not present in cirrhotics. The redistribution of glomerular filtrate from juxtamedullary to superficial nephrons was also absent in cirrhotic animals. In basal conditions the cirrhotic rats were in a hyperdynamic hemodynamic situation, which could be attributed to the peripheral vasodilation. The response to saline infusion is paradoxical in these animals, with decrease of cardiac output and increase of peripheral resistances. Moreover, after infusion capillary permeability increased, favoring transcapillary escape of fluid to the interstitium.

In conclusion, these results suggest that impaired diuretic and natriuretic responses to saline infusion shown by cirrhotic rats have more than one cause with a hemodynamic component and, possibly, inadequate extracellular volume repletion.

Key words: Experimental cirrhosis, micropuncture, vasopermeability, hemodynamics, volume expansion.

INTRODUCCION

Entre las diversas alteraciones que presentan los pacientes con cirrosis hepática, el deterioro progresivo del manejo renal de agua y sodio, con aparición de ascitis y edema periférico es una de las más graves complicaciones^{1,2}. Incluso los pacientes en situación de compensación hidroelectrolítica son incapaces de liberarse adecuadamente de una sobrecarga hidrosalina³. Aunque hay en la literatura una serie de trabajos que tratan de explicar este hecho⁴, en muchos de los datos reseñados existen importantes controversias, posiblemente por la heterogeneidad del estado clínico de los pacientes y la dificultad de las experiencias clínicas en los mismos. Por ello nos hemos planteado el estudio de la función renal, las alteraciones hemodinámicas y la permeabilidad capilar antes y después de la sobrecarga hidrosalina en un modelo de cirrosis experimental en ratas^{5,8}, que imita las características histológicas y clínicas de la cirrosis alcohólica humana y permite homogeneizar las condiciones de estudio mejor que en los trabajos con humanos.

MATERIAL Y METODOS

1. Inducción de cirrosis

La cirrosis experimental fue inducida en ratas Wistar macho de aproximadamente 150 g. de peso, mediante un tratamiento combinado de fenobarbital y tetracloruro de carbono, basándonos en un modelo experimental desarrollado por McLEAN y cols.⁶ y modificado por LÓPEZ NOVOA y cols.⁷. Las lesiones observadas en este modelo de cirrosis experimental, así como la cronología de su aparición, son similares a las observadas en la cirrosis por la ingestión crónica de alcohol⁷.

2. Estudio de balance hidroelectrolítico

Se utilizaron 10 ratas controles y 25 con cirrosis experimental. La semana previa fueron mantenidas en cajas metabólicas individuales con una dieta de 10 g. de comida (1,1 mEq de sodio) y agua «ad libitum». Los cuatro primeros días de experiencia en

las jaulas metabólicas se utilizaron para aclimatación. Durante los tres últimos días se recogió orina en períodos de 24 horas para determinar Na, K, Cl, creatinina (Astra 4, Beckman), osmolaridad y volumen urinarios. Por punción de la yugular se obtuvo 1 ml. de sangre para medir Na, K, Cl y creatinina. En la orina del último día se midió aldosterona. Sólo fueron utilizadas las ratas que no presentaban ascitis, lo que se determinó por punción abdominal.

3. Técnica quirúrgica

El día previo a la experiencia las ratas permanecieron en ayuno y con libre acceso al agua. Fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (Nembutal, Abbot, 40 mg/kg. intraperitoneal) y después de realizada la traqueotomía (salvo estudios con animales despiertos) la vena yugular y la arteria femoral izquierda se canularon con un catéter de polietileno (PE-50). El catéter femoral fue conectado a un transductor de presión (Statham) y éste a un registro multicanal (Polygraph, Grass, Inst. Co. Quincy, Mass.).

En todas las ratas se realizó comprobación histológica de la existencia de cirrosis.

4. Estudios de micropunción

Además de la técnica quirúrgica descrita, a estas ratas se les canuló el uréter con un catéter PE-10. El riñón izquierdo fue expuesto por una incisión en el flanco y preparado para micropunción, como ya ha sido descrito por nosotros⁸.

Para mantener niveles plasmáticos de proteínas adecuados se infundió plasma isooncótico heparinizado obtenido previamente de ratas controles o cirróticas dependiendo del animal en estudio a una velocidad de 1,5 ml/100 g. de peso corporal durante la cirugía y a 20 $\mu\text{l}/\text{min}$. durante la experiencia, como ha sido descrito por ARENDSHORST y col.⁹. Posteriormente se les inyectó un pulso de 1 ml. de solución de Ringer conteniendo (metoxi- ^{14}C) inulina (100 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$.) y ^3H paraaminohipurato (PAH, 200 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$.), seguido por una infusión de iguales características a una velocidad de 0,9 ml/hora.

Después de un período de equilibrio de 60 minutos se recogieron muestras de orina de la parte final del túbulo proximal y del principio y fin del tubo contorneado distal de las nefronas superficiales. También se tomaron dos muestras de orina de 30 minutos cada una, así como las correspondientes muestras de sangre (75 μl .) por el catéter femoral. Una vez completados estos procedimientos se infundió durante 30 minutos solución salina isotónica (3 % del peso corporal)⁹. Finalizada la expansión se siguieron reponiendo las pérdidas urinarias y des-

pués de un período adicional de estabilización de 30 minutos se repitieron los estudios de micropunción y aclaramiento.

Tres de las muestras proximales fueron colocadas en viales con 2 ml. de agua destilada y 8 ml. de líquido de centelleo. El volumen de las restantes muestras de micropunción fue medido según ANDREUCCI¹¹.

Las alícuotas de plasma, orina y líquido tubular se contaron en un contador Beta de dos canales. Se midieron Na y K urinarios en un fotómetro de llama y las proteínas plasmáticas totales por el método de LOWRY¹². Los cálculos de micropunción fueron realizados según ANDREUCCI¹¹.

5. Estudios hemodinámicos

Se realizaron en 10 ratas controles y 10 cirróticas. El catéter de la carótida derecha se avanzó hasta el ventrículo izquierdo para inyectar las microesferas radiactivas. Por el catéter femoral se obtuvieron muestras para determinar hematócrito (Hto.) y proteínas plasmáticas (PP).

Como la experiencia se realizó con el animal despierto, los catéteres se colocaron con tunelización subcutánea siendo expuestos en la parte dorsal del cuello. El animal fue luego colocado en una caja individual hasta que despertase completamente de la anestesia, permitiéndole la recuperación durante al menos 2 horas.

Con el animal despierto y estabilizado se midieron frecuencia cardiaca y PAM y se realizó la primera determinación hemodinámica utilizando la técnica de microesferas marcadas con ⁵⁷Co o ¹¹³Sn previamente publicada¹³.

Posteriormente se realizó una infusión de salino del 3 % del peso a una velocidad de 2 ml/hora, a través de la arteria femoral. A los 15 minutos de haber finalizado la expansión se volvieron a tomar medidas de frecuencia cardiaca PAM, Hto., PP y se repitió la medida con microesferas. Los parámetros hemodinámicos obtenidos con las microesferas fueron: gasto cardiaco, flujo sanguíneo por los diferentes órganos, resistencias periféricas totales, resistencias vasculares por los diferentes órganos, flujo sanguíneo esplácnico y flujo sanguíneo portal. Los cálculos se hicieron según se ha descrito previamente¹³.

6. Espacio de distribución de albúmina

En esta experiencia se utilizaron 10 ratas controles y 10 cirróticas. Además de la cirugía ya descrita, se canuló también la vena femoral y el bazo¹⁴. Luego de un período de estabilización de 30 minutos se obtuvieron 150 µl. de sangre para determinar Hto. y PP¹² y 0,5 ml. para determinar concentración de renina plasmática (CRP). Finalizada la toma de muestras se inyectaron 0,5 µCi de albúmina sérica bovina marcada con ¹²⁵I y 20 minutos después se obtuvo una muestra de 75 µl. Una vez finalizado este procedimiento se realizó una infusión de salino isotónico (3 % del peso corporal) en 20 minutos. Durante este período se obtuvieron muestras de sangre (75 µl.) cada 10 minutos hasta el final de la expansión y cada 15 minutos durante los 30 minutos siguientes, para determinaciones de Hto. y PP. Durante toda la experiencia se registró la presión arterial media y la presión portal (intraesplénica). Al finalizar, las ratas fueron sacrificadas por exanguinación y se contaron las emisiones de ¹²⁵I en muestras de hígado, bazo, pulmón y sangre.

El espacio de albúmina se calculó dividiendo las cuentas de ¹²⁵I inyectadas respecto a las cuentas en 1 ml. de plasma. El índice de acumulación de albúmina en los órganos se definió como la relación entre las cuentas de ¹²⁵I en un gramo de órgano y las cuentas en 1 ml. de plasma.

7. Medidas hormonales

La concentración de renina plasmática (CRP) se determinó mediante radioinmunoensayo por generación de angiotensina I del plasma después de incubado una hora, en presencia de ex-

ceso de angiotensinógeno, a pH 7,4 y a 37°C según modificación del micrométodo descrito por BOUCHER y cols.¹⁵.

La aldosterona urinaria se midió como el metabolito 18-glucurónico por radioinmunoensayo según el método de VECSEI y cols.¹⁶.

8. Estudios estadísticos

Los resultados se expresan como $X \pm SD$. Se utilizó para el análisis estadístico de los resultados el test de Student emparejado y no emparejado. Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado como diferencia significativa.

RESULTADOS

1. Balances

Los animales cirróticos presentaron, respecto a los controles, una disminución significativa en la excreción de sodio ($0,80 \pm 0,07$ vs $1,01 \pm 0,07$ mEq/24 h.), potasio ($1,78 \pm 0,15$ vs $2,29 \pm 0,15$ mEq/24 h.) y cloro ($0,83 \pm 0,08$ vs $1,15 \pm 0,09$ mEq/24 h.) sin diferencias en la excreción de creatinina ($1,31 \pm 0,09$ vs $1,33 \pm 0,09$ mg/24 h.) ni en el volumen urinario ($9,92 \pm 1,5$ vs $11,1 \pm 0,9$ ml/día). No se observaron diferencias significativas entre las ratas cirróticas y controles ni en la concentración plasmática de sodio ($140,2 \pm 3,1$ vs $145,1 \pm 3,2$ mEq/l.) ni de potasio ($4,2 \pm 0,2$ vs $4,4 \pm 0,2$ mEq/l.) ni de creatinina ($0,58 \pm 0,02$ vs $0,56 \pm 0,02$ mg/100 ml.) ni de osmolaridad ($300,2 \pm 1,1$ vs $306 \pm 2,4$ mOsm/l.).

La excreción urinaria de aldosterona fue significativamente mayor en las ratas cirróticas que en las controles ($17,36 \pm 1,76$ vs $12,35 \pm 1,8$ mg/24 h., $p < 0,05$).

2. Experiencias de micropunción

La función del riñón sujeto a micropunción se muestra en la tabla I. En condiciones basales la filtración glomerular (FG), el flujo plasmático renal (FPR) y la fracción de filtración (FF) no fueron diferentes entre ambos grupos de animales. Sin embargo, las ratas cirróticas tuvieron en el período basal menos volumen urinario y menor excreción de sodio. Después de la infusión de salino, el FG y el FPR aumentaron en igual proporción tanto en los controles como en las ratas cirróticas, sin presentar cambios en la FF. La excreción de sodio y el volumen urinario también aumentaron en ambos grupos, pero fueron marcadamente mayores en los controles que en las ratas con cirrosis.

Las ratas controles euvolémicas mostraron mayor filtrado glomerular por nefrona superficial (FGN) que las cirróticas ($30,21 \pm 1,54$ vs $27,78 \pm 1,07$ ml/min., $p < 0,05$).

Después de la infusión de salino, el FGN aumentó un $26,1 \pm 2,1$ % en las ratas controles y solamente el $14,2 \pm 3,1$ % en las cirróticas ($p < 0,005$).

También el índice FGN/FG aumentó con la infusión de salino en los controles, sin haber cambios en los cirróticos. Los valores de TF/P_{in} por cada segmento de la nefrona se muestran en la tabla II. En condicionales basa-

TABLA I

EFFECTO DE LA EXPANSION DE VOLUMEN EN LA FUNCION RENAL DEL RIÑON IZQUIERDO EN RATAS CONTROLES Y CIRROTICAS

	Ratas controles		Ratas cirróticas	
	Basal	Expansión	Basal	Expansión
Volumen urinario ($\mu\text{l. min}^{-1}$)	7,57 \pm 0,53	22,6 \pm 2,2*	4,31 \pm 0,41 +	10,9 \pm 1,0*+
FG (ml. min^{-1})	1,55 \pm 0,08	1,81 \pm 0,14 *	1,54 \pm 0,07	1,79 \pm 0,08 *
FPR (ml. min^{-1})	5,01 \pm 0,27	5,98 \pm 0,50	5,15 \pm 0,20	5,91 \pm 0,17
FF	0,31 \pm 0,01	0,30 \pm 0,01	0,30 \pm 0,01	0,30 \pm 0,01
EF Na (%)	0,22 \pm 0,02	2,98 \pm 0,15 *	0,04 \pm 0,01 +	0,61 \pm 0,08*+

* $p < 0,05$ respecto a las condiciones basales; + $p < 0,05$ respecto al mismo período de las ratas controles.
 Abreviaturas: FG = filtrado glomerular. FPR = flujo plasmático renal. FF = fracción de filtración. EF Na = excreción fraccional de sodio.

TABLA II

EFFECTO DE LA EXPANSION DE VOLUMEN EN LA TF/P_{in} PARA VARIOS SEGMENTOS DE LA NEFRONA SUPERFICIAL EN RATAS CONTROLES Y CIRROTICAS

	Ratas controles		Ratas cirróticas	
	Basal	Expansión	Basal	Expansión
FTP	2,84 \pm 0,10	2,10 \pm 0,10	3,26 \pm 0,07 +	2,78 \pm 0,06*+
PTD	7,14 \pm 0,26	4,48 \pm 0,16	8,08 \pm 0,44	7,16 \pm 0,41*+
FTD	12,50 \pm 0,74	8,16 \pm 0,37	19,40 \pm 0,63 +	15,76 \pm 0,61*+

* $p < 0,05$ respecto a las condiciones basales; + $p < 0,05$ respecto al mismo período de las ratas controles.
 Abreviaturas: FTP = final del túbulo proximal. PTD = principio del túbulo distal. FTD = final del túbulo distal.

les, las ratas cirróticas presentaron valores más altos de TF/P_{in} (líquido tubular en relación al plasma) para los túbulos proximal y distal que los controles. La expansión de volumen produjo disminución del TF/P_{in} en todos los

segmentos de la nefrona en ambos grupos de ratas, pero los valores en las ratas cirróticas permanecieron significativamente más altos que los controles en todos los segmentos estudiados.

La figura 1 muestra el flujo neto en cada parte de la nefrona antes y después de la infusión de salino. En condiciones basales, el flujo de líquido de todos los segmentos estudiados es mayor en los controles que en las ratas cirróticas. La infusión de salino induce también mayor aumento en el flujo tubular en los controles que en los cirróticos.

Es de destacar que mientras la expansión de volumen en las ratas controles produjo una disminución de la reabsorción fraccional neta para los túbulos proximal y distal, en las ratas cirróticas esta disminución no fue observada en el túbulo distal.

3. Resultados de las medidas hemodinámicas

En condiciones basales las ratas cirróticas mostraron

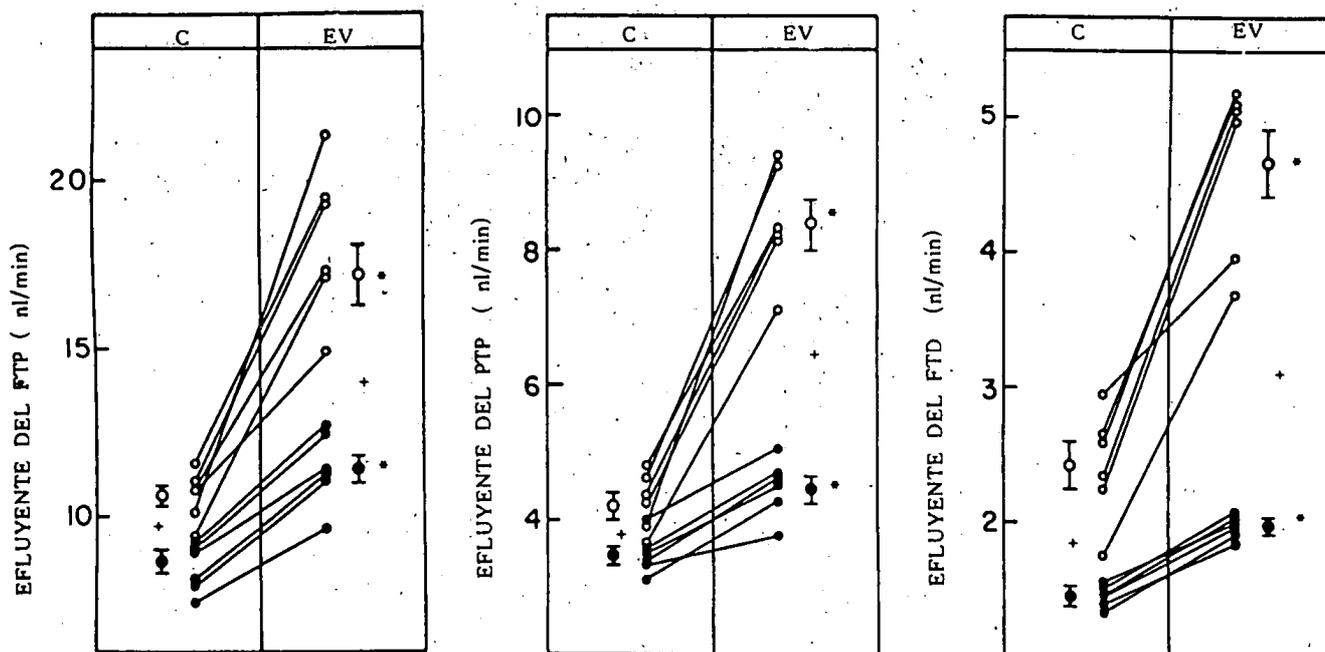


Fig. 1.—Flujo de líquido y resorción fraccional de fluido en cada parte de la nefrona antes y después de una infusión de salino isotónico (3 % peso corporal) (+ = $p < 0,05$ entre cirróticos y controles; * = $p < 0,05$ comparando antes y después de la expansión). ○ controles; ● cirróticas.

un gasto cardiaco (GC) y volumen de eyección (VE) más alto y una presión arterial media (PAM) y resistencias periféricas totales (RPT) más bajas que las ratas controles. La infusión de salino no produjo ningún cambio hemodinámico en las ratas controles, pero determinó una disminución en el GC y VE y un aumento en las RPT y PAM en las ratas cirróticas. Asimismo, la infusión de salino llevó consigo un aumento significativo en la presión portal en las ratas cirróticas pero no en las controles (fig. 2).

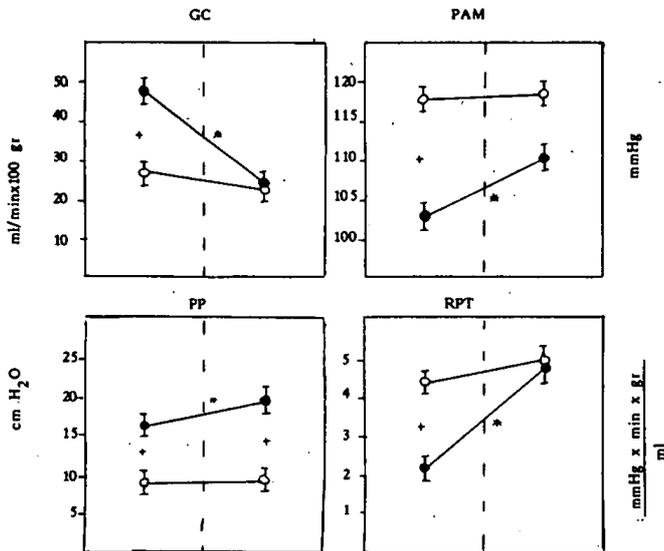


Fig. 2.—Gasto cardiaco (GC), presión arterial media (PAM), presión portal (PP) y resistencias periféricas totales (RPT) antes y después de la infusión de salino isotónico (3 % peso corporal) en ratas cirróticas y controles. (+ = $p < 0,05$ entre cirróticas y controles; * = $p < 0,05$ comparando antes y después de la expansión). ○ controles; ● cirróticas.

El flujo de los órganos no espláncnicos se muestra en la figura 3. En condiciones basales los animales cirróticos tienen un aumento del flujo sanguíneo renal (FSR), testicular (FST) y muscular (FSM) cuando se compara con las controles. La infusión de salino no produjo cambios en las ratas controles, mientras que en las cirróticas hubo una disminución significativa en el FSR que se acompañó de un aumento de las resistencias vasculares renales.

El flujo testicular fue similar mientras que el muscular no disminuyó con la infusión de salino.

La figura 4 muestra el flujo sanguíneo y las resistencias espláncnicas. Las ratas cirróticas tuvieron en condiciones basales un mayor flujo por estos órganos que las ratas controles, aunque la diferencia no fue significativa. Este flujo disminuyó después de la expansión de volumen, disminución que fue acompañada de un aumento de las resistencias vasculares. En cuanto a la hemodinámica hepática, el flujo arterial hepático en condiciones basales era menor en las ratas cirróticas. La infusión de salino produjo en las ratas cirróticas, pero no en las normales, una disminución del flujo arterial hepático, con un aumento muy importante de las resistencias hepáticas. No hubo diferencias en el porcentaje de cortocircuitos portosistémicos entre las ratas controles y cirróticas ($0,54 \pm 0,31$ % vs $2,54 \pm 3,74$ %).

4. Espacio de distribución de albúmina

La tabla III muestra los valores para el hematócrito (Hto.), espacio de albúmina, PPT, PAM y presión portal en ratas controles y cirróticas antes y al finalizar la ex-

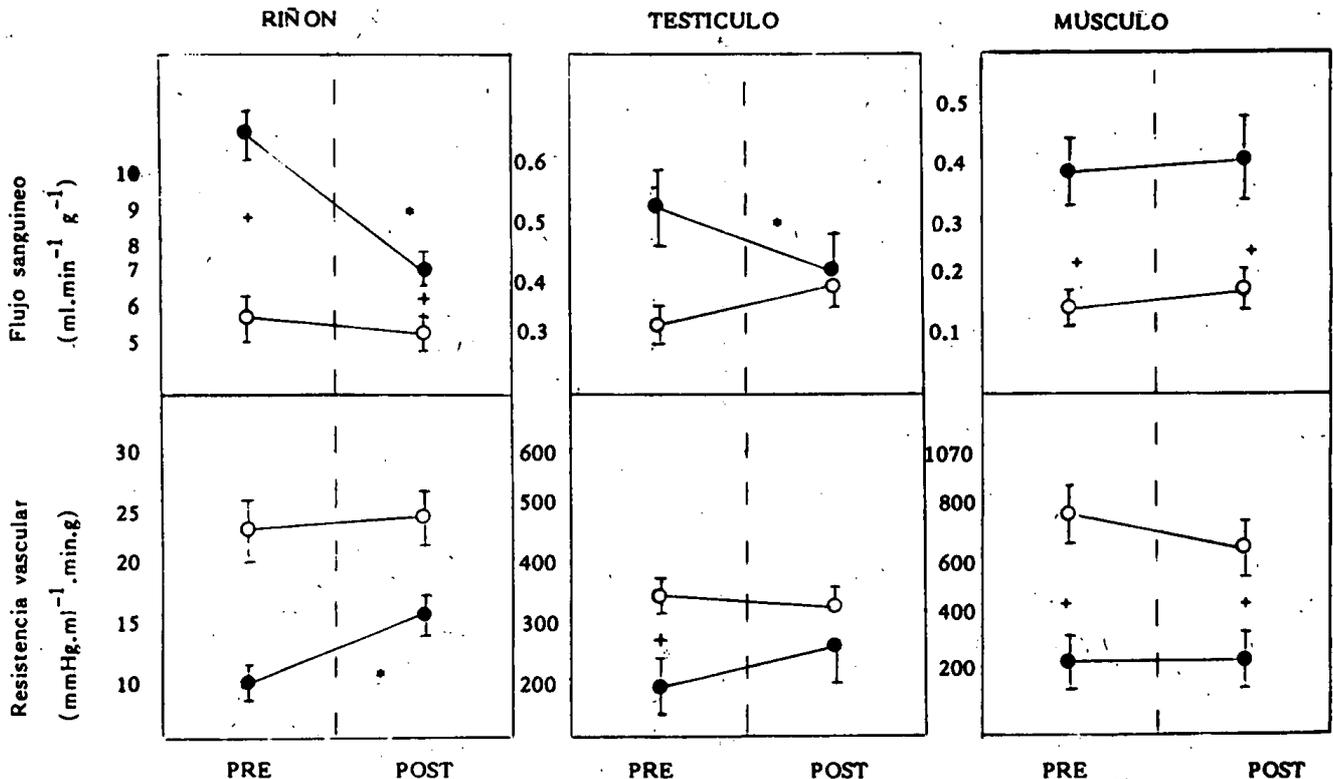


Fig. 3.—Flujos sanguíneos y resistencias vasculares del riñón, testículo y músculo antes y después de la infusión de salino isotónico (3 % del peso corporal) en ratas cirróticas y controles. (+ = $p < 0,05$ entre cirróticas y controles; * = $p < 0,05$ comparando antes y después de la expansión). ○ controles; ● cirróticas.

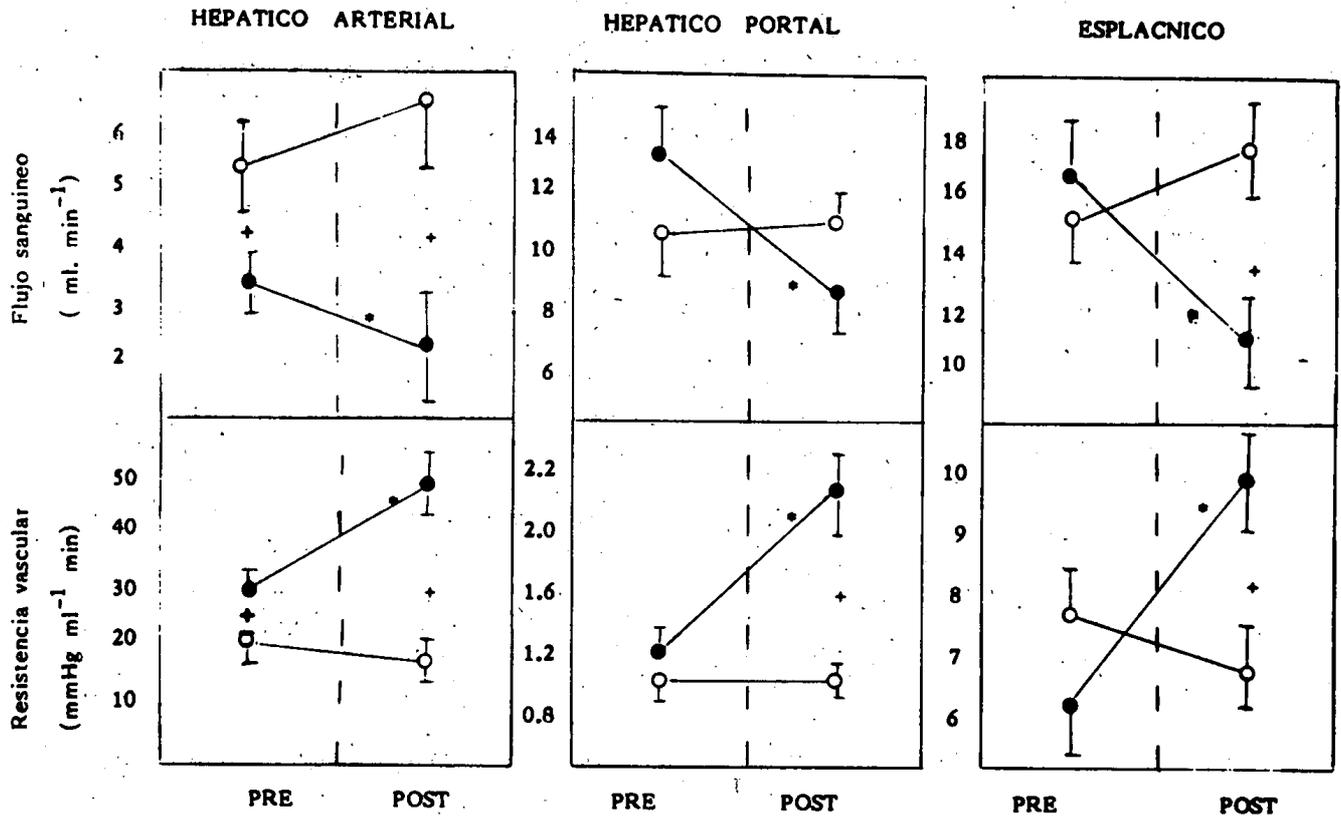


Fig. 4.—Flujos sanguíneos y resistencias vasculares hepático arterial, hepático portal y esplácnico antes y después de la infusión de salino isotónico (3 % del peso corporal) en ratas cirróticas y controles. (+ = $p < 0,05$ entre cirróticas y controles; * = $p < 0,05$ comparando antes y después de la expansión). ○ controles; ● cirróticas.

TABLA III

EFFECTO DE LA INFUSION DE SALINO (IS) EN LAS PROTEINAS PLASMATICAS, HEMATOCRITO, PRESION PORTAL DE RATAS CONTROLES Y CIRROTICAS

	Ratas controles			Ratas cirróticas		
	Basal	IS	30 después	Basal	IS	30 después
Hematócrito (%)	47,3 ± 3,5	40,1 ± 2,8*	41,4 ± 3,0*	47,5 ± 3,5	40,1 ± 4,5	41,5 ± 3,6
% de cambio desde el basal		-14,4 ± 3,0*	-11,5 ± 2,9		-15,2 ± 4,8	-12,3 ± 3,4
Prot. plasm. totales (g/l.)	56,7 ± 2,9	46,4 ± 3,0*	49,4 ± 2,5	58,6 ± 1,1	46,5 ± 4,2*	47,7 ± 3,3
% de cambio desde el basal		18,1 ± 4,7	-12,9 ± 2,2		-20,7 ± 5,9	-18,5 ± 2,7
Espacio de albúmina	13,1 ± 2,8	16,2 ± 3,4*	16,0 ± 3,6*	12,5 ± 1,6	16,4 ± 2,3	16,7 ± 2,4
% de cambio desde el basal		22,8 ± 7,7	22,1 ± 3,5		32,9 ± 8,6 +	34,5 ± 6,1
Presión arterial media (mmHg.)	121,5 ± 5,1	120,5 ± 6,0	120,0 ± 5,5	121,1 ± 2,9	121,5 ± 2,9	121,5 ± 2,9
Presión portal (cm. H ₂ O)	9,6 ± 1,6	9,9 ± 1,6	9,9 ± 1,6	16,1 ± 1,0 +	19,3 ± 1,0* +	19,0 ± 1,1

* $p < 0,05$ respecto a las condiciones basales; $p < 0,05$ respecto al final de la infusión de salino isotónico (IS); + $p < 0,05$ respecto al mismo período de los animales controles.

pansión de volumen y 30 minutos después de la misma. Ambos grupos de ratas presentaron cambios similares en el Hto., pero la disminución de las proteínas totales y el aumento en el espacio de albúmina fue mayor en las ratas cirróticas que en las controles. Después de finalizar la infusión de salino se observó en las PPT de los animales controles una tendencia a volver a valores basales, no ocurriendo así en los animales cirróticos. La infusión de salino produjo un aumento significativo en la presión portal en las ratas cirróticas pero no en los controles, sin presentar en ninguno de los grupos cambios en la PAM.

El índice de acumulación de albúmina en el hígado fue significativamente mayor en las ratas cirróticas que en las controles ($5,29 \pm 1,71$ vs $1,39 \pm 0,35$, $p < 0,05$). En

el pulmón y el bazo los valores fueron también mayores en los cirróticos ($5,50 \pm 1,71$ vs $3,32 \pm 2,1$ y $4,01 \pm 2,74$ vs $1,61 \pm 1,01$, respectivamente), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido a la variabilidad de los resultados.

La concentración de renina plasmática fue significativamente menor en las ratas cirróticas ($91,7 \pm 28,2$ vs $158,6 \pm 40,2$ ng. Al/ml/h., $p < 0,05$).

DISCUSION

En los últimos años se ha acumulado una gran cantidad de información, tanto experimental como clínica,

acerca de la fisiopatología del trastorno renal de la cirrosis hepática. Sin embargo, todavía no es posible un planteamiento ordenado y coherente de los mecanismos que median las alteraciones observadas y sólo se ha conseguido cierto éxito en la esquematización de aspectos parciales del problema. Una premisa fundamental para la comprensión de la discusión es que los animales cirróticos presentan una excreción disminuida de sodio en condiciones basales, en ausencia de alteraciones detectables en el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular. La retención de sodio ocurre desde los estadios iniciales de la enfermedad y antes de que aparezca hipoperfusión renal, lo que ha sido comprobado también en pacientes cirróticos¹⁷. Estos resultados descartan que el compromiso renal sea glomerular y sugieren que la alteración se encuentra a nivel tubular. Las experiencias de micropunción han demostrado que las partes del túbulo responsables de la alteración son fundamentalmente el túbulo proximal y distal¹⁸; probablemente los mecanismos implicados en esta alteración tubular sean multifactoriales. Como mediadores del aumento de reabsorción tubular de sodio han sido sugeridas alteraciones en los sistemas hormonales (renina-angiotensina-aldosterona, prostaglandinas, kalikreína-kininas, dopaminérgico, estrógenos, prolactina, péptido intestinal vasoactivo), hemodinámicos (alteraciones del flujo sanguíneo intrarrenal) y nervioso (aumento de la actividad del sistema nervioso simpático)¹⁸. Otro factor que podría jugar un papel en la reabsorción tubular podría ser la ausencia en el cirrótico de un factor humoral con capacidad de inhibir la ATPasa dependiente de sodio y potasio²⁰.

Un hecho aparentemente sorprendente es que las ratas cirróticas muestren un aumento en la excreción urinaria de aldosterona, mientras que los valores de concentraciones plasmáticas de renina son normales. Estos datos son similares a los publicados por CHAIMOWITZ y cols.²¹ para perros con ligadura del conducto biliar.

Aunque en muchos estudios los enfermos cirróticos presentan altos niveles de renina, cuando aquéllos están bien compensados y no han sido tratados farmacológicamente, la mayor parte de ellos presentan niveles de renina circulante normales o bajos²². La elevada excreción urinaria de aldosterona en presencia de renina plasmática normal sugiere un aclaramiento metabólico disminuido de la hormona debido a la lesión hepática más que una relación directa con el sistema renina-angiotensina. En apoyo de esto WILKINSON y cols.²³ y SARUTA y cols.²⁴ han encontrado que en los pacientes con cirrosis la inhibición del sistema renina-angiotensina no conlleva disminución de la aldosterona. Otro modo de explicar esta disociación entre renina y aldosterona podría ser un aumento de la sensibilidad de la corteza adrenal a la angiotensina II en los animales cirróticos, de una forma similar a lo que ha sido observado²⁵ en humanos en situación de hipovolemia.

Otro grupo de resultados importantes para la comprensión de la fisiopatología de los estados iniciales de la ci-

rrosis experimental es el que proporcionan los estudios hemodinámicos. Estos datos sugieren que las ratas cirróticas antes de tener ascitis presentan un estado circulatorio hiperdinámico, caracterizado por ligera hipotensión, disminución de las resistencias periféricas, aumento del gasto cardiaco sin taquicardia y aumento del flujo sanguíneo a través de los distintos órganos. Sólo el flujo sanguíneo hepático arterial está disminuido. Estos datos coinciden con la mayor parte de los estudios realizados en pacientes cirróticos antes de que se encuentren en franca descompensación hidrosalina²⁶.

Nuestra interpretación de estos datos difiere de la dada por otros autores²⁶ que han responsabilizado de la disminución de las resistencias periféricas y por lo tanto de la génesis del estado hiperdinámico circulatorio fundamentalmente a la presencia de cortocircuitos portosistémicos. Nuestras ratas cirróticas tienen una cantidad mínima de estos cortocircuitos, lo que hace que podamos considerar la vasodilatación periférica como la máxima responsable del estado circulatorio hiperdinámico. En nuestras ratas el gasto cardiaco basal aumentado parece deberse a la disminución de las resistencias periféricas y al aumento del retorno venoso.

El segundo grupo de resultados a destacar es el efecto de la infusión de salino de los animales cirróticos. Los estudios de micropunción muestran diferencias fundamentales entre las ratas cirróticas y las controles. En las ratas normales la expansión del VEC produce una redistribución intrarrenal del filtrado glomerular, como indica el aumento del índice FG por nefrona superficial/FG del riñón íntegro. Esta redistribución no ocurre en las ratas cirróticas y este hecho podría jugar un papel importante en las alteraciones del manejo de Na observadas. La segunda diferencia es la escasa disminución en la resorción proximal y en el túbulo distal como respuesta a la expansión en las ratas cirróticas. Estos hechos en conjunto pueden interpretarse como una incapacidad de adaptación del riñón a la expansión de volumen.

Un dato sorprendente de estos estudios es que en las ratas cirróticas la disminución de la concentración plasmática de proteínas observada tras la expansión de volumen era mayor que la disminución del hematócrito, lo que hacía pensar que las ratas cirróticas podrían tener una alteración en la permeabilidad capilar que favorecería el escape de líquido rico en proteínas al intersticio. Este hecho podría explicar la aparentemente inadecuada respuesta renal por la poca eficacia de la infusión de salino en la expansión de volumen circulante.

También resultan sorprendentes los cambios hemodinámicos observados en los animales con cirrosis experimental después de la infusión de salino isotónico. Recientemente se han descrito unas alteraciones similares: descenso del gasto cardiaco y aumento de las resistencias periféricas en pacientes cirróticos compensados cuando se hace una expansión del volumen extracelular²⁶. La explicación que sugerimos a este hecho es la siguiente: la infusión de salino provoca un au-

mento del volumen plasmático que compensa en parte el infralleno relativo que presentan los cirróticos debido a la vasodilatación periférica. Esto lleva consigo un aumento de la presión arterial. En los cirróticos está descrita una miocardiopatía que se caracteriza por ser capaz de mantener un gasto normal o alto cuando la poscarga es baja, pero cuando se eleva la presión arterial el gasto cardiaco desciende de una forma importante²⁸. Esta cardiopatía, atribuida generalmente al alcohol, podría ser una modificación adaptativa de la función cardiaca a las bajas resistencias periféricas. De hecho el corazón de las ratas cirróticas tiene un peso superior al de las ratas controles (Caramelo, Fernández Muñoz, López Novoa, datos no publicados). En estas circunstancias la elevación de la presión arterial induciría una insuficiencia funcional con disminución del gasto cardiaco.

En conjunto, los datos anteriormente presentados sugieren que los animales cirróticos están vasodilatados y tienen un paso transcápsular de albúmina aumentado, más manifiesto después de la infusión de salino isotónico, y responsable de la menor eficacia de la infusión en la expansión del volumen intravascular.

Esto nos permite formular una hipótesis sobre la fisiopatología de la retención de agua y sal por los animales cirróticos: la evolución de la cirrosis hepática induce una vasodilatación periférica progresiva, con un déficit también progresivo en el llenado vascular, ello conllevaría un aumento de la reabsorción renal de sodio y por tanto un aumento del volumen extracelular, en presencia de una mayor vasopermeabilidad el aumento de VEC induce la mayor salida de líquido y proteínas al intersticio, con la consiguiente formación de edemas y ascitis y una relativa depleción del espacio intravascular, con lo que se cierra el círculo fisiopatológico.

Al aumento de la retención renal de agua y sal por estimulación simpática podría contribuir también la hipertensión portal²⁹. Esta hipótesis, aunque coherente con los resultados obtenidos, deja sin resolver cuál es el mecanismo de la vasodilatación periférica, que parece ser responsable de todas las alteraciones subsiguientes. Una hipótesis sugestiva sería la presencia en la sangre de estos animales de una sustancia cuya acción pueda producir tal fenómeno.

Sin embargo, el mecanismo exacto por el que estas modificaciones ocurren no se conoce y son necesarios posteriores experimentos para su identificación más precisa.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS) número 80/82 y 686/83. A. Blanchart, D. Conesa y J. C. Santos son becarios del FIS. C. Caramelo y D. Fernández-Muñoz son becarios de la Fundación Inigo Alvarez de Toledo. Agradecemos a Isabel Navajos la mecanografía del manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Better OS, Schrier RW. Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver. *Kidney Int* 23:303-311, 1983.

2. Epstein M. Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. *Gastroenterology* 76:622-635, 1979.
3. Naccarato R, Messa P, D Angelo A, Fabris A, Messa M, Chiaramonte M, Gregolin C, Zanon G. Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease. *Gastroenterology* 81:205-210, 1981.
4. Caramelo C, López Novoa JM. Alteraciones hemodinámicas y disfunción renal en la cirrosis hepática. *Nefrología* 3:233-238, 1983.
5. López-Novoa JM, Santos JC, Caramelo C, Fernández Muñoz MD, Blanchart A, Hernando L. Mechanism of the impaired diuretic and natriuretic response to a sustained and moderate saline infusion in rats with experimental cirrhosis of the liver. *Hepatology* 4:419-423, 1984.
6. McLean EK, McLean AEM, Sutton PM. Instant cirrhosis: An improved method for producing cirrhosis of the liver in rats by simultaneous administration of carbon tetrachloride and phenobarbital. *Br J Exp Path* 50:502, 1969.
7. López Novoa JM, Navarro V, Rodicio JL, Hernando L. Cirrosis experimental de instauración rápida. *Cronología de lesiones hepáticas*. *Patología* IX:233-240, 1976.
8. López-Novoa JM, Rengel MA, Rodicio JL, Hernando L. A micropuncture study of salt and water retention in chronic experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 232:F315-F318, 1977.
9. Arendshorst WJ, Gottschalk CW. Glomerular ultrafiltration dynamics in euolemic and plasma volume expanded rats. *Am J Physiol* 239:F171-F186, 1980.
10. López-Novoa JM, Martínez-Maldonado M. Impaired renal response to splachnic infusion of hypertonic saline in conscious rats. *Am J Physiol* 242:F390-F394, 1982.
11. Andreucci VE. *Manual of renal micropuncture*. Nápoles. Idelson, 1978.
12. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193:265-275, 1951.
13. López-Novoa JM, Martín Oar JE, Mata F, Ramos B, Hernando L. Medida del gasto cardiaco y su distribución periférica en ratas utilizando microesferas radiactivas. *Rev Esp Fisiol* 36:271-278, 1980.
14. López-Novoa JM. Intraesplenic infusion a simple method for intraportal infusion in rats. *Experientia* 37:536-537, 1981.
15. Boucher R, Menard J, Genest J. A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidney of rats. *Can J Physiol Pharmacol* 45:881-887, 1967.
16. Vecsei P, Penke B, Soumaah A. Radioimmunoassay of free aldosterone and 18 oxoglucuronide in human urine. *Experientia* 28:730-733, 1972.
17. Cohn HO. The rational management of ascites in *Progress in liver disease*. Vol. 4. Edited by Popper H, Schaffner F. New York. Grune & Stratton, 1972, pp. 269-288.
18. López Novoa JM, Hernando L. Nephron sites of increased water and sodium reabsorption in chronic experimental cirrhosis. *Medicina (Bs.As)* 40:417-422, 1980.
19. Epstein M. Pathogenesis of renal sodium handling in cirrhosis. *Am J Nephrol* 3:297-309, 1983.
20. Epstein M. Natriuretic hormone and the sodium retention of cirrhosis. *Gastroenterology* 81: 395-399, 1981.
21. Chaimowitz C, Alon U, Better OS. Pathogenesis of salt retention in dogs with chronic bile duct ligation. *Clin Sci* 62:65-70, 1982.
22. Epstein M. The renin angiotensin system in liver disease. Edited by M Epstein. New York. Elsevier Biomedical, 1982, pp. 353-373.
23. Wilkinson SP, Bernardi M, Smith IK, Jowett TP, Slater JO, Williams R. Effect of B adrenergic blocking drugs on the renin aldosterone system, sodium excretion and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 73:659-663, 1977.
24. Saruta T, Kondo K, Saito I, Nakamura R. Characterization of the components of the renin angiotensin system in cirrhosis of the liver. In Epstein M, ed. *The kidney in Liver disease*. New York. Elsevier, 1978, 207-223.
25. Hollenberg NK, Chenitz WR, Adams DF, Williams GH. Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular response to angiotensin II in normal man. *J Clin Invest* 54:34-42, 1974.
26. Bosch J, Arroyo V, Rodes J. En. *The kidney in liver disease*. M Epstein, ed. Elsevier Biomedical 423-411. New York, 1983.
27. Gentilini P, Laffi G, Fantini F, Di Donato M, Dabizzi RP, La Villa G, Pinzani M, Buzelli G, Simarlessi C, Pampano A. Systemic hemodynamics and renal function in cirrhotic patients during plasma volume expansion. *Digestion* 27:138-145, 1983.
28. Regan TJ, Levinson GE, Oldewurter HA, Frank MJ, Weiss AB, Moschos CB. Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J Clin Invest* 48:397-407, 1969.
29. Blanchart A, Fernández Muñoz D, Caramelo C, Hernando L, López Novoa JM. Effect of chronic and progressive increase of portal venous pressure on renal handling of water and electrolytes in rats. *Mineral Elect Metab* (en prensa).