

Medida de la presión intersticial en ratas cirróticas por medio de una cápsula subcutánea

E. SANZ, C. CAMELO, A. BLANCHART, J. C. SANTOS, L. M. VILLAMEDIANA, L. HERNANDO y J. M. LOPEZ NOVOA.

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz.

RESUMEN

Se estudiaron las variaciones de la presión intersticial (Pi) y de las proteínas plasmáticas (PP) en ratas cirróticas (Cl₄C/fenobarbital) sin ascitis y en controles en diferentes grados de expansión. El registro de Pi se obtuvo mediante punción de una cápsula subcutánea de polietileno, insertada con un mes de anterioridad. Las PP se valoraron por refractometría y espectro electroforético. La experiencia constó de 4 etapas: 1) basal, 2) expansión del espacio extracelular (3 % peso corporal, solución de Ringer), 3) postexpansión y 4) infusión de 300 mg/2 ml. de se-roalbúmina bovina.

La Pi de las ratas cirróticas respondió en forma diferente a la de los controles durante todo el estudio. En situación basal, los valores fueron positivos en cirróticos y negativos en controles. La expansión de volumen, que aumentó la Pi en los controles, no produjo efectos significativos en los cirróticos. Por último, la infusión de albúmina ocasionó cambios opuestos de la Pi, con marcada negativización en los controles e incremento de la positividad en los cirróticos.

La permeabilidad microvascular para proteínas plasmáticas se encontró aumentada en las ratas cirróticas.

Los resultados expuestos sugieren la existencia de una alteración en la dinámica microvascular e intersticial de las ratas cirróticas, capaz de facilitar la formación de edemas.

Palabras clave: Cirrosis hepática. Presión intersticial. Cápsula subcutánea. Volumen extracelular. Edema. Ascitis.

SUMMARY

MEASUREMENT OF THE INTERSTITIAL PRESSURE IN CIRRHOTIC RATS BY MEANS OF A SUBCUTANEOUS CAPSULE

The variations in interstitial pressure (IP) were studied in non ascitic, cirrhotic (Cl₄C/phenobarbital), and control rats, on different stages of extracellular volumen expansion. The IP registration was obtained by means of a subcutaneous polyethylene capsule, inserted thirty days before. Variations in plasmatic proteins (PP) were also studied by refractometry and electrophoretic methods. The experiment included four steps: 1) Basal, 2) ECV expansion (Ringer, 3 % body weight), 3) post expansion, and 4) bovine serum albumin infusion (300 mg/2 ml).

In the cirrhotic rats, the IP had a significantly different behaviour along the study. In basal situation, cirrhotic rats showed positive values whereas they were negative in controls. The ECV expansion produced an enhancement of the IP in controls, that was not observed in the cirrhotic animals. The albumin infusion produced an opposite change on IP in both groups, with marked negativity in controls and increased positivity in cirrhotics.

The microvascular protein permeability was enhanced in cirrhotics.

These results suggest that microvascular and interstitial dynamics are altered in cirrhotic rats. The observed changes could facilitate edema formation.

Key words: Hepatic cirrhosis. Interstitial pressure. Subcutaneous capsule. Extracellular volume. Edema. Ascites.

Correspondencia: Dr. C. Caramelo.
Laboratorio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

INTRODUCCION

La formación de edema en diversas situaciones patológicas ha sido estudiada desde múltiples abordajes clínicos y experimentales.

Sin embargo, persisten todavía incógnitas considerables acerca de los mecanismos íntimos de la fisiopatología del edema. En el caso particular de la cirrosis hepática aún no se dispone de una interpretación definitiva acerca del origen de la retención hidrosalina y de la heterogénea respuesta a la terapéutica¹⁻³.

Un principio básico parece ser común a todas las situaciones edematosas: existe una perturbación original en una de las variables contempladas en la ecuación de intercambio capilar diseñada por Starling (apéndice) y esta perturbación produce una señal que es interpretada por el riñón y por una serie de sistemas hormonales, en el sentido de la existencia de un déficit de agua y sal, con la consiguiente puesta en marcha de los mecanismos de retención líquida. El trastorno primario parece hallarse en el poder oncótico del plasma, en el caso del síndrome nefrótico (SN) y en la presión intracapilar por estasis en el extremo venoso, en la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)⁴. En la cirrosis hepática (CH) se han desarrollado dos hipótesis principales para explicar la acumulación de líquido. Por una parte, la teoría denominada del infra-llenado (underfilling) sostenía originalmente que la hipertensión portal provocaba una trasudación de líquido en los capilares espláncnicos, creando un «vacío» relativo en el volumen intravascular, con la consiguiente respuesta renal⁵. En este sentido se trataría de un caso particular de aumento de presión capilar de filtración por elevación de la presión hidrostática en el extremo venoso, análogo a lo sugerido para la ICC¹⁻⁴.

La teoría del sobrellenado (overflow)^{1, 2, 6, 7} sostiene que la retención de sal y agua proviene de un mecanismo renal de causa no identificada.

Los estudios hemodinámicos han permitido establecer que los pacientes cirróticos tienden a presentar una disminución de las resistencias periféricas totales con aumento del gasto⁶. Una situación idéntica se ha descrito para las ratas con cirrosis experimental por tetracloruro de carbono/fenobarbital. Estas ratas tienen resistencias periféricas totales (RPT) bajas, gasto cardiaco elevado y eliminación deficiente de una sobrecarga hidrosalina, aunque el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal se hallan preservados⁹⁻¹⁰. Todo ello ocurre ya desde un estadio previo a la aparición de ascitis.

Basándose en este tipo de datos se ha intentado reformular la teoría del infrallenado, sosteniéndose que si bien existe un «vacío» relativo del árbol circulatorio, éste se debe en realidad a una discordancia entre continente y contenido producida por un estado de vasodilatación².

Junto a los cambios hemodinámicos mencionados debe citarse la posible existencia de un trastorno en la dinámica capilar e intersticial con implicaciones en el mecanismo de producción de edemas. Esta alternativa ya ha

sido planteada en estudios de hace más de 20 años¹¹, así como en experiencias recientes¹⁰.

El propósito del presente trabajo fue estudiar en ratas controles y cirróticas las variaciones de la presión intersticial con una expansión del 3 % del peso corporal y con una infusión de albúmina hiperoncótica. La técnica empleada para obtener registros de presión intersticial fue la descrita por GUYTON et al.^{3, 12} basada en la introducción de una cápsula perforada de polietileno en el tejido celular subcutáneo.

MATERIAL Y METODOS

Los estudios se realizaron en 10 ratas controles Wistar macho, de peso entre 250 y 300 g., y 10 ratas de características similares en las que se indujo una cirrosis hepática por el método de Cl₄C/fenobarbital, tal como se ha descrito previamente¹³. En todos los animales se había colocado 4-5 semanas antes de la experiencia una cápsula subcutánea en el dorso del cuello, zona no dependiente de la circulación porta, fuera del radio de giro de la cabeza del animal. Tras la implantación se administró gentamicina IP (2 mg/kg/día) durante 5 días. Las cápsulas empleadas fueron de polietileno, de 1,5 cm. de longitud y 0,4 cm. de diámetro, y con un número de perforaciones entre 100 y 150. Las ratas fueron mantenidas en cajas individuales desde la implantación hasta la realización de los estudios. El protocolo de las experiencias fue el siguiente: tras ayuno desde la noche anterior, las ratas fueron anestesiadas (pentobarbital sódico 40 mg/kg. IP), cánulándose posteriormente la tráquea, la vena y arterias femorales y la vejiga (catéteres PE 50, Vygon, Francia). Una vez terminada la cirugía, se conectó la cánula de la arteria femoral en forma continua a un transductor de presión (Statham) y éste, a su vez, a un registro multicanal (Beckman R 511A), y la cápsula fue pinchada con una aguja de jeringa de insulina, conectándose, a su vez, a un registro (Beckman R511 A) calibrado entre - 10 y + 10 cmH₂O, obteniéndose también un trazado continuo de los valores de presión intracapsular. La validación de las medidas registradas a través de la cápsula se realizó según lo describe GUYTON¹² con inyección y extracción de 250 µl de suero salino, observándose las variaciones del trazado y el retorno progresivo a los valores iniciales. De acuerdo con REED y WIG¹⁴ se consideró que los cambios encontrados en el tejido celular subcutáneo son suficientemente representativos de lo que ocurre en otros territorios.

Una vez alcanzadas cifras estables de ambas presiones se inició un periodo de registro basal de 30 minutos en que se obtuvieron muestras de sangre por triplicado para hematócrito (Hcto), en tubos capilares heparinizados de 75 µl (Capilllets Dade, USA). Tras centrifugación y medida del Hcto (lector de microhematócritos International Equipment Co., Needham, Height, Mass, USA), se extrajo el plasma de las muestras, determinándose la concentración de proteínas plasmáticas mediante un refractómetro (A. Colbert American Optical Instrumental, Division Scientifics, USA); previamente calibrado con soluciones de albúmina de diferente concentración. Asimismo se extrajo una muestra de 200 µl de plasma para EEF (espectro electroforético) que se midió en los periodos 1.º, 2.º, 3.º y 4.º por medio de la técnica de acetato de celulosa empleada de rutina en la Fundación. Los hematíes se reinfundieron tras centrifugación inmediata en una microcentrífuga (Beckman). La diuresis se midió por recogida continua de orina en viales pesados previamente durante todas las etapas del estudio.

En su segundo periodo se infundió solución de Ringer, en volumen equivalente al 3 % del peso corporal, en 30 minutos y mediante bomba (Perfussor IV B, Braun).

El tercer periodo comprendió la media hora siguiente al final de la expansión.

En el cuarto y último período se efectuó una infusión de albúmina bovina (300 mg. en 2 ml. de suero salino en 3 minutos). Terminada la infusión, se esperaron 3 horas, durante las cuales se continuó con los registros.

Durante los períodos segundo y tercero se repitieron las mismas mediciones detalladas para el primero, a intervalos de 15 minutos; en el cuarto período se efectuaron las mismas determinaciones, pero cada 30 minutos. Todas las extracciones de sangre se realizaron por la arteria femoral y las infusiones por la vena femoral. Al finalizar las experiencias se extrajeron las cápsulas, descartándose las ratas que presentaron signos de infección de la cápsula u ocupación total de la luz de la misma por tejido de granulación. Asimismo, se realizó un control de la histología hepática en todos los animales del grupo de CL₄C, clasificándose las lesiones según el método de GERBER Y POPPER.¹⁵ Los animales que no presentaron una CH completa (grado V), no fueron tenidos en cuenta en la elaboración de resultados.

RESULTADOS

a) Proteínas plasmáticas (refractometría) y hematócrito

Los valores de proteínas plasmáticas y hematócrito en los 4 períodos se detallan en la tabla I. Mientras que el descenso del Hcto fue similar en ambos grupos, la disminución en las proteínas plasmáticas fue menor en las ratas cirróticas (p < 0,01).

b) Espectro electroforético

En la tabla 2 se muestran los valores de EEF en los grupos control y cirrótico en las 3 etapas de estudio en que se midieron. En las ratas cirróticas se produce una mayor disminución de varias proteínas con la expansión.

c) Presión intersticial

La figura 1 reproduce un trazado típico de presión intersticial en ambos grupos, junto a la correspondiente presión arterial. En las ratas cirróticas la Pi inicial es positiva y no se eleva significativamente con la expansión con Ringer. En la rata control, que partía de presiones intersticiales negativas, la expansión produce una elevación de la Pi hasta valores cercanos a 0.

La respuesta a la infusión de albúmina es marcadamente diferente en ambos grupos, ya que mientras en los controles la Pi descendió hasta valores negativos de alrededor de -5 cm. H₂O, en las ratas cirróticas el efecto fue inverso, registrándose aumentos de la Pi a valores por encima de cero.

En la tabla 3 se muestran las medidas de Pi en diferentes tiempos de la experiencia.

En la tabla 4 se recogen los valores de volumen urinario. La respuesta diurética de las ratas cirróticas fue significativamente menor durante todos los períodos.

La tabla 5 muestra las cifras de presión arterial (PA) registradas durante la experiencia. Las ratas cirróticas presentaron una PA significativamente más baja en el período basal, tendiendo a igualarse con la expansión.

DISCUSION

Los resultados expuestos demuestran la existencia, en los animales cirróticos, de un trastorno en los mecanismos básicos de relación entre los espacios intravascular e intersticial, como son la presión intersticial y el paso transcapilar de proteínas, a los que se agrega la disminu-

TABLA 1
VARIACIONES EN HEMATOCRITO (HTO) Y PROTEINAS PLASMATICAS (PP)
(% respecto al basal)

	Expansión		Postexpansión		Inf. albúmina	
Controles	HTO	- 12,63 ± 3,18	HTO	- 6,51 ± 3,29	HTO	- 27,59 ± 4,59
	PP	- 14,35 ± 3,09	PP	- 8,90 ± 3,79	PP	- 12,56 ± 3,19
Cirróticas	HTO	- 13,33 ± 2,33	HTO	- 9,34 ± 3,21	HTO	- 28,18 ± 4,91
	PP	- 19,45 ± 2,62 *	PP	- 15,28 ± 2,23 *	PP	- 12,83 ± 3,69
		N = 16		N = 8		N = 8

* p < 0,05 entre cirróticas y controles.

TABLA 2
PORCENTAJE DE CAMBIO DE PROTEINAS PLASMATICAS MEDIDO POR ESPECTRO ELECTROFORETICO
(% respecto al basal)

	Controles		Cirróticas	
	Postexpansión	Inf. albúmina	Postexpansión	Inf. albúmina
Albúmina	- 5,64 ± 2,05 *	- 22,48 ± 0,50 *	- 14,47 ± 1,41	- 31,60 ± 0,41
α ₁	+ 3,34 ± 7,64 *	- 23,71 ± 3,49	- 19,43 ± 5,54	- 24,36 ± 7,08
α ₂	- 14,40 ± 3,22 *	- 35,80 ± 4,54	- 26,87 ± 2,48	- 43,25 ± 6,17
β	- 3,63 ± 6,13 *	- 33,53 ± 2,80	- 17,92 ± 2,53	- 32,83 ± 2,86
γ	- 14,17 ± 1,54	- 27,47 ± 3,42	- 11,99 ± 3,65	- 29,23 ± 3,85

* p < 0,05 entre controles y cirróticas.

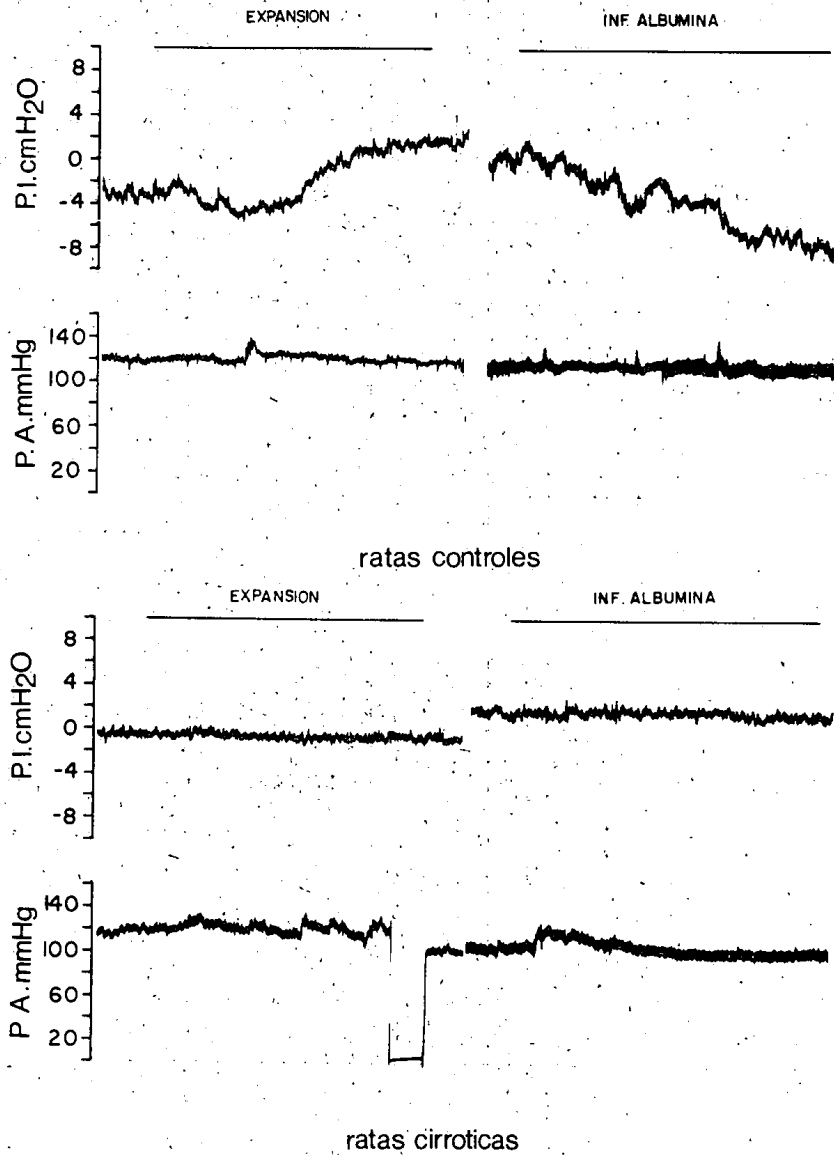


Fig. 1.—Trazado típico de presión arterial e intersticial en ratas controles y cirróticas.

TABLA 3

VALORES DE PRESION INTERSTICIAL (cm. H₂O)

	Basal	Postexpansión	Albúmina (3 hs.)
Controles	-2,63 ± 0,61°	-0,71 ± 0,73 *	-5,06 ± 0,97 *
Cirróticas	1,05 ± 0,78°	1,195 ± 0,83°	2,18 ± 0,59 *

* p < 0,01 respecto al basal.
° p < 0,01 entre controles y cirróticas.

TABLA 4

VOLUMEN URINARIO (ML.) \bar{X} ± ERROR ESTANDAR

	Basal	Expansión	Inf. albúmina
Controles	0,11 ± 0,02	0,83 ± 0,12 *	2,42 ± 0,35 *
Cirróticas	0,11 ± 0,02	0,42 ± 0,11	0,85 ± 0,36

* p < 0,05 entre controles y cirróticas.

ción en las resistencias periféricas referida en trabajos anteriores⁹.

La interpretación de estos datos requiere verlos a la

TABLA 5

PRESION ARTERIAL (\bar{X} ± SD) MMHG

	Basal	Expansión	Postexpansión	Inf. albúmina
Controles	108 ± 13	108 ± 13	104 ± 11	104 ± 11
Cirróticas	97 ± 13 *	104 ± 19	84 ± 15 *	103 ± 17

* p < 0,05 entre controles y cirróticas.

luz de los conceptos establecidos por GUYTON et al.^{4, 12}, acerca de la dinámica capilar. Las ratas controles presentan un comportamiento idéntico al referido por GUYTON^{3, 12}; partiendo de una presión intersticial inicialmente negativa, ésta se eleva con la expansión del VEC, para hacerse de nuevo negativa al administrar una solución de albúmina. Analizando por separado cada período, la existencia de una presión negativa en el intersticio es el resultado esperable de la suma algebraica de los factores contemplados en la ecuación de Starling (apéndice). Un registro de presión negativa se obtiene en los tejidos que poseen endotelio continuo, como la piel y el

músculo, siendo en cambio positivo en aquellos con espacios interendoteliales amplios (capilares fenestrados), como riñón, hígado, intestino o cerebro¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, en estos últimos territorios la aparente positividad de la Pi no siempre es tal si se la considera en relación a las presiones del órgano en su conjunto¹⁷.

Las fuerzas que contribuyen a generar una presión negativa intersticial son: a) una presión capilar efectiva baja, b) drenaje linfático, c) una baja permeabilidad capilar disminuida, d) un bajo coeficiente de filtración capilar (cerca de 1), e) fuerzas dependientes de repulsión electrostática, retracción mecánica y equilibrio Donnan¹⁷.

En las condiciones de presión negativa, el intersticio se mantiene en un estado de baja hidratación, sin formación de líquido libre¹⁹ y con una relación entre las estructuras que lo forman (mucopolisacáridos, mucoproteínas, colágeno, agua y solutos) que determina una baja distensibilidad³. La marcada elevación de la Pi que se observa en el grupo de ratas controles al infundir la solución de Ringer es coincidente con lo descrito clásicamente^{3,12} y puede encuadrarse dentro de los mecanismos que facilitan la salida de líquido desde el intersticio hacia el espacio intravascular y que algunos autores llaman «*mecanismos de seguridad contra el edema*»³. La respuesta ante la infusión de albúmina en las ratas normales fue similar a la observada por GUYTON¹² al administrar dextranos y por TRIPPODO con albúmina hiperoncótica²⁰. Este comportamiento debe relacionarse con la baja permeabilidad endotelial para la albúmina en estos animales, que se confirma en el estudio de las proteínas. En este caso, la albúmina actúa como un eficaz agente osmótico y al deshidratar al intersticio incrementa la negatividad de la Pi, que es dependiente del contenido líquido o más exactamente de la «*actividad del agua*» en el tejido intersticial¹⁸. La respuesta diurética fue paralela a los cambios en la presión intersticial.

De este modo puede hablarse de una secuencia de expansión —adaptación de fuerzas microvasculares e intersticiales tendente a retornar el líquido al espacio intravascular— eliminación de la sobrecarga intravascular por vía urinaria.

En los animales cirróticos se detectan una serie de diferencias de respuesta de la presión intersticial que alteran significativamente esta secuencia.

En primer término, la presencia de una presión intersticial basal no negativa (próxima a 0) sugiere que, a pesar de no existir edema clínicamente aparente, los mecanismos de drenaje de líquido intersticial se encuentran alterados. Esta observación adquiere mayor trascendencia si se recuerda que en los trabajos clásicos de LIEBERMAN⁶ y LEVY⁷, que dieron fundamento a la teoría del sobrelleno, no se detectaron cambios sistémicos que pudieran estar implicados en la retención hidrosalina renal. En nuestras ratas se comprueba que un cambio tal existe y que además está presente en un territorio no drenado por la porta. En otras palabras, que se trata

de un hecho mediado por un mecanismo sistémico¹.

En segundo lugar la expansión no eleva la Pi, a diferencia de lo que ocurría en animales controles. GUYTON et al. han referido hallazgos similares³, demostrando que, dentro del rango de presiones positivas, el intersticio es capaz de acomodar volúmenes crecientes con mínimas variaciones en la presión. Este mecanismo hace que un intersticio de tales características sea menos eficaz para eliminar hacia la circulación su exceso de contenido líquido, por carecer de la fuerza impelente de una presión intersticial en aumento.

Como causas posibles para justificar estos hallazgos deben tenerse en cuenta las RPT disminuidas, que producen un aumento de la presión hidrostática microvascular¹⁴ y un trastorno de la permeabilidad capilar para las proteínas. Esta última depende del tamaño de las hendiduras interendoteliales que constituyen los poros y en menor medida de un aumento de la superficie capilar perfundida²¹. Una elevación en la presión venosa parece improbable, por hallarse la cápsula en un territorio no dependiente de la porta.

Si bien no puede descartarse una disminución en el drenaje linfático, tampoco se dispone de argumentos para sostenerlo. NODDELAND et al. han medido presiones intersticiales positivas en pacientes con síndrome nefrótico, obteniendo la mayor positividad en las zonas con más edema²².

Completando los cambios posibles en el equilibrio de Starling del capilar cirrótico, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una mayor presión de perfusión, secundaria a la vasodilatación arteriolar, tal como lo señala GRANGER¹⁴. Este incremento de presión podría tener importancia aumentando el transporte convectivo para líquido y proteínas hacia el intersticio.

Los resultados del presente trabajo parecen confirmar la presencia de un incremento de vasopermeabilidad, como ya se había sugerido previamente¹⁰. En 1961, DYKES¹¹ refirió que la cantidad de albúmina necesaria para elevar a cifras normales la albuminemia en pacientes cirróticos descompensados era llamativamente mayor que la de los cálculos previos del déficit proteico permitían suponer. Por añadidura, al aparente «*secuestro*» de la albúmina, en un espacio de lento intercambio, se unía un incremento en la salida de la circulación de algunas inmunoglobulinas, que puede ser interpretada a *posteriori* como otro indicio de la existencia de vasopermeabilidad.

PARVING²³ ha referido la existencia de una vasopermeabilidad semejante en pacientes cirróticos. Si bien sus hallazgos fueron en áreas que drenan por la porta, dejó pendiente la pregunta acerca de si se trataba de un fenómeno más generalizado, tal como parece suceder en las ratas cirróticas, en las que el comportamiento del endotelio continuo de los capilares subcutáneos tiende a parecerse al descrito para los endotelios fenestrados¹⁸.

Los cambios en las proteínas plasmáticas no son atribuibles en el presente caso a un secuestro periférico de

hematíes y plasma, tal como el descrito por ACKERMAN²⁴. La expansión produce en las ratas cirróticas unas variaciones en el hematocrito y proteínas diferentes a las encontradas por ACKERMAN.

El papel que puede jugar un incremento en el paso transmicrovascular de albúmina en las variaciones de presión halladas en el intersticio, es difícil de determinar con los medios utilizados en este estudio. Por una parte, la vasopermeabilidad tendería a reducir el gradiente de presión oncótica entre plasma e intersticio y a disminuir el coeficiente de reflexión para la albúmina. Ambos hechos pueden contribuir a una pérdida de eficacia en el mecanismo de «bombeo» de líquido desde el intersticio al espacio intravascular, que se basa primordialmente en las propiedades oncóticas del plasma. Por otro lado, las presiones intersticiales dependen en modo considerable de la distribución de cargas de los mucopolisacáridos que forman la matriz¹⁷. En las condiciones de pH y fuerza iónica del organismo, la mayor parte de estas cargas se hallan neutralizadas. Puede asumirse que la entrada rápida al espacio extravascular de una cantidad considerable de proteínas procedentes del plasma y fuertemente cargadas, produce una verdadera interposición aniónica, susceptible de modificar la distensibilidad del material estructural del intersticio y por ende el sustrato anatómico que mantiene la presión negativa.

Los cambios que se describen a nivel intersticial se acompañaron de modificaciones en la respuesta diurética que pueden considerarse estrechamente relacionadas. El dato más llamativo en este sentido es la deficiente diuresis que se obtiene al expandir con albúmina a las ratas cirróticas.

El fracaso en producir una presión negativa del intersticio en estos animales y, por tanto, para crear las condiciones para vaciar de líquido este espacio, es paralelo a la incapacidad para alcanzar una expansión eficaz del espacio intravascular. Estos resultados pueden ponerse en relación con la falta de respuesta diurética observada frecuentemente en cirróticos.

En resumen, el presente trabajo permite observar algunos aspectos de la respuesta a la expansión en la cirrosis, desde el punto de vista de un trastorno capilar generalizado. Este es probablemente consecuencia de la particular situación circulatoria a la que se llega por los efectos de la distorsión estructural que el hígado cirrótico produce en la circulación porta. El estudio del mecanismo por el que puede ocurrir una situación semejante, y la posible mediación de factores hemodinámicos y/o humorales, así como la evaluación más completa del intercambio entre los diferentes compartimentos, son elementos que pueden aclarar cuál es la importancia relativa de los factores que intervienen en la generación del síndrome edematoso de la cirrosis y probablemente de otras patologías con retención hidroelectrolítica.

Apéndice

Ecuación de Starling del equilibrio capilar¹⁷.

$$F = K_f [(P_c - P_i) - \theta (\pi_c - \pi_i)]$$

F: fuerza neta de flujo transcápilar. Kf: coeficiente de filtración capilar, que se compone de K (coeficiente de permeabilidad hidráulica) y S (superficie de filtración). P_c: presión hidrostática capilar. P_i: Presión hidrostática intersticial. π_c: presión oncótica (presión coloidosmótica debida a proteínas) intracapilar. π_i: presión oncótica intersticial. θ: coeficiente de reflexión capilar, que se obtiene a partir del cociente LPD/LP, donde LPD es la conductancia osmótica y LP la conductancia hidráulica²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein M. Deranged sodium homeostasis in cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1979;76:622-635.
2. Better OS, Schrier RW. Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver. *Kidney Int* 1983;23:303-311.
3. Guyton AC. Capillary dynamics and exchange of fluid between the blood and interstitial fluid. En *Textbook of medical physiology*. Ed AC Guyton. WB. Saunders. Philadelphia 1981:358-369.
4. Guyton AC. Nuevos conceptos de la formación de edema y ascitis. *Nefrología*, V.
5. Papper S. The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver. *Medicine* (Baltimore) 1958;37:299-316.
6. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation. *Am N Y Acad Sci* 1970;170:202-212.
7. Levy M, Allotey JBK. Temporal relationship between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1978;92:560-569.
8. Schlant RC. Cardiovascular effects of hepatic cirrhosis. En *The heart, Update III*; Ed. por JW. Hurst y F. Logue. New York, McGraw Hill, 4.ª ed., 1981.
9. Fernández Muñoz D, Caramelo C, Blanchart A, Santos JC, López Novoa JM. Systemic and splanchnic haemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites. *Am J Physiol* 1985; 249 (Gastrointest. Liver, Physiol. 12) G 316-G 320.
10. López Novoa JM, Santos JC, Caramelo C, Fernández Muñoz D, Blanchart A, Hernando L. Mechanisms of impaired diuretic and natriuretic response to a sustained and moderate saline infusion in rats with experimental cirrhosis of the liver. *Hepatology* 1984;4:419-423.
11. Dykes PW. A study of the effects of albumin infusions in patients with cirrhosis of the liver. *Quart J Med New Series* 1961;30:297-327.
12. Guyton AC. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 1963;12:399-414.
13. López Novoa JM, Navarro V, Rodicio Díaz JL, Hernando L. Cirrosis experimental de instauración rápida. Cronología de aparición de las lesiones hepáticas. *Patología IX*:1976:233-240.
14. Reed RK, Wiig M. Compliance of the interstitial space in rats. *Acta Physiol Scand* 1984;121:57-63.
15. Gerber MA, Popper H. Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis. *Human Pathol* 1972;3:199-207.
16. Parker JC, Pery MA, Taylor AE. Permeability of the microvascular barrier. En *Edema*, Ed. N. C. Staub y A. E. Taylor Raven Press New York 1984:143-187.
17. Brace RA. Progress toward resolving the controversy of positive vs negative interstitial fluid pressure. *Circ Res* 1981;49:281-297.
18. Granger HJ, Calne GA, Barnes GE, Lewis RE. Dynamics and control of transmicrovascular fluid exchange. En *Edema*, Ed. N. C. Staub y A. E. Taylor. Raven Press New York, 1984.
19. Guyton AC, Scheel K, Murphree D. Interstitial fluid pressure III. Its effect on resistance to tissue fluid movility. *Circ Res* 1966;19:412-419.
20. Trippodo NC. Interstitial fluid dynamics in conscious renal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1982; 242 (Heart Circ Physiol 11) H 376-H 380.
21. Garlick DO, Renkin EM. Transport of large molecules from plasma to interstitial fluid and lymph in dogs. *Am J Physiol* 1970;219:1595-1605.
22. Noddeland M, Riisnes SM, Fadnes HO. Interstitial fluid colloid osmotic and hydrostatic pressures in subcutaneous tissue of patients with nephrotic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;42:139-146.
23. Parving HH, Ranek L, Lassen NA. Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 1977;37:643-648.
24. Ackerman V. Apparent escape rate of RIHSA and ⁵¹Cr labeled erythrocytes from the blood of volumen expanded rats. *Am J Physiol* 1978;234:F 386-F 392.
25. Kedem O, Katchalsky A. Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non electrolytes. *Biochim Biophys Acta* 1958; 27:229-246.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISSS 1151/85) y de la Comisión Asesora para la Investigación Científica y Técnica (CAYCIT 594/84). C. Caramelo es becario de la Fundación Jiménez Díaz y A. Blanchart y J. C. Santos del FISSS. Agradecemos al doctor J. Cortés, del Servicio de Anatomía Patológica, su labor con el material histológico y al doctor J. Nuño las determinaciones de espectro electroforético.